

CINTHIA PASSOS ASSUMPÇÃO PEDROSO

Aspectos clínicos e terapêuticos da candidíase sistêmica em UTI neonatal: estudo de 60 casos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientadora:
Prof^a.Dr^a.Vera Lúcia Jornada Krebs

SÃO PAULO
2005

“Não interessa, repito, o que os outros possam pensar, dizer ou fazer. Nós precisamos buscar nossos limites máximos, não apenas boiar à deriva, ao sabor da correnteza, ou de má vontade apanhar uma onda e deixar-nos levar à praia. Não. Devemos voar.”

Charles R. Swindoll.

O mundo está nas mãos daqueles que têm coragem de sonhar e correr o risco de viver seus sonhos. Cada um com seu talento.

Paulo Coelho

Mestre não é quem sempre ensina, mas quem de repente aprende.

Guimarães Rosa

Dedicatória

*Aos meus pais Violeta e Jacintho , meus irmãos Claudia, Jacintho Júnior, Mário,
Márcio e Rafaela
Ao meu esposo Jocimar Carlos.
Meus filhos Lucas e Guilherme*

*In memoriam: Meus avós Mário e Francisco
Minhas avós Íris e Raimunda
Minha avó do coração Maria Alice*

*A minha singela homenagem pelos ensinamentos, convívio,
momentos compartilhados e a certeza que mesmo distantes
estamos unidos pelas lembranças, amor e cumplicidade em tudo
em nossas vidas.*

*Se eu puder aliviar a aflição de uma vida,
Ou aplacar uma dor,
Ou ajudar um frágil passarinho
A retornar ao seu ninho,
Não terei vivido em vão.*

Emily Dickinson

Agradecimentos

*À Deus ,por sempre ter me protegido ,
Aos meus pais, pelo incentivo e motivação ,
À minha orientadora Profa. Dra . Vera Lúcia Jornada Krebs pela orientação , confiança,
Ao meu esposo pelo apoio e companheirismo em todas as etapas desde trabalho,
Aos meus mestres Profa . Dra Edna Maria de Albuquerque Diniz , Profa.. Maria Esther Jurferst
Cecon e Dr. Ulisses Dória Filho, pelos ensinamentos , incentivos e sugestões ;
Aos funcionários da pós graduação do Instituto da Criança HC-FMUSP : Denise, Rosimeire,
Solange, Marlene, Dóris.
Aos amigos Maria de Lourdes, Nivaldo e Milene pela colaboração, incentivo e presteza ,
À Marisa Kasue Umetsu Yoshikawa pelo seu constante auxílio, incentivo em todas as horas e
colaboração com a referência bibliográfica ,
Aos funcionários do Same e do arquivo pela ajuda com levantamento de prontuários,
Aos Professores de todas as disciplinas que cursei ,
Aos meus amigos : Adriana , Alessandra, Ana Cristina , Ana Cristina Cruz , Ana Tereza , Carla,
Carlos, Cecília , Cristina Erico , Daniela , Elda , Eliene, Eloy , Fernanda, Francymare,
Humberto, Janeide e Janete, Kátia , Marizilda, Marcos, Renata , Tarcila e a todos que
compartilharam momentos quer seja de incentivo ou até mesmo na elaboração deste trabalho.
Aos meus pequenos pacientes e seus familiares .*

*Anseio por executar uma tarefa grande e nobre, mas é meu dever principal executar
tarefas humildes como se fossem grandes e nobres. O mundo é movido não só pelos
vigorosos empurrões dos seus heróis, mas também pelo conjunto de pequenos
empurrões de cada trabalhador honesto.*

Helen Keller

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

<u>INTRODUÇÃO</u>	1
<u>OBJETIVOS</u>	9
<u>OBJETIVO GERAL</u>	10
<u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	10
<u>CASUÍSTICA E MÉTODOS</u>	11
<u>CASUÍSTICA</u>	12
<u>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO</u>	13
<u>MÉTODOS</u>	14
<u>ANÁLISE ESTATÍSTICA</u>	15
<u>RESULTADOS</u>	16
<u>TABELAS</u>	18
<u>DISCUSSÃO</u>	32
<u>CONCLUSÕES</u>	57
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	60

Lista de Abreviaturas

C - *Candida*

d-dias

F-teste exato de Fisher

RN-Recém-nascido

RNPT- Recém-nascido Pré-termo

RNT- Recém-nascido termo

Sem-semanas

sp-Espécie

spp-Espécies

UTI-unidade de terapia intensiva

Símbolos

> - maior que

< - menor que

≥ -maior ou igual

≤ -menor ou igual

% -por cento

® -Marca registrada

Unidades de medida

g-gramas

g/dl- gramas por decilitro

mm³-milímetros cúbicos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estatística descritiva das variáveis quantitativas idade e peso....	19
Tabela 2 - Distribuição amostral segundo o peso do nascimento.....	19
Tabela 3 - Distribuição amostral segundo o sexo.....	19
Tabela 4 - Diagnóstico à internação.....	20
Tabela 5 - Distribuição amostral segundo fatores de risco.....	20
Tabela 6 - Distribuição amostral segundo os sinais e sintomas.....	21
Tabela 7 - Local de isolamento de <i>Candida spp</i> em culturas.....	21
Tabela 8 - Espécies de <i>Candida</i> identificadas nas culturas.....	22
Tabela 9 - Estatística descritiva da duração do uso de antibióticos.....	24
Tabela 10 - Complicações da candidíase sistêmica.....	24
Tabela 11- Distribuição amostral segundo o tratamento.....	25
Tabela 12 - Resultado do hemograma.....	26
Tabela 13 - Associação entre plaquetopenia e óbito.....	26
Tabela 14 - Evolução clínica.....	26
Tabela 15 - Comparação entre óbito e espécie de <i>Candida</i>	27
Tabela 16 - Comparação entre óbito e peso ao nascimento < 1500g.....	27
Tabela 17- Comparação entre óbito e peso ao nascimento < 2500g.....	28
Tabela 18 - Comparação entre fatores de risco e evolução clínica.....	28
Tabela 19 - Comparação entre sexo e evolução clínica.....	29
Tabela 20 - Comparação entre óbito e tratamento.....	29
Tabela 21 - Comparação entre óbito e tipo de preparado lipídico.....	29

Tabela 22 - Comparação entre óbito e complicações.....	30
Tabela 23 - Comparação entre espécie de <i>Candida</i> e complicações.....	30
Tabela 24 - Distribuição da frequência de candidíase sistêmica.....	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico1: Distribuição de frequência segundo a espécie de *Candida*.....22

Gráfico 2: *Distribuição da frequência do uso de antibióticos*.....23

Gráfico 3: Distribuição de frequência segundo complicações.....25

Gráfico 4: Distribuição das espécies de *Candida*.....31

RESUMO

Pedroso, C.P.A. **Aspectos clínicos e terapêuticos da Candidíase sistêmica em UTI neonatal: estudo de 60 casos.** São Paulo, 2005. 86p.

Dissertação (mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO: A candidíase sistêmica neonatal tem sido diagnosticada com freqüência crescente, devido ao aumento do número de recém-nascidos de muito baixo peso e utilização de recursos tecnológicos cada vez mais sofisticados no seu tratamento. **OBJETIVOS:** Geral; descrever os aspectos clínicos, etiológicos e terapêuticos da candidíase sistêmica em recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva neonatal. Específicos; descrever os sinais e sintomas e as complicações apresentadas em recém-nascidos portadores de candidíase sistêmica e as espécies de *Candida*; comparar a evolução clínica dos recém-nascidos considerando-se o tipo de preparado de anfotericina B utilizado no tratamento (convencional ou formulação lipídica). **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Estudo observacional, em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1994 a 2003. Foi preenchido protocolo com os antecedentes perinatais, dados clínicos e exames laboratoriais e analisadas as variáveis

categóricas e qualitativas. **RESULTADOS:** A freqüência anual de candidíase sistêmica no período do estudo foi, respectivamente: 1%(1994); 0,8%(1995);1,1%(1996);2,2%(1997);1,4%(1998);2,4%(1999);1%(2000);1,7% (2001);5,1%(2002);2,1%(2003). Houve predomínio de recém-nascidos pré-termo, do sexo masculino. O baixo peso ao nascimento ocorreu em 63,3% dos recém-nascidos, sendo 50% com peso < 1500g, e, destes 23,3% com peso < 1000g. Fatores de risco: uso prévio de antibióticos (96,6%), catéter venoso central (95%), intubação traqueal (91,7%), nutrição parenteral (90%), prematuridade (65%). Sinais e sintomas: alterações respiratórias, anormalidades da temperatura, letargia, hepatomegalia e esplenomegalia. Espécies de *Candida*: *C. albicans* (83,3%), *C. tropicalis* (6,7%), *C.parapsilosis* (5%) e *C.glabrata* (1,7%). Complicações: infecção do trato urinário (66,7%), pneumonia (56,7%), meningite (13,3%), endocardite (13,3%), trombose venosa profunda (10%), endoftalmite (6,7%), abscesso renal (1,7%). O tratamento foi realizado com formulação lipídica de Anfotericina B(70%), Anfotericina convencional (25%) e associação de antifúngicos (5%). A mortalidade foi de 33,3% estando associada à pneumonia ($p < 0,043$) e plaquetopenia ($p < 0,0142$). **CONCLUSÃO:** A freqüência global de candidíase foi de 1,8%, sendo superior às taxas observadas recentemente por outros autores. Os sinais e sintomas mais freqüentes foram alterações respiratórias. A *Candida albicans* foi identificada na maioria dos casos, seguida de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*, concordando com estudos da literatura. A freqüência de complicações foi levada, com mortalidade de 33,3%, a qual foi

significativamente associada à presença de pneumonia e plaquetopenia. A sobrevida foi significativamente maior no grupo de crianças tratadas com formulação lipídica de Anfotericina B. Os resultados obtidos evidenciam a importância da investigação sistemática de complicações multissistêmicas em todos os RN com hemocultura ou cultura de material estéril positiva para *Candida sp.*

SUMMARY

Pedroso, C.P.A. **Clinical and therapeutics aspects of systemic candidiasis in neonatal NICU: study of 60 cases.** São Paulo, 2005.86p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

INTRODUCTION: Neonatal systemic candidiasis has been diagnosed with increasingly frequency, due to the increased number of very-low birthweight newborns and the use of more sophisticated technological resources in their treatment. **OBJECTIVES:** General: to describe the clinical, etiological and therapeutic aspects of systemic candidiasis in newborns admitted at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Specific: to describe the signs and symptoms and the complications presented by newborns with systemic candidiasis and the *Candida* species; to compare the clinical evolution of the newborns considering the type of Amphotericin B preparation used in the treatment (conventional or lipid formulation). **PATIENTS AND METHODS:** Observational study, carried out in 60 newborns with systemic candidiasis admitted at the NICU of Instituto da Criança of Hospital das Clinicas of the University of São Paulo School of Medicine, from 1994 to 2003. A protocol that included perinatal antecedents, clinical data and laboratory assessment was filled out, and the category and qualitative variables were analyzed.

RESULTS: The annual frequencies of systemic candidiasis during the study period were, respectively: 1% (1994); 0.8% (1995); 1.1% (1996); 2.2% (1997); 1.4% (1998); 2.4% (1999); 1.0% (2000); 1.7%(2001); 5.1% (2002) and 2.1%(2003). There was a predominance of male preterm newborns. Low birthweight occurred in 63.3% of the newborns, with 50% of them weighing < 1,500g and among those, 23.3% weighed < 1,000g. Risk factors: previous antibiotic treatment (96.6%), central venous catheter (95%), tracheal intubation (91.7%), parenteral nutrition (90%), and prematurity (65%). Signs and symptoms: respiratory alterations, temperature abnormalities, lethargy, hepatomegaly and splenomegaly. *Candida* species: *C. albicans* (83.3%), *C. tropicalis* (6.7%), *C. parapsilosis* (5%) and *C. glabrata* (1.7%). Complications: urinary tract infection (66.7%), pneumonia (56.7%), meningitis (13.3%), endocarditis (13.3%), deep venous thrombosis (10%), endoftalmitis (6.7%), renal abscess (1.7%). Treatment was carried out with a lipid formulation of Amphotericin B (70%), conventional Amphotericin (25%) and an association of antifungal drugs (5%). Mortality was 33.3%, being associated to pneumonia ($p < 0.043$) and thrombocytopenia ($p < 0.0142$). **CONCLUSION:** The global frequency of candidiasis was 1.8%, being higher than those observed recently by other authors. The most frequently observed signs and symptoms were respiratory alterations. *Candida albicans* was identified in most cases, followed by *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. glabrata*, which is agreement with literature data. The complication rate was elevated, 33.3%, and it was significantly associated to the presence of pneumonia and thrombocytopenia. The survival rate was significantly higher in the group of

children treated with a lipid formulation of Amphotericin B. The results obtained show the importance of the systematic investigation of multisystemic complications in all newborns with a blood or sterile material culture positive for *Candida sp.*

Introdução

A candidíase sistêmica tem sido diagnosticada com frequência crescente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) neonatais, devido ao aumento do número de recém-nascidos de muito baixo peso e utilização de recursos tecnológicos cada vez mais sofisticados no tratamento dessas crianças. Yamamura *et al.* (1999) em 14 centros do Canadá, no período de 1992 a 1994 descreveram 415 casos de candidemia, sendo 48 (11,6%) em crianças, das quais 3,8% eram recém-nascidos pré-termo. Karlowicz *et al.* 2000a, em 536 recém nascidos com sepse, diagnosticaram *Candida sp* em 18% dos neonatos. Sax *et al.* (2001) em 1928 pacientes hospitalizados, incluindo adultos, crianças maiores e neonatos, relataram 142 casos de sepse, sendo os principais agentes etiológicos a *Escherichia coli* (19%), o *Staphylococcus aureus* (12%) e a *Candida albicans* (5,5%). Lyytikäinen *et al.* (2002) em estudo de 1 ano com adultos, crianças e neonatos detectaram 1621 casos de infecção, sendo 65% causadas por bactérias gram-positivas, 31% por gram-negativas e 4% por fungos. Hajjeh *et al.* (2004) relataram aumento da infecção por *Candida spp* em Baltimore entre os anos de 1998 a 2000. Os autores detectaram 1143 casos, entre os quais 64 (5,6%) ocorreram em lactentes com idade inferior a três meses, sendo 74% neonatos.

