RPDI
Setembro > Dezembro 2012 / Vol. 8 > N.º 3

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Infeções fúngicas invasivas em cuidados intensivos neonatais

Invasive fungic infections in neonatal intensive care unit

/ M. I. Mascarenhas[1] / M. Ferreira[2]
/ R. Barroso [3]

[1] Interna do 4.º ano do Internado Complementar de Pediatria
[2] Assistente Hospitalar Pediatria
[3] Assistente graduada de Pediatria; subespecialidade Neonatologia

Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Neonatais (UCIEN)
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Lisboa, Portugal
Directora do Departamento: Dra. Helena Carreiro

Correspondência:
Maria Inês Mascarenhas
Departamento de Pediatria-Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca
IC 19-Venteira
2720-276 Amadora
e-mail: ines.mascarenhas@gmail.com

/ Resumo

Introdução: A incidência de doença fúngica invasiva (DFI) em recém-nascidos (RN) pré-termo tem aumentado nas últimas décadas. Estudos recentes apoiam a implementação de profilaxia antifúngica em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) com elevadas taxas de DFI (>5%). Foi objetivo deste estudo determinar a incidência de DFI na UCIN do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, respetivos fatores de risco e determinar a necessidade de implementar profilaxia antifúngica.

Métodos: Estudo descritivo retrospetivo, entre 2004 e 2011, que incluiu todos os RN internados na UCIN com o diagnóstico de DFI, definida pelo isolamento de fungos no sangue, líquor ou urina. Foram analisados fatores de risco, etiologia e terapêutica.

Resultados: Dos 3229 RN internados neste período, 20 (0,57%) tiveram DFI, sendo que nos RN de extremo baixo peso a incidência foi de 8,6%. A mediana da idade gestacional e do peso ao nascer foi de 27 semanas (24-41s) e 775g (630-5270g), respetivamente. A mediana de dias de internamento à data do diagnóstico foi 20 dias (5-103d). Todos os RN tinham um ou mais fatores de risco com uma média de seis por RN (3-7). Para além do baixo peso e idade gestacional, outros fatores de risco foram: presença de cateter venoso central (100%) e administração de antibioticoterapia de largo espectro (100%). O agente etiológico foi *Candida spp* em 100% dos casos. Não se verificou nenhum óbito e todos os RN iniciaram terapêutica antifúngica: fluconazole (74%) ou anfotericina B lipossómica (26%).

Conclusão: A taxa de incidência global de DFI observada foi semelhante à descrita na literatura. A prematuridade, a presença de cateter central e a administração de antibióticos de largo espectro foram os fatores de risco mais frequentes. Verificou-se uma taxa de DFI maior nos RN de muito baixo peso (peso à nascença <1500g), nos quais a profilaxia antifúngica deve ser considerada dado o risco de mau prognóstico.

Palavras-chave: Doença fúngica invasiva, Profilaxia antifúngica, Prematuridade, Baixo peso, Cateteres centrais.

/ Abstract

Introduction and Aims: *Invasive Fungal Disease (IFD) among preterm infants has increased in the past years. Recent studies support the use of antifungal prophylaxis in NICUs (Neonatal Intensive Care Units) with high rates (>5%) of IFD. The aim of this study was to determine IFD's incidence in the NICU of Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca and respective risk factors and determine the necessity for antifungic prophylaxis.*

Methods: *Retrospective descriptive study from 2004 to 2010 of all infants admitted to the NICU with IFD, defined as fungal isolated in blood, liquor or urine. Detailed information on risk factors, etiology and therapeutics was analyzed.*

Results: *Of 3229 admitted newborns (NB), 20 (0.57%) had IFD; in the very low birth weight 8.6% had IFD. The median gestational age and birth weight was 27 weeks (range 24-41s) and 775 grams (range 630-5270), respectively. The median hospital stay at time of diagnosis was 20 days (5-103d). All NB had one or more risk factors, with a mean of six per NB (range 3-7). Besides low birth weight and gestational age other risk factors were: central venous catheter (100%) and administration of board spectrum antibiotics (AB) (100%). The etiology was Candida spp in all cases. There were no deaths and all infants were treated with antifungal agent: fluconazole (74%) and liposomal amphotericin B (26%).*

