

Candidíase invasiva em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal brasileira

Henrique Yuji Watanabe Silva ¹

 <https://orcid.org/0000-0001-5379-0980>

Felipe Teixeira de Mello Freitas ²

 <https://orcid.org/0000-0001-8894-2614>

¹ Hospital Materno Infantil de Brasília. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Brasília, DF, Brasil.

² Escola Superior de Ciências da Saúde. Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde. SMHN Quadra 03, Conj. A, Bloco 1- Edifício FEPECS. Brasília, DF, Brasil. CEP: 70.710-907. E-mail: felipetmf@gmail.com

Resumo

Objetivos: descrever a epidemiologia de candidíase invasiva em uma unidade de terapia intensiva neonatal.

Métodos: estudo transversal que incluiu todos recém-nascidos com candidíase invasiva confirmada por hemocultura de abril de 2015 a junho de 2018. Foi analisado dados demográficos, clínicos e microbiológicos, comparando recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (EBPN) com os recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g, considerando um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Resultados: houve 38 casos de candidíase invasiva, resultando em uma incidência global de 2,5%. Doze (32%) eram neonatos de EBPN e 26 (68%) neonatos com peso ao nascer ≥ 1000 g, resultando em uma incidência de 4,4% e 2,0%, respectivamente. A realização de cirurgia abdominal foi mais frequente nos neonatos com peso ao nascer ≥ 1000 g em comparação com os neonatos de EBPN (85% vs. 17%; $p < 0,01$), assim como a mediana dos dias de uso de antibióticos (18 vs. 10,5; $p = 0,04$). Já a mediana dos dias de ventilação mecânica foi mais frequente entre recém-nascido de EBPN (10 vs. 5,5; $p = 0,04$). A maioria das espécies de *Candida* eram não-*albicans* (64%). A letalidade foi de 32%.

Conclusões: a incidência de candidíase invasiva entre os recém-nascidos ≥ 1000 g ao nascer foi superior ao encontrado na literatura. Este grupo tem uma maior proporção de malformações gastrointestinais que requerem cirurgia. Assim, a profilaxia com fluconazol pode ser necessária para um grupo mais amplo de recém-nascidos.

Palavras-chave Sepses neonatal, *Candida*, Unidade de terapia intensiva neonatal, Brasil



Introdução

A candidíase invasiva é uma importante causa de morbimortalidade em recém-nascidos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Os fatores de risco associados à candidíase invasiva incluem prematuridade, muito baixo peso ao nascer, uso de cateteres vasculares, nutrição parenteral, administração de antibióticos de amplo espectro, cirurgia abdominal, hospitalização prolongada e ventilação mecânica.¹⁻³ A incidência é especialmente alta entre recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (EBPN), aqueles nascidos com <1000g, e varia de 2% a 15%.²⁻⁵

Portanto, diferentes estratégias têm sido desenvolvidas para prevenir e melhorar os desfechos relacionados à candidíase invasiva entre recém-nascidos de EBPN. As duas estratégias principais são 1) terapia antifúngica empírica, que reduziu a mortalidade associada à *Candida*,⁶⁻⁸ e 2) profilaxia com fluconazol, que teve impacto na redução da incidência de candidíase invasiva sem resultados adversos como toxicidade ao fluconazol ou surgimento de espécies de *Candida* resistentes.^{9,10}

No entanto, a maioria das evidências vem de países desenvolvidos; existem dados escassos sobre a epidemiologia de *Candida* na população neonatal em países em desenvolvimento, especialmente na América Latina, onde a adoção da profilaxia com fluconazol não é uma prática padrão. Além disso, nenhuma atenção foi dada à candidíase em recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g com fatores de risco como cirurgia abdominal. A incidência relatada em recém-nascidos com peso ao nascer > 1500 g é inferior a 1%.¹¹ Portanto, decidimos estudar candidíase invasiva de uma UTIN terciária, centro de referência em cirurgia neonatal e parto prematuro, localizado em Brasília, Brasil, durante um período que a profilaxia com fluconazol não estava implementada, comparando recém-nascidos de EBPN e recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g, para embasar nossa decisão de iniciar ou não a profilaxia com fluconazol.

