



Controvérsias a respeito da sepse fúngica no pré-termo extremo: profilaxia e esquemas terapêuticos

*Controversies about the management of invasive fungal infections
in very low birth weight infants*

Maria E. L. Moreira*

Resumo

Objetivo: Rever as mais recentes publicações sobre infecção fúngica no recém-nascido de muito baixo peso ao nascer, com objetivo de fornecer aos profissionais de saúde atualização sobre um crescente problema nas unidades neonatais. A revisão se dirige especificamente às questões relacionadas a incidência, manuseio clínico, tratamento e profilaxia.

Fontes de dados: Artigos originais e de revisão, publicados nos últimos 15 anos no MEDLINE e Lilacs, foram identificados usando como palavras-chave: recém-nascido, prematuro, baixo peso ao nascer, infecção fúngica, sepse, cândida, anfotericina e fluconazol.

Síntese dos dados: A incidência de sepse fúngica vem aumentando nas unidades de terapia intensiva neonatal. Embora novas drogas venham se tornando disponíveis (echinocandinas), a anfotericina B continua sendo a droga de escolha para o tratamento inicial. Atualmente, existem quatro classes de drogas disponíveis para o tratamento: os políenos macrolídeos (anfotericina B e formulações lipídicas), os azoles (fluconazol e voriconazol), as pirimidinas fluorinadas (flucitosina) e as echinocandinas (micafungin e caspofungin). Duas drogas vêm sendo descritas na prevenção da doença invasiva: nistatina e fluconazol. Fluconazol é a droga sobre a qual mais se conhece da farmacocinética no período neonatal, e a sua administração profilática em recém-nascidos com menos de 1.000 g por 6 semanas está associada a menor incidência de infecção fúngica.

Conclusões: Um melhor entendimento sobre a incidência da sepse fúngica, diagnóstico, manuseio clínico, tratamento e profilaxia é uma importante arma na morbidade e mortalidade. A identificação de recém-nascidos prematuros de alto risco para o desenvolvimento da doença e a instituição de medidas profiláticas e tratamento precoce podem diminuir a morbimortalidade.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S52-S58: Infecção, baixo peso ao nascer, prematuro, cândida.

A sepse fúngica vem se tornando freqüente no período neonatal, principalmente entre os recém-nascidos (RN) de muito baixo peso ao nascer. A incidência é inversamente

Abstract

Objective: This review encompasses the most recent publications about fungal infection in very low birthweight infants, keeping health professionals updated about this growing problem observed in neonatal units.

Sources of data: Original and review articles published over the past 15 years were searched in MEDLINE and Lilacs, using the following keywords: preterm infant, very low birthweight infants, sepsis, fungal infection, antifungal, Candida, amphotericin and fluconazole.

Summary of the findings: Invasive fungal infections affect especially preterm infants. Although new drugs (echinocandins) to treat fungal infection are available, amphotericin is the most widely used drug for the treatment of systemic candidiasis at this stage of life. Currently, there are four types of antifungal agents used in the treatment of fungal infections in neonates: polyene macrolides (amphotericin B deoxycholate and lipid preparations), azoles (triazoles), fluorinated pyrimidines (flucytosine) and echinocandins (caspofungin and micafungin). Two drugs capable of preventing invasive fungal infection are described: nystatin and fluconazole. The pharmacokinetics of fluconazole in the neonatal period is widely known and its prophylactic administration during the first six weeks of life has been associated with less invasive fungal infection in infants weighing less than 1,000 g at birth.

Conclusions: Fungal infections constitute an important problem in the neonatal intensive care unit and a better understanding of the incidence, diagnosis, clinical management, treatment, and prophylaxis is important in order to reduce morbidity and mortality. The identification of high-risk preterm infants and the implementation of prophylactic measures and early treatment may improve the outcome of these patients.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S52-S58: Infection, very low birth weight infants, preterm infants, candida.

proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento, variando entre 10% e 28% nos menores de 1.000 g¹. O *National Epidemiology of Mycosis Study Group*, estudando cerca de 6 unidades neonatais nos Estados Unidos, relata que, em um período de 2 anos, 1,2% dos RN apresentou candidemia, sendo que 82% eram RN de muito baixo peso ao nascer². Um outro estudo relata que, de 1981 a 1995, o número de casos de candidemia nos Estados Unidos aumentou de 2,5/1.000 para 28,5/1.000, evidenciando um aumento de 11 vezes³.

* Pesquisadora do Instituto Fernandes Figueiras – Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ.

Como citar este artigo: Moreira ME. Controvérsias a respeito da sepse fúngica no pré-termo extremo: profilaxia e esquemas terapêuticos. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Supl):S52-S58.