A mortalidade da sepse por *Candida spp* é elevada, variando entre 25 a 54% dos casos, podendo atingir 70% em recém-nascidos de muito baixo peso (Reyes *et al.* 1996) e situando-se entre 20 a 40% quando considerados os óbitos ocorridos até 30 dias de vida (Kaufman *et al.* 2001, Benjamin *et al.* 2003a).

Entre os principais fatores de risco destacam-se o uso de antibióticos de amplo espectro, como as cefalosporinas de terceira geração e o carbapenem, especialmente quando são administrados dois ou mais antibióticos (Weese 1987; Faix 1989; Ng 1994), idade gestacional inferior a 28 semanas (Benjamin *et al.* 2003c), ventilação mecânica, catéter venoso central, nutrição parenteral, uso de intralípidos por tempo superior a sete dias, uso de medicamentos como os antagonistas da histamina (Saiman *et al.* 2000; Kaufman 2004), teofilina (Mehta *et al.* 2002), corticosteróides, vasopressores, presença de malformação congênita do trato gastrointestinal e realização de procedimento cirúrgico (Moise *et al.* 1986; Weese 1987; Butler 1988; Faix *et al.* 1989; Baley 1991; Dyke 1993; Flanagan 1998; Kossoff *et al.* 1998; Miller 2001; Paganini *et al.* 2002).

Darmstadt *et al.* (2000) chamaram a atenção para o maior risco de sepse por *Candida spp* entre recém-nascidos com candidíase cutânea congênita e peso inferior a 1000 g. Campbell *et al.* (2000) observaram associação entre o uso de óleos tópicos na pele de recém-

nascidos pré-termo extremos e aumento da incidência de candidíase sistêmica.

Alguns autores relataram a importância da hiper-alimentação como fator de risco para infecção fúngica. Chowdhary *et al.* (2003) em 16 neonatos com candidemia, verificaram que todos os pacientes tinham recebido hiper-alimentação e pelo menos um esquema de tratamento com antibióticos.

Chiang *et al.* (2000) relataram um neonato pré-termo com deficiência de mieloperoxidase e candidíase sistêmica destacando a associação entre estas duas patologias.

A *Candida albicans* é responsável por 80 a 90% das infecções fúngicas em humanos, estimando-se que ocorra em 75% dos casos em neonatos. Estudos destacam a importância clínica e epidemiológica de outras espécies como *C. tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida lusitanae* (Butler 1988; Kao *et al.* 1999; Gagneur *et al.* 2001; Kremery *et al.* 2002) e *Candida dubliniensis* (Kim *et al.* 2003). No Brasil, em adultos e crianças, Colombo *et al.* (1999), mostraram um aumento na incidência de *Candida não albicans*, presente em 63% dos casos de infecção fúngica. Os autores relataram *Candida albicans* em 37% dos casos, *Candida parapsilosis* em 25%, *Candida tropicalis* em 24%, *Candida rugosa* em 5% e *Candida glabrata* em 4%. Em neonatos, paralelamente ao aumento da incidência de sepse fúngica, observa-se a emergência de diferentes espécies de *Candida*, refletindo,

provavelmente, uma mudança do perfil da candidíase sistêmica nas Unidades de Terapia Intensiva neonatais (Hostetter 1996; Malani *et al.* 2000; Kremery *et al.* 2002; Brandt *et al.* 2003). Roilides *et al.* (2003) revisaram casos de infecção em neonatos durante 1 ano relatando 10 casos de candidemia, identificando *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata* sendo todos eram pacientes previamente colonizados.

As manifestações clínicas de candidíase sistêmica são variadas, com início geralmente insidioso e sinais e sintomas que podem ser confundidos com aqueles observados na infecção bacteriana (Faix 1984; Patrick 1992; Hostetter 1996; Reyes *et al.* 1996). A ausência de bactérias nas culturas com persistência dos sintomas, em recém-nascidos com fatores de risco, sugerem fortemente o diagnóstico de infecção fúngica. Os achados são inespecíficos: instabilidade térmica, hipoatividade, distensão abdominal, fezes guaiaco positivas, hiperglicemia, crises de apnéia, episódios de bradicardia, hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia e infiltrado pulmonar no RX de tórax (Faix 1984; Miller 2001). Klingspor *et al.* (1993) estudaram a frequência de *Candida sp* nas fezes de 119 crianças com diarreia, observando *Candida spp* em 32% dos casos, *Candida tropicalis* em 19% *Candida albicans* em 6% e *Candida parapsilosis* em 3% dos casos.

As complicações multissistêmicas da candidíase neonatal são freqüentes, devido à capacidade do fungo promover invasão tecidual em diferentes órgãos, como pulmão, fígado, baço, rim, coração, retina, cérebro, e articulações (Perrone 1970; Baley 1981; Faix 1992; Weintrub *et al.* 1994; Chapman *et al.* 2000; Ko *et al.* 2000; Warady *et al.* 2000; Noyola *et al.*, 2001; Robertson *et al.* 2003; Chapman *et al.* 2003; Wimalendra *et al.* 2004). Benjamin *et al.* (2003b) em uma meta-análise, relataram as seguintes taxas de prevalência média: 15% de meningite, 4% de abscesso cerebral e ventriculite, 5% de endocardite, 3% de endoftalmite, 5% de abscesso renal e 1% de abscesso hepático ou esplênico. Doerr *et al.* (1994) descreveram três casos de abscesso hepático em neonatos, sendo dois causados por fungos (*Malassezia furfur* e *Candida parapsilosis*, respectivamente). Strong *et al.* (1995) entre sete crianças com artrite séptica, relataram um paciente com cultura de líquido articular positiva para *Candida albicans* e comprometimento de 18 articulações.

A infecção do sistema nervoso central por *Candida spp* pode causar diferentes tipos de lesões, como vasculite, meningite, ventriculite, cerebelite, infarto, e abscesso cerebral. O abscesso intra-ventricular é uma complicação rara. Winters *et al.* (1995) descreveram um caso incomum de abscesso intra-ventricular em um neonato com meningite por *Candida albicans* que faleceu após 11 dias, apesar do tratamento apropriado.

O diagnóstico definitivo de candidíase sistêmica baseia-se no isolamento do fungo em cultura de sangue ou material de biópsia. A pesquisa direta na urina, exame microscópico direto de raspado de lesão cutânea, fluidos aspirados ou biópsias, são exames mais rápidos, que podem auxiliar na indicação do tratamento, enquanto se aguarda o resultado das culturas. Os exames sorológicos, para detecção de antígenos fúngicos e o uso de reação em cadeia da polimerase ainda não são disponíveis para o uso na prática diária (Walsh *et al.* 1995; Sigmundsdóttir *et al.* 2000; Tirodker *et al.* 2003). Devido à inespecificidade dos sinais e sintomas clínicos, um dos aspectos mais importantes na elucidação diagnóstica da candidíase disseminada é o alto índice de suspeita clínica, especialmente em recém-nascidos de muito baixo com fatores de risco para infecção fúngica. Chapman *et al.* (2000) realizaram estudo para verificar a persistência de positividade das culturas em neonatos com candidíase sistêmica entre 1981 a 1999. Entre os 96 neonatos incluídos no estudo, 58 apresentaram infecção persistente, com culturas de sangue e/ou líquido positivas no sétimo, 14º e 21º dias. Os autores observaram que a frequência de complicações, como uropatia, endocardite, abscesso, ventriculite, e dermatite invasiva e óbito foram significativamente maiores entre os recém-nascidos com culturas persistentemente positivas.

O tratamento de escolha da candidíase sistêmica em recém-nascidos é a anfotericina B, macrolídeo polieno que age ligando o

ergosterol à membrana celular fúngica, provocando sua lise, com extravasamento do conteúdo citoplasmático e morte celular (Anker *et al.* 1995; Bennet 2001; Frattanelli *et al.* 2004). Seus efeitos colaterais são freqüentes e potencialmente graves: febre, broncoespasmo, nefrotoxicidade, necrose hepática e supressão medular (Glick *et al.* 1993; Reyes *et al.* 1996; Scarcella *et al.* 1998; Krebs *et al.* 1999a). O tratamento deve ser mantido até atingir a dose acumulada de 25-30 mg/Kg (Miller *et al.* 2001) ou 50mg/kg na presença de complicações graves, como endocardite ou meningite (Sánchez *et al.* 1991). Com o advento dos preparados lipídicos de anfotericina B, tornou-se possível administrar altas doses da droga, com menor toxicidade, melhorando assim sua eficácia clínica (Krebs *et al.* 1999a).

Pelo exposto, podemos observar que a candidíase sistêmica neonatal é uma doença grave, cujos aspectos clínicos e terapêuticos ainda não são completamente conhecidos. A incidência exata de complicações como meningite, endocardite e endoftalmite em nosso meio é desconhecida e, até o momento, há poucas publicações analisando o tratamento com preparados lipídicos de anfotericina B. Nossa hipótese é que o maior conhecimento do comportamento da candidíase sistêmica neonatal ao longo de uma década em nosso meio possa auxiliar na prevenção e tratamento desta grave doença.

Objetivos

OBJETIVO GERAL:

Descrever os aspectos clínicos, etiológicos e terapêuticos da candidíase sistêmica em recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva neonatal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever os sinais e sintomas e as complicações apresentadas em recém-nascidos portadores de candidíase sistêmica.
- Descrever as espécies de *Candida* identificadas nesses recém-nascidos.
- Comparar a evolução clínica dos recém-nascidos tratados considerando-se o tipo de preparado de anfotericina B utilizado no tratamento (convencional ou formulação lipídica).

Casuística e Métodos

Foi realizado um estudo observacional em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados na UCINE (Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1994 a 2003.

Definição de candidíase sistêmica

Candidíase sistêmica foi definida como a presença de sinais e sintomas de infecção e candidemia ou isolamento de *Candida spp.* em cultura de material normalmente estéril, obtido de locais fechados (líquor, urina obtida por punção supra-púbica, líquido articular e líquido peritonial).

Definição de candidemia

Candidemia foi definida como a presença de pelo menos uma cultura de sangue positiva para *Candida spp.*

Pneumonia

Para o diagnóstico de pneumonia por *Candida* foram utilizados os seguintes critérios: presença de sinais e sintomas respiratórios e piora radiológica pulmonar em neonatos com hemocultura ou cultura de material normalmente estéril positiva para *Candida spp.*

Critérios de inclusão:

Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos que apresentaram candidíase sistêmica, admitidos durante o período de estudo.

Critérios de exclusão:

Foram excluídos do estudo os recém-nascidos com quadro clínico compatível com infecção fúngica, porém sem identificação de *Candida spp.* nas culturas ou com isolamento apenas em ponta de catéter.

MÉTODOS

Foi realizada análise de prontuário de 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica, admitidos no período de janeiro de 1994 a dezembro de 2003.

Para cada paciente foi preenchido um protocolo com os dados clínicos e resultados dos exames laboratoriais. As variáveis analisadas foram: peso de nascimento, idade gestacional, idade à internação, tipo de parto, sinais e sintomas, tipo de tratamento (anfotericina B convencional e formulação lipídica de anfotericina), complicações da candidíase sistêmica, espécies de *Candida* identificadas nas culturas, resultado do exame do líquido cefalorraqueano, oftalmoscopia indireta, ultra-sonografia de abdome e de crânio, RX de tórax e ecocardiograma. Foram também considerados a ocorrência de plaquetopenia (número de plaquetas $<100000/\text{mm}^3$), plaquetose (número de plaquetas $>400000/\text{mm}^3$), leucocitose (número de leucócitos $>21000/\text{mm}^3$), leucopenia (número de leucócitos $<5000/\text{mm}^3$), eosinofilia (número de eosinófilos $\geq 10/\text{mm}^3$).

Análise estatística

Foi realizada a estatística descritiva das características clínicas e espécies de *Candida* identificadas e do tratamento utilizado. Com o objetivo de caracterizar a amostra estudada, foram apresentados as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa(variáveis categóricas). Para as variáveis quantitativas(contínuas) foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações, e desvios-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

Para comparar as distribuições de frequência das variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado, que se baseia nas diferenças entre valores observados e esperados, avaliando se as proporções em cada grupo podem ser consideradas semelhantes ou não. O teste exato de Fisher foi utilizado nas situações onde os valores esperados foram inferiores a 5. Foram considerados significantes os valores de p menores do que 0,05.

Aprovação pela Comissão de Pesquisa e Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 10 de abril de 2002. (protocolo 383/01).

Resultados

No período de janeiro de 1994 a dezembro de 2003 (10 anos) foram admitidos 3219 recém-nascidos na UCINE, sendo 60 (1,8%) com diagnóstico de candidíase sistêmica, que constituíram a casuística do presente estudo. A frequência anual da doença variou de 0,8 %, em 1995, a 5,1% no ano de 2002. A distribuição dos recém-nascidos segundo a idade, peso de nascimento, sexo, idade gestacional e duração da internação estão apresentados nas tabelas 1, 2, 3.