Métodos

Realizamos um estudo transversal retrospectivo de todos os casos de candidíase invasiva identificados em nosso serviço de abril de 2015 a junho de 2018, comparando recém-nascidos de EBPN com recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g. Nosso hospital é a maior maternidade pública de Brasília, Brasil. É um centro de referência regional para partos prematuros e cirurgia neonatal; Possui uma UTIN

com 30 leitos e uma unidade de cuidados intermediários com 16 leitos.

Obtivemos a lista de espécies de *Candida* isoladas no sangue ou líquido cefalorraquidiano do banco de dados do laboratório de microbiologia e revisamos os prontuários dos pacientes. Foram coletados os seguintes dados: idade gestacional, peso ao nascer, sexo, tipo de parto, história de cirurgia abdominal, data da primeira cultura positiva para *Candida*, contagem de plaquetas na ocasião da suspeita de infecção fúngica, duração em dias de uso de mecânica ventilação (VM), cateter venoso central (CVC), nutrição parental total (NPT) e antibióticos no momento da suspeita de infecção fúngica, uso de terapia antifúngica, tempo de internação e desfecho do paciente: óbito ou alta hospitalar.

Os recém-nascidos com suspeita clínica de infecção tiveram suas amostras de sangue coletadas no volume de 1 mL e imediatamente inoculadas em frascos para hemocultura. As amostras foram inicialmente submetidas a um sistema automatizado contínuo para detecção de microrganismos (*Bactec fluorescent series system*® Becton Dickinson Microbiology System). Em seguida, uma coloração de Gram foi realizada e um painel automatizado de identificação de fungos (MicroScan Walk-Away® Dade Behring Inc.) foi utilizado para identificar as espécies de fungos.

Os dados foram analisados de forma descritiva, usando proporções para variáveis discretas e mediana e intervalo interquartil (IIQ) para variáveis contínuas. Utilizou-se o teste do qui-quadrado, ou teste de Fisher quando apropriado, para variáveis discretas e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas, para comparar recém-nascidos de EBPN com recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g, considerando um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS), CAAE: 81693317.6.0000.5553, número do parecer: 2.514.300.

Resultados

No período do estudo, ocorreram 1.545 internações na UTIN, 270 (17%) eram recém-nascidos de EBPN e 1.275 (83%) recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g. Foram identificados 38 casos de candidíase invasiva, 12 (32%) casos entre recém-nascidos de EBPN e 26 (68%) entre recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g, resultando em uma incidência geral de 2,5%, 4,4% entre recém-nascidos de EBPN e

2,0% entre aqueles com peso ao nascer ≥ 1000 g.

Considerando os 38 casos de candidíase invasiva, a mediana da idade gestacional foi de 33 semanas (IIQ 28 - 37) e a mediana do peso ao nascer foi de 1405g (IIQ 900-2265). Dezenove (50%) eram do sexo masculino, 24 (63%) nasceram de parto cesáreo e 24 (63%) tiveram cirurgia abdominal prévia. A mediana da idade no início dos sintomas de candidíase invasiva foi de 20,5 dias (IIQ 13 - 37). Em sete casos (18%), a candidíase invasiva foi o primeiro episódio de sepse tardia. Todos os casos apresentavam baixa contagem de plaquetas no dia do início dos sintomas e todos os casos tinham uso prévio de antibióticos; a mediana da duração do uso prévio de antibióticos foi de 14,5 dias (IIQ 9 - 25). Trinta e um casos (82%) tinham uso prévio de antibiótico de amplo espectro (ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, cefotaxima, cefepima, meropenem ou vancomicina). Todos os casos receberam NPT; a mediana da duração do uso prévio de NPT foi de 17,5 dias (IIQ 3 - 34). Todos os casos tinham CVC, a mediana da duração do uso prévio de CVC foi de 19 dias (IIQ 12 - 36). Trinta e cinco casos (92%) receberam VM e a mediana da duração de VM foi de 7,5 dias (IIQ 4 - 20). A mediana da duração da internação na UTIN foi de 52,5 dias (IIQ 36 - 108). Três casos (8%) morreram antes de receber qualquer terapia antifúngica, 30 (79%) receberam terapia antifúngica com anfotericina B e 5 (13%) com fluconazol. Houve 12 mortes, uma taxa de letalidade de 32%.

