

Fatores de risco para colonização e sepse por *Candida albicans* e *Candida* não *albicans* em neonatos críticos

Risk factors for colonization and sepsis by Candida albicans and non-albicans Candida in critical newborns

Bruna A. Gondim¹; Denise von Dolinger de Brito²; Cristiane S. de Brito³; Elias J.O. von Dolinger⁴; Vânia O.S. Abdallah⁵; Paulo P. Gontijo Filho⁶

¹Enfermeira; ²Doutora em Patologia Molecular e Bióloga; ³Mestre em Imunologia e Parasitologia Aplicada e Bióloga; ⁴Mestre em Imunologia e Parasitologia Aplicada e enfermeiro; ⁵Médica e Chefe da UTIN do Hospital de Clínicas*; ⁶Médico e Professor Titular da disciplina de Microbiologia*
*Universidade Federal de Uberlândia

Resumo O objetivo do estudo foi avaliar as taxas de sepse e de colonização por *Candida albicans* e *Candida* não *albicans* e os fatores de risco relacionados em neonatos críticos. O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, com 10 leitos, através de dois tipos de vigilância epidemiológica: “National Nosocomial Infections Surveillance” (NNIS) e laboratorial, no período de Jan/02 a Dez/07. As amostras de *Candida* isoladas de infecção foram obtidas no Laboratório de Microbiologia do hospital. Os neonatos foram avaliados quanto à colonização nas mucosas oral e intestinal, após 24 horas da internação na unidade e em intervalos semanais até a alta, utilizando-se “swab” estéril, cultivado em “Cromo-agar”. No total, a taxa de sepse foi 13,6%, sendo que as candidemias responderam por 6% das mesmas, todas de natureza hospitalar, associadas com uma letalidade de 33,3%. A taxa de infecção por *Candida*/ 1.000 pacientes dia foi de 0,96, sendo a maioria (47,4%; 9/19) por *Candida albicans*. Foram constatados 19 (54,28%) neonatos colonizados, dos quais originaram 35 amostras, 15 de mucosa bucal com 53,3% por *Candida albicans* e 46,7% *Candida* não *albicans*, e 20 de mucosa perianal com 50,0% por *Candida albicans*. Os fatores de risco associados com a candidemia invasiva (P d” 0,05) foram: uso de CVC e de antibióticos, e para colonização por *Candida* foram: nutrição parenteral, entubação e uso prévio de antibiótico com um predomínio de cefalosporina de terceira geração (83,3%). Não foi observada relação entre colonização prévia e candidemia invasiva, com o de apenas uma criança com sepse por *Candida albicans*, colonizada previamente.

Palavras-chave Fatores de Risco; Sepse; *Cândida albicans*; *Cândida*/patogenicidade; Recém-Nascido; Cuidados Críticos.

Abstract The objective of this study was to evaluate the rates of sepsis and colonization by *Candida albicans* and non-*albicans Candida* and the risk factors observed in critical newborns. The study was carried out in a 10-bed Neonatal Intensive Care Unit (NICUs) of the Clinical Hospital of the Federal University of Uberlândia, through two types of epidemiological surveillance: “National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) and laboratorial in the period of Jan/02 to Dec/07. Samples of *Candida* isolated from infection were obtained in the Laboratory of Microbiology of the hospital. The newborns were evaluated according to oral and intestinal colonization, after 24 hours of hospitalization in that unit in weekly intervals until discharge. Overall, the rate of sepsis was 13.6%, and the candidemias accounted for 6%, from hospital nature, associated with 33.3% of lethality. The rate of infection by *Candida* / 1,000 patient daily was 0.96, while the majority (47.4%; 9/19) by *Candida albicans*. Nineteen (54.28%) neonates colonized were observed from them 35 samples were provided, 15 of oral mucosa with 53.3% by *Candida albicans*, and 46.7% by non-*albicans Candida*, and 20 of mucous perianal with 50.0% by *Candida albicans*. The risk factors associated with invasive candidemia (P d” 0.05) were: use of CVC and antibiotics, and colonization by *Candida* were: parenteral nutrition, intubation and previous use of antibiotic with a predominance of the third generation cephalosporin (83.3%). There was no relationship between prior colonization and invasive candidemia, with only one child with sepsis by *Candida albicans*, previously colonized.