Tabelas

Tabela 1 - Estatística descritiva das variáveis quantitativas idade e peso de nascimento em 60 recém nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Variáveis	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade à internação (d)	60	7,42	1,5	12,38	1	66
Idade do início da doença(d)	60	31,57	24,5	21,28	8	120
Idade gestacional (sem.)	60	33,52	32	4,71	24	40
Peso de nascimento (g)	60	1960	1512,5	1118,45	690	5000
Tempo de internação (d)	60	67,92	60	37,38	16	210

Tabela 2- Distribuição amostral segundo o peso do nascimento categorizado em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Peso do nascimento	N	%
< 1000 g	14	23,3
1000 -1499 g	16	26,7
1500-2499 g	8	13,3
≥2500 g	22	36,7
TOTAL	60	100,0

Tabela 3- Distribuição amostral segundo o sexo em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Sexo	N	%
Masculino	39	65
Feminino	21	35
TOTAL	60	100

Tabela 4- Diagnóstico à internação em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Diagnóstico	n	%
Prematuridade	39	65
Baixo peso ao nascimento	38	63
Doença das membranas hialinas	25	42
Asfixia perinatal	20	33
Sepse	20	33
Restrição de crescimento intra-uterino	12	20
Pneumonia	11	18
Hemorragia intracraniana	9	15
Enterocolite Necrosante	7	12
Persistência do canal arterial	6	10
Malformação do aparelho digestivo	6	10
Pneumotórax	6	10
Distúrbio do metabolismo da glicose	6	10
Meningomielocele	4	7
Malformação do sistema urinário	3	5
Outros	14	23

Tabela 5- Distribuição amostral segundo fatores de risco em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal – 1994 a 2003

Fatores de Risco	N	%
Antibióticos	58	96,6
Catéter venoso central	57	95,0
Intubação traqueal	55	91,7
Nutrição parenteral	54	90,0
Prematuridade	39	65,0
Sexo masculino	39	65,0
Baixo peso ao nascimento	38	63,3
Teofilina	24	40,0
Cirurgia do aparelho digestivo	14	23,3
Restrição do crescimento intra-uterino	12	20,0
Corticóide	10	16,7
Dreno torácico	10	16,7
Malformação	4	6,7
Gastrostomia	1	1,7
Quimioterápicos	1	1,7
Colostomia	1	1,7
Catéter de diálise	1	1,7

Tabela 6- Distribuição amostral segundo os sinais e sintomas em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal – 1994 a 2003

Sinais e Sintomas	N	%
Estertores pulmonares	38	63,3
Piora radiológica pulmonar	36	60,0
Taquipnéia	24	40,0
Febre	38	63,3
Hipotermia	33	55,0
Letargia	33	55,0
Hepatomegalia	31	51,7
Sopro cardíaco	27	45,0
Distensão abdominal	24	40,0
Esplenomegalia	20	33,3
Apnéia	17	28,3
Bradycardia	14	23,3
Icterícia	14	23,3
Monilíase cutânea	12	20,0
Aumento da área cardíaca ao RX	10	16,7
Recusa alimentar	9	15,0
Vômitos	8	13,3
Convulsões	8	13,3
Petéquias	8	13,3
Sangramento digestivo	7	11,7
Irritabilidade	2	3,3

Tabela 7- Local de isolamento de *Candida spp* em culturas em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal – 1994 a 2003

Local de isolamento*	n	%
Sangue	17	28,3
Urina	16	26,6
Sangue e urina	16	26,6
Sangue ,urina e catéter	3	5,0
Sangue e catéter	2	3,3
Sangue ,urina e líquido	1	1,7
Sangue, urina ,catéter,líquido peritonal	1	1,7
Urina e catéter	1	1,7
Urina e líquido	1	1,7
Líquido peritonal	1	1,7
Urina,líquor e líquido peritonal	1	1,7
TOTAL	60	100

hemocultura = 40 (66,7%); urocultura = 40 (66,7%);

ponta de catéter = 3 (5,0%); líquido = 3 (5,0%); líquido peritonal = 3 (5,0%)

Tabela 8 - Espécies de *Candida* identificadas nas culturas em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Espécies de <i>Candida</i>	N	%
<i>Candida albicans</i>	50	83,3
<i>Candida tropicalis</i>	4	6,7
<i>Candida parapsilosis</i>	3	5,0
<i>Candida glabrata</i>	1	1,7
<i>Candida sp</i>	2	3,3
TOTAL	60	100

Gráfico 1 - Distribuição de frequência segundo a espécie de *Candida* em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal - 1994 a 2003

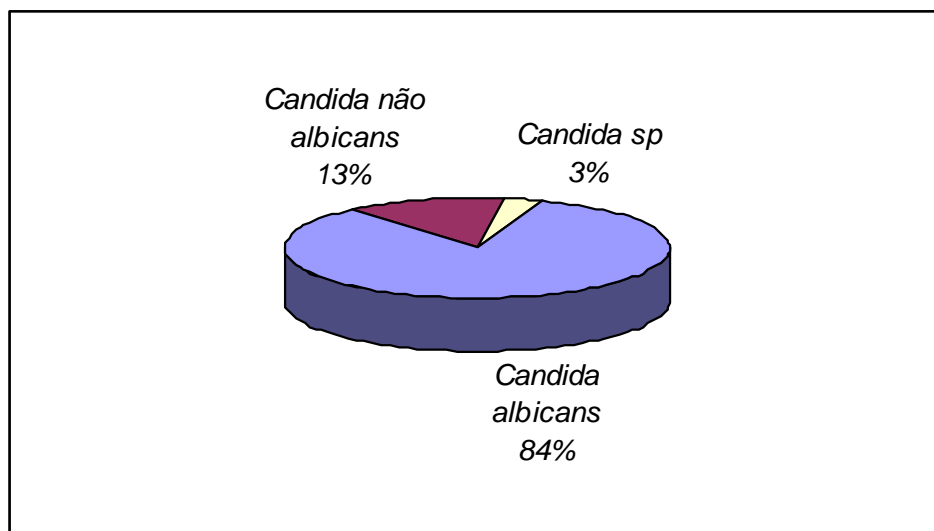


Gráfico 2 - Distribuição da frequência do uso de antibióticos em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal-1994 a 2003

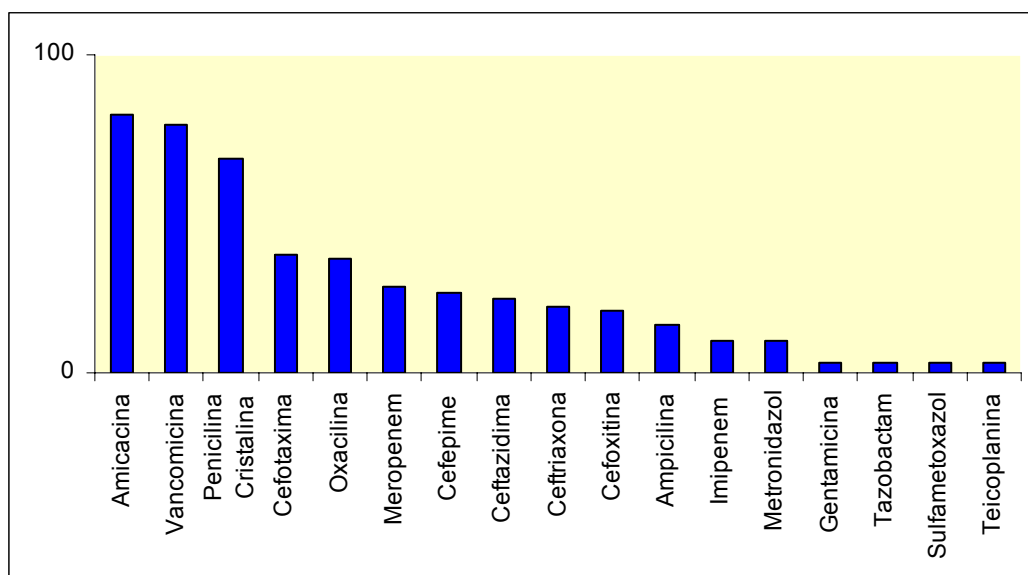


Tabela 9- Estatística descritiva da duração do uso de antibióticos em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Antibiótico	Duração (d)					
	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Amicacina	49	9,18	8	5,53	2	31
Vancomicina	47	15,21	14	13,24	1	87
Penicilina cristalina	40	8,08	8	3,53	2	14
Cefotaxima	22	9,59	8,5	5,94	1	21
Oxacilina	21	7,05	4	6,84	1	29
Meropenem	16	17,69	13,5	18,97	3	83
Cefepime	15	10,27	10	7,17	1	22
Ceftazidima	14	12,5	14	8,37	2	34
Ceftriaxona	13	7,38	7	4,61	1	14
Mefoxim	12	8,17	9,5	4,32	1	14
Ampicilina	9	10	8	6,56	2	21
Imipenem	6	14,67	14,5	4,41	9	21
Metronidazol	6	10,67	11	5,57	3	18
Tazobactam	1	19	19	-	19	19
Sulfametoxazol-trimetoprim	1	4	4	-	4	4
Gentamicina	1	8	8	-	8	8
Teicoplanina	1	6	6	-	6	6

Tabela 10- Complicações da candidíase sistêmica em 60 recém-nascidos internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Complicações	N	%
Infecção urinária	40	66,7
Pneumonia	34	56,7
Meningite	8	13,3
Endocardite	8	13,3
Trombose veia cava superior	6	10,0
Endoftalmite	4	6,7
Abscesso renal	1	1,7

Gráfico 3-Distribuição de freqüência segundo complicações em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal - 1994 a 2003

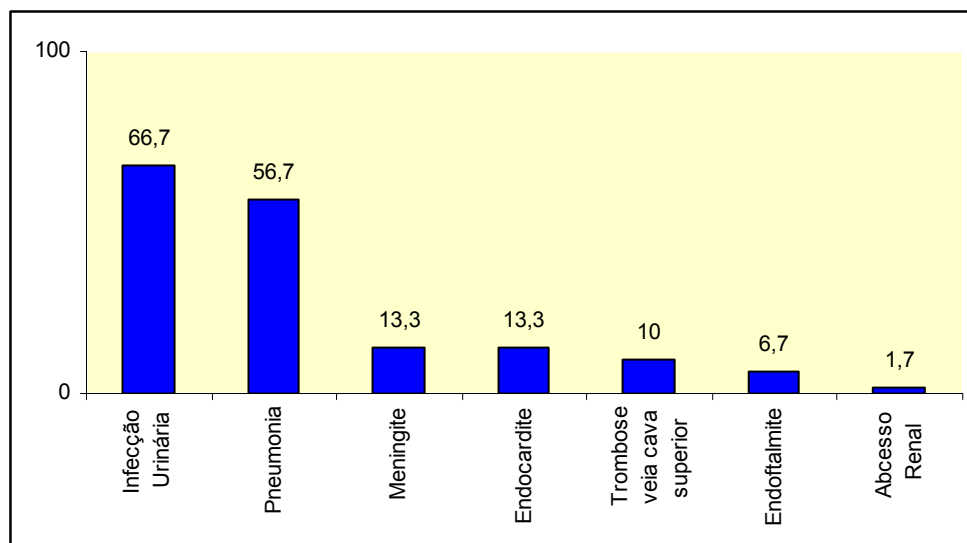


Tabela 11-Distribuição amostral segundo o tratamento em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal – 1994 a 2003

Tratamento	N	%
Anfotericina convencional	15	25
Anfotericina formulação lipídica	42	70
Anfotericina convencional e lipídica	3	5
TOTAL	60	100

Tabela 12- Resultado do hemograma em 60 neonatos com candidíase sistêmica -1994 a 2003

Resultado do hemograma*	n	%
Plaquetopenia	28	46,7
Eosinofilia	10	16,7
Normal	9	15,0
Leucocitose	6	10,0
Leucopenia	5	8,3
Plaquetose	2	3,3
TOTAL	60	100,0

* Foram observadas alterações em 51 (85%) neonatos

*Fonte: Nathan and Oskis. Hematology of Infancy and childhood. 1998

Tabela 13- Associação entre plaquetopenia e óbito em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Número de plaquetas	Óbito N(%)	Sobrevida N(%)	TOTAL N(%)	p
Com plaquetopenia	14 (23,3)	14 (23,3)	28(47,0)	0,0142 _F
Sem plaquetopenia	6(10,0)	26(43,0)	32(53,0)	
TOTAL	20(33,3)	40(67,7)	60(100,0)	

Tabela 14- Evolução clínica em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal-1994 a 2003

Evolução clínica	N	%
Alta	40	66,7
Óbito	20	33,3
TOTAL	60	100,0

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise da mortalidade relacionada à candidíase sistêmica.

Tabela 15- Comparação entre óbito e espécie de *Candida* em recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal – 1994 a 2003

		Alta	Óbito	TOTAL*	p
		N(%)	N(%)		
Espécie de <i>Candida</i>	<i>Candida albicans</i>	34(59,0)	16(28,0)	50(83,3)	0,427 _F
	<i>Candida não albicans</i>	4(7,0)	4(7,0)	8(14,0)	
TOTAL		38(66,0)	20(34)	58(100,0)	

* Não foi identificada a espécie em dois casos

Tabela 16- Comparação entre óbito e peso ao nascimento < 1500g em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

		Alta	Óbito	TOTAL	p
		N(%)	N(%)		
Peso ao nascimento	< 1500gr	20(33,0)	10(17,0)	30(50,0)	1,215 _F
	≥1500gr	20(33,0)	10(17,0)	30(50,0)	
TOTAL		40(66,0)	20(34,0)	60(100,0)	

Tabela 17- Comparação entre óbito e baixo peso ao nascimento em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

	Alta N(%)	Óbito N(%)	TOTAL	P
Peso ao nascimento < 2500 g	24 (60,0)	14(70,0)	38	0,573 _F
Peso ao nascimento ≥ 2500 g	16 (40,0)	6 (30,0)	22	
TOTAL	40	20	60	

Tabela 18- Comparação entre fatores de risco e evolução clínica em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Fatores de Risco	N(%)	Evolução		p
		Alta (n= 40) N(%)	Óbito (n= 20) N(%)	
Antibióticos	58 (96,6)	38 (63,0)	20 (33,0)	0,548
Catéter venoso central	57 (95,0)	37 (62,0)	20 (33,0)	0,544
Intubação traqueal	55 (91,7)	35 (58,0)	20 (33,0)	0,158
Nutrição parenteral	54 (90,0)	36 (60,0)	19 (32,0)	0,656
Prematuridade	39 (65,0)	25 (42,0)	14 (23,0)	0,774
Sexo masculino	39 (65,0)	27 (45,0)	12 (20,0)	0,579
Baixo peso ao nascimento	38(63,3)	24(40,0)	14(23,3)	0,572
Teofilina	24 (40,0)	17 (28,0)	7 (12,0)	0,780
Cirurgia do aparelho digestivo	14 (23,3)	8 (13,0)	6 (10,0)	0,518
Malformação	13 (21,6)	9 (15,0)	4 (7,0)	1,000
Restrição do crescimento intra uterino	12 (20,0)	6 (10,0)	6 (10,0)	0,189
Corticóide	10(16,7)	7 (12,0)	3 (5,0)	1,000
Dreno torácico	10 (16,7)	5(8,0)	5 (8,0)	0,277
Gastrostomia	1 (1,7)	1 (1,7)	-	1,000
Quimioterápicos	1 (1,7)	-	1 (1,7)	0,333
Colostomia	1 (1,7)	1 (1,7)	-	1,000
Catéter de diálise	1 (1,7)	1 (1,7)	-	1,000

