

Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study

Colonização fúngica em recém-natos de muito baixo peso: um estudo de coorte

Elisa C. Pinhat¹, Mayla G. S. Borba¹, Marina L. Ferreira¹, Marilisa A. Ferreira¹,
Rafaela K. Fernandes¹, Stephanie K. Nicolaou¹, Cristina T. Okamoto², Carlos F. O. Neto³

Resumo

Objetivos: Conhecer o perfil de colonização fúngica e os fatores de risco associados em recém-nascidos prematuros.

Métodos: Coorte prospectiva, de 01/04/10 a 31/04/11, com 44 pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva neonatal, nascidos na maternidade do hospital, com peso menor que 1.500 g. Na admissão, coletaram-se dados sobre pré-natal e parto. Informações clínico-laboratoriais, swabs nasal, retal e hemocultura periférica foram coletados nos dias 1, 7, 10 e 14 de permanência na unidade de terapia intensiva neonatal e, então, a cada 7 dias até alta ou óbito. Para análise estatística, utilizou-se teste qui-quadrado, exato de Fisher, curva de Kaplan-Meier e modelo de regressão logística.

Resultados: A incidência de colonização foi de 13,5/1.000 pacientes/dia. A de candidemia foi de 0,9/1.000 paciente/dia. A média de internamento foi de 30,5 dias ($\pm 20,27$), sendo o início da colonização, em média, aos 11,13 dias ($\pm 8,82$). O parto vaginal foi um fator de risco independente para desenvolvimento de colonização fúngica ao longo da internação [$p = 0,042$; *odds ratio* = 4,38; intervalo de confiança de 95% (IC95%) = 1,13-16,99]. Da mesma forma, a leucocitose ($> 30.000/\text{mm}^3$) na admissão foi um sinalizador para a presença concomitante de colonização ($p = 0,048$). A presença de displasia broncopulmonar tende a ser um fator de maior chance para desenvolvimento de colonização ($p = 0,067$). O sítio de colonização mais acometido foi a mucosa retal: 89,09 *versus* 10,9% da nasal.

Conclusão: Parto vaginal e leucocitose acima de $30.000/\text{mm}^3$ na admissão foram fatores de risco para colonização fúngica no decorrer da hospitalização.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(3):211-6: Candidíase, candidemia, prematuridade, unidade de terapia intensiva neonatal.

Abstract

Objectives: To learn about the profile of fungal colonization and related risk factors in premature newborns.

Methods: Prospective cohort, from 04/01/2010 to 04/31/2011, with 44 patients admitted to the neonatal intensive care unit, born at the hospital maternity, weighing less than 1,500 g. On admission, data were collected on pre-natal care and childbirth. Clinical and laboratory information, nasal and rectal swabs, and peripheral blood cultures were collected on days 1,7,10 and 14 of stay in neonatal intensive care unit and then, every 7 days until discharge or death. For statistical analysis, we used chi-square test, Fisher exact test, Kaplan-Meier and logistic regression model.

Results: The incidence of colonization was 13.5/1,000 patients/day. The incidence of candidemia was 0.9/1,000 patients/day. The average hospitalization time was 30.5 days (± 20.27), and the onset of colonization occurred, in average, at 11.13 days (± 8.82). Vaginal delivery was found to be an independent risk factor for the development of fungal colonization during hospitalization ($p = 0.042$, *odds ratio* = 4.38, 95% confidence interval [95%CI] = 1.13-16.99). Likewise, leukocytosis ($> 30,000/\text{mm}^3$) on admission was an indicator for the simultaneous presence of fungal colonization ($p = 0.048$). The presence of bronchopulmonary dysplasia tends to be a factor of higher probability for the development of colonization ($p = 0.067$). The most affected colonization site was the rectal mucosa: 89.09 versus 10.9% of the nasal mucosa.

Conclusion: Vaginal delivery and leukocytosis over $30,000/\text{mm}^3$ on admission were found to be risk factors for fungal colonization during hospitalization.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(3):211-6: Candidiasis, candidemia, prematurity, Neonatal Intensive Care Unit.

1. Médica, Universidade Positivo, Curitiba, PR.
2. Preceptora da Residência de Neonatologia, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.
3. Chefe da UTI neonatal, Hospital do Trabalhador, Curitiba, PR.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Apoio financeiro: Hospital do Trabalhador, Curitiba, PR.