Conclusion: *The overall rate of IFD was similar to other studies. Prematurity, central venous catheter and administration of board spectrum antibiotics were the risk factors most frequently found. The incidence was considerably higher in VLBW infants (birth weight<1500g), and in this group fungal prophylaxis should be considered due do the higher risk of poor outcome.*

Key-words: *Neonatal Invasive Fungic Infections, Antifugal Prophylaxis, Low-Birth weight, Prematurity, Central Catheter.*

/ Introdução

As infeções fúngicas invasivas são atualmente a quarta causa de sépsis tardia em unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN). A incidência varia entre 13-17% nos RN de muito baixo peso e 20% nos RN de extremo baixo peso.[1, 2, 3]

Nos últimos anos, tem-se registado um aumento da incidência destas infeções, que se deve sobretudo ao maior número de RN de risco, nomeadamente prematuros de muito baixo peso (<1500g) (RN-MBP) ou de extremo baixo peso (<1000g) (RN-EBP) e consequentemente ao maior número de procedimentos invasivos a que são submetidos. [1]

Dos procedimentos invasivos, estão associados a DFI a entubação endotraqueal, ventilação invasiva, presença de cateteres venosos centrais (CVC), alimentação parentérica prolongada (>5 dias) e a infusão isolada de lípidos. A terapêutica com antibióticos de largo espectro, especialmente se dois ou mais antibióticos em simultâneo, com corticoides ou antagonistas de recetores de histamina também têm sido associada a maior risco de DFI. [1, 4, 5]

Os fungos do género *Candida* são os agentes etiológicos mais frequentes, colonizando até 70% dos RN de termo. Os RN internados em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais, apresentam uma taxa de colonização de 60% durante o primeiro mês de vida, ocorrendo o pico de colonização entre a 1.ª e 3.ª semana de vida/internamento. Esta colonização (cutânea, respiratória, gastrointestinal) evolui para doença invasiva em cerca de 20% dos RN.[4, 6]



Apesar do tratamento adequado, a candidíase invasiva neonatal está associada a uma elevada morbilidade, com aumento do tempo de internamento e de sequelas a longo prazo. Adicionalmente contribui para o agravamento das sequelas relacionadas com a prematuridade nomeadamente: alterações do neurodesenvolvimento (48,4% dos RN prematuros com DFI vs 29,7% dos RN prematuros sem DFI), paralisia cerebral (13,6% vs 5,8%), alterações visuais (25,4% vs 14,1%) e auditivas (16,7% dos vs 2,2%) e sequelas pulmonares (90% vs 33%).[1, 5, 7, 8]

A mortalidade associada à doença fúngica invasiva varia entre 10-15% sendo mais elevada em RN MBP e RN EBP variando entre 10-32% e 50%, respetivamente.[1-3, 5] As manifestações clínicas inespecíficas e o reconhecimento tardio, contribuem para a progressão da infeção e consequentemente para o mau prognóstico.[1]

Existem dois antifúngicos (fluconazole e anfotericina B lipossómica) disponíveis para o tratamento de candidíase invasiva neonatal, no entanto a maioria dos protocolos usados são baseados em estudos clínicos realizados em adultos, sendo escassos os estudos realizados em idades pediátricas[9]. Um terceiro grupo de antifúngicos, as equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) pela sua atividade na inibição da formação de biofilmes, tem sido apresentado como opção terapêutica em caso de toxicidade ou resistência aos outros dois grupos de antifúngicos. Presentemente são escassos os estudos de eficácia e segurança em neonatologia sendo a micafungina o único fármaco deste grupo aprovado pela European Medicines Agency (EMEA) para a população pediátrica.[10]