Tabela 19 - Comparação entre sexo e evolução clínica em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal – 1994 a 2003

Sexo	N(%)	Alta N(%)	Óbito N(%)	p
Masculino	39(65,0)	25(42,0)	14(23,0)	0,774 _F
Feminino	21 (35,0)	15(25,0)	6 (10,0)	
Total	60 (100,0)	40(67,0)	20(33,0)	

Tabela 20- Comparação entre óbito e tratamento em 57 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Tratamento	Alta	Óbito	TOTAL*	p
	N(%)	N(%)		
Anfotericina B convencional	5(9,0)	10(18,0)	15(26,0)	0,0031 _F
Anfotericina formulação lipídica	33(58,0)	9(16,0)	42(74,0)	
TOTAL	38(67,0)	19 (33,0)	57 (100,0)	

*Em 3 casos houve associação de anfotericina convencional e lipídica

Tabela 21- Comparação entre óbito e tipo de preparado lipídico no tratamento em 42 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Tipo de preparado lipídico	Alta	Óbito	TOTAL	p
	N(%)	N(%)		
Anfotericina liposomal	7(17,0)	3(7,0)	10(24,0)	0,660 _F
Anfotericina dispersão coloidal	26(62,0)	6(14,0)	32(76,0)	
TOTAL	33(79,0)	9(21,0)	42(100,0)	

Tabela 22- Comparação entre óbito e complicações em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Tipo de Complicação* (N=60)	Frequência N(%)	Alta(n=40) N(%)	Óbito(n=20) N(%)	p
Infecção urinária	40(66,7%)	29(48,3 %)	11(18,3%)	0,246 _F
Pneumonia	34(56,7%)	19(31,7 %)	15(25,0%)	0,055 _F
Endocardite	8(13,3%)	5(8,3 %)	3(5,0%)	1,000 _F
Meningite	8(13,3%)	6(10,0%)	2(3,3 %)	0,707 _F
Trombose venosa	6(10,0%)	2(3,3%)	4(6,7%)	0,089 _F
Endoftalmite	4(6,7%)	2(3,3 %)	2(3,3%)	0,595 _F
Abscesso renal	1(1,7%)	0(0,0%)	1(1,7%)	0,333 _F

*Alguns recém-nascidos apresentaram associação de duas ou mais complicações

Tabela 23- Comparação entre espécie de *Candida* e complicações em 60 recém- nascidos com candidíase sistêmica internados em UTI neonatal -1994 a 2003

Complicação*	Espécie de <i>Candida</i> **		TOTAL	p
	<i>C. albicans</i> N(%)	<i>C. não albicans</i> N(%)		
Infecção urinária	33(55,0)	7(11,7)	40(66,7)	1,000 _F
Pneumonia	29(48,3)	5(8,3)	34(56,7)	0,733 _F
Meningite	8(13,0)	0(0,0)	8(13,3)	0,330 _F
Endocardite	5(8,3)	3(5,0)	8(13,3)	0,120 _F
Trombose veia cava superior	6(10,0)	0(0,0)	6(10,0)	0,577 _F
Endoftalmite	4(6,7)	0(0,0)	4(6,7)	1,000 _F
Abscesso renal	1(1,7)	0(0,0)	1(1,7)	1,000 _F

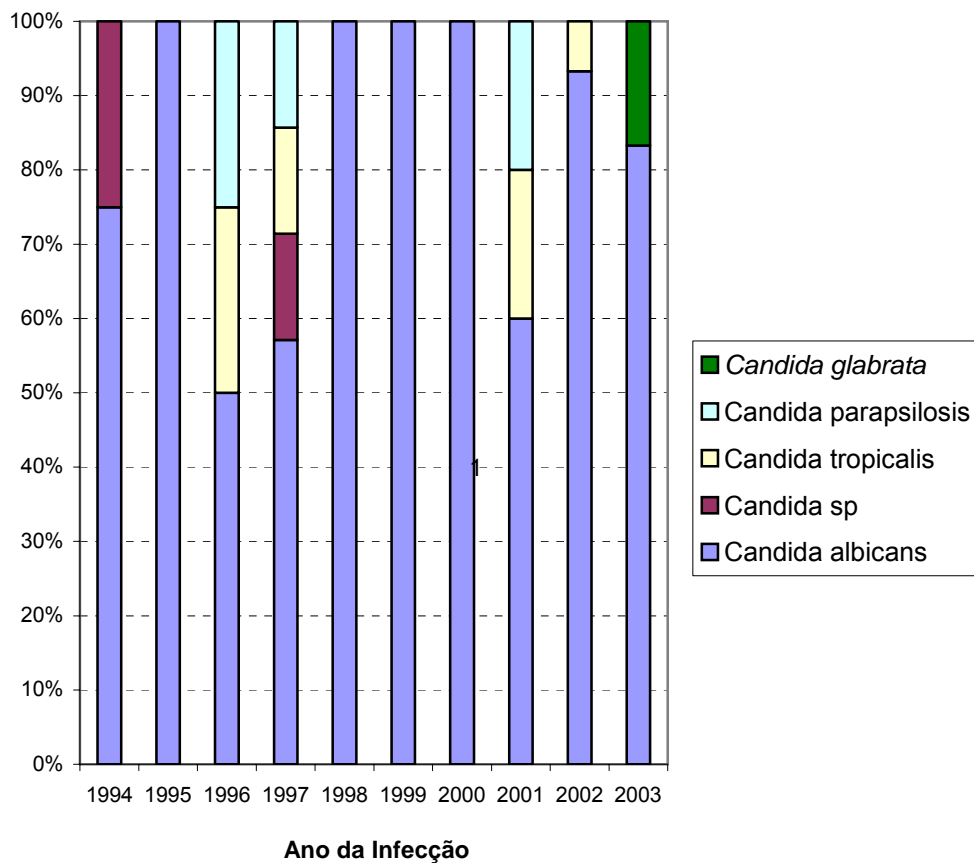
*Alguns recém-nascidos apresentaram associação de duas ou mais complicações

** *C. albicans* =50 casos; *C. não albicans* =10 casos

Tabela 24-Distribuição da frequência de candidíase sistêmica em 60 recém-nascidos entre os anos de 1994 a 2003

Ano	Número de internações	TOTAL N (%)
1994	397	4 (1,0)
1995	351	3 (0,8)
1996	348	4 (1,1)
1997	318	7 (2,2)
1998	337	5 (1,4)
1999	328	8 (2,4)
2000	283	3 (1,0)
2001	283	5 (1,7)
2002	290	15 (5,1)
2003	284	6 (2,1)
TOTAL	3219	60 (1,8)

Gráfico 4 - Distribuição das espécies de *Candida* encontradas em 60 recém-nascidos com candidíase sistêmica -1994 a 2003



Discussão

Na década de 1994 a 2003 houve 3219 admissões na UCINE, entre os quais 60 (1,8% dos casos) desenvolveram candidíase sistêmica, observando-se variação ampla, de 0,8%, no ano de 1995 a 5,2%, em 2002. Recentemente, outros autores relataram freqüências menores, utilizando os mesmos critérios diagnósticos de nosso estudo. Sastre *et al.* (2003), em estudo prospectivo multicêntrico incluindo 20565 neonatos, admitidos em 27 unidades neonatais na Espanha, relataram candidíase sistêmica em 0,57% dos casos. Linder *et al.* (2003) em Israel, registraram a doença em 1,3% de 4201 recém-nascidos admitidos em uma UTI neonatal. A freqüência de candidíase sistêmica é maior nos estudos que incluem somente recém-nascidos de baixo peso, com variação de 2,2 a 12,9% nos recém-nascidos com peso inferior a 1500 g e de 5,5% a 16,5% naqueles com menos de 1000 g (Johnson *et al.* 1984; Stoll *et al.* 2002). Stoll *et al.* (2002), em estudo multicêntrico analisando a sepse de origem hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva, durante o período de dois anos, incluindo 6956 neonatos com peso entre 401 g e 1500g, registraram candidíase sistêmica em 12% dos casos. Os autores destacaram a importância atual da *Candida albicans*, que surgiu em terceiro lugar entre os microorganismos mais freqüentemente isolados. Guida *et al.* em (2003), em um estudo de coorte em 943 pacientes com peso inferior a 1500g, relataram sepse em 154 (16%) pacientes, sendo

identificada *Candida sp.* em 8% dos casos. Yinnon *et al.* (1992) relataram candidemia por *Candida lusitanae* em um prematuro de 860 g.

Em nossa casuística observamos predomínio de recém-nascidos pré-termo, de baixo peso ao nascimento e do sexo masculino. A idade média ao diagnóstico da doença foi 31,6 dias. A associação de candidíase com prematuridade foi demonstrada em 65% dos casos, concordando com vários estudos (Isaacs *et al.* 1995; Stoll *et al.* 1996; Linder *et al.* 2003; Klingspor *et al.* 2004; Colby *et al.* 2004). Stoll *et al.* (1996), relataram infecção por *Candida* em 9% dos episódios de sepse tardia em recém-nascidos de muito baixo peso. Em outro estudo incluindo 12 centros norte-americanos, os mesmos autores mostraram que a taxa de infecção hospitalar diminuiu significativamente com o aumento do peso de nascimento (Stoll *et al.* 2002). Linder *et al.* (2003), em um período de quatro anos, em Israel, relataram candidemia em 2,6% em recém-nascidos de muito baixo peso e em 9,1% daqueles de extremo baixo peso ao nascimento. Klingspor *et al.* (2004), na Suécia, entre 30 neonatos com candidíase sistêmica, observaram que 77% apresentavam peso inferior a 1000 g. Colby *et al.* (2004) em casuística semelhante à nossa, incluindo 66 neonatos com candidemia, destacaram a ocorrência de peso de nascimento inferior a 1500 g em 71% dos casos, chamando a atenção a importância crescente desta patologia em recém-nascidos de muito baixo peso.

A maior suscetibilidade dos recém-nascidos pré-termo à sepse fúngica pode ser explicada, em parte, pela imaturidade imunológica destes

pacientes (Faix *et al.* 1989; Ng PC 1994; Karlowicz *et al.* 2002). Alguns autores analisaram a capacidade antifúngica mediada por linfócitos em recém-nascidos de baixo peso, prematuros e com doenças graves e demonstraram que a capacidade de inibição linfocítica da *Candida albicans* em recém-nascidos pré-termo e de muito baixo peso é significativamente reduzida quando comparados com recém-nascidos de termo (Witek-Jausek *et al.* 2002).

Sabe-se que a taxa de infecção hospitalar em UTI neonatal é inversamente proporcional à idade gestacional. Stoll *et al.* (2002), analisando recém-nascidos pré-termo em UTI neonatal constataram que 46% dos neonatos com IG < 25 semanas desenvolveram sepse tardia, fato observado em 29% quando a idade gestacional situou-se entre 25 a 28 semanas, 10% nos entre pacientes com idade gestacional entre 29 a 32 semanas e para somente 2% em recém-nascidos com idade gestacional superior a 32 semanas ($p < 0,001$). Em nossa casuística, nos pacientes com idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas a taxa de candidíase sistêmica foi 25,6%, entre 29 a 32 semanas foi 53,4% e em neonatos com idade gestacional superior a 32 semanas foi 20,5%.

A maioria dos recém-nascidos apresentou peso inferior a 2500g, sendo 50% com peso inferior a 1500 g e 23,3% com peso inferior a 1000 g. O predomínio de recém-nascidos de baixo peso de nascimento era esperado, devido à maior vulnerabilidade dessas crianças e concorda com os achados da literatura. Apesar do predomínio de recém-nascidos de baixo

peso, houve uma porcentagem expressiva (36,7%) de neonatos com peso superior a 2500 g. Este comportamento pode ser explicado pela presença de malformações com indicação de procedimentos cirúrgicos na maioria destes pacientes, cuja principal indicação de internação na UTI neonatal foi a necessidade de cirurgia do aparelho digestivo, do sistema urinário ou sistema nervoso central. Estes dados são concordantes com estudo de Rabalais *et al.* (1996), que chamaram a atenção para o maior risco de candidíase sistêmica em neonatos com peso superior a 2500 g portadores de malformações congênitas, principalmente do trato gastrointestinal e cardíacas. Como a *Candida* habita normalmente o intestino humano, que constitui um reservatório do fungo, qualquer fator que provoque ruptura da barreira epitelial do intestino poderá ocasionar fungemia. O papel da colonização do trato gastrointestinal na patogênese da candidíase sistêmica foi muito bem destacado em um estudo de coorte multicêntrico realizado por Saiman *et al.* (2000), onde foram avaliados fatores de risco para candidemia em todos os recém-nascidos independentemente da idade gestacional, internados em UTI neonatal por período superior a 3 dias. Foram diagnosticados 35 casos de candidemia, sendo 43% destes precedidos pela colonização gastrointestinal, confirmada pelo estudo de tipagem molecular que possibilitou documentar a colonização prévia com o mesmo clone de fungo que causou a candidemia. Recentemente tem sido destacada a importância do jejum prolongado na patogênese da sepse fúngica em UTI neonatal. Recomenda-se que a dieta enteral mínima seja administrada para

estes neonatos, com o objetivo de propiciar crescimento e maturação do intestino, utilizando-se preferencialmente, leite materno, devido a suas propriedades anti-infecciosas.

O predomínio do sexo masculino, observado por nós, concorda com outros estudos, que mostram ser a sepse bacteriana neonatal mais freqüente no sexo masculino. A maior suscetibilidade dos meninos é mais evidente nos casos de sepse causados por enterobactérias (Klein 2001). As causas para este comportamento ainda não são conhecidas. Carvalho et al. (2001) no Paraná, em 21 crianças com diagnóstico de infecção urinária por fungo, constataram que 81% dos pacientes eram do sexo masculino. No entanto, outros autores observaram freqüência semelhante entre os dois sexos na sepse fúngica (Paganini *et al.* 2000; Stoll *et al.* 2002; Benjamin et al. 2003a).

A idade média de 31 dias ao diagnóstico da infecção fúngica provavelmente pode ser atribuída a vários fatores. Sabe-se que a taxa de infecção hospitalar é diretamente relacionada ao aumento do tempo de internação. Os recém-nascidos pré-termo, com peso muito baixo ao nascer, freqüentemente necessitam de internação prolongada, para ganho de peso e monitorização de função cárdio-respiratória, ficando expostos ao risco de infecção. Os neonatos criticamente doentes, em tratamento para patologias já existentes, permanecem expostos por um período prolongado aos fatores de risco para sepse fúngica, notadamente aqueles mais perigosos, como uso de antibióticos, catéter venoso central e nutrição parenteral. Paganini et

al. (2002) observaram que neonatos com catéter venoso central e uso de nutrição parenteral por período prolongado apresentaram maior probabilidade de desenvolver candidemia.