A Tabela 1 resume as características entre recém-nascidos de EBPN e aqueles com peso ao nascer ≥ 1000 g. Cirurgia abdominal prévia (85% vs. 17%; $p < 0,01$) e dias de uso de antibióticos antes da infecção por *Candida* (18 vs. 10,5; $p = 0,04$) foram estatisticamente mais frequentes em recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g. Por outro lado, um período maior em dias de uso de VM (10 vs. 5,5; $p = 0,04$) foi estatisticamente mais frequente entre os recém-nascidos de EBPN.

Não foi possível identificar a espécie de *Candida* em 10 (26%) casos. Das 28 amostras restantes com identificação da espécie, 18 (64%) eram *Candida* não-albicans, embora *C. albicans* tenha sido a principal espécie isolada (36%) (Tabela 2).

Discussão

Nossos dados mostram que a candidíase invasiva é um problema relevante em nossa UTIN. A mortalidade é alta, encontramos uma taxa de letalidade de 32%, semelhante aos 34% encontrados em uma coorte prospectiva de recém-nascidos de EBPN, que

foi acompanhada ao longo de três anos em 19 centros nos Estados Unidos.¹ A incidência observada é semelhante à relatada em outros centros, variando de 0,5% a 2% no geral e 5% a 15% entre os recém-nascidos de EBPN.²⁻⁵ Dados de outra unidade brasileira, localizada em Belo Horizonte, encontraram uma incidência maior entre os recém-nascidos EBPN, de 9,35% e 5,25% quando considerado toda a coorte de recém-nascidos de muito baixo peso (< 1500 g) durante um período de três anos, aplicando diferentes estratégias de profilaxia com fluconazol.¹² No entanto, nossa incidência de 2% entre recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g é especialmente alta em comparação com um estudo multicêntrico que encontrou uma incidência de 0,06% em recém-nascidos com peso ao nascer > 1500 g.¹¹ Isso pode ser explicado pela alta proporção de cirurgia abdominal observada em recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g com candidíase invasiva em nosso estudo. Somos referência em cirurgia neonatal e recebemos um grande número de recém-nascidos com malformações abdominais e enterocolite para cirurgia. Devido à cirurgia abdominal, esses recém-nascidos são expostos a tempo prolongado de NPT e antibióticos de amplo espectro, acumulando diversos fatores de risco para candidíase invasiva. De fato, patologias gastrointestinais causadas por malformações maiores foram relatadas como um importante fator de risco para infecções por *Candida* em recém-nascidos mais pesados.^{11,13,14} Dessa forma, um grande número de recém-nascidos com candidíase invasiva submetidos à cirurgia abdominal podem não receber fluconazol profilático, pois geralmente é prescrito para recém-nascidos < 1000 g. Isso já foi observado em um estudo anterior, que relatou que 58% dos recém-nascidos com candidíase invasiva não se qualificavam para a profilaxia com fluconazol.¹⁴

Além disso, a exposição a fatores de risco potencialmente modificáveis, como o uso de dispositivos invasivos, NPT e antibióticos, foi longa. Dispositivos invasivos, como CVC podem ser colonizados por *Candida* e a VM pode promover a colonização do trato respiratório e gastrointestinal por não permitir a depuração mucociliar normal com tubo endotraqueal. O uso de emulsões intralipídicas e NPT pode ter um efeito causal direto, como aumentar o crescimento de patógenos fúngicos ou pode ser um fator de confusão com atraso na alimentação enteral. Além disso, foi demonstrado que o uso de antibióticos de amplo espectro pode prejudicar a flora intestinal normal e está associado à candidíase invasiva em diferentes UTIN.¹⁵ Isso é importante porque esses fatores de risco podem ser modificados