Como citar este artigo: Pinhat EC, Borba MG, Ferreira ML, Ferreira MA, Fernandes RK, Nicolaou SK, et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):211-6.

Artigo submetido em 11.11.11, aceito em 13.03.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2192>

Introdução

O aumento da incidência de infecções oportunistas nas unidades de terapia intensiva neonatais (UTINs) é marcante¹. Um exemplo é a sepse fúngica, definida como o isolamento de *Candida* spp. em qualquer sítio estéril do corpo, que tem efeito importante na morbimortalidade neonatal², podendo alcançar taxas de mortalidade de até 60%³, principalmente nos recém-nascidos (RN) de muito (< 1.500 g) e extremo (< 1.000 g) baixo peso ao nascer². A incidência de candidemia é inversamente proporcional ao peso de nascimento e idade gestacional (IG)⁴, variando de 2,6 a 3,1% nos RNs de muito baixo peso e de 5,5 a 10% nos de extremo baixo peso⁵. O principal agente causador da sepse fúngica é a *Candida albicans*, porém outras espécies não *albicans* aumentaram sua incidência nos últimos anos, incluindo a *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae* e *Candida guilliermondii*⁶.

Os fatores de risco mais prevalentes citados na literatura estão relacionados às condições do parto, prematuridade e suas consequências, presença de equipamentos invasivos e uso de antibióticos de amplo espectro; porém, o maior e principal fator é a colonização prévia por *Candida* spp.^{5,7-12}.

Sabe-se que a colonização precede a candidemia em 42% dos casos⁷, sendo mais frequente na mucosa oral e intestinal. A transmissão pode se dar de forma vertical, durante o parto, na passagem pelo canal vaginal (principalmente *C. albicans*), ou de forma horizontal, pelas mãos dos profissionais de saúde (principalmente *C. parapsilosis*)^{4,10,13}.

A prevalência de *C. parapsilosis* na população pediátrica é maior que na adulta: 40 versus 33%, devido à alta taxa de colonização das mãos dos profissionais que cuidam dos RNs nas UTIN^{13,14}.

O início da colonização no RN crítico acontece cedo; 10% deles tornam-se colonizados na primeira semana de internação, e até a quarta semana, 64% já foram colonizados¹⁴.

A evolução da medicina fetal e neonatal em termos de manejo e acompanhamento da prematuridade proporcionou o nascimento de fetos cada vez mais imaturos. Esses indivíduos passam por grandes períodos de internamento hospitalar, sofrendo procedimentos e condutas invasivas, o que por si só aumenta a chance e, propriamente, as taxas de colonização fúngica. Dessa forma, sendo a colonização o principal fator de risco para o desenvolvimento da sepse, objetiva-se neste trabalho conhecer o perfil de colonização por fungos dessa população e os demais fatores de risco associados a essa condição.

Materiais e métodos

Trata-se de estudo de coorte prospectivo realizado no período de 1º de abril de 2010 a 31 de abril de 2011, na UTIN de um hospital terciário de médio porte da cidade de Curitiba, que conta com um total de 10 leitos neonatais. Foram incluídos na pesquisa todos os RNs com peso abaixo de 1.500 g, nascidos na maternidade e internados na UTIN, cujos responsáveis legais assinaram termo de consentimento informado livre e esclarecido no momento da entrada na UTIN, dando a permissão para a coleta seriada dos exames

para fins científicos. Para realização do estudo, obteve-se aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do hospital-sede (nº 152/2010).

Inicialmente, coletaram-se dados como a IG e método empregado para sua determinação, sexo, peso ao nascimento, valor do índice de Apgar e método de Parkim para avaliação da IG (apesar de pouco utilizado atualmente, permanece como método de escolha do hospital-sede do estudo), tipo de parto realizado, intercorrências, necessidade de reanimação e métodos utilizados, presença de mecônio, uso de corticoides e acompanhamento pré-natal pela gestante.