Observamos em nossa casuística que 96,6% dos neonatos receberam tratamento com antibióticos antes do diagnóstico de candidíase sistêmica, por tempo médio variável de quatro a 17,6 dias, principalmente amicacina, vancomicina, penicilina cristalina, cefalosporinas de 3ª geração e carbapenens (Tabela 9). Além disso, constatamos a utilização freqüente de três ou mais antibióticos antes do diagnóstico de infecção fúngica. O uso prévio de antibióticos é citado por vários autores como um dos principais fatores de risco para infecção fúngica (Weese Mayer *et al.* 1987; Wey *et al.* 1989; Richet *et al.* 1991), Benjamin *et al.* (2000 e 2003_c) relataram forte associação entre o uso de cefalosporinas de 3ª geração ou o uso de carbapenem e candidemia. Costa *et al.* (2000) descreveram 86 casos de candidemia em adultos e crianças, sendo 10 recém-nascidos, dos quais 87% utilizaram vancomicina ou imipenem. Stoll *et al.* (2002) relataram o uso de vancomicina em 44% dos recém-nascidos de muito baixo peso com candidíase sistêmica, sendo o seu uso inversamente proporcional ao peso de nascimento. Este comportamento mostra a necessidade do uso criterioso de antibióticos em UTI neonatal.

O emprego de catéter venoso central é cada vez mais freqüente nas Unidades de Terapia Intensiva neonatais e esteve presente em 95% de nossa casuística. Chien *et al.* (2002) em uma UTI no Canadá demonstraram

que o *estafilococo coagulase negativo* e a *Candida sp* foram os principais agentes envolvidos em infecções relacionadas ao catéter. A colonização da ponta do catéter e ou da pele no local da inserção, assim como a infusão de líquidos contaminados são mecanismos freqüentemente envolvidos na patogênese da infecção. A colonização da ponta do catéter é freqüente, podendo favorecer a ocorrência de embolia séptica, dificultando ainda mais o tratamento (Weese Mayer *et al.* 1987; Salzman *et al.* 1993; Cimolai *et al.* 2002). Farina *et al.* (1999) em estudo de 10 anos analisando candidemia em 168 pacientes adultos e crianças descreveram 26 neonatos, dos quais 25 tinham acesso venoso central. Em nossa casuística, entre os neonatos a cultura positiva do catéter, sangue e urina foi associada à positividade em 5% dos pacientes, urina e ponta de catéter em 1,7%, no sangue e ponta de catéter em 3,3%, no sangue, urina, ponta de catéter e líquido peritonial em 1,7%. A emergência de *Candida parapsilosis* na sepse em UTI neonatal tem sido atribuída, em parte, à aderência do fungo à superfície do catéter venoso central. Aujard (2003), relatou candidemia em prematuros associada ao uso de catéter venoso central ou infecção cutânea, com predomínio de *Candida parapsilosis* em 60% dos casos. Silva *et al.* (2001) relataram três casos de candidemia por *Candida parapsilosis* em prematuros, todos com acesso venoso central.

A intubação traqueal foi o terceiro fator de risco mais freqüente em nosso estudo, ocorrendo em 91,7% dos casos. Sabe-se que este procedimento favorece a colonização endotraqueal e candidemia.

A presença da cânula prejudica o mecanismo de limpeza mucociliar das vias aéreas e sua aspiração aumenta o risco de colonização do trato respiratório por patógenos (Rowen *et al.* 1994; Saiman *et al.* 2000).

A nutrição parenteral foi utilizada em 90% dos recém-nascidos, mostrando a importância deste fator de risco para candidíase sistêmica. A utilização de emulsão lipídica e soluções com altas concentrações de glicose favorecem o crescimento e multiplicação do fungo, sendo a nutrição parenteral considerada um fator de risco importante, independentemente da presença de catéter venoso (Weese Mayer *et al.* 1987; Saiman *et al.* 2000,). Guzmán *et al.* (2001) compararam recém-nascidos de muito baixo peso em uso de nutrição parenteral, considerando duas categorias de peso: inferior a 1000 g e entre 1000 g e 1250g. Os autores observaram que a incidência de complicações como displasia pulmonar, enterocolite necrosante e candidemia foi maior no grupo com peso inferior a 1000g. A candidemia ocorreu em 48% dos RN com menos de 1000 g e 14,2% no grupo com peso maior que 1250 g.

Com relação à identificação de *Candida spp* em culturas, observamos que os locais de isolamento mais freqüentes foram sangue (66,7%) e urina (66,7%). Colby *et al* (2004) obtiveram resultados semelhantes, evidenciando cultura positiva para *Candida sp* no sangue em 40,9% dos casos, na urina em 30,3% e no sangue e urina em 15,2%.

A espécie de *Candida* mais freqüentemente identificada foi *Candida albicans*, seguida de *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida*

glabrata. Estes dados estão de acordo com a literatura, que destacam o predomínio de *Candida albicans* na candidíase sistêmica em adultos e crianças (Rennert *et al.* 2000; Macphail *et al.* 2002; Diekema *et al.* 2002; Tortorano *et al.* 2002; Kibbler *et al.* 2003). Recentemente alguns estudos destacam a ocorrência freqüente de *Candida parapsilosis* em infecções neonatais. Paganini *et al.* (2002) descreveram *Candida albicans* em 50% dos casos e *Candida parapsilosis* em 17%. Stoll *et al.* (2002) identificaram *Candida albicans* em 5,8% dos casos, *Candida parapsilosis* em 4,1% e outras espécies em 2,3%. Sastre *et al.* (2003) evidenciaram *Candida albicans* em 52,5% dos pacientes, seguida de *Candida parapsilosis* em 23,7% e *Candida tropicalis* em 7,6%. Klingspor *et al.* (2004) descreveram *Candida albicans* em 67% dos casos, *Candida glabrata* em 15,7% e *Candida parapsilosis* em 7%. A freqüência de *Candida parapsilosis* obtida por estes autores foi semelhante à de nosso estudo onde esta espécie ocorreu em 5% dos neonatos. Saxen *et al.* (1995), entre 58 neonatos infectados ou colonizados com *Candida parapsilosis*, destacaram a prematuridade como o maior fator de risco e associado a pior prognóstico, sendo o risco de óbito 16 vezes maior nos recém-nascidos pré-termo portadores de *Candida parapsilosis* em relação aos pacientes sem infecção. Lupetti *et al.* (2002) descreveram casos de transmissão horizontal de *Candida parapsilosis* em UTI neonatal. Faix (1992) destacaram a importância da colonização de catéter venoso por *Candida parapsilosis*. Kossoff *et al.* (1998) durante 15 anos, detectaram 111 casos de candidemia em neonatos, com predomínio

de *Candida albicans* entre 1981 a 1990, e de *Candida parapsilosis* entre 1991 a 1995, destacando que a infecção por esta espécie ocorreu em 60% dos casos e aumentou 11 vezes mais ao longo de 15 anos. Safdar *et al.* (2004) estudaram 75 pacientes, dentre estes 11 neonatos (15%), destacando *Candida albicans* (37%), *Candida glabrata* (31%), *Candida parapsilosis* (17%) e *Candida tropicalis* em 7% dos pacientes. Hajjeh *et al.* (2004) evidenciaram *Candida albicans* em 60% dos casos de candidemia, seguidos por *Candida parapsilosis* em 27% e *Candida glabrata* em 13%. Duran *et al.* (2003) em estudo retrospectivo da suscetibilidade antifúngica em culturas por um período de 5 anos (1997-2001), identificaram *Candida parapsilosis* em 41,5% dos casos, *Candida albicans* em 35,8%, *Candida glabrata* em 9,4%, *Candida krusei* em 5,5%, *Candida tropicalis* em 3,7% e *Candida guilliermondii* em 3,7%. A *Candida parapsilosis* foi a espécie mais comumente observada no berçário. Huang *et al.* (2000) compararam 22 casos de candidemia por *Candida parapsilosis* e 24 casos de candidemia por *Candida albicans* durante um período de 3 anos, observando maior gravidade e disseminação da doença nas infecções por *Candida albicans*, cujos pacientes mostraram maior frequência de hipoxemia e insuficiência respiratória, requerendo períodos prolongados de intubação, episódios de bradicardia e maior tempo de permanência de catéter vascular. Fairchild *et al.* (2002) relataram 58 casos de candidemia em unidade de terapia intensiva neonatal durante um período de 8 anos, sendo 15% causados por *Candida glabrata*. Os autores observaram que, em relação às outras espécies, a

Candida glabrata ocorreu em recém-nascidos com maior idade gestacional e maior peso de nascimento.

Os sinais e sintomas mais freqüentemente observados no momento da suspeita de candidíase sistêmica foram: alterações respiratórias (estertores pulmonares, piora radiológica pulmonar), anormalidades da temperatura (hipotermia e hipertermia), letargia, hepatomegalia e esplenomegalia. Estes achados já foram descritos por vários autores. Em estudo retrospectivo de 49 pacientes com sepse por *Candida* em UTI neonatal, Makhoul *et al.* (2001) descreveram a hipertermia como uma manifestação clínica freqüente, ocorrendo em 42,8% dos pacientes e em nosso estudo foi responsável por 63,3% dos casos.

Observamos monilíase oral em 20% dos neonatos, concordando com vários relatos de associação entre candidíase mucocutânea e candidíase invasiva. Faix *et al.* (1989), em um estudo prospectivo em 358 pacientes com peso de nascimento inferior a 1500g encontrou candidíase mucocutânea em 28 (7,8%), candidíase invasiva em 16 (4,5%), dos 28 pacientes com candidíase mucocutânea, 9 (32%) desenvolveram candidíase invasiva apesar do tratamento específico, mostrou que pacientes de muito baixo peso que tinham candidíase mucocutânea têm um risco significativamente maior de desenvolver candidíase invasiva que pacientes sem candidíase mucocutânea. Winter *et al.* (1994) relataram um caso de um recém-nascido prematuro com sinais de candidíase congênita, mãe com coriamnionite por *Candida*. Arnavielle *et al.* (2000) descreveram 3 casos de

candidemia por *Candida albicans* em mães assintomáticas. Em estudo de Gargneur *et al.* (2001) em recém-nascidos porém, ocorreu baixa colonização e infecção causada por *Candida parapsilosis*.

As complicações em diferentes órgãos ou sistemas foram observadas na maioria dos casos (85%), conforme era esperado, considerando a gravidade da infecção fúngica em recém-nascidos. Nestes pacientes a candidemia costuma se associada a complicações graves, que tornam o prognóstico particularmente sombrio.

A principal complicação multissistêmica observada por nós foi infecção do trato urinário concordando com os estudos da literatura que destacam a importância do comprometimento do sistema urinário na sepse por *Candida spp.* A candidíase do sistema urinário pode se manifestar como micetoma fúngico e uropatia obstrutiva (Al-Rasheed 1994). O abscesso renal foi observado somente em um (1,7%) neonato do nosso estudo, que apresentava também malformação do uretér. Makhoul *et al.* (2001) relataram abscesso renal em 7,1% dos casos. A presença de malformação do sistema urinário, observada em 5% dos nossos pacientes, constitui um fator adicional para a infecção fúngica. Bryant *et al.* (1999) descreveram candidíase renal em pacientes com candidúria, com presença de micetoma ou abscesso renal em 42% dos pacientes. Karpman *et al.* (2003) relataram um neonato de termo com massa renal e diagnóstico de hidronefrose. Benjamin *et al.* (1999) em 30 neonatos com candidemia, que realizaram ultra-sonografia do sistema urinário, relataram a presença de micetoma em

33% dos casos. Entre 14 neonatos com micetoma renal sem obstrução completa, 3 apresentavam anormalidades do trato urinário. Bibiloni *et al.* (2001) descreveram 7 casos de micetoma fúngico em neonatos com malformações do trato urinário. A presença de bexiga neurogênica, em neonatos com mielomeningocele, observada em 7% da nossa casuística, também resulta no aumento do risco de infecção fúngica. Carvalho *et al.* (2001) entre 21 crianças com candidúria, observaram malformação do trato urinário e mielomeningocele em 24% dos casos, respectivamente. Yoo *et al.* (1995) descreveram casos de falência renal causado por micetoma fúngico. Hitchcock *et al.* (1995) relataram 5 neonatos com trato urinário, nos quais a obstrução do trato urinário devido à malformação congênita foi identificada como em 3 casos e , em dois casos houve formação de micetoma fúngico. Noyola *et al.* (2001), relataram anormalidades ao ultra-som do sistema urinário em 7,7% dos neonatos.

A pneumonia foi a segunda complicação mais freqüente, observada em 56,7% dos recém-nascidos. A associação significativa entre pneumonia e óbito sugere que esta complicação contribuiu para agravar o prognóstico da candidíase. O diagnóstico de pneumonia por *Candida* apresenta dificuldades, já que o isolamento do fungo em secreção traqueal não é indicativo de pneumonia fúngica, podendo significar somente colonização do sistema respiratório. A maioria dos neonatos em nosso estudo necessitou de intubação traqueal prolongada para suporte ventilatório, sendo provável que a presença deste fator de risco tenha contribuído para a presença de

pneumonia e mortalidade maior entre estes pacientes. Nossos achados estão de acordo com outros autores, que descreveram freqüência elevada de pneumonia em UTI neonatal, utilizando critérios diagnósticos semelhantes aos do nosso estudo. Reyes *et al.* (1996) relataram imagem radiográfica de broncopneumonia em 57% dos pacientes estudados. Chowdhary *et al.* (2003) em 16 neonatos com candidemia por *Candida tropicalis*, diagnosticaram insuficiência respiratória em 62,5% dos casos. Sob o ponto de vista fisiopatológico, a pneumonia por *Candida*, pode ocorrer também após aspiração de secreção vaginal infectada pelo feto, durante o nascimento ou por transmissão hematogênica ou embólica (Baley, 1991). Mazor *et al.* (1993), descreveram uma gestante com infecção assintomática do líquido amniótico por *Candida sp*, com nascimento de recém-nascido pré-termo, com necessidade de ventilação mecânica e imagem radiológica de pneumonia.