Keywords Risk Factors; Sepsis; *Cândida albicans*; *Candida*/pathogenicity; Newborn Infant; Critical Care.

Introdução

A incidência de infecções nosocomiais por *Candida* em neonatos tem aumentado desde o início da década de 90, passando de menos de 5/1000 para 10-12/1000 ingressos. Em prematuros com menos de 1500g representam aproximadamente 7% das infecções nosocomiais¹.

A candidemia no período neonatal está relacionada à elevada morbi-mortalidade, especialmente nos recém-nascidos com muito baixo peso. A mortalidade total varia entre 15 e 59%, e a *Candida spp* é considerada a terceira causa mais comum de sepse tardia em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal².

Os avanços na terapia intensiva neonatal levaram a uma maior sobrevida dos recém-nascidos com peso de nascimento < 1500g ou gravemente doentes, os quais são submetidos a procedimentos invasivos e conseqüente elevação do risco de infecção nosocomial, incluindo as fungemias. A prevenção dessas infecções hospitalares é um desafio, visto que a imunidade desta população é imatura e a barreira cutânea, ineficaz e despreparada³.

Os fatores de risco relacionados à aquisição da sepse fúngica neonatal são: prematuridade; presença da colonização fúngica ao nascimento ou sua aquisição através do uso de antibióticos de ação seletiva na flora microbiológica normal; período de internação prolongado juntamente com o uso de procedimentos invasivos como cateter vascular central, ventilação mecânica, procedimentos cirúrgicos e uso de nutrição parental total⁴.

O objetivo do estudo foi avaliar as taxas de sepse e de colonização por *Candida albicans* e *Candida não albicans* e os fatores de risco relacionados em neonatos críticos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Metodologia

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU) é um hospital de assistência terciária, de ensino, com 504 leitos. A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) compreende dez leitos e faz parte do Berçário de Alto Risco da instituição.

Foram realizadas dois tipos de vigilâncias entre 2002 a 2007: laboratorial, através de visitas semanais ao laboratório do hospital para obtenção das culturas de *Candida* isoladas a partir de espécimes clínicos e, vigilância pelo “National Nosocomial Infection Surveillance System” (NNISS) quando foram utilizadas as definições propostas nessa metodologia. Foi preenchida uma ficha individual para cada neonato internado, o qual foi monitorado duas vezes por semana em busca de infecção hospitalar por *Candida* e presença de fatores de risco incluindo: nutrição parenteral, uso prévio de antibiótico, presença de cateter vascular central (CVC) incluindo cateter central de inserção periférica (PICC), umbilical, flebotomia e intracath. Somente durante o ano de 2007, foi avaliada a relação entre colonização prévia e infecção por representantes do gênero *Candida*. Com esta finalidade, procedeu-se coletas da mucosa anal e bucal, com auxílio de swab estéril, em intervalos semanais até a alta/óbito dos neonatos internados na unidade.

Foi realizado um estudo caso-controle, onde os pacientes caso

foram aqueles com infecção ou colonização por *Candida* durante o período do estudo e os controles, aqueles sem qualquer tipo de infecção ou colonização.

Os espécimes de mucosa bucal e perianal e as amostras provenientes de episódios de candidemia foram cultivadas em placas de Cromo-agar (Difco - SP), incubadas à temperatura de 35°C por 24 a 72hs, para isolamento e para caracterização presuntivamente das colônias de *Candida albicans* e *Candida não albicans*, seguido do teste confirmatório através da fermentação dos seguintes carboidratos: glicose, galactose, trealose, maltose, celobiose, rafinose e lactose, utilizando o meio “Candifast” (International Microbio- SP), com as leituras realizadas após incubação à 35°C por 48hs.

Foi realizado também antibiograma para anfotericina B, fluconazol, nistatina, flucitosina, econazol, Ketoconazol e miconazol, segundo metodologia estabelecida pelo “Clinical Laboratory Standard Institute”⁵.