Recentemente, vários estudos demonstraram que em UCINs com taxa de DFI >5% a profilaxia com fluconazole oral ou endovenoso reduz a colonização da pele, via digestiva e via respiratória e consequentemente a doença invasiva. Contrariamente ao esperado, não se tem verificado emergência de espécies resistentes ao fluconazole.[1, 5]

Foi objetivo deste estudo determinar a incidência de DFI numa Unidade de apoio perinatal diferenciado num Hospital Geral, na Zona Metropolitana de Lisboa e carateriza-la quanto à etiologia, evolução e presença de fatores de risco. Como objetivo secundário propusemo-nos avaliar a necessidade de profilaxia antifúngica.

/ Material e Métodos

Estudo descritivo retrospetivo realizado entre outubro de 2004 e dezembro de 2011 (7 anos), incluindo todos os recém-nascidos internados na Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Neonatais do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca EPE, com o diagnóstico de doença fúngica invasiva (DFI).

De acordo com as recomendações do grupo europeu[11] a doença fúngica invasiva definiu-se como: isolamento do agente fúngico em meios de cultura estéril (sangue, líquor, aspirado de abcesso, lavado bronco-alveolar) num hospedeiro com clinica ou alterações imagiológicas compatíveis com um processo infecioso ativo. Foram considerados positivos os casos com isolamento em hemocultura, em urocultura e hemocultura simultaneamente e em hemocultura e cateter simultaneamente. Foram excluídos da definição de DFI os casos de candidíase mucocutânea, e os casos de urocultura positiva isolada. A colheita de urina foi realizada por saco coletor e o meio de cultura utilizado foi Bactec® para todos os produtos.

Foram analisados os seguintes parâmetros:

1. Sexo, idade gestacional, peso ao nascer.
2. Presença de neutropénia ou trombocitopénia à data do diagnóstico.
3. Presença de sépsis tardia bacteriana prévia ou concomitante com a DFI.
4. Fatores de risco: colonização mucocutânea por fungos, cateterismo central, ventilação invasiva (duração), nutrição parentérica, uso de corticoides inalados ou sistémicos, uso de antagonistas H2; cirurgia; antibioticoterapia usada; número de ciclos de AB previamente a DFI, outras patologias (enterocolite necrotizante--NEC, malformações congénitas).
5. Dia internamento/vida à data de diagnóstico.
6. Avaliação de atingimento de órgão por ecocardiograma, avaliação oftalmológica, ecografia transfontanelar, abdominal e renal.
7. Terapêutica realizada (profilática ou curativa).
8. Isolamento laboratorial de fungo (meio liquido-meio Bactec®, meio sólido-meio Sabouraud) e identificação de espécie (teste Candida ID, teste de filamentação). Teste de sensibilidade aos antinfúngicos (E-test fluconazole e E-test anfotericina B lipossómica).
9. Avaliação de eficácia terapêutica ou letalidade por sépsis a fungos. A avaliação de eficácia terapêutica foi baseada na melhoria clínica e/ou presença de exames culturais pós--tratamento negativos.

Consideraram-se as seguintes definições:

Sépsis tardia: quadro clínico e/ou laboratorial de sépsis após o terceiro dia de vida.

Neutropénia: número absoluto de neutrófilos inferior a 1500/µL; classificada em ligeira se valor absoluto entre 1000-1500/µL; moderada entre 500-1000/µL e grave se <500/µL.

Trombocitopenia: número absoluto de plaquetas inferior a 150000/µL.

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DE CASOS POR ANO

	2004*	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
N.º total RN PT	14	64	69	58	74	78	75	133
N.º total RN <1500g	14	64	64	51	64	66	64	46
Casos DFI	3	4	1	3	1	1	6	1

*Nota: casos documentados em 2004 correspondem ao último trimestre do ano (outubro-dezembro)

TABELA 2 – FATORES DE RISCO NOS RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS.