A maioria das infecções fúngicas no período neonatal é causada pela *Candida albicans* e pela *Candida parapsilosis*, e nos últimos anos tem-se notado um aumento nas infecções causadas pelas outras espécies: *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae* e *Candida guilliermondii*. No Brasil, infecções por *Candida parapsilosis* foram descritas tanto em RN de muito baixo peso ao nascer como em adultos⁴. Em São Paulo, alguns autores relatam *Candida parapsilosis* como a espécie mais freqüentemente isolada em hemoculturas e cateteres intra-vasculares de crianças com candidemia⁵.

Fatores de risco

Os principais fatores de risco associados à candidíase sistêmica, relatados por Saiman et al.² e que devem ser considerados na prevenção da doença, são:

- idade gestacional menor que 32 semanas;
- colonização fúngica prévia (especialmente de trato gastrointestinal);
- presença de cateteres vasculares centrais;
- uso anterior de nutrição parenteral e soluções lipídicas;
- Apgar < 5 no quinto minuto;
- tempo de intubação maior que 7 dias;
- choque ou coagulopatia.

Um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da doença invasiva é a colonização prévia por *Candida*. Cerca de 10% dos RN prematuros tornam-se colonizados na primeira semana de vida, e o trato gastrointestinal é um dos primeiros sítios a apresentar colonização. Em um estudo prospectivo, Baley et al.⁶ encontraram uma incidência de colonização fúngica de 26,7% e de 7,7% de doença fúngica sistêmica, em um total de 146 RN estudados. A colonização foi predominantemente do trato gastrointestinal e respiratório na primeira semana de vida. Saiman et al.⁷, em um estudo prospectivo envolvendo 2.157 RN, que foram cultivados semanalmente da admissão até a alta, encontraram o reto como o sítio mais freqüente de colonização.

Em ambos os estudos citados acima, a colonização do trato gastrointestinal foi associada às idades gestacionais mais baixas, aos bebês com escores de gravidade altos (SNAP maior que 10), ao uso de antibióticos – principalmente as cefalosporinas de terceira geração –, à presença de cateter venoso central, ao uso de lipídeos endovenosos e ao uso de bloqueadores H₂^{6,7}. A perda da flora gastrointestinal normal devido ao tratamento com cefalosporinas, principalmente as de terceira geração, e a demora no início da alimentação enteral se associaram a uma maior colonização com *Candida parapsilosis*⁷.

A colonização por *Candida albicans* é mais precoce e, embora a transmissão horizontal possa ocorrer, parece se dar mais freqüentemente por transmissão vertical⁶. A colonização pela *Candida parapsilosis* é mais tardia e parece ocorrer mais freqüentemente por via horizontal⁷⁻⁹.

Candidíase sistêmica

Assim como nas outras formas de infecção, o padrão-ouro para o diagnóstico de candidíase sistêmica é a presença de *Candida* na cultura de sangue, urina, liquor ou qualquer outro sítio estéril em indivíduos com sinais clínicos de infecção. A infecção fúngica, em geral, é diagnosticada por volta da terceira semana de vida. No estudo de Saiman et al.², em RN com peso médio ao nascer de 1.187 g e idade gestacional de 27,9 semanas, a idade média de apresentação foi de 22,9 dias.

Os sinais clínicos de candidíase sistêmica são inespecíficos e, na maioria das vezes, indistinguíveis de uma sepse bacteriana ou de outras entidades comuns do período neonatal: hipotermia, resíduo gástrico, hipoatividade, apnéia, piora respiratória, hiperglicemia, hipotensão, bradicardia e distensão abdominal^{3,6,10,11}. Piora clínica insidiosa na vigência de antibioticoterapia de amplo espectro, sem causa aparente detectável, associada à presença de fatores de risco, deve levar a suspeita de infecção fúngica^{10,11}.

A doença envolvendo múltiplos órgãos é comum em RN. A freqüência de envolvimento de outros órgãos, como rins, meninges, olhos, ossos e articulações, é muito variável nos pacientes com candidemia e, por isto, deve ser sistematicamente investigada^{10,12}. Ultra-sonografia abdominal, ultra-sonografia cerebral, ecocardiograma e exame de fundo de olho por oftalmologista com dilatação deverão ser solicitados sempre que houver suspeita de infecção fúngica^{12,13}.