Tabela 1

Descrição dos recém-nascidos com infecção invasiva por *Candida*, de acordo com o peso ao nascer, Brasília, Brasil, 2015 – 2018.

| Características | Peso ao nascimento | | p |
|--|--------------------|--------------------|-------|
| | < 1000g (N=12) | ≥ 1000g (N=26) | |
| Idade gestacional em semanas (mediana, mín-máx) | 27 (24 – 36) | 36 (27 – 39) | <0,01 |
| Peso ao nascimento em gramas (mediana, mín-máx) | 760 (515 – 990) | 1985 (1070 – 3735) | <0,01 |
| Sexo masculino (n, %) | 4 (33) | 15 (58) | 0,29 |
| Parto cesáreo (n, %) | 6 (50) | 18 (69) | 0,25 |
| Cirurgia abdominal prévia* (n, %) | 2 (17) | 22 (85) | <0,01 |
| Idade em dias no início dos sintomas da infecção por <i>Candida</i> (mediana, mín-máx) | 13,5 (8 – 205) | 23 (7 – 87) | 0,26 |
| Dias de uso de NPT antes do início dos sintomas da infecção por <i>Candida</i> (mediana, mín-máx) | 13 (8 – 53) | 20 (3 – 90) | 0,21 |
| Dias de uso de CVC use antes do início dos sintomas da infecção por <i>Candida</i> (mediana, mín-máx) | 17 (7 – 109) | 20 (3 – 85) | 0,64 |
| Dias de uso de VM antes do início dos sintomas da infecção por <i>Candida</i> (mediana, mín-máx) | 10 (2 – 103) | 5,5 (0 – 39) | 0,04 |
| Dias de uso de antibióticos antes do início dos sintomas da infecção por <i>Candida</i> (mediana, mín-máx) | 10,5 (4 – 37) | 18 (6 – 78) | 0,04 |
| Óbitos (n, %) | 4 (33) | 8 (31) | 1,00 |

EBPN= extremo baixo peso ao nascer; NPT= nutrição parenteral total; CVC= cateter venoso central; VM= ventilação mecânica.

*Houve 8 casos de gastrosquise, 5 de atresia intestinal, 3 de atresia esofágica, 2 de megacolon congênito, 2 de perfuração gástrica, 1 de pâncreas anular, 1 de hérnia incarcerada, 1 de perfuração intestinal e 1 de mal formação anorretal.

por cuidados clínicos capazes de prevenir infecções por *Candida*.

Candida albicans foi a principal espécie isolada, embora a maioria das espécies fossem *Candida* não-albicans. Conforme observado em estudos mais recentes, enquanto *C. albicans* ainda é a espécie principal, há um número crescente de *Candida* não-albicans causando infecções em recém-nascidos.¹⁶ Dados de 23 unidades em 8 países da América Latina, incluindo o Brasil, encontraram *C. albicans* como espécie principal (44%), mas *Candida* não albicans predominou (56%), sendo *C. parapsilosis* e *C. glabrata* as mais isoladas, com baixa proporção de espécies resistentes ao fluconazol.¹⁷ É digno de nota que isolamos apenas uma espécie resistente ao fluconazol, um caso de *C. glabrata* e nenhum de *C. krusei*. Como não fazíamos profilaxia com fluconazol e nossa primeira opção para tratar infecções por *Candida* era anfotericina B, não houve pressão para indução de espécies de *Candida* intrin-

secamente resistentes ao fluconazol como poderia ter ocorrido com espécies resistentes à anfotericina B, como *C. lusitanae* e *C. guilliermondii*. A proporção de *C. lusitanae* foi maior do que a observada em outros centros;¹⁷ alguns investigadores acreditam que o uso difundido da terapia antifúngica empírica com anfotericina B seleciona infecções por *C. lusitanae* e *C. guilliermondii*.¹⁸