Variável	Grupo com DFI (n=20)
N.º médio de fatores de risco para DFI	**5,8**
Administração de >2 AB largo espectro	**100%**
N.º médio de AB administrados	4,8
Presença de Cateter central	**100%**
Duração média de cateter central (dias)	37,3
Ocorrência de Sépsis	**95%**
IG <37 semanas	**90%**
Idade gestacional mediana (semanas)	26,5
Peso à nascença <1500g	**90%**
Peso ao nascer mediano (gramas)	787,5
Nutrição parentérica	**85%**
Ventilação invasiva	**50%**
Duração mediana de ventilação invasiva (dias)	10
Presença de Trombocitopénia	40%
Ocorrência de NEC	**35%**
Terapêutica com H2-antagonistas (ranitidina)	**20%**
Necessidade de Cirurgia	**15%**
Presença de Malformações congénitas	**15%**
Presença de Neutropénia	**10%**
Corticoterapia	**5,0%**
Mediana de dia de diagnóstico (dias)	19,5
Média de Duração internamento (dias)	93,8

Antibioticoterapia de largo espectro: terapêutica com cefolosporinas de 3ª geração; vancomicina, carbapenemos e amicacina.

Cateter venoso central: cateter venoso umbilical, cateter epicutâneo-cava, cateter jugular ou subclavio e femoral. O número de dias de cateter corresponde ao somatório da duração dos vários cateteres.

Análise estatística foi realizada com SPSS® 19.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA). Foi calculada a média e desvio padrão (para intervalo de confiança de 95%) para variáveis com distribuição normal, e mediana e valores máximos e mínimos para outras variáveis.

/ Resultados

No período estudado, diagnosticaram-se 20 casos de DFI, correspondendo a uma incidência global de 0,57%, e especificamente a uma incidência de 0,88% e 8,6% nos RNMBP e RNEBP respetivamente.

Globalmente verificou-se uma média de 2,6 casos/ano, verificando-se um maior

TABELA 3 – DISTRIBUIÇÃO DE FATORES DE RISCO DE DFI POR ANO

	2004*	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Casos DFI	3	4	1	3	1	1	6	1
Mediana da Idade gestacional (semanas)	26	28	24	28	24	39	27	25
Mediana PN (gramas)	850	940	620	840	711	5270	740	800
N.º mediano de fatores risco	7	5	6	6	6	3	6	6
N.º médio de sépsis	1	1,5	1	1	1	2	**2,3**	2
N.º médio de AB largo espectro	4,6	4,5	3	4,3	5	4	5,5	7
N.º médio de ciclos de AB realizados	2	2,25	3	2,7	3	2	**4,8**	3
% de RN ventilados	0	50	0	33,3	0	0	100	100
Mediana de duração de ventilação (dias)	--	5	--	6	--	--	**20**	27
Duração média de CVC (dias)	28	23,3	23	33		35	**58,4**	27
Necessidade Nutrição parentérica (%)	100	50	100	100	100	0	100	100
Ocorrência de NEC (%)	66,7	100	100	100	100	0	100	0
Necessidade de Cirurgia (%)	33,3	25	0	66,7	0	0	50	0
Terapêutica com H2-antagonistas	33,3	25	0	33,3	0	0	16,7	0
Mediana de dia de isolamento	17	21	20	16	16	21	22	15
Duração média internamento (dias)	106,7	102,1	114	80,3	89	33	**107**	27

*Nota: Casos documentados em 2004 correspondem ao período de outubro a dezembro de 2004.

número de casos em 2010. A distribuição anual, a mediana de peso à nascença, idade gestacional, dias de internamento e média de fatores de risco para cada ano está ilustrada na tabela 1 e tabela 3.

A mediana da idade gestacional foi de 26,5 semanas (mínimo: 24; máximo: 41) e a do peso de nascimento de 787,5 gramas (mínimo: 620; máximo: 5270). Não se registou diferença em relação ao sexo.