O diagnóstico de candidíase sistêmica não é fácil, dificultando a decisão em relação ao início do tratamento. O tempo médio entre a obtenção de uma hemocultura positiva e o início do tratamento varia entre 2,1±1,3 dias a 5,1±3 dias, e muitos casos são diagnosticados somente em autópsias². A *Candida* cresce em meios de culturas tradicionais, mas a positividade, mesmo em altos graus de suspeição, continua baixa. Nos prematuros, a sensibilidade das hemoculturas é baixa, e um dos fatores que podem influenciar esta baixa sensibilidade é o volume de sangue usado nas hemoculturas^{14,15}. A probabilidade de se detectar o microorganismo com 1 ml de sangue pode ser de 65% ou menos¹⁵. As pequenas concentrações e baixa taxa de replicação podem reduzir as taxas de crescimento em meios de culturas e aumentar o tempo necessário para positividade^{12,13,15}. Hemoculturas negativas não excluem o diagnóstico, e, por isto, amostras seriadas devem ser colhidas.

Os pacientes com suspeita de candidíase sistêmica devem ser submetidos à punção lombar, para análise completa do liquor, e ao exame de urina (cultura e pesquisa direta de fungo). A coleta de urina deverá ser feita por cateterismo vesical ou, preferencialmente, por punção suprapúbica⁶. A presença de leveduras na coloração pelo gram, seja no liquor ou na urina, é fortemente indicativa de doença invasiva.

Tratamento

A instituição de tratamento empírico das infecções por *Candida* no período neonatal continua sendo problemática,

principalmente quando se considera a toxicidade da anfotericina. Por outro lado, o retardo do início do tratamento ocasiona não só aumento do risco de mortalidade, mas também aumento das taxas de hemorragia intraventricular, doença pulmonar crônica, retinopatia da prematuridade e atraso do desenvolvimento. A instituição precoce do tratamento e a remoção dos cateteres profundos continuam sendo os grandes preditores de sucesso no tratamento¹⁶.

Como o tempo necessário para o resultado definitivo da hemocultura é longo, e o início precoce do tratamento pode modificar o prognóstico, Benjamin et al.¹⁷ argumentam que, na suspeita de infecção fúngica, a terapia empírica deveria ser iniciada na sepse neonatal tardia, principalmente nas seguintes condições:

- em todos os RN com menos de 25 semanas de idade gestacional, independente da presença de trombocitopenia;
- nos RN entre 25-27 semanas de idade gestacional que tenham feito uso de cefalosporina de terceira geração ou carbapenem até 7 dias antes da suspeita, mesmo na ausência de trombocitopenia;
- nos RN com trombocitopenia inexplicada, independente da idade gestacional.

Atualmente, existem quatro classes de drogas antifúngicas disponíveis para uso no tratamento da candidíase sistêmica: os polienos incluindo anfotericina B (deoxicolato e preparações lipídicas), os azoles (fluconazol e voriconazol), as pirimidinas fluorinadas (5-fluocitosina) e as echinocandinas (caspofungin, micafungin)¹⁸.

Anfotericina

A anfotericina B deoxicolato ainda é a droga de escolha de primeira linha no tratamento de candidíase sistêmica em RN^{18,19}. É um polieno macrocíclico que age se ligando ao ergosterol da membrana celular, provocando um aumento da permeabilidade da mesma e, conseqüentemente, lise e morte celular. A anfotericina não é absorvida por via oral e, por isto, é usada apenas por via parenteral combinada com o deoxicolato, que melhora a sua solubilidade em água. Na corrente sangüínea, ela se dissocia do deoxicolato e se liga às proteínas plasmáticas, distribuindo-se posteriormente nos tecidos¹⁸.

Informações disponíveis sobre a farmacocinética da anfotericina B em RN são derivadas de estudos pequenos e apresentam uma grande variabilidade. Apenas dois estudos estão disponíveis, e ambos apontam para uma meia vida sérica maior quando comparada com adultos^{20,21}. A maioria das informações utilizadas provém de estudos em crianças mais velhas e em adultos. Ensaios clínicos controlados não foram publicados, e somente análises retrospectivas da eficácia do tratamento podem ser encontradas¹⁸.

Não existe um consenso sobre o tempo de tratamento. Existe consenso, porém, de que uma única hemocultura positiva para *Candida* constitui-se em evidência suficiente de infecção, e que a terapia antifúngica apropriada deve ser iniciada prontamente. Da mesma forma, considera-se componente essencial da terapia a remoção dos

cateteres vasculares centrais existentes até que a cultura se torne negativa^{19,22}.

Pela necessidade de se alcançar níveis terapêuticos rapidamente, recomenda-se, atualmente, que a anfotericina B seja iniciada imediatamente na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia, já que reações à dose-teste não têm sido observadas em RN, que parecem tolerar a droga muito bem. A droga deverá ser diluída em solução de glicose a 5%, em uma concentração de 0,5 mg/ml para infusão em cateter central ou 0,1 mg/ml para infusão em veia periférica. Não há vantagens em tempos de infusão prolongados. Tempos de infusão mais curtos aumentam a disponibilidade da droga, por aumentar o gradiente sangüete-cido, e não elevam a frequência de reações adversas. Não existe necessidade de se proteger anfotericina B da luz fluorescente²³⁻²⁶.