Para a análise da significância dos fatores de risco, o grupo de pacientes caso foi comparado com o controle, no desenvolvimento de colonização ou sepse por *Candida*. Foram realizados os seguintes testes: χ^2 e Exato de Fisher para analisar proporções e t de Student para analisar a média de variáveis quantitativas entre as duas populações, sendo considerado um $\alpha = 0,05$. O teste do χ^2 é realizado para comparação entre variáveis qualitativas com o n maior que 5, o teste exato de Fisher para analisar as variáveis qualitativas com o n menor ou igual a 5 e o t de Student para analisar variáveis quantitativas⁶. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia.

Resultados

No total, a taxa de sepse foi de 13,6%, sendo que 6% destas foram representadas por candidemias de natureza hospitalar, associadas com uma letalidade de 33,3%. Os fatores predisponentes associados à candidiase invasiva e colonização nos neonatos estão relacionados nas tabelas 1 e 2, respectivamente, observando-se que a utilização de antibióticos esteve presente nas duas situações, com significância estatística ($p < 0,05$), sendo que o uso de CVC foi um fator de risco significativo para infecção (Tabela 1), assim como o uso de nutrição parenteral e entubação foram para colonização (Tabela 2).

Tabela 1. Fatores de risco de Candidemia em neonatos críticos internados na UTI neonatal do HC-UFU, no período de 2002/2007

Fatores de Risco	Casos N=19		Controles N=38		OR	IC	P
	N	(%)	N	(%)			
Peso <1500g	8	42,1	9	23,7	2,34	(0,62-8,99)	0,26
IG* <32 sem	9	47,3	13	34,2	1,73	(0,49-6,18)	0,5
Apgar < 5	4	21,0	4	10,5	2,27	(0,40-12,93)	0,41
Nutrição parenteral	9	47,4	19	50,0	0,90	(0,26-3,11)	0,92
Entubação	9	47,4	20	52,6	0,81	(0,23-2,80)	0,90
Uso de CVC ***	12	63,1	9	23,7	5,52	(1,45-22,07)	0,008**
Uso prévio de antibiótico	19	100,0	17	44,7	23,47	(2,77-518,0)	0,0005**

* IG = Idade Gestacional; ** P = d” 0,05; *** CVC = Cateter Venoso Central
OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de Confiança

Tabela 2. Fatores de risco de colonização por *Candida* spp em neonatos críticos internados na UTIN do HC-UFU em 2007

Fatores de Risco	Casos N = 19 (%)	Controle N= 38 (%)	OR	IC	P
Peso < 1500g	7 (36,9%)	12 (31,6%)	1,26	(0,34 – 4,66)	0,92
IG* 32 sem	8 (42,1%)	8 (21,1%)	2,73	(0,71-10,76)	0,17
Apgar <5	2 (10,5%)	1 (2,6%)	4,35	(0,28-130,9)	0,25
Nutrição Parenteral	12 (63,1%)	12 (31,5%)	3,71	(1,02-14,01)	0,04**
Entubação	13 (68,4%)	15 (39,5%)	3,32	(0,90-12,65)	0,03**
CVC***	16 (84,2%)	25 (65,9%)	2,77	(0,59-14,59)	0,14
Uso Prévio de Antibióticos	17 (89,4%)	16 (42,1%)	11,69	(2,10-85,46)	0,001**

*IG = Idade Gestacional; ** P = d" 0,05; *** CVC = Cateter Venoso Central

OR= Odds Ratio; IC = Intervalo de Confiança

Durante a investigação foram detectados 19 casos de candidemia, com 9 (47,4%) por *Candida albicans*, 5 (26,3%) por *Candida krusei*, 2 (10,53%) por *Candida parapsilosis*, 1 (5,3%) por *Candida tropicalis* e 2 (10,5%) por *Candida glabrata*. Quanto aos pacientes colonizados, foram coletados materiais de 254 pacientes, com 19 evidenciando colonização e originando 35 amostras, incluindo 15 da mucosa bucal e 20 da região perianal. Entre os isolados da boca foram identificados 8 (53,3%) *Candida albicans*, 3 (20,0%) *Candida krusei* e 4 (26,7%) *Candida parapsilosis*; e 10 (50,0%) *Candida albicans*, 5 (25,0%) *Candida krusei*, 4 (20,0%) *Candida parapsilosis* e 1 (5,0%) *Candida glabrata* entre os provenientes do intestino. Na avaliação da relação entre colonização e infecção apenas um neonato apresentou sepse por *Candida albicans* colonizado previamente.