A mediana de dias de internamento à data do diagnóstico foi de 19,5 dias (mínimo 5; máximo 103).

Todos os recém-nascidos apresentavam, previamente ou à data do diagnóstico de DFI, fatores de risco para infeção fúngica com um valor mediano de seis fatores de risco por RN (mínimo 3; máximo 7). Para além da prematuridade (90%) e muito baixo peso (90%) os fatores de risco mais frequentemente encontrados, foram: a administração de mais de 2 antibióticos de largo espectro (100%), a presença de cateter venoso central (100%), diagnóstico prévio de sépsis tardia (95%), nutrição parentérica (85%) e ventilação invasiva (50%). (Tabela 2 e Tabela 3). Previamente ao diagnóstico de DFI, registaram-se sete casos de enterocolite necrotizante (um com ressecção intestinal) e dois de encerramento cirúrgico de canal arterial.

A duração média da ventilação invasiva foi de 17 dias (SD±19,8) e a duração média de cateteres centrais de 37,3 dias (SD±19,6 dias).

No período estudado ocorreram 32 episódios de sépsis tardia sendo que 45% dos RN apresentaram ≥2 episódios o que resultou numa mediana de 3 ciclos de AB por RN (mínimo 2, máximo 8). Em 2010 registou-se um maior número de sépsis e consequentemente maior número de ciclos de antibiótico de largo espectro por RN (4,8 ciclos).

Em 40% dos RN ocorreu trombocitopenia concomitante com diagnóstico de DFI e em 10% dos RN foi feito o diagnóstico de neutropenia (ligeira) prévio ao diagnóstico de DFI.

Os agentes etiológicos mais prevalentes foram: *Candida albicans* (50%), *Candida parapsilosis* (30%) e *Candida spp* (20%), com isolamento no sangue (50%), na urina e sangue (45%) e no sangue e no exame cultural do CVC (5%). Em seis casos identificou-se concomitante colonização cutânea (isolamento em exsudado cutâneo). A punção lombar foi realizada em 2 casos, não havendo isolamento etiológico no LCR. Todos os RN com DFI por *Candida parapsilosis* tinham cateteres centrais e alimentação parentérica total na altura de DFI.

Durante o período do estudo, nenhum dos recém-nascidos realizou profilaxia antifúngica.

Oitenta e cinco por cento dos doentes foram medicados empiricamente com fluconazole e os restantes com anfotericina B Lipossómica. O estudo de resistência aos antifúngicos foi realizado apenas em 8 casos (40%), registando-se uma taxa de resistência de 14% quer para o fluconazole quer para a anfotericina B lipossómica: as três espécies resistentes ao fluconazole foram todas *C. albicans*; quanto às espécies resistentes à anfotericina um caso correspondeu a *Candida parapsilosis* e dois a *Candida spp* (non-albicans).

Em 15% dos casos (3 RN) foi necessário substituição terapêutica (de fluconazole para

anfotericina B lipossómica): dois por ausência de melhoria clinica e laboratorial e um por resistência confirmada ao fluconazole.

A mediana de duração de tratamento antifúngico total foi de 21 dias (máximo 43; mínimo 10 dias).

A média de duração do internamento foi de 93,8 dias (SD±38,5 dias). Nos 20 recém-nascidos deste estudo não se encontrou atingimento de órgão e não se verificaram óbitos por infeção fúngica documentada; o recém-nascido de 2011 faleceu por sépsis bacteriana.