Os principais efeitos colaterais da anfotericina B incluem nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, mielotoxicidade e, menos freqüentemente, cardiotoxicidade. Reações adversas à infusão não têm sido relatadas em RN. A nefrotoxicidade é cumulativa, induz anormalidades eletrolíticas sistêmicas e se caracteriza por acidose tubular renal, hipocalcemia e falência renal. Hipopotassemia e hipomagnesemia são freqüentemente observadas em RN, tornando necessárias reposições adequadas. Anemia e trombocitopenia também podem acompanhar o uso de anfotericina. Monitorizações de uréia, creatinina, magnésio, potássio sérico, hematócrito e plaquetas são necessárias durante o tratamento. Alguns autores relatam que os efeitos colaterais se mostram menos evidentes e podem ser transitórios nos RN, que têm um nível de tolerância à droga muito maior que os adultos^{18,19,25}.

As novas formulações lipídicas de anfotericina B incorporadas ao arsenal terapêutico foram desenvolvidas com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais (especialmente nefrotoxicidade), permitindo doses mais elevadas da droga e uma maior concentração no sistema reticuloendotelial. Apenas duas das três formulações existentes estão disponíveis no Brasil: anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de anfotericina B²⁶. As informações disponíveis sobre o uso das formulações lipídicas da anfotericina são derivadas de relatos de casos. Scarcella et al.²⁷ utilizaram anfotericina B lipossomal em 40 prematuros e quatro RN a termo, encontrando uma eficácia de 72%. Não se observaram efeitos colaterais. Cinco de seis pacientes com meningite foram curados. Walsh et al.²⁸ usaram complexo lipídico de anfotericina B em 11 RN e também obtiveram resultados satisfatórios com efeitos colaterais mínimos. Linder et al.²⁹ estudaram a tolerabilidade e eficácia de três formulações de anfotericina em 56 RN com diagnóstico de sepse fúngica e não encontraram diferenças em relação à eficácia. Lopez-Sastre et al.³⁰ publicaram recentemente os resultados de um estudo prospectivo, envolvendo 118 RN com candidíase sistêmica, usando formulações lipídicas da anfotericina. A taxa de mortalidade relatada foi de 10,2%, e todos os óbitos ocorreram em RN de muito baixo peso ao nascer. O custo dos novos compostos ainda é muito elevado.

A natureza dos estudos publicados, relacionados ao uso das formulações lipídicas, não permite conclusões a respeito de sua superioridade em relação à anfotericina deoxicolato. Não está claro se as diferenças nas respostas se devem à melhor distribuição nos tecidos ou à maior dose de anfotericina utilizada (1 mg da anfotericina deoxicolato versus 5 mg das formulações lipídicas da anfotericina)¹⁸. Além disso, há relatos de que as propriedades farmacológicas das formulações lipídicas reduzem a eliminação da droga pelas vias urinárias, diminuindo a sua eficácia no tratamento da candidíase urinária^{19,31}. Todos os autores concordam que estudos randomizados comparando anfotericina B deoxicolato com as formulações lipídicas em RN necessitam ser realizados. A dose das preparações lipídicas é de 3 a 5 mg/kg/dia^{18,19,26-30}.

A *Infectious Diseases Society of America* (2004) recomenda que as formulações lipídicas sejam consideradas drogas de segunda linha. Elas estariam indicadas nas seguintes situações¹⁹:

- falência do tratamento com anfotericina B convencional;
- pacientes com insuficiência renal prévia;
- crianças que apresentem aumentos significativos da creatinina durante o tratamento (níveis acima de 1,5 mg por decilitro).

Flucitosina

A flucitosina, também conhecida como 5-FC, é um análogo fluorado da citosina que se converte em fluorouracil no organismo. O fluorouracil inibe a timidilato sintetase, alterando a síntese de DNA e a síntese protéica do fungo. A droga é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e se liga minimamente às proteínas plasmáticas. A flucitosina tem sido associada à anfotericina B pelo seu sinergismo e boa penetração no sistema nervoso central, já que, independente da formulação, a anfotericina B apresenta uma pequena penetração no liquor e no sistema nervoso central, mesmo na presença de inflamação meníngea. A flucitosina é uma droga disponível somente para administração por via oral, o que limita o seu uso em prematuros extremos, que freqüentemente não toleram medicações orais¹⁸. A flucitosina não se encontra mais disponível para uso no Brasil.