Nosso estudo tem limitações; este é um estudo retrospectivo relativamente pequeno, sem propósito de avaliar os fatores de risco ou a eficácia das medidas de prevenção. Devido às limitações do laboratório, não conseguimos identificar as espécies de *Candida* em um quarto das amostras. Além disso, o estudo representa uma única unidade, sem possibilidade de extrapolação para uma população mais ampla, principalmente quando se trata de infecção por *Candida* que depende de diversos fatores como proporção de recém-nascidos prematuros internados, cirurgias neonatais e práticas de prescrição de

Tabela 2

Lista das espécies de *Candida* isoladas em hemocultura na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Brasília, Brasil, 2015 – 2018.

| Espécie de <i>Candida</i> | N | % |
|-------------------------------|----|------|
| <i>Candida sp.</i> | 10 | 26,0 |
| <i>Candida albicans</i> | 10 | 26,0 |
| <i>Candida lusitanae</i> | 6 | 16,0 |
| <i>Candida guilliermondii</i> | 4 | 10,5 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 4 | 10,5 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 2 | 5,0 |
| <i>Candida intermedia</i> | 1 | 3,0 |
| <i>Candida glabrata</i> | 1 | 3,0 |

antibióticos, entre outros fatores que podem variar amplamente entre os centros. No entanto, seu ponto forte é retratar a epidemiologia da candidíase invasiva em uma UTIN brasileira de alta complexidade antes da profilaxia com fluconazol, uma vez que tal estratégia não é prática padrão no país. Além disso, dá atenção especial aos recém-nascidos mais pesados que realizaram cirurgia abdominal.

Em conclusão, após essa análise, decidimos iniciar a profilaxia com fluconazol para os recém-nascidos de EBPN porque nossa taxa de letalidade foi alta e nossa incidência se aproximou de 5%, como geralmente é recomendado.^{19,20} A profilaxia com fluconazol para recém-nascidos de EBPN provou ser eficaz na redução da incidência de infecção invasiva por *Candida* e seguro por não causar reação adversa relevante ou desenvolvimento de espécies resistentes à *Candida*.^{9,10} Futuros estudos analíticos, com um desenho prospectivo e

grupos de comparação, incluindo vários centros e amostra suficiente, são necessários para investigar a profilaxia com fluconazol para recém-nascidos com peso ao nascer ≥ 1000 g e portadores de patologias gastrointestinais, submetidos à cirurgia abdominal, visto que esse grupo pode constituir uma população de alto risco para infecção invasiva por *Candida* em UTIN de alta complexidade.

Contribuição dos autores

Silva HYW e Freitas FTM contribuíram na concepção do artigo e realizaram a análise dos dados. Silva HYW coletou os dados e escreveu a primeira versão do artigo. Freitas FTM revisou a primeira versão e escreveu a versão final. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Referências

1. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W; The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19 (4): 319-24.
2. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, Duara S, Poole K, Laptook A, Goldberg R; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight neonates: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2006; 117 (1): 84-92.
3. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, Shankaran S, Higgins RD, Auten KJ, Miller NA, Walsh TJ, Laptook AR, Carlo WA, Kennedy KA, Finer NN, Duara S, Schibler K, Chapman RL, Van Meurs KP, Frantz ID 3rd, Phelps DL, Poindexter BB, Bell EF, O'Shea TM, Watterberg KL, Goldberg RN; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics.* 2010; 126 (4): 865-73.
4. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, Gene A, Xercavins M, Fontanals D, Rodriguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A; Barcelona Candidemia Project Study Group. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25 (3): 224-9.
5. Xia H, Wu H, Xia S, Zhu X, Chen C, Qiu G, Zhou W, Shi Y, Ma L, Sun J, Zhou X, Zhu J. Invasive Candidiasis in preterm neonates in China: a retrospective study from 11 NICUS during 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33 (1): 106-9.

6. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight neonates. *Pediatrics*. 2003; 112 (3 Pt 1): 543-7.
7. Procianny RS, Enéas MV, Silveira RC. Empiric guidelines for treatment of Candida infection in high-risk neonates. *Eur J Pediatr*. 2006; 165 (6): 422-3.
8. Greenberg RG, Benjamin DKJ, Gantz MG, Cotton CM, Stoll BJ, Walsh MC, Sánchez PJ, Shankaran S, Das A, Higgins RD, Miller NA, Auten KJ, Walsh TJ, Laptook AR, Carlo WA, Kennedy KA, Finer NN, Duara S, Schibler K, Ehrenkranz RA, Van Meurs KP, Frantz ID 3rd, Phelps DL, Poindexter BB, Bell EF, O'Shea TM, Watterberg KL, Goldberg RN, Smith PB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight neonates with invasive candidiasis. *J Pediatr*. 2012; 161 (2): 264-9.
9. Ericson JE, Kaufman DA, Kicklighter SD, Bhatia J, Testoni D, Gao J, Smith PB, Prather KO, Benjamin DK Jr; Fluconazole Prophylaxis Study Team on behalf of the Best Pharmaceuticals for Children Act–Pediatric Trials Network Steering Committee. Fluconazole Prophylaxis for the Prevention of Candidiasis in Premature Neonates: A Meta-analysis Using Patient-level Data. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (5): 604-10.
10. Luparia M, Landi F, Mesini A, Militello MA, Galletto P, Farina D, Castagnola E, Manzoni P. Fungal Ecology in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit after 16 Years of Routine Fluconazole Prophylaxis: No Emergence of Native Fluconazole-Resistant Strains. *Am J Perinatol*. 2019; 36 (S 02): S126-33.
11. Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK Jr, Herring AH, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, Smith PB. Risk factors for invasive candidiasis in neonates >1500 g birth weight. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32 (3): 222-6.
12. Silva-Rios J, Camargos P, Correa L, Romanelli R. Prophylactic regimens with fluconazole for candidiasis in neonates under 1.500g: A retrospective chart review of two cohorts. *Neonatal Perinatal Med*. 2019; 12 (1): 29-36.
13. Rabalais GP, Samiec TD, Bryant KK, Lewis JJ. Invasive candidiasis in neonates weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15 (4): 348-52.
14. Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E, Della-Latta P, Haas J, Cimiotti J, Saiman L. Risk factors for candidemia in critically ill neonates: a matched case-control study. *J Pediatr*. 2005; 147 (2): 156-61.
15. Cotton CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK Jr; National Institute for Child Health and Human Development Neonatal Research Network. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006; 118 (2): 717-22.
16. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, Hoffman JA, Groll AH, Bin-Hussain I, Palazzi DL, Castagnola E, Halasa N, Velegriaki A, Dvorak CC, Charkabarti A, Sung L, Danziger-Isakov L, Lachenauer C, Arrieta A, Knapp K, Abzug MJ, Ziebold C, Lehrnbecher T, Klingspor L, Warris A, Leckerman K, Martling T, Walsh TJ, Benjamin DK Jr, Zaoutis TE; International Pediatric Fungal Network. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31 (12): 1252-7.
17. Santolaya ME, Alvarado T, Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, Cortes JA, Thompson L, Guzman M, Sifuentes J, Echevarria JI, Nucci M; Latin American Invasive Mycosis Network. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33 (2): e40-4.
18. Kremery V, Barnes AJ. Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect*. 2002; 50 (4): 243-60.
19. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, Arikian-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Garbino J, Herbrecht R, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (Suppl 7): 38-52.
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62 (4): e1–50.

Recebido em 27 de Julho de 2020

Versão final apresentada em 22 de Dezembro de 2020

Aprovado em 16 de Fevereiro de 2021