/ Discussão

Neste estudo, a incidência de infeção fúngica (0,57%) foi semelhante a descrita noutras UCIN onde não é implementada a profilaxia antifúngica e que descrevem uma incidência de candidémia variável entre 0,44-1% [1, 4]. No entanto, nos RN de extremo baixo peso a incidência foi 8,6% o que está de acordo com estudos prévios que descrevem valores de incidência entre 5,5-20% neste grupo específico.[12]

Em Portugal são escassos os estudos epidemiológicos de infeção fúngica invasiva em unidades neonatais: *S. Costa-de Oliveira et al* publicou um estudo epidemiológico de infeção fúngica na área Norte do País[3] mas apenas *Pimentel S et al* se refere exclusivamente a recém-nascidos de muito baixo peso, observando num período de 12 anos uma incidência de 1,05%.[13]

Nos RN EBP a colonização da pele, vias respiratórias e aparelho gastrointestinal é três vezes mais frequente que nos RN com peso à nascença >1500g [6]. Por outro lado, estes RN são submetidos a internamentos mais prolongados e a maior número de procedimentos invasivos com disrupção de barreiras protetoras (barreira cutânea através do uso de cateteres-centrais e periféricos, vias respiratórias através das entubação e ventilação invasiva e aparelho gastrointestinal através de colocação de sonda naso--gástrica). Estes fatores em conjunto contribuem para uma maior incidência de DFI nos RN-EBP tal como se verificou nesta amostra.

Assim, neste grupo de RN e seguindo as recomendações de IDSA - Infectious Disease Society of America- admite-se como benéfico o uso de fluconazole profilático (metade da dose terapêutica) de forma a reduzir a colonização e consequentemente a progressão para DFI.[14]

Registou-se um aumento de número de casos de DFI ao longo dos anos em que decorreu o estudo. Comparando as características dos recém-nascidos de cada ano não se encontraram diferenças em relação a mediana de idade gestacional ou mediana de peso à nascença; também a mediana de fatores de risco foi idêntica. No entanto em 2010, os RN apresentaram em média internamentos mais prolongados com mais dias de cateter venoso central, maior número de sépsis e consequentemente de ciclos de AB de largo espectro, o que poderá justificar o maior número de casos de DFI neste ano.

Os fatores de risco para doença fúngica encontrados neste estudo foram semelhantes aos descritos na literatura. Estudos publicados descrevem como principais fatores de risco o peso <1500g (45%), ventilação invasiva (100%), o uso prévio de antibióticos (90,9%), a nutrição parentérica (89%) e a presença de cateter venoso central (86%).[5, 15] Observou-se igualmente a ocorrência de trombocitopenia em quase metade dos doentes de DFI, sendo esta associação conhecida e descrita em 50-80% dos casos (Pimentel, costa-oliveira) [3, 13]. A trombocitopenia não é por si considerada um fator de risco para a ocorrência de doença invasiva mas antes um marcador laboratorial de candidémia.

As espécies do género *Candida* foram os únicos agentes etiológicos identificados. São patogéneos oportunistas que colonizam a pele, mucosas e superfícies de cateteres e que devido à capacidade de penetração tecidular, formam abcessos e biofilmes dificultando a sua erradicação[6].

O agente mais frequentemente isolado foi *Candida albicans* seguido de *Candida parapsilosis*. Em quatro casos não foi feita a identificação de espécie, correspondendo aos casos mais antigos de 2004 (3) e 2005 (1).

A *Candida albicans* apresenta elevada capacidade de aderência e penetração do epitélio vascular favorecendo a ocorrência de sépsis e lesão de órgão. A *Candida parapsilosis* associa-se predominantemente à presença de cateteres venosos centrais e alimentação parentérica dada a sua capacidade em formar biofilmes e contaminar soluções glicosadas (6), tal como se verificou neste estudo.