No decorrer da internação, foram realizadas coletas de material de mucosas nasal e retal, com o auxílio de *swab* estéril pré-umedecido com salina estéril e com Trypticase Soy Broth, respectivamente. As amostras sanguíneas, de 0,5-1,0 mL, foram coletadas por punção venosa periférica e inoculadas em frasco apropriado. Em cada coleta, respeitou-se as normas de procedimento, a fim de prevenir contaminações do material. Todas as amostras eram colocadas no sistema comercial automatizado Bact/Alert120® no laboratório de microbiologia do hospital por 14 dias. Após esse período, utilizava-se a coloração de Gram, que se negativa para presença de bactérias, levava à semeadura do material na placa Ágar Sabouraud. Em caso de crescimento de colônias nesse meio, estas eram novamente semeadas em meio Ágar cromogênico a 25 °C para identificação das espécies *C. albicans* e *C. tropicalis*. As colônias com coloração branca eram levadas ao sistema automatizado Vitek System® para identificação das outras espécies de *Candida* spp. Em conjunto, realizava-se o teste de susceptibilidade a agentes antifúngicos nas hemoculturas positivas. A ausência de desenvolvimento de microrganismos após 14 dias de permanência no sistema Bact/Alert120® definia a amostra como negativa.

Os materiais foram coletados no D1 (dia de nascimento e admissão na UTIN), D7, D10, D14 e, a partir de então, a cada 7 dias até a alta hospitalar ou óbito. Nesses mesmos dias, também eram colhidas as informações: tipo de ventilação invasiva (VM), uso de antibióticos, uso de nutrição parenteral total (NPT), tempo de internação, cateterismo umbilical arterial (CUA) e venoso (CUV), cateter central de inserção periférica (PICC), sonda orogástrica (SO), presença de monilíase oral e/ou genital, valor da proteína C reativa (PCR), leucometria acima de 30.000/mm³ ou abaixo de 6.000/mm³ e contagem de plaquetas menor que 50.000/mm³.

Definiu-se: monilíase genital/anal como máculas, pápulas e/ou pústulas eritematosas, com áreas confluentes, distribuídas em região perineal; monilíase oral como placas esbranquiçadas aderidas com base eritematosa quando removidas, localizadas na mucosa oral, língua, gengiva, palato e bochechas; candidemia como isolamento de *Candida* spp. em qualquer sítio estéril, como sangue, urina ou sistema nervoso central; colonização como o crescimento microbiológico de *Candida* spp. em material extraído de mucosa nasal ou perianal, no entanto sem a apresentação de sintomas clínicos que refletem infecção; displasia broncopulmonar (DBP) como doença pulmonar crônica iatrogênica, desenvolvida por uso prolongado de oxigenoterapia ou ventilação mecânica em RNs prematuros e definida como a dependência de oxigênio

em concentrações acima de 21% por um período maior ou igual a 28 dias¹⁵.

Para a análise, todos os dados acima citados foram considerados e cruzados entre si nos dias programados para coleta de material. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística, e os $p < 0,1$, tendência à significância. Os dados que apresentaram valor de p marginal foram submetidos à análise multivariada. Para esses cruzamentos, foram considerados o teste de qui-quadrado, o teste exato de Fisher e o modelo de regressão logística. Todas as informações captadas foram analisadas com o programa computacional Statistica v.8.0.

O tempo livre de colonização (em percentual) e a evolução do número de colonizados ao longo do período analisado foram expressos pela curva de Kaplan-Meier. Para fins estatísticos, estabeleceu-se o D35 como último dia para análise, por se tratar do período com o maior número de pacientes internados. Os resultados obtidos no estudo foram expressos por frequências e percentuais. As taxas de incidência foram calculadas por 1.000 pacientes/dia.

Resultados

No período analisado, foram internados 309 RNs na UTIN, com taxa de ocupação de 1.110 pacientes/dia. Destes, 45 preencheram os critérios de inclusão no estudo, porém um foi excluído devido a coletas incompletas. Ocorreu uma variação amostral ao longo do período analisado (D1 = 44; D7 = 38; D10 = 37; D14 = 35; D21 = 32; D28 = 25; D35 = 18) devido às altas hospitalares ou aos óbitos. A média do período de internamento foi de $30,5 \pm 20,27$ dias. Estatísticas descritivas de variáveis do perfil epidemiológico e clínico da amostra são apresentadas na Tabela 1.

A incidência de colonização foi de 13,5/1.000 pacientes/dia, com início, em média, após 11 ± 9 dias de vida. A curva de Kaplan-Meier que descreve o tempo até a primeira colonização indica que o percentual estimado de casos sem colonização após 1 semana é de 81,4%, evoluindo para 49,3% ao final do seguimento (Figura 1).