A meningite ocorreu em nossos pacientes em 13,3% dos casos, sendo a identificação de *Candida* no líquido pouco freqüente. Entre oito neonatos com exame quimiocitológico do líquido anormal, apenas três mostraram crescimento de fungo no líquido, confirmando a dificuldade do diagnóstico de meningite por *Candida* através da cultura de líquido (Chen *et al.* 2004). Moreno *et al.* (1994) em estudo de 577 neonatos com sepse e ou meningite, durante um período de 18 anos entre 107 casos de meningite, identificaram *Candida sp* no LCR em somente 1,9% dos casos. Por esta razão, concordamos com os autores que recomendam considerar meningite

fúngica qualquer anormalidade do exame de LCR em neonatos com hemocultura positiva para fungo (Baley 1991). Diferentemente do nosso estudo, Fernandez *et al.* (2000) em estudo retrospectivo de 10 anos, de 106 neonatos evidenciaram meningite em 23 pacientes (21,7%), com cultura de líquido positiva na maioria dos casos (74%). A pleocitose ocorreu em 39% dos recém-nascidos e a hipoglicorraquia em 25%. Os autores destacaram que valores quimiofisiológicos normais não excluem o diagnóstico de meningite fúngica, podendo ocorrer crescimento do fungo no LCR nestas condições. O comprometimento do sistema nervoso central provavelmente é mais freqüente entre recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso. Arisoy *et al.* (1994), em estudo de meningite fúngica em crianças maiores e neonatos, relataram nove pacientes recém-nascidos com presença de *Candida albicans* em pelo menos uma cultura do líquido, sendo 8 prematuros de muito baixo peso. A presença de malformação do sistema nervoso ou derivação ventrículo-peritoneal é outro fator que aumenta o risco de meningite fúngica. Chiou *et al.* (1994) em estudo retrospectivo, observaram infecção por *Candida spp* em válvula de derivação ventriculoperitoneal em 17% de 48 lactentes. Em nossa casuística entre os neonatos com meningite, 12,5% apresentavam hidrocefalia com derivação ventrículo-peritoneal.

Para melhorar o diagnóstico de meningite por *Candida sp* a pesquisa do antígeno mannan no LCR foi utilizada por alguns autores. Lunel *et al.* (2004) em cinco pacientes com candidíase sistêmica, detectaram a presença do antígeno mannan em quatro. Ng *et al.* (2000) destacaram o aumento

liquórico das concentrações de citocinas em neonatos sem anormalidades bioquímicas com sepse por *Candida sp.*

A endocardite, observada em 13,3% dos nossos pacientes, era antigamente considerada uma doença rara. Com o advento da ecocardiografia tornou-se possível detectar vegetações e/ou trombos no exame cardíaco-vascular. Trata-se de uma complicação cuja mortalidade é elevada, com piora considerável do prognóstico da infecção fúngica quando há comprometimento cardíaco. Sua patogênese é complexa e, na maioria dos casos, envolve trauma do endocárdio ou do endotélio vascular, expondo o colágeno subendotelial, com aderência de plaquetas ao colágeno e depósito de fibrina com formação de trombo. Krebs *et al.* (1999b) relataram um caso de um recém-nascido com 11 dias de vida que apresentou endocardite associada a múltiplas malformações congênitas e cateterismo venoso central. Nos nossos pacientes o principal fator de risco para a ocorrência de endocardite foi a presença de catéter venoso central. Nenhum neonato apresentava cardiopatia congênita complexa. Rios *et al.* (1993) em estudo semelhante ao nosso relataram 15 (13,6%) casos de endocardite por *Candida spp* no México entre 1980 e 1991. Todos os pacientes apresentavam catéter venoso central e 20% eram portadores de cardiopatia congênita. Vricella *et al.* (2003) descreveram um caso de obstrução ventricular direita causada pela presença de uma massa vegetante causando colapso cardiocirculatório. Linder *et al.* (2000) descreveram um prematuro de 24 semanas com massa cardíaca em átrio direito. Daftary *et*

al. (1999) relataram quatro casos de massa fúngica intracardíaca em prematuros extremos tratados cirurgicamente, que faleceram, apesar do tratamento com anfotericina liposomal na dose de 6 mg/Kg/dia. Vaideeswar *et al.* (1994) relataram um neonato com massa fúngica intracardíaca no lado esquerdo à necrópsia. Divekar *et al.* (2004) relataram endocardite em prematuro com estenose aórtica e sepse por *Candida parapsilosis*. A trombose venosa profunda ocorreu em 10% dos neonatos da nossa casuística, sendo esta porcentagem bastante elevada, considerando-se a que a trombose de grandes vasos é pouco freqüente no período neonatal. Este achado indica que a presença do catéter associado à infecção fúngica resultaram em lesão endotelial, depósito de fibrina e formação de trombo. Outros autores relataram freqüência de trombose ainda mais alta do que a observada por nós. Noyola *et al.* (2001), entre 65 neonatos, observaram a presença de trombo ou vegetação em 15,2%.

A endoftalmite, observada em 6,7% dos recém-nascidos, é uma complicação da candidíase sistêmica neonatal citada em frequência variável de zero (Donahue *et al.* 2003) a 50% dos casos (Baley *et al.* 1981, Deutsch *et al.* 1989). A lesão pode se manifestar como uma formação arredondada, branca, de aspecto algodinoso, que flutua no humor vítreo (Baley *et al.* 1984; Butler *et al.* 1990; Faix 1992; Lee *et al.* 1998). A frequência observada por nós foi semelhante à de Noyola *et al.* (2001), que descreveram endoftalmite em 6% entre 67 neonatos com candidíase no período de 10 anos. Johnston *et al.* (2000), descreveram um recém-nascido com

candidíase sistêmica e formação de catarata. Stern *et al.* (2001) relataram um caso de endoftalmite por *Candida* quatro meses após o término do tratamento antifúngico. Droham *et al.* (2002) relataram um prematuro de 28 semanas com endoftalmite e abscesso, submetido a tratamento cirúrgico. Shah *et al.* (2000), relataram um caso de abscesso intralenticular em prematuro de 29 semanas com candidemia.

Alguns autores têm descrito associação entre coriorretinite fúngica e retinopatia da prematuridade. Noyola *et al.* (2002) compararam 46 neonatos com candidemia e 39 sem candidemia, todos com peso inferior a 1500 g e idade gestacional menor que 28 semanas. Nos neonatos com candidemia a retinopatia da prematuridade, foi observada em 93,5% dos casos e em 84,8% dos neonatos sem candidemia. A necessidade de procedimento cirúrgico para retinopatia foi significativamente maior ($p=0,008$), entre os recém-nascidos com candidemia indicando que o comprometimento ocular foi de maior gravidade nestes neonatos. Gago *et al.* (2002) descreveram um caso de retinopatia da prematuridade estágio 3 e endoftalmite por *Candida* em um prematuro com idade gestacional de 23 semanas. Por outro lado, Karlowicz *et al.* (2000b) em 449 prematuros com peso inferior a 1000 g concluíram que a candidemia não foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de retinopatia da prematuridade.

Não houve associação estatisticamente significante entre espécie de fungo e evolução clínica, fato que pode ser atribuído em parte, ao pequeno número de neonatos com infecção por *Candida* não albicans.

Com relação ao tipo de tratamento, observamos que a maioria dos recém-nascidos recebeu tratamento com formulação lipídica de Anfotericina B, sendo a sobrevida significativamente maior neste grupo de crianças, sugerindo maior eficácia terapêutica das formulações lipídicas em relação à Anfotericina B convencional.

A anfotericina B convencional, amplamente utilizada desde 1956, é um macrolídeo polieno, que adere ao ergosterol da membrana celular do fungo, levando à alteração da sua permeabilidade, com lise e morte celular. Devido à má absorção gastrointestinal, existe somente sob a forma parenteral, apresentando boa distribuição nos tecidos, especialmente no fígado, e baço. Trata-se de medicamento nefrotóxico, que pode causar alterações eletrolíticas e efeitos cardiotoxícos. A nefrotoxicidade é cumulativa e caracteriza-se por resistência ao hormônio antidiurético, com poliúria, acidose tubular renal, hipocalcemia e falência renal. Em neonatos, as alterações da função renal, traduzidas por aumento da uréia plasmática, diminuição do *clearance* de creatinina e anormalidades de eletrólitos, geralmente são reversíveis, sendo às vezes difícil estabelecer se estas alterações são decorrentes do tratamento ou da própria doença (Baley *et al.* 1984, Frattarelli *et al.* 2004, Dean *et al.* 1994). Holler (2004) estudaram 573 recém-nascidos com peso inferior a 1250 g com candidíase sistêmica tratados com anfotericina B entre os anos de 1998 a 2000, constatando que 4,4% apresentaram sepse fúngica e, dentre estes 44% evoluíram com comprometimento da função renal. Glick *et al.* (1993) em estudo

retrospectivo de 36 neonatos com peso superior a 1000 gramas, com cultura positiva para *Candida spp*, tratados com anfotericina B convencional com dose inicial de 0,5 mg/kg/dia seguida do aumento para 1mg/kg/dia não observaram alterações renais.

Vários estudos relataram casos de sepse por *Candida spp*. com complicações, como meningite causada por *Candida tropicalis* (Ahuja *et al.* 2003), ventriculite (Murphy *et al.* 2000), abscesso cerebral por *Candida albicans*(Kamitsuka *et al.* 1995), uropatia obstrutiva (Mcdonnell *et al.* 1995), micetoma e meningite (Abraham *et al.* 2002), sem registro de toxicidade do tratamento. Anaisse *et al.* (1996) em estudo randomizado multicêntrico, comparando pacientes que utilizaram anfotericina B convencional e fluconazol, não observaram diferenças em relação à sobrevida, porém registraram taxa maior de efeitos adversos com o uso de anfotericina B (35%) do que com o uso de fluconazol (5%).

As novas formulações lipídicas da anfotericina B foram desenvolvidas com o intuito de possibilitar a administração de doses elevadas de anfotericina, atingindo rapidamente concentrações séricas terapêuticas, com menor toxicidade. As vesículas liposomais facilitam a penetração do antifúngico no sistema reticuloendotelial e melhoram o *clearance* na circulação sistêmica. Os primeiros estudos mostrando resultados do uso de preparado lipídico de anfotericina em neonatos surgiram no início da década de 1990. Lackner *et al.* (1992) relataram o uso de anfotericina liposomal em dois neonatos de muito baixo peso, que

receberam doses elevadas desta medicação sem alterações eletrolíticas, renais ou hepáticas. Jarlov *et al.* (1995) descreveram o primeiro caso de meningite por *Candida albicans* em um prematuro com 27 semanas de idade gestacional, tratado com anfotericina liposomal com êxito. Weitkamp *et al.* (1998), relataram 21 prematuros que receberam anfotericina liposomal em doses elevadas com boa eficácia clínica e sem efeitos colaterais. Krebs *et al.* (1999a), em 11 neonatos admitidos na UTI neonatal, tratados com formulação lipídica da anfotericina (dispersão coloidal ou anfotericina liposomal) observaram menos efeitos colaterais e menor duração do tratamento quando comparados com 10 neonatos que receberam anfotericina convencional. Juster-Reicher *et al.* (2000) relataram 24 neonatos de muito baixo peso tratados com anfotericina liposomal, com erradicação da doença em 92% dos episódios. Stocker *et al.* (2000) relataram um prematuro de 26 semanas com micetoma bilateral tratado com anfotericina B liposomal e fluconazol e Jorge *et al.* 2003 também trataram com anfotericina liposomal um prematuro extremo com meningite por *Candida* com sucesso. Linder *et al.* (2003), estudaram neonatos com candidíase sistêmica selecionados para tratamento com anfotericina B convencional ou anfotericina liposomal ou dispersão coloidal, conforme a concentração de creatinina plasmática. Os preparados lipídicos foram utilizados sempre que a creatinina foi superior a 1,2 mg/dl, não tendo sido observada diferença de mortalidade entre os grupos. Houve esterilização no sangue em 67,6% dos pacientes que receberam anfotericina B, em 83,3% dos casos que utilizaram

anfotericina liposomal e em 57,1% dos que receberam dispersão coloidal de anfotericina. Leibovitz (2002) em revisão da literatura sobre o tema, relatou três estudos não controlados em neonatos com candidíase sistêmica utilizando doses de anfotericina lipídica de 1 a 7mg/kg/d, concluindo que o medicamento é efetivo e seguro. Favel *et al.* (2003) relataram um caso de infecção renal por *Candida lusitaniae* tratado com anfotericina liposomal e fluconazol sem sucesso. Juster-Reicher *et al.* (2003) em 37 recém-nascidos com candidíase sistêmica tratados com doses elevadas de anfotericina liposomal de 5 a 7 mg/kg/dia, relataram maior rapidez na erradicação da doença. Sastre *et al.* (2003) em estudo multicêntrico na Espanha estudaram 118 recém-nascidos com candidíase sistêmica, dos quais a maioria (68,6%) foi tratada com anfotericina lipídica e somente sete receberam anfotericina B convencional, sendo o tratamento suspenso em três destes devido à nefrotoxicidade. Os autores não observaram diferença de mortalidade e incidência de efeitos colaterais entre as diferentes formulações lipídicas.

Apesar do resultado observado por nós e dos estudos citados sobre a eficácia dos preparados lipídicos, até o momento, não existem estudos controlados demonstrando que sua utilização resulta em diminuição da mortalidade por sepse fúngica neonatal. Em nossa opinião, considerando a relativa limitação orgânica do recém-nascido pré-termo em se adaptar a situações de estresse, deve-se escolher sempre medicamentos que acarretem o menor risco possível de iatrogenia. Seria, portanto, recomendável prescrever preparado lipídico de anfotericina nestes recém-

nascidos para prevenir o aparecimento de efeitos indesejáveis do tratamento, principalmente insuficiência renal e hepática. A maior limitação para o seu uso é o custo elevado do medicamento. Kotwani *et al.* (2003), descreveram o uso de uma nova formulação lipídica de anfotericina B (L-AMP-LCR-1), de menor custo, utilizada em 23 neonatos com candidíase, 14 dos quais responderam completamente ao tratamento com 1mg/kg/dia por 28 dias.