Azoles

O fluconazol é um composto sintético triazólico membro da família dos azoles. Os azoles exercem seu efeito nos fungos pela inibição da enzima responsável pela síntese do ergosterol da membrana celular. O fluconazol está disponível para uso oral ou endovenoso, sendo muito bem absorvido pelo trato gastrointestinal. Mudanças no pH gástrico ou presença de alimentos não alteram a absorção da droga. O fluconazol se liga pouco às proteínas plasmáticas (12%), distribuindo-se rapidamente nos tecidos, incluindo o sistema nervoso central. A eliminação é predominantemente renal. A hepatotoxicidade é o efeito colateral mais relatado, ocorrendo em pequena percenta-

gem de pacientes e se resolvendo com a interrupção da terapia. O fluconazol não é fungicida^{18,26}.

A grande maioria dos estudos publicados sobre antifúngicos no período neonatal envolve o fluconazol. Entretanto, ainda faltam estudos bem controlados definindo doses e tempo ideal de tratamento¹⁸. Nos últimos anos, foram publicados vários estudos utilizando fluconazol como monoterapia em candidíase sistêmica em RN. A eficácia clínica foi comparável à da anfotericina B, com menos efeitos colaterais. É recomendada dose única de fluconazol de 6 mg/kg/dia, via oral ou parenteral^{18,19,32}. O fluconazol tem uma meia vida longa em RN, mas mesmo assim considera-se prudente a administração diária em RN de muito baixo peso ao nascer com candidíase sistêmica¹⁹. Um fator limitante de seu uso é a resistência apresentada por algumas espécies não-albicans de *Candida*.

O voriconazol é um novo azole, derivado sintético do fluconazol, que também age inibindo as enzimas dependentes do citocromo p-450 necessárias para a conversão do lanosterol para o ergosterol, comprometendo a integridade da membrana celular. O voriconazol pode ser fungicida para alguns microorganismos filamentosos e apresenta um bom espectro de ação para espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol: *Candida krusei* e *Candida glabrata*. Parece ser uma droga promissora no tratamento da candidíase, mas ainda não existem relatos de uso em RN.

Equinocandinas

As equinocandinas são derivados semi-sintéticos da equinocandina B e apresentam um mecanismo de ação diferente dos outros antifúngicos, porque agem na parede celular e não na membrana celular do fungo. Conseqüentemente, não existem efeitos na membrana celular do hospedeiro, e a tolerância à droga é melhor. As informações disponíveis atualmente sugerem que as equinocandinas são melhor caracterizadas pela atividade concentração-dependente. Caspofungina foi a primeira análoga equinocandina disponível para uso. Todas as espécies de *Candida* com importância clínica são sensíveis à caspofungina, incluindo as espécies resistentes ao fluconazol. Há certa controvérsia sobre a sua eficácia na *Candida parapsilosis*. A droga é solúvel em água e incompatível com soluções de glicose. Não existem estudos em crianças e RN, mas estudos em adultos sugerem que ela é segura e que pode ser mais efetiva dos que os azoles por sua ação fungicida. A droga já existe no Brasil, e seu custo é muito elevado¹⁸.

Recomendações atuais

Atualmente, a recomendação é de que, na presença de infecção fúngica grave, a droga inicial para o tratamento empírico seja a anfotericina, até que os resultados das culturas e testes de sensibilidade estejam disponíveis. Após a identificação do organismo, a escolha entre o fluconazol e a anfotericina B pode ser baseada no perfil de sensibilidade. A identificação das diferentes espécies de *Candida* e a realização de testes de sensibilidade aos antifúngicos são importantes para o sucesso terapêutico. Em geral, *Candida*

albicans, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* podem ser tratadas com anfotericina B ou fluconazol. *Candida glabrata* e *Candida krusei* têm sensibilidade reduzida ao fluconazol, devendo ser tratadas com anfotericina B. *Candida lusitanae* apresenta resistência à anfotericina B, sendo o fluconazol a droga de escolha^{19,26}.

Em relação ao tempo de tratamento, ainda há muitas controvérsias em torno de todas as drogas disponíveis. A *Infectious Disease Society of America* (IDSA) publicou um protocolo com determinações sobre o tipo de droga a ser usado dependendo do sítio da infecção. Este protocolo foi baseado nas evidências disponíveis, e há recomendações para RN que estão resumidas na Tabela 1¹⁹.

Profilaxia

A profilaxia deve ser abordada de uma forma ampla, e estratégias que diminuam a incidência de colonização – e, conseqüentemente, de doença invasiva – têm sido buscadas. É importante enfatizar alguns pontos que podem ser considerados como boas práticas no manuseio do RN de muito baixo peso ao nascer e que podem contribuir para a diminuição da incidência de infecção bacteriana³³, reduzindo a necessidade de uso de antibioticoterapia e, conseqüentemente, a incidência de infecção fúngica invasiva. Potenciais boas práticas que podem diminuir a incidência de infecção em unidades neonatais estão relacionadas na Tabela 2.