Em três amostras de *swab*, houve o crescimento de outros tipos de fungos: *Aspergillus* spp. e *Penicillium* spp., devido provavelmente à contaminação ambiental.

Tabela 1 - Perfil clínico e epidemiológico

Variáveis/Classificação	Frequência	%
Gênero		
Feminino	20	45,5
Idade gestacional (semanas)		
Menor ou igual a 30	39	88,6
Entre 31 e 34	5	9,1
Maior ou igual a 35	1	2,3
Peso de nascimento (g)		
Abaixo de 1.000	16	36,4
Entre 1.001 e 1.500	28	63,6
Tipo de parto		
Cesariana	29	65,9
Pré-natal (número de consultas)		
Menos de 6 ou sem registro	33	75,0
Maior ou igual a 6	11	25,0
Corticoide pré-parto		
Sim	34	77,3
Bolsa rota		
Menos de 18 horas	7	36,8
Entre 18 e 24 horas	1	5,3
Entre 25 e 48 horas	1	5,3
Entre 49 e 72 horas	2	10,5
Maior de 72 horas	8	42,1
Infecção do trato urinário		
Sim	13	31,7
Candidíase vaginal		
Sim	2	4,7
Doença hipertensiva específica da gestação		
Sim	12	27,3

Na análise univariada, os parâmetros sem significância estatística para o desenvolvimento de colonização em algum momento do período estudado foram: sexo, peso ao nas-

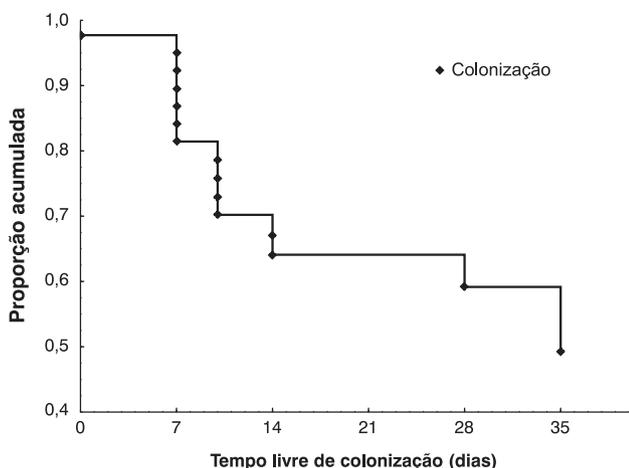


Figura 1 - Descrição do tempo até a primeira ocorrência de colonização (Curva de Kaplan-Meier)

cimento, IG, bolsa rota, tempo de bolsa rota, peso, Apgar < 5 no 5º minuto, reanimação, mecônio, uso de corticoide, número de consultas do pré-natal e parâmetros relativos à gestação, como a presença de infecção do trato urinário (ITU), doença hipertensiva específica da gestação, candidíase, corioamnionite e o uso de drogas. Da mesma forma, persistência do canal arterial, enterocolite necrosante, membrana hialina, osteopatia, retinopatia, sepse, icterícia, asfixia e hemorragia periventricular, uso de antibiótico (independente do número de esquemas), NPT, CUA, CUV, PICC e SO não estiveram associados à colonização (Tabela 2).

A leucocitose na admissão (> 30.000/mm³) foi relacionada à presença concomitante de colonização ($p = 0,048$) em algum dos sítios analisados. A presença de DBP está associada à colonização. RNs com DBP tendem a uma maior chance de serem colonizados ($p = 0,067$; risco relativo - RR = 2,27). Parto normal oferece maior risco de colonização do que parto cesáreo ($p = 0,048$; RR = 2,21). Os resultados da análise univariada são apresentados na Tabela 2.