Observamos que a mortalidade global dos neonatos internados na UTI durante a década estudada foi 10,9%, enquanto nos recém-nascidos com candidíase foi 33,3%, estando significativamente associada à presença de pneumonia e à plaquetopenia. Vários autores mostram taxas elevadas de mortalidade na candidíase sistêmica, concordando com os resultados do presente estudo, com taxas variáveis de 10,2% (Sastre *et al.* 2003) a 31% (Stoll *et al.* 2002, Chapman 2003; Klingspor *et al.* 2004). A mortalidade elevada reflete a gravidade da doença, principalmente quando ocorrem complicações multissistêmicas graves, como a presença de plaquetopenia persistente ou pneumonia observadas nos pacientes que faleceram. A associação entre pneumonia e óbito, conforme já foi discutido, confirma a gravidade desta complicação em neonatos com candidíase. A importância da plaquetopenia na sepse fúngica neonatal foi destacada por Guida *et al.* (2003), que demonstraram contagem plaquetária inicial significativamente menor, nadir mais baixo, maior incidência e maior duração da trombocitopenia na sepse fúngica e na sepse por bactérias gram-negativas,

quando comparada à sepse por bactérias gram-positivas. Da mesma forma, Benjamin *et al.* (2000), mostraram que a sepse fúngica está associada com frequência maior plaquetopenia do que a sepse por *Staphylococcus* coagulase negativo em recém-nascidos. Warris *et al.* (2001) compararam oito recém-nascidos pré-termo com candidemia com um grupo controle constituído por 16 neonatos portadores de sepse bacteriana, constatando plaquetopenia em 100% dos pacientes com infecção por *Candida sp* e em apenas 50% dos neonatos do grupo controle.

Concluimos que a frequência de complicações da candidíase sistêmica na presente casuística foi elevada, com lesões detectadas em diversos órgãos e sistemas, que provavelmente contribuíram para a alta mortalidade da população estudada. Por se tratar de infecção que acomete preferencialmente recém-nascido pré-termo, portador de fatores de risco inerentes ao seu tratamento clínico, é de grande importância considerar cuidadosamente a indicação de procedimentos invasivos e do uso de medicamentos, especialmente antibióticos, nessas crianças.

Conclusões

O presente estudo permitiu-nos chegar às seguintes conclusões:

- A frequência de candidíase sistêmica na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal do ICr-HCFMUSP no período de 1994 a 2003 foi alta (1,8%), variando de 0,8%, a 5,1%, sendo estas taxas superiores às observadas recentemente por outros autores.
- Os sinais e sintomas mais freqüentes foram os mesmos observados na sepse bacteriana, com destaque para as alterações respiratórias, anormalidades da temperatura, letargia e hepatoesplenomegalia.
- A espécie de *Candida* mais freqüentemente identificada foi *Candida albicans*, em concordância com a maioria dos estudos publicados sobre o tema. Em uma menor proporção de casos foram identificadas *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* ou *Candida glabrata*.

- As complicações multissistêmicas foram freqüentes e graves, com mortalidade elevada (33,3%), associada significativamente à ocorrência de pneumonia ou plaquetopenia.
- A sobrevida foi significativamente maior no grupo que recebeu formulação lipídica da Anfotericina B, sugerindo maior eficácia deste tipo de tratamento.

Referências

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo.Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação;2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Abraham M, Mampilly T, Paul JP, FVJ. Renal Failure from obstructive Fungal Mycetoma and Fungal Sepsis in na Infant. *Indian Pediatr.* 2002;39:769-72.

Ahuja SR, Karande S, Kulkarni MV, Tendolkar. *Candida tropicalis* meningitis in a Young infant. *Ind J Pediatr.* 2003;70:925-7.

Al-Rasheed SA. The management of fungal obstructive uropathy in neonates and infants. *Ann Trop Paediatr.* 1994;14:169-75.

Anaissie EJ, Darouiche O, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, Williams T, Kontoyiannis DP, Karl CL, Bodey GP. Management of Invasive Candidal Infections: Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Study of Fluconazole Versus Amphotericin B and Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 1996;964-72.

Anker LNVD, Popele NMLV, Sauer PJJ. Antifungal Agents in Neonatal Systemic Candidiasis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995:1391-7.

Arisoy ES, Arisoy AE, Jr WMD. Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:128-33.

Arnavielhe S, Blancard A, Mallie M, Bastide JM .Case Report of Three *Candida albicans* Infections Detected at Delivery. *J Infect.* 2000;40:88-96.

Aujard Y, Farnoux C, Lefevre S, Maury L, Delezoide AL, Maiani-Kurkdjian P.Infections néonatales à *Candida*. *Arch Pédiatr* 2003;10:569-74.

Baley JE, Annabe WL, Kliegman RM. *Candida* endophtalmitis in the premature infant. *J Pediatr.* 1981;98:458-61.

Baley JE, Kliegman, RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infection in very low birth-weight infants.; *Pediatrics.* 1984;73:144-52.

Baley JE. Neonatal Candidiasis: The current challenge. *Clin Perinatol.* 1991;18:263-80.

Benjamin DK Jr , Ross K,Mc Kinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R , Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates :clinical comparison of *Candida parapsilosis* fungemia with Coagulase negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics.* 2000;106:712-18.

Benjamin DK Jr,Fisher RG, McKinney RE Jr, et al:Candidal mycetoma in the neonatal kidney. *Pediatrics.*1999;104:1126-29

Benjamin DK Jr, Garges H, Steinbach WJ. Candida bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol*. 2003a;27:375-83.

Benjamin D K Jr, Poole C, Steinbach Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal Candidemia and End –Organ Damage: A critical Appraisal of the Literature Using Meta-analytic Techniques. *Pediatrics*. 2003b;112:634-40.

Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinback WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical Therapy for Neonatal Candidemia in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2003c;112:543-47.

Bennet JE. Antifungal agents. In: Hardman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p.1295-312.

Bibiloni N, Spizzirri F, Zalba J. Successful conservative treatment of severe renal candidiasis with fungus balls. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:394.

Brandt ME, Benjamin LE, Steinkraus GE. Pseudooutbreak of *Candida Versatilitis* fungemia in a microbiology laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;46:73-5

Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candidúria. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:959-63.

Butler KM, Baker CJ: Candida: An increasingly important pathogen in the nursery. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35:543.

Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Systemic Candidiasis in Extremely Low Birth Weight Infants Receiving Topical Petrolatum Ointment for Skin Care: A Case –Control Study. *Pediatrics.* 2000;105:1041-5.

Carvalho M, Guimarães C M, Mayer JR Jr, Bordignon GPF, Telles Q. Hospital –Associated Funguria: Analysis of risk factors, Clinical Presentation and Outcome. *Braz J Infect Dis.* 2001;5:313-18.

Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:822-7.

Chapman RL. Candida infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15:97-102.

Chen T, Chen HP, Fung CP, Lin MY, Yu W, Liu CY. Clinical characteristics, treatment and prognostic factors of candidal meningitis in a teaching hospital in Taiwan. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:124-30 .

Chiang AKS, Chan GCF, Ma SK, Ng YK, Ha SY, Lau YL. Disseminated Fungal Infection Associated with Myeloperoxidase Deficiency in a Premature neonate. *Pediatr Infect Dis*. 2000;19:1027-9.

Chien L, Macnab Y, Aziz K, Andrews W, McMillan DD, Lee SK et al. The Canadian Neonatal Network. Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:505-11.

Chiou CC, Wong TT, Lin HH, Hwang B, Tang RB, Wu KG, Lee BH. Fungal Infection of Ventriculoperitoneal Shunts in Children. *Clin Infect Dis*. 1994;19:1049-53.

Chowdhary A, Becker K, Fegeler W, Gugnani HC, Kapoor L, Randhawa VS, Mehta G. An outbreak of candidemia due to *Candida torpicalis* in a neonatal intensive care unit. *Mycoses*. 2003;46:269-74.

Cimolai N, Davis J, Trombley C. *Candida dubliniensis* Fungemia and Vascular Access Infection. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:237-9.

Colby CE, Drohan L, Benitz W, Hintz SR. Low Yield of Ancillary Diagnostic Studies in Neonates Infected with *Candida*. *J Perinatol*. 2004; 24:241-6.

Colombo AL, Nucci M, Salomão R, Branchini MLM, Richtmann R, Derossi A, Wey SB. High Rate of Non-albicans candidemia in Brazilian Tertiary Care Hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 34:281-6.

Costa SF, Marinho I, Araújo EAP, Manrique AEI, Medeiros EAS, Levin AS. Nosocomial fungaemia: a 2 year prospective study. *J Hosp Infect.* 2000; 45: 69-2.

Daftary AS, Palote SK, Whitehall JS. Intracardiac fungal masses in high-risk neonates: clinical observations. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 1009-13.

Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, patogénesis, and management Guidelines. *Pediatrics.* 2000; 105:438-44.

Dean JL, Wolf JE, Ranzini AC, Laughlin MA. Use of amphotericin B during pregnancy : case report and review. *Clin Infect Dis.* 1994;18:364-8.

Deutsch D, Adler S, Teler J, Savir H. Endogenous candidal endophthalmitis. *Ann Ophthalmol.* 1989;73:144-52.

Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, Pfaller MA. Epidemiology of candidemia: 3-Year results from

emerging infections and the epidemiology of lowa organisms study. *J Clin Microbiol.* 2002;1298-302.

Divekar A, Rebekya IM, Soni R. Late Onset *Candida parapsilosis* Endocarditis After Surviving Nosocomial Candidaemia in an Infant with Structural Heart Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:472-4.

Doerr CA, Demmler GJ, Garcia –Prats, Brandt ML. Solitary pyogenic liver abscess in neonates: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13:64-9.

Donahue SP, Hein E, Sinatra RB. Ocular involvement in children with candidaemia. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:886-7.

Drohan L, Colby CE, Brindle ME, Sanislo S, Ariagno RL. *Candida* (Amphotericin –Sensitive) Lens Abscess Associated With Decreasing Arterial Blood Flow in a Very Low Birth Weight Preterm Infant. *Pediatrics.* 2002;110:1-4.

Duran MT, VelascoD, Canle D, Moure R, Villanueva R. Susceptibilidad antifúngica de aislados de *Candida* spp. de hemocultivos en un período de cinco años(1997-2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21: 488-92.

Dyke MP, Ott K: Severe thrombocytopenia in extremely low birthweight infants with systemic candidiasis. *J Paediatr Child Health*. 1993;29:298-301.

Fairchild KD, Tomkoria S , Sharp EC,Mena FV. Neonatal *Candida glabrata* sepsis:clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:39-43.

Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, Johnson RV. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (< 1500 g) infants in intensive care nurseries: A prospective study. *Pediatrics*.1989; 83:101-7.

Faix RG. Systemic *Candida* infections in infants in intensive care nurseries: High incidence of central nervous system involvement. *J Pediatr*. 1984; 105:616.

Faix RG.Invasive neonatal candidiasis: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11:88-93.

Farina C,Vailati F, Manisco A, Goglio A. Fungaemia survey:a 10-year experince in Bergamo, Italy. *Mycosis*. 1999; 42: 543-48.

Favel A, Nguyen AM,Peyron F,Martin C, Thomachot L, Datry A, Bouchara JP, Challier S,Nöel T, Chastin C,Patrick R. Colony morphology switching of

Candida lusitanae and acquisition of multidrug resistance during treatment of a renal infection in a newborn: case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;47:331-9.

Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal Meningitis in Neonates: A 10 –Year Review. *Clin Infect Dis.* 2000;31:458-63.

Flanagan PG, Barnes RA. Fungal infection in the intensive care unit. *J Hosp Infect.* 1998;38:163-77.

Frattanelli DAC, Reed MD, Giacoia GP, Aranda JV. Antifungals in systemic neonatal candidiasis. *Drugs.* 2004;64:949-68.

Gagneur A, Sizun J, Vernotte E, Parscau L, Quinio D, Flohic AML, Baron R. Low rate of *Candida parapsilosis* – related colonization and infection in hospitalized preterm infants: a one- year prospective study. *J Hosp Infect.* 2001;48:193-97.

Gago LC, Capone A, Trese MT. Bilateral presumed endogenous *Candida* endophthalmitis and stage 3 retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:611-13.

Glick C, Graves GR, Feldman S. Neonatal fungemia and amphotericin B. *South Med J* .1993;86:1368-71.

Guida JD, Kuning AN, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Plaquet Count and Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: Is There an organism –specific response?. *Pediatrics* 2003; 111:1411-15.

Guzmán JM, Jaraba MP, Torre DL, González MDR, Huertas MD, Alvarez R, Zapatero M. Parenteral nutrition and immature neonates. Comparative study of neonates weighing under 1000 and 1000-1250 g at birth. *Early Hum Develop*. 2001;65:133-44

Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon M, Arthington–Skaggs BA, Mirza SA, Phelan M, Morgan J, Lee-Yang W, Ciblak MA, Benjamin LE, Sanza T, Huie S, Yeo SF, Brandt ME, Warnock DW. Incidence of bloodstream infections due to candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in population-based active surveillance program. *J Clin Microbio*. 2004;15:19-27.

Hitchcock RJI, Pallett A, Hall MA, Malone PSJ. Urinary tract candidiasis in neonates and infants. *Brit J Urol*. 1995;76:252-6.

Holler B, Omar SA, Farid MD, Patterson MJ. Effects of Fluid and electrolyte management on amphotericin B-induced nephrotoxicity among extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;113:608-16.

Hostetter MK . New insights into candidal infections. *Adv Pediatr*. 1996; ;209-30.

Huang YC, Lin TY, Lien RI, Chou YH, Kuo CY, Yang PH, Hsieh WS. Candidaemia in Special Care Nurseries: Comparison of *Albicans* and *Parapsilosis* Infection. *J Infect* 2000; 40:171-5.

Huang YC, Kao HT, Lin TY, Kuo AJ. Antifungal susceptibility testing and the correlation with clinical outcome in neonatal candidemia. *Am J Perinatol* 2001;18:141-6.

Isaacs D, Barfield CP, Grimwood K, McPhee AJ, Minutillo C, Tudehope D. Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. *Med J Austr*. 1995;162:198-201.

Jarlov JO, Born P, Bruun B. *Candida albicans* Meningitis in a 27 weeks premature infant treated with liposomal amphotericin-B (AmBsome[®]). *Scand J Infect Dis*. 1995;27:419-20.