Entre os antifúngicos disponíveis, o fluconazol é a droga mais estudada para uso profilático. Apresentações disponíveis para uso parenteral e oral e a menor toxicidade contribuem para este fato. Entretanto, ainda há muita controvérsia sobre quais RN se beneficiariam de seu uso profilático, principalmente quando se considera que o fluconazol pode ser uma arma importante na sepse fúngica com acometimento de sistema nervoso central. A indução de resistência é uma possibilidade a ser considerada, porque todos os pacientes internados no ambiente desenvolverão esta resistência, e não apenas os que fizerem uso do fluconazol, limitando, portanto, a sua eficácia quando necessário³⁵.

Dois estudos prospectivos e randomizados, usando fluconazol venoso para profilaxia da infecção fúngica, estão publicados^{36,37}. Kicklighter et al.³⁶, em um estudo prospectivo randomizado com placebo e controlado, tendo por objetivo determinar se o fluconazol profilático diminuiria a incidência de colonização retal em RN de muito baixo peso ao nascer, demonstraram uma diminuição da colonização retal por *Candida* de 46% no grupo placebo para 15,1% no grupo tratado com fluconazol. A droga foi bem tolerada na dose de 6 mg/kg/dia. O único efeito colateral relatado foi uma discreta elevação das enzimas hepáticas, que normalizaram posteriormente. O fluconazol foi usado por 4 semanas, inicialmente venoso e posteriormente oral. Foram estudados 106 RN. O estudo não foi desenhado para mostrar diferenças na incidência de doença invasiva, mas apenas a diminuição da colonização.

Tabela 1 - Recomendações para o manuseio da sepse fúngica no recém-nascido (IDSA)

Sepse fúngica	Manuseio
Candidemia	Deve ser tratada por 14 dias após a última hemocultura positiva. A anfotericina B pode ser substituída por fluconazol para a finalização da terapia (IV ou VO), dependendo do perfil de sensibilidade. A retirada de cateteres venosos profundos é obrigatória.
Candidíase cutânea congênita	Recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer e prematuros deverão ser tratados com terapia sistêmica: anfotericina B na dose total de 10 a 25 mg/kg ou fluconazol. Para os recém-nascidos a termo sem evidências de candidemia, apenas o tratamento tópico é suficiente.
Infecção urinária	Em recém-nascidos de baixo peso ao nascer, <i>candidúria</i> deve ser valorizada. A infecção urinária isolada poderá ser tratada com anfotericina B de 7 a 14 dias, sendo aconselhada a remoção ou substituição do cateter urinário de demora. O fluconazol também pode ser utilizado. A irrigação da bexiga com soluções de anfotericina B é raramente indicada.
Meningite	A meningite deverá ser tratada por um mínimo de 4 semanas após a resolução de todos os sinais e sintomas associados à infecção, pela alta tendência de recidiva. A anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) associada à flucitosina é a terapêutica inicial mais apropriada. Válvulas devem ser retiradas se presentes.
Endocardite	A anfotericina B em dose máxima deve ser empregada por um período mínimo de 6 semanas. A endocardite por <i>Candida</i> tem propensão à recidiva e requer seguimento cuidadoso por período prolongado (≥ 1 ano). O fluconazol tem sido empregado como terapêutica de longo curso após o tratamento inicial. O tratamento clínico exclusivo, sem cirurgia, tem se mostrado efetivo em recém-nascidos de baixo peso.
Endoftalmite	As doses máximas de anfotericina B, apropriadas para outras formas de candidíase invasiva, são adequadas para tratamento de endoftalmite. A terapia deverá ser continuada até a completa resolução da doença ou estabilização. Geralmente, cursos de 6 a 12 semanas são necessários. O fluconazol pode ser usado para completar tempo de tratamento se o perfil de sensibilidade permitir.
Osteomielite e artrite	O debridamento cirúrgico e a utilização inicial de anfotericina B por 2 a 3 semanas, seguida de fluconazol por um período de 6 a 12 meses, parecem ser a conduta apropriada. Drenagem articular e cursos prolongados de terapia são necessários para o tratamento de artrite. Não existe indicação para o uso de medicação intra-articular.