Tabela 3. Distribuição das espécies de *Candida* associadas à infecção e colonização em neonatos críticos internados na UTI do HC-UFU no período de 2001 a 2006

Espécie	Colonização				Infecção N = 19 (%)
	N = 35 (%)				
	Boca N- 15 (%)	Perianal N=20 (%)			
<i>Candida albicans</i>	8 (53,3)	10 (50,0)	9 (47,4)		
<i>Candida krusei</i>	3 (20,0)	5 (25,0)	5 (26,3)		
<i>Candida parapsilosis</i>	4 (26,7)	4 (20,0)	2 (10,5)		
<i>Candida tropicalis</i>	0	0	1 (5,3)		
<i>Candida glabrata</i>	0	1 (5,0)	2 (10,5)		

Quanto à sensibilidade aos antifúngicos testados, 48,2% das amostras de *Candida albicans* e *Candida não albicans* foram sensíveis e a porcentagem de resistência incluiu 11,1% para fluconazol e miconazol, 3,7% para econazol, ketaconazol e nistatina, 11,1% para anfotericina B respectivamente em amostras de *Candida albicans* e 33,3% para fluconazol, ketaconazol e anfotericina B em amostras de *Candida não albicans*, dados mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Espectro de resistência aos antifúngicos de isolados de *Candida albicans* e *Candida não albicans* obtidas de neonatos críticos internados na UTIN do HC-UFU, no período de 2001 a 2006

Antifúngicos	Espécies				
	<i>C. albicans</i> N=27 (%)	<i>C. krusei</i> N=13 (%)	<i>C. parapsilosis</i> N=10 (%)	<i>C. glabrata</i> N=3 (%)	<i>C. tropicalis</i> N= 1 (%)
Fluconazol	3 (11,1)	13 (100,0)	10 (100,0)	1 (33,3)	1 (100,0)
Anfotericina B	3 (11,1)	13 (100,0)	10 (100,0)	1 (33,3)	1 (100,0)
Nistatina	1 (3,7)	13 (100,0)	10 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)
Econazol	1 (3,7)	13 (100,0)	10 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)
Ketoconazol	1 (3,7)	13 (100,0)	10 (100,0)	1 (33,3)	1 (100,0)
Miconazol	3 (11,1)	13 (100,0)	10 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)
Flucitosina	27 (100,0)	13 (100,0)	10 (100,0)	3 (100,0)	1 (100,0)

Discussão

A candidemia é causa significativa de morbimortalidade em pacientes críticos e imunocomprometidos, e contribui para o aumento no tempo de hospitalização e nos custos médicos⁷. Kossoff e colaboradores (1998)⁸, em estudo retrospectivo realizado em Norfolk, EUA, analisaram 15 anos de candidemia em UTI neonatal e detectaram taxas associadas à mortalidade de 26% para *Candida albicans* e de 4% para *Candida parapsilosis* (P = 0,002; RR = 7; 9% de intervalo de confiança, 95% < 1,7 - 30). Nesse estudo foi constatada a presença de *Candida* em 19 (6,0%) episódios de sepse associados a uma taxa de mortalidade de 33,3%.

Acredita-se que a maioria dos episódios de candidemia sejam adquiridos de origem endógena, pela translocação do patógeno através da mucosa do trato gastrointestinal, local onde a colonização por este fungo ocorre em até 70% da população normal. Qualquer variável que provoque desequilíbrio da microbiota ou lesão da mucosa gastrointestinal pode ser um agente facilitador de translocação de *Candida* spp do lúmen intestinal para os capilares mesentéricos⁹.

Vários fatores de risco associados com a candidemia, incluindo prematuridade, uso prévio de antibióticos, duração prolongada de entubação endotraqueal, uso