Johnson D, Thompson T, Green T, Ferrierl P. Systemic candidiasis in very low birth weight infants (< 1500 grams). *Pediatrics*.1984; 73:138-43.

Johnston WT,Cogen MS. Systemic Candidiasis with catarat formation in a premature infant. *JAAPOS*. 2000;386-8.

Jorge MM, Vázquez AP, Garcia JGS, Ugidos PO, Garcia MPA. Candidiasis cerebral em um recién nacido. *An Pediatr*. 2003;58:194-195.

Juster RA, Leibovitz E, Linder N , Amitay M, Flidel RO, Even TS, Mogilner B, Barzilai. Liposomal amphotericin B (ambisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection*. 2000;28:223-6.

Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even- Tov S, Shinwell E, Leibovitz E. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:603-7.

Kamitsuka M, Nugent NA, Conrad PD, Swanson TN. *Candida albicans* brain abscesses in a premature infant treated with amphotericin B, flucytosine and fluconazole. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;329-31.

Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, Baughman WS, Reingold AL, Rothrock GA, Pfaller MA, Pinner RW, Hajeh

RA. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population –based active surveillance. *Clin Infect Dis.* 1999; 29:1164-70.

Karlowicz MG, Buescher S, Surka AE. Fulminant late –onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics.* 2000a;106:1387-90.

Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, Morrow AL, Shults J. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight ($\leq 1000\text{g}$) neonates? *Pediatrics.* 2000b; 105:1036-40.

Karlowicz MG, Rowen JL, Barnes-Eley ML, Lawson ML, Bendel CM et al. The role of birth weight and gestacional age in distinguishing extremely low birth weight infants at high risk of developing candidemia from at low risk: a multicenter study. *Pediatr Res.* 2002;51:301A.

Karpman E, Kurzrock EA , Low RK. Percutaneous nephroscopic removal of obstructing fungal bezoars and endopyelotomy in an infant. *J Urol.* 2003;169:1499-500.

Kaufman D, Boyle R, Razen KC, Patrie JT, Robson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N.Engl J Med.* 2001; 345:1660-66 .

Kaufman D. Fungal infection in the very low birthweight infant. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:253-59.

Kibbler CC, Seaton S, Barnes, Gransden WR, Holliman RE, Johnson EM, Perry JD, Sullivan DJ, Wilson JA. Do so cie i sn m hanr he i ht dfhmynbio e istir nihsy main h *Candida ypirii* y is Escf os m osm Wofiy. *J Hosp Infect.* 2003;54:18-24.

Kim JO, Garofalo L, Blecker- Shelly D, McGowan K. *Candida dubliniensis* infections in a pediatric population: retrospective identification from clinical laboratory isolates of *candida albicans*. *J Clin Microbiol.* 2003;3354-7.

Klein OJ. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO(eds): *Infections diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 943-998.

Klingspor L, Stitzing G, Johansen K, Murtaza A, Holmberg K. Infantile diarrhea and malnutrition associated with candida in a developing community. *Mycoses.* 1993;36:19-24.

Klingspor L, Törnqvist EWA, Johansson A, Petrini B, Forsum U, Hedin G. A prospective epidemiological survey of candidaemia in sweden. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36:52-5.

Ko SC, Chen KY, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Fungal empyema thoracis . an emerging clinical entity. *Chest*. 2000;117:1672-78.

Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:504-8.

Kotwani RN, Bodhe PV, Kirodian BG, Mehta KP, Ali US, Kshirsagar NA. Treatment of neonatal candidiasis with liposomal amphotericin B(L-AMP-LRC-1): phase II study. *Indian Pediatr*. 2003; 40:545-50.

Krebs VLJ, Diniz EMA, Ceccon MEJ, Giolo CRM, Vaz FAC. *Lipid formulations of amphotericin B treatment for neonatal systemic candidiasis*. In: Proceedings of 2nd International Congress on New Technologies in Reproductive Medicine Neonatology and Gynecology; 1999a p.527-30.

Krebs VLJ, Pedroso CPA, Diniz EMA, Tamanaha J, Ceccon MEJR, Feferbaum R, Moysés RL, Wagenführ J, Vaz FAC. Endocardite bacteriana como complicação de sepse neonatal-relato de caso. *Rev Ass Med Bras*. 1999b 45:371-4.

Kremery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect*. 2002;50:243-60.

Lackner H, Schwinger W, Urban C, Müller W, Ritschl E, Reiterer F, Kuttinig-Ham M, Urlesberger B, Hauer C. liposomal amphotericin –B (ambisome) for treatment of disseminated fungal infections in two infants of very low birth weight. *Pediatrics*. 1992;1259-61.

Lee BE, Cheung PY, Robinson JL *et al*. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight < 1250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis*. 1998;27:559-65.

Leibovitz E. Neonatal candidosis : clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J Antimicrobial Chemother*. 2002;49:69-73.

Linder N, Friling R, Ashkenazi S, Birk E, Snir M, Sirota L. Candidal atrial fungus ball with ocular sequelae. *J Pediatr*. 2000;137:135.

Linder N, Klinger G, Shalit L, Levy I, Ashkenazi S, Haski, Levit O, Sirota L. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrobial Chemother*. 2003;52:663-67.

Lunel FMV, Voss A, Kuijper EJ, Gelinck LBS, Hoogerbrugge PM, Liem KL, Kullberg BJ, Verweij PE. detection of candida antigen mannan in cerebrospinal fluid specimens from patients suspected of having candida meningitis. *J Clin Microbiol*. 2004;867-70.

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;23:63-69.

Lyytikäinen O, Lumio J, Sarkkinen H, Kolho E, Ruutu P. Nosocomial Bloodstream Infections in Finnish Hospitals during 1999-2000. *Clin Infect Dis.* 2002;35:14-9.

MacDonnell M, Lam AH, Isaacs D. Nonsurgical management of neonatal obstructive uropathy due to *candida albicans*. *Clin Infect Dis.* 1995;21:1349-50.

Macphail GLP, Taylor GD, Chell B, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycosis.* 2002;45:141-45.

Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics.* 2001;107:61-6.

Malani PN, Bradley SF, Little RS, Kauffman CA. Trends in species causing fungaemia in a tertiary centre over 12 years. *Mycosis.* 2001;44:446-49.

Mazor M, Chaim W, Shinwell ES, Glezerman M. Asymptomatic amniotic fluid invasion with *Candida albicans* in preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993;72:52-4.

Mehta R, Weinberger B, Usmani SS, Wapnir RA, Harper RG. Theophylline alters neutrophil function in preterm infants. *Biol Neonate*. 2002;81:176-81.

Miller MJ: Fungal infections. In: Remington JS, Klein JO (eds): *Infections diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.813-39.

Moise A, Landers S, Fraley K. Colonization and infection of umbilical catheters in newborn infants. *Pediatr Res* 1986; 20:1436A.

Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Sáezllorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:516-20.

Murphy K, Bradley J, James HE. The treatment of *Candida albicans* shunt infections. *Child's Nerv Syst*. 2000;16:4-7.

Ng PC. Systemic fungal infections in neonates. *Arch Dis Child* 1994;71:130-35.

Ng PC, Lee CH, Fok TF, Chui K, Wong W, Cheung KL, So KW. Central nervous system candidiasis in preterm infants: Limited value of biochemical markers for diagnosis. *J Pediatr Child Health*. 2000; 36:509-10.

Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ . Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1018-23.

Noyola DE, Bohra L, Paysse EA, Fernandez M, Coats DK. Association of candidemia and retinopathy of prematurity in very low birthweight infants. *Ophthalmology*. 2002;109:80-4.

Paganini H, Brieschke TR, Santos P, Séu S, Rosanova MT. Risk factors for nosocomial study in children .*J Hosp infect*. 2002;50:304-08.

Patrick CC. *Infection* in. New York: Churchill Livingstone; 1992. p:539-50: *Candida*.

Perroni JA. Laryngeal obstruction due to *Monilia albicans* in a newborn. *Laryngoscope*. 1970;80:228-91.

Rabalais GP, Samiec TD, Bryant KK, Lewis JJ. Invasive candidiasis in infants weighting more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:348-52.

Rennert G, Rennert HS, Pitlik S, Finkelstein R, Kitzes CR. Epidemiology of candidemia a nationwide survey in Israel. *Infection*. 2000;28:26-9.

Reyes MCR, Gutiérrez FF, Dominguez P, et al. Candidiasis sistêmica neonatal en los noventa. *An Pediatr*. 1996;44:257-61.

Richet HM, Andremont AQ, Tancrede, Pico JL, Jarvis W. Risk factors for candidaemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis*. 1991;13:211-15.

Rios AP, Hernández LA, Cruz MC, Dominguez GS, Figueroa CA, Santos JI. Endocarditis por candida en el primer año de vida. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1993;157-61.

Robertson NJ, Kuna J, Cox PM, Lakhoo K. Spontaneous intestinal perforation and *candida* peritonitis presenting as extensive necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*. 2003;92:258-64.

Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J, Francesconi A, Kasai M, Filioti J, Tsivitanidou M, Sofianou D, Kremenopoulos G, Wash T. *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit :epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. *J Clin Microbiol*. 2003;735-41.

Rowen JL, Rench MA, Kazinetz CA, Adams Jr JM, Baker CJ. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 1994;124:789-94.

Safdar A, Bannister TW, Safdar Z. The predictors of outcome in immunocompetent patients with hematogenous candidiasis. *Int J Infect Dis*. 2004;8:180-6.

Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The national epidemiology of mycosis survey study group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:319:24.

Salzman BM, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis*. 1993;167:487-90.

Sanchez PJ, Siegel JD, Fishbein J. *Candida* endocarditis: successful medical management in three preterm infants and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 239-43.

Sastre JBL, Cotallo GDC, Colomer BF, Castrillo GH. Neonatal Invasive Candidiasis: A Prospective Multicenter Study of 118 Cases. *Am J perinatol*. 2003;153-63.

Sax H, Hugonnet S, Harbarth S, Herrault P, Pittet D. Variation in nosocomial infection prevalence according to patient care setting: a hospital-wide survey. *J Hosp Infect.* 2001;48:27-32.

Saxen H, Virtanen M, Carlson P, Hoppu K, Pohjavuori M, Vaara M, Varkila V, Peltola H. Neonatal candida parapsilosis outbreak with a high case fatality rate. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:776-81.

Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, Vendemmia M, De Lucia A. Liposomal Amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:146-8.

Sigmundsdóttir G, Christensson B, Björklund LJ *et al.* Urine-arabinitol/ L-arabinitol ratio in diagnosis of invasive candidiasis in newborn infants. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3.039-42.

Silva CLP, Santos RMR, Colombo AL. Cluster of *Candida parapsilosis* primary bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2001;5:32-6.

Stern JH, Calvano C, Simon JW. Recurrent Endogenous candidal endophthalmitis in a premature infant. *JAAPOS.* 2001;5:50-1.

Stocker M, Caduff JH, Spalinger J, Berger TM. Successful treatment of bilateral renal fungal balls with liposomal amphotericin B and fluconazole in a extremely low birth weight infant. *Eur J Pediatr.* 2000;159:676-78.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer C, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of child health and human development neonatal research network. *J Pediatr.* 1996;29:63-71.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002; 110:285-91.

Strong M, Lejman T, Michno P. Septic arthritis of wrist in infancy. *J Pediatr Orthop.* 1995;15:152-6.

Tirodker UH, Nataro JP, Smith S, Las Casas L, Fairchild KD. Detection of fungemia by polymerase chain reaction in critically ill neonates and children. *J Perinatol* 2003, 23:177-22.

Tortorano AM, Biraghi E, Astolfi A, Ossi C, Farina C, Perin S, Bonaccorso C, Cavanna C, Raballo A, Grossi A, FIMUA Candidemia study group. *J Hosp Infect.* 2002;51:297-304.

Vricella LA, Khambadkone S, Yates R, Tsang VT. Right ventricular inflow obstruction from massive fungal vegetation presenting as neonatal circulatory collapse. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2003;24:323-4.

Vaideeswar,P, Deshpande J, Sivaraman A. Isolated left-sided intracardiac fungal mass. *Int J cardiol.* 1994;43:97-8.

Walsh TJ, Merz WG, Lee JW *et al.* Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis by rapid enzymatic detection of serum D-arabinitol. *Am J Med* 1995; 99:164-71.

Warady BA, Bashir M, Donaldson LA. Fungal peritonitis in children receiving peritoneal dialysis: A report of the NAPRTCS. *Kidney Intern.* 2000;58:384-9.

Warris A, Semmekrot A, Voss A. Candidal and bacterial bloodstream infections in premature neonates: a case- control study. *Med Mycol.* 2001;39:75-9.

Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillete RT, Shulman ST .Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6:190-6.

Weintrub PS,Chapman A, Piecuch R. Renal Fungus Ball in a premature infant successfully treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:1152-54.

Weitkamp JH, Poets CF, Sievers *et al.*: *Candida* infection in very low birth weight infants: outcome and nephrotoxicity of treatment with liposomal amphotericin B(AmBisome). *Infection.*1998; 26:11-5.

Wey S, Motoni M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidaemia . A matched case-control study. *Arch Intern Med.* 1989;149:2349-53.

Wimalendra M, Reece A, Nicholl RM.Renal fungal ball. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2004;89:376.

Winter JTV,Ney JA,Ogburn PL,Johnson RV. Preterm labor and congenital candidiasis. a case report. *J Reprod Med.* 1994;39:987-90.

Winters WD, Shaw DWW, Weinberger E. Candida Fungus Balls Presenting as Intraventricular Masses in Cranial Sonography. *J Clin Ultrasound*. 1995;23:266-70.

Witek-Janusek L, Shareef MJ, Mathews HL. Reduced lymphocyte-mediated antifungal capacity in high-risk infants. *J Infect Dis*. 2002;186:129-33.

Yamamura DLR, Rotstein C, Nicolle LE, Ioannou S. Candidemia at selected Canadian sites: results from the fungal disease registry, 1992-1994. *CMAJ* 1999;160:93-9

Yinnon M, Woodin KA, Powell KR. *Candida lusitanae* infection in the newborn: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:878-80.

Yoo SY, MKN Wonju, Korea. Acute renal failure caused by fungal bezoar: a late complication of candida sepsis associated with central catheterization. *J Pediatr Surg*. 1995; 30:1600-02.