Tabela 2 - Estratégias para a prevenção de sepse fúngica nos recém-nascidos

Higienizar as mãos	A adequada higiene das mãos entre os profissionais da saúde ao manusear os recém-nascidos é muito importante, especialmente quando existem demonstrações inequívocas da transmissão de <i>Candida</i> , particularmente <i>Candida parapsilosis</i> , através das mãos desses profissionais ^{2,7,9} .
Manusear as linhas venosas adequadamente	Preferir sistemas fechados, evitando manuseios freqüentes e múltiplas conexões. Utilizar antissepsias adequadas, com curativos transparentes ao redor do local de inserção dos cateteres. Quando houver suspeita de infecção fúngica grave, que desencadeie o início empírico do tratamento com antifúngico, a retirada dos cateteres é fundamental ^{20,33} .
Usar antibiótico de maneira racional	Usar testes diagnósticos adequados, que diminuam a superutilização de antibióticos de largo espectro, particularmente as cefalosporinas, é fundamental para a prevenção da doença fúngica ^{2,7,14} .
Não usar <i>petrolatum</i> na pele	O cuidado com a pele dos prematuros extremos, evitando abrasões relacionadas ao uso de adesivos de monitores, punções venosas, entre outros, diminui a possibilidade de doença invasiva ^{7,34,35} .
Iniciar precocemente a dieta enteral	O objetivo é diminuir o tempo de uso da nutrição parenteral, que é um fator de risco comprovado na incidência de sepse fúngica. O uso do leite humano que contém anticorpos contra <i>candida</i> deve ser preferido ^{7,35} .
Evitar o uso dos bloqueadores H2	A modificação do pH gástrico favorece a colonização fúngica ^{2,7,35} .
Usar drogas para profilaxia	O uso do fluconazol endovenoso por 6 semanas em prematuros com peso abaixo de 1.000 g, na dose de 3 mg/kg/dia, nos locais onde a incidência de sepse fúngica é alta, pode diminuir a incidência de doença invasiva ^{36,37} .

Kaufman et al.³⁷ realizaram um estudo prospectivo duplo-cego e randomizado, utilizando fluconazol profilático ou placebo nas primeiras 6 semanas de vida em pacientes com peso de nascimento inferior a 1.000 g, com o objetivo de investigar o papel do fluconazol na prevenção da colonização e da doença invasiva por *Candida*. Durante o período de uso do fluconazol venoso profilático, a colonização fúngica foi documentada em 60% do grupo placebo e 22% do grupo tratado. A infecção fúngica invasiva com isolamento do fungo no sangue, urina ou liquor se desenvolveu em 20% dos pacientes do grupo placebo e em nenhum dos 50 pacientes do grupo tratado com fluconazol. Oito dos 10 pacientes (80%) que desenvolveram sepse apresentavam colonização pela mesma espécie de *Candida*. Não foram detectados efeitos colaterais com o uso de fluconazol. A dose usada foi de 3 mg/kg/dia a cada 3 dias nas

primeiras 2 semanas, de 48 em 48 horas entre a segunda e quarta semanas, e diariamente nas últimas 2 semanas. A droga era descontinuada se a linha venosa se tornasse desnecessária, ou se o tratamento de uma sepse fúngica confirmada ou suspeita fosse iniciado.

Um terceiro estudo³⁸, publicado apenas em forma de *abstract*, foi incluído na revisão sistemática da *Cochrane Library*³⁹ publicada em 2004, focando a utilização de agentes fúngicos intravenosos na prevenção da doença fúngica sistêmica. Foram incluídos na metanálise os três estudos, que somaram um total de 214 RN prematuros. Os revisores concluíram que existem evidências de que o uso do fluconazol profilático pode contribuir para a diminuição da mortalidade por infecção fúngica sistêmica, mas que, entretanto, conseqüências a longo prazo da intervenção ainda precisam ser determinadas. Estudos multicêntricos envolvendo um número maior de pacientes serão necessários, para que se possa melhor definir os riscos e benefícios de tal estratégia em RN de baixo peso sob risco de infecção fúngica.

O uso da nistatina oral também vem sendo estudado como forma de prevenir a colonização fúngica, com conseqüente desenvolvimento de sepse. A metanálise da *Cochrane Library* descreve três artigos usando a nistatina⁴⁰, o primeiro comparando-a com placebo em um estudo não randomizado, o segundo com fluconazol oral, e o terceiro com miconazol. Eles concluem que não há evidência suficiente que suporte o uso de nistatina oral na prevenção da doença fúngica sistêmica nas unidades de terapia intensiva.

Conclusões

Ainda existem controvérsias importantes no manuseio da colonização e da sepse fúngica no RN de muito baixo peso ao nascer. Entretanto, parece haver um consenso de que a anfotericina B continua sendo a droga de primeira linha a ser utilizada como terapia empírica. O tempo de tratamento varia com o sítio da infecção e ainda não está bem definido. A profilaxia com o fluconazol pode vir a ser uma importante arma na diminuição da incidência da infecção sistêmica e da mortalidade, mas o seu uso ainda deve ser criterioso, principalmente porque ainda pouco se sabe sobre a possibilidade da emergência da resistência à droga. A colonização por fungo, por si só, não se constitui indicação para profilaxia, e outros fatores devem ser considerados. RN com menos de 1.000 g, em uso de ventilação mecânica e de cateteres venosos profundos, podem se beneficiar do uso profilático, principalmente em locais onde a incidência de sepse fúngica é alta.