Nos últimos anos a epidemiologia de DFI tem sofrido alterações, registando-se um declínio na incidência de DFI por *C. albicans* e emergência de outras espécies como *C. parapsilosis* e *C. glabrata*. Atualmente na Europa e EUA a *C. glabrata* é o segundo agente etiológico de DFI, enquanto na América Latina predomina a *C. parapsilosis* (a seguir a *C. albicans*). [11, 16-17]

Como referido anteriormente, a *C. parapsilosis* para além da capacidade de colonizar cateteres, é o agente que mais frequentemente coloniza as mãos dos profissionais de saúde, sugerindo um possível meio de transmissão.[11, 16-17]

A *C. glabrata*, apesar de menos frequentemente isolada (responsável por 2-9% de DFI)[6] está associada a infeções do CVC, à administração de alimentação parentérica total e ao uso de antibióticos específicos como a piperacilina-tazobactam e vancomicina[11, 16-17]. A suscetibilidade diminuída que esta espécie apresenta ao fluconazole pode levar ao aumento da sua incidência, sobretudo nos casos de uso profilático deste fármaco[16-17]. Desta forma, na era atual em que a profilaxia antifúngica é uma realidade em várias UCINs, a possibilidade de emergência de espécies resistentes ao fluconazole, reforça a necessidade de manter uma vigilância epidemiológica dos casos de DFI. Neste estudo não se registou nenhum caso de DFI devido a esta espécie.

A terapêutica mais frequentemente usada foi o fluconazole, sendo a anfotericina B lipossómica reservada para casos considerados de maior gravidade clínica. Não foram avaliados parâmetros relacionados com a toxicidade dos fármacos.

Na maioria dos casos (75%), a duração terapêutica foi de acordo com o indicado para o tratamento de DFI (14-21 dias), sendo mais prolongada nos três casos em que houve necessidade de substituição terapêutica. Num caso, devido a ausência de acesso venoso e a coincidente melhoria clínica e analítica, a terapêutica teve a duração de 10 dias.

A resistência aos antifúngicos varia amplamente nos vários estudos, descrevendo-se entre 9,6% a 36% de espécies de *Candida* resistentes ao fluconazole. A maioria das *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata* são sensíveis a anfotericina. [11, 16-17]

A taxa de resistência foi igual para o fluconazole e para a anfotericina B lipossómica. O número limitado de estudos de sensibilidade realizados, bem como o tipo de teste utilizado (E-test fluconazole e E-test anfotericina) constitui uma limitação significativa para interpretação destes resultados. Adicionalmente dado ter sido um estudo retrospetivo, foi impossível realizar testes confirmatórios, sobretudo de resistência a anfotericina, ou identificar as duas estirpes de *Candida spp*. Desta forma, a real taxa de resistência aos anti-fúngicos não pode ser avaliada de forma rigorosa.

O método utilizado tem sido descrito como um possível substituto ao método tradicional de susceptibilidade antifúngica (NCCLS- national committe for clinical and laboratorial standards M-27 A2 document) pela sua simplicidade de uso. No entanto apresenta limitações técnicas, tais como baixa reprodutibilidade quando realizado por técnicos diferentes e consequentemente pode levar a ausência de total concordância quando comparado ao método tradicional.[18]

Na pesquisa de lesão de órgão, o atingimento focal foi menos frequente do que descrito na literatura[7, 9] embora não se tivesse seguido um protocolo de avaliação sistemática de sequelas.

Ocorreu um óbito num recém-nascido com sépsis por *Klebsiella pneumoniae* EBSL e DFI simultaneamente; nos restantes anos não se registou óbitos em crianças com DFI. No entanto consideramos que possa ser um valor subestimado, tendo-se registado óbitos por sépsis sem agente identificado e portanto não conseguimos dizer com absoluta certeza que a etiologia não possa ter sido fúngica.

/ Conclusão

A incidência de DFI encontrada neste estudo foi semelhante à descrita na literatura com uma incidência elevada (20%) nos RN EBP. Foram vários e frequentes os fatores de risco associados a infeção fúngica, no entanto os principais fatores de risco foram o extremo baixo peso, a presença de cateteres centrais (e duração destes) e a utilização de antibióticos de largo espectro. Seguindo as últimas revisões que aconselham a implementação de profilaxia antifúngica em unidades com incidência superior a 5%[19] não consideramos necessário a implementação de profilaxia antifúngica a todos os recém-nascidos internados na UCIN, devendo esta ser reservada para o RN-EBP, uma vez que a incidência neste grupo foi bastante elevada. Com esta prática, pensa-se reduzir não só a colonização fúngica, como também a progressão para doença fúngica invasiva e consequentemente o agravamento da morbilidade e mortalidade nestes RN de risco.