Na avaliação conjunta das variáveis (análise multivariada), foi ajustado um modelo de regressão logística incluindo como variáveis explicativas o tipo de parto e DBP, que apresentaram valor de $p < 0,25$ na análise univariada. A leucocitose não foi incluída nessa análise, pois nenhum RN com ausência de

Tabela 2 - Associação entre a colonização e algumas das variáveis avaliadas no pré-natal e no pós-parto

Variável/Classificação	n	Colonização		Valor de p* (univariada)
		Não	Sim	
Parto				
Cesárea	29	22 (75,9%)	7 (24,1%)	0,092
Normal	15	7 (46,7%)	8 (53,3%)	
Gênero				
Masculino	24	16 (66,7%)	8 (33,3%)	1
Feminino	20	13 (65%)	7 (35%)	
Idade gestacional (semanas)				
≤ 30	39	26 (66,7%)	13 (33,3%)	1
≥ 31	5	3 (60%)	2 (40%)	
Peso (g)				
< 1.000	16	9 (56,3%)	7 (43,8%)	0,340
> 1.001	28	20 (71,4%)	8 (28,6%)	
Corticoide pré-parto				
Não	10	7 (70%)	3 (30%)	1
Sim	34	22 (64,7%)	12 (35,3%)	
Pré-natal				
Não	7	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0,391
Sim	36	22 (61,1%)	14 (38,9%)	
Displasia broncopulmonar				
Não	34	25 (73,5%)	9 (26,5%)	0,067
Sim	10	4 (40%)	6 (60%)	
Leucocitose				
≤ 30.000	39	39 (100%)	0 (0%)	0,048
> 30.000	2	1 (50%)	1 (50%)	

* Teste exato de Fisher ou teste qui-quadrado, $p < 0,05$.

leucocitose possuía colonização. Os resultados indicaram que, de forma independente, a presença de DBP está significativamente associada à colonização [$p = 0,046$; *odds ratio* (OR) = 5,44; intervalo de confiança de 95% (IC95%) = 1,03-28,67]. Também o parto vaginal se apresentou com significância estatística, aumentando a probabilidade de colonização em algum momento ($p = 0,047$; OR = 4,6; IC95% = 1,02-20,4).

O peso ao nascimento mostrou tendência significativa para o desfecho óbito ($p = 0,085$). O sexo masculino apresentou maior tendência ao óbito em relação ao sexo feminino ($p = 0,173$). Na análise do número de óbitos, obtiveram-se maiores números em RNs de mães que não realizaram pré-natal ($p = 0,081$) e nas que tiveram ITU ($p = 0,073$) durante a gestação.

A colonização em algum momento do internamento não apresenta associação com o desfecho óbito ($p = 0,171$).

A incidência de sepse fúngica em nossa casuística foi de 1/44 RN (2,2%), perfazendo 0,9/1.000 pacientes/dia. Este RN possuía IG menor que 30 semanas, peso de nascimento abaixo de 1.000 g e colonização prévia por *Candida albicans* em sítio retal e nasal (mesma espécie posteriormente encontrada em hemocultura). Os exames laboratoriais revelavam: PCR elevada (> 15 mg/dL), leucopenia ($< 6.000/\text{mm}^3$) e plaquetopenia ($< 50.000/\text{mm}^3$). Este RN foi o único a receber terapia empírica com fluconazol e, após a confirmação diagnóstica microbiológica, tratamento com anfotericina B. Mesmo assim houve evolução para óbito.

Discussão

Quanto à incidência de colonização, em nosso estudo, encontramos uma percentagem de 15,9% (7/44) até o sétimo dia de internamento e de 31,8% (14/44) até o 28º dia, números divergentes dos 10 e 64% citados na literatura para os mesmos períodos¹⁶.

Borges et al. encontraram uma incidência de candidemia, com critério microbiológico, de 0,4/1.000 paciente/dia¹¹, contudo nossa casuística é de 0,9/1.000 paciente/dia. Isso demonstra que apesar de uma amostra relativamente pequena, tivemos praticamente o dobro do esperado.

Das 55 amostras com *Candida* spp., 49 (89,09%) eram provindas da mucosa retal e seis (10,9%) da mucosa nasal. Isso prova que a taxa de colonização retal foi mais frequente em nosso estudo do que os 74% encontrados na literatura¹¹.

Em ambos os sítios, a *C. albicans*, considerada a mais virulenta das *Candida* spp. pela forte associação com o óbito¹³, foi a mais prevalente, seguida de: *C. parapsilosis*, considerada a menos virulenta¹⁷; associação de mais de um tipo de *Candida* spp.; e *C. glabrata*. Nenhuma espécie de *C. lusitaniae* ou *C. guilliermondi* foi isolada, conforme citadas na literatura como virtualmente ausentes na população pediátrica¹³.

Em nosso estudo, a mortalidade foi de 27,2%, mais relevante no sexo masculino: 75% (9/12) versus 25% (3/12) do sexo feminino. Desses óbitos, apenas dois (13,33%) apresentaram colonização em pelo menos algum momento.

Para Pimentel et al.¹⁶, a incidência de morte por *Candida* spp. é maior no sexo masculino. No presente estudo, a colonização foi proporcionalmente maior nas meninas, estando elas, dessa forma, sob maior risco de desenvolvimento de sepse fúngica e, conseqüentemente, maior chance de óbito.

Pouco se menciona na literatura sobre a maior incidência de óbitos por sepse fúngica entre os RNs de mães que não realizaram pré-natal adequado ou que tiveram ITU durante a gestação. No entanto, essas situações mostraram-se com tendência significativa: $p = 0,081$ e $p = 0,073$, respectivamente.

Da mesma forma, a incidência de candidíase vaginal, que varia entre 20-30% das gestações, geralmente não produz complicações obstétricas¹³. Nós tivemos apenas dois (4,7%) casos, tendo um deles evoluído com culturas positivas após o 14º dia de internação. O parto vaginal se mostrou muito relevante, se comparado à cesárea, quanto ao desenvolvimento de colonização. Ambos os fatos sugerem que muitos dos casos de candidíase vaginal não estão sendo diagnosticados e/ou tratados adequadamente durante o pré-natal, o que aumentaria a transmissão de *Candida* spp. durante a passagem pelo canal de parto. Esse fato é corroborado por Kaufman et al., Hinrichsen et al. e Baley et al. em seus estudos^{10,14,18}.

A leucocitose na admissão foi um sinalizador para a presença concomitante de colonização ($p = 0,048$), considerado principal fator de risco para a fungemia^{5,7-12}. Essa correlação nos faz aventar a hipótese de que os RNs considerados potencialmente infectados ao nascimento, seja por amniorrexe prematura, ITU, candidíase materna ou outros fatores, apresentam maior chance, devido à imaturidade do sistema imunológico, de estarem colonizados na admissão.

Antagonicamente à literatura^{7,8}, no presente estudo, os fatores de risco para o desenvolvimento de colonização – peso ao nascimento, Apgar < 5 no 5º minuto, uso de antibiótico, IG, NPT, CUA, CUV, PICC e SO – não apresentaram significância estatística.

O isolamento de *Candida* spp. em hemocultura traduz maior risco de óbito na evolução ao comparar-se com a presença de crescimento bacteriano¹. Encontramos que entre os pacientes com hemocultura bacteriana positiva (16/44), 12,5% (2/16) evoluíram a óbito, contra 100% dos com hemocultura fúngica positiva. Porém, não temos como afirmar que a taxa de mortalidade é maior na sepse fúngica que na bacteriana, devido ao número limitado da amostra.

Para nós, apesar de apenas um paciente dos 44 analisados ter desenvolvido candidemia, houve tendência significativa quanto à presença de colonização em algum momento para a evolução ao óbito ($p = 0,171$). Conforme os fatores de risco descritos anteriormente, esse único paciente com candidemia esteve exposto aos seguintes: peso ao nascimento menor que 1.000 g, IG menor de 30 semanas, colonização prévia por *C. albicans* em sítio intestinal e oral, PICC, NPT, VM, plaquetopenia, leucopenia e uso de mais de três esquemas antibióticos de amplo espectro. A terapêutica empírica foi iniciada com fluconazol baseada na piora clínica insidiosa, associada à piora dos exames laboratoriais e colonização fúngica prévia, conforme sugere a literatura^{7,13,19}. Após

resultado microbiológico positivo do material, optou-se pela suspensão do fluconazol e início da anfotericina B, porém o RN evoluiu para óbito.

O fato de a hemocultura ter baixa sensibilidade e demorar mais que 14 dias para crescimento e cultivo faz com que hemoculturas negativas não excluam o diagnóstico de candidemia^{19,20}. A soma desses fatores pode ter retardado o início da terapêutica antifúngica e alterado o prognóstico do recém-nato.

A incidência de sepse fúngica varia entre os hospitais e serviços; nos menores de 1.000 g, está entre 4-15%²¹. Influenciam nessa prevalência, tanto a complexidade dos pacientes quanto a adoção de medidas de prevenção, controle dos fatores de risco durante o atendimento hospitalar e a experiência do serviço em questão. A instituição da profilaxia com antifúngicos nos RNs sob exposição a um grande número de fatores de risco (a exemplo do único RN que teve candidemia) deve levar em conta essas particularidades, merecendo uma discussão cuidadosa, especialmente devido ao ainda controverso embasamento bibliográfico^{1,9,19,21}.

Dessa forma, devemos ser cautelosos, sempre pesando riscos e benefícios, e ainda assim criteriosos ao indicar tal conduta, já que estudos demonstram que uma espera maior que 3 dias para o início da terapia antifúngica eleva o índice de mortalidade em 50%^{1,14}.

É nesse contexto que se faz necessária a criação de protocolos, a exemplo do *task force* da Sociedade Italiana de Sepse Fúngica, para início de profilaxia com antifúngicos nas parturientes e/ou nos RNs, com maior risco de desenvolvimento de candidemia.

Apesar de tratar-se de uma amostra pequena, este estudo se torna mais uma arma decisória importante no atendimento dos RNs prematuros, uma vez que não apresenta fortes indicações para instituição da profilaxia e terapêutica empírica como rotina, já que a maioria dos RNs colonizados evoluiu bem clinicamente, e os óbitos não foram relacionados à colonização prévia no período analisado ($p = 0,171$).

Agradecimentos

Sinceros agradecimentos à equipe de microbiologia da unidade de terapia intensiva neonatal do Hospital do Trabalhador.

Referências

1. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2000;106:712-8.
2. Gondim BA, Brito DV, Brito CS, Dolinger EJ, Abdallah VO, Gontijo PP. Fatores de risco para colonização e sepse por *Candida albicans* e *Candida não albicans* em neonatos críticos. *Arq Ciéncia da Saude (FAMERP)*. 2009;16:105-10.
3. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. *Outcomes attributable to neonatal candidiasis*. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1187-93.

4. Kaufman D, Fairchild KD. *Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants*. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:638-80.
5. Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, et al. *Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study*. *J Pediatr*. 2005;147:156-61.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar*. Edição única. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
7. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, 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.
8. Manzoni P, Farina D, Leonessa M, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, et al. *Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization*. *Pediatrics*. 2006;118:2359-64.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis*. 2009;48:503-35.
10. Hinrichsen SL, Falcão E, Vilella TA, Colombo AL, Nucci M, Moura L, et al. *Candidemia in a tertiary hospital in northeastern Brazil*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41:394-8.
11. Borges RM, Soares LR, de Brito CS, de Brito DV, Abdallah VO, Filho PP. *Risk factors associated with colonization by Candida spp in neonates hospitalized in a Neonatal Intensive Care Unit in Brazil*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42:431-5.
12. Nucci M, Anaissie E. *Revisiting the source of candidemia: skin or gut?* *Clin Infect Dis*. 2001;33:1959-67.
13. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. *A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients*. *Clin Infect Dis*. 2003;37:634-43.
14. Kaufman D, Fairchild KD. *Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants*. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:638-80.
15. Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. *Bronchopulmonary dysplasia*. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:99-110.
16. Pimentel S, Nona J, Costa T, Valido AM. *Fungal sepsis in the very low birthweight neonate*. *Acta Pediatr Port*. 2007;38:103-8.
17. Levy I, Rubin LG, Vasishtha S, Tucci V, Sood SK. *Emergence of Candida parapsilosis as the predominant species causing candidemia in children*. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1086-8.
18. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. *Fungal colonization in the very low birth weight infant*. *Pediatrics*. 1986;78:225-32.
19. Moreira ME. *Controversies about the management of invasive fungal infections in very low birth weight infants*. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:S52-8.
20. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, Leonessa M, Farina D, Latino MA, et al. *Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study*. *Pediatrics*. 2006;117:e22-32.
21. Benjamin DK Jr, 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.

Correspondência:

Elisa Chicareli Pinhat
Rua Des. Joaquim Penido Monteiro, 176, Jardim Social
CEP 82520-100 - Curitiba, PR
Tel.: (41) 9906.1442, (41) 3264.2416
E-mail: elisacp7@hotmail.com