Referências

1. Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol*. 2003;27:401-5.
2. Saiman L, Ludington E, Pfaller M. 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.

3. Kossof EH, Buescher ES, Karlowicz G. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;17:504-8.
4. Silva CL, Santos RM, Colombo AL. Cluster of *Candida* parapsilosis primary bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2001;5:32-6.
5. Matsumoto FE, Gandra RF, Ruiz LS, Auler ME, Marques SA, Pires MF, et al. Yeasts isolated from blood and catheter in children from a public hospital of São Paulo, Brazil. *Mycopathologia*. 2002;154:63-9.
6. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics*. 1986;78:225-32.
7. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. National Epidemiology of Mycoses Study Group Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1119-24.
8. Huang YC, Li CC, Lin TY, Lien RI, Chou YH, Wu JL, et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:819-22.
9. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, et al. Horizontal transmission of *Candida* parapsilosis candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2363-9.
10. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics*. 2001;107:61-6.
11. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infections in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2000;106:712-18.
12. Chapman RL. *Candida* infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15:97-102.
13. Chapman RL, Faix RG. Invasive neonatal candidiasis: an overview. *Semin Perinatol*. 2003;27:352-6.
14. Benjamin DK Jr, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates *Semin Perinatol*. 2003;27:375-83.
15. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*. 1996;129:275-8.
16. Kicklighter SD. Antifungal agents and fungal prophylaxis in the neonate. *NeoReviews*. 2002;3:e249-54.
17. Benjamin Jr DK, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;112:543-7.
18. Frattarelli DA, Reed MD, Giacoia GP, Aranda JV. Antifungals in systemic neonatal candidiasis. *Drugs*. 2004;64:949-68.
19. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:161-89.
20. Starke JR, Mason Jr EO, Kramer WG, Kaplan SL. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis*. 1987;155:766-74.
21. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates *J Pediatr*. 1990;116:791-7.
22. Karlowicz MG, Hashimoto LN, Kelly Jr RE, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics*. 2000;106:E63-8.
23. Correa AG, Baker CJ. Antifungal agents. In: Long SS, Pichering LK, Prober CJ, editors *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 1511-1518.
24. Kintzel PE, Smith GH. Practical guidelines for preparing and administering amphotericin B. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49:1156-64.
25. Kingo AR, Smyth JA, Waisman D. Lack of evidence of amphotericin B toxicity in very low birth weight infants treated for systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:1002-3.
26. Campos JM, Menezes LF, Pone MV. Infecções fúngicas no período neonatal. In: Moreira ME, Lopes JM, De Carvalho M, editores. *Recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2004. p. 295-319.
27. 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.
28. Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C, Harris RE, Dinubile MJ, Reboli A, et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:702-8.
29. Linder N, Klinger G, Shalit I, Levy I, Ashkenazi S, Haski G, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:663-7.
30. Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol*. 2003;20:153-63.
31. Agustin J, Lacson S, Raffalli J, Aguero-Rosenfeld ME, Wormser GP. Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: preliminary findings based on three cases. *Clin Infect Dis*. 1999;29:686-7.
32. Huttova M, Hartmanova I, Kralinsky K, Filka J, Uher J, Kurak J, et al. *Candida* fungemia in neonates treated with Fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1012-15.
33. Kilbride HW, Wirtschafner DD, Powers RJ, Sheehan MB. Implementation of evidence-based potentially better practices to decrease nosocomial infections. *Pediatrics*. 2003;111:e519-33.
34. 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.
35. Kaufman D. Strategies for prevention of neonatal invasive candidiasis. *Semin Perinatol*. 2003;27:414-24.
36. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant *Pediatrics*. 2001;107:293-8.
37. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2001;345:1660-6.
38. Cabrera C, Frank M, Carter D, Bhatia J. Fluconazole prophylaxis against systemic candidiasis after colonization: a randomized. Double-blinded study. *J Perinatol*. 2002;22:604A.
39. McGuire W, Clerihew L, Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003850.
40. Austin NC, Darlow B. Prophylactic oral antifungal agents to prevent systemic candida infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003478.

Correspondência:

Maria Elisabeth Lopes Moreira
 Departamento de Ensino
 Instituto Fernandes Figueira
 Av. Rui Barbosa, 716, Flamengo
 CEP 22520-020 - Rio de Janeiro, RJ
 E-mail: bebeth@iff.fiocruz.br