/ Bibliografia

1. **Poikonen E**, Lyytikainen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumio J, Kotilainen P et al. "Secular trend in Candidemia and the use of fluconazole in Finland 2004-2007". *BMC Infect Dis.* 2010; 10:312

2. **Kaufman D**. "Neonatal Candidiasis: Clinical Manifestations, Management and Prevention Strategies". *J Pediatr.* 2010; 156 (2, suppl.2): S53-S67

3. **S. Costa-de-Oliveira**, C. Pina Vaz, D. Mendonça, A. Gonçalves Rodrigues. "A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27: 365-374

4. **Manzoni P**, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G et al. "A Multicenter, Randomized trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates". *N Engl J Med.* 2007; 356:2483-95

5. **Healy** CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. "Fluconazole Prophylaxis in Extremely Birth Weight Neonates reduces invasive Candidiasis Mortality rates without emergence of Fluconazole-resistance Candida species". *Pediatrics.* 2008; 121 (4):703-710

6. **Kaufman** D, Fairchild K. "Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants". *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17 (3): 683-680

7. **Friedman** S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. "Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbility and long term neurodevelopmental outcome". *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19 (6): 499-505

8. **Benjamin** DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD et al. "Neonatal Candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopment outcomes at 18 and 22 months". *Pediatrics.* 2006; 117:84-92

9. **Blyth C**, Chen S, Slavin M, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. "Not just little adults: Candidemia Epidemiology, Molecular Characterization and Antifungal Susceptibility in Neonatal and Pediatrics Patients". *Pediatrics.* 2009; 123:1360-1368

10. **Kicklighter** SD. "Antifungal agents and Fungal prophylaxis in the Neonate". *NeoReviews.* 2002; 3:249-253

11. **Pauw** B, Walsh T, Donnelly J, Stevens D, Edwards J, Calandra T et al. "Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization of Research and Treatment of invasive Fungal Infections Cooperative Group". *Clin Infect Dis.* 2008:46; 1813-1821.

12. **Montagna** MT, Lovero G, de Giglio R, Iatta G, Caggiano O, Montagna N, et al. "Invasive fungal infections in a Neonatal Intensive Care Units in Southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA Project)". *J Prev Med Hyg.* 2010; 51:125-130

13. **Pimentel S**, Nona J, Costa T, Valido AM. "Sépsis por fungos no recém-nascido de muito baixo peso-casuística de treze anos". *Acta Pediatr Port.* 2007; 38 (3):103-8

14. **IDSA**-Infectious Disease Society of America (internet): Guidelines for treatment of Candidiasis, c2012 (updated 2011 June; cited 2012 august 20); available from www.idsociety.org.

15. **Healy CM**. "Fungal Prophylaxis in the Neonatal Intensive Care Unit". *NeoReviews.* 2008; 9:562-570

16. **Pfaller** MA, Pappas P, Wingard J. "Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends". *Clin Infect Dis.* 2006, 43 (suppl 1): S3-S14

17. **Falagas** M, Roussos N, Vardakas K. "Relative frequency of albicans and the various non-albicans Candida spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systemic review". *Int J Infect Dis.* 2010; 14:954-966.

18. **Koga**-ito CY, Lyon J, Resende MA. "Comparison between E-test and CLSI broth microdilution method forr antifungal susceptibility testing of Candida albicans oral isolates". *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2008; 50 (1):7-10

19. **Borges** RM, Soares LR, Brito CS, Brito D, Abdallah V, Gotijo PP. "Risk Factors associated with colonization by Candida spp in neonates hospitalized in a Neonatal Intensive Unit in Brazil". *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009; 42(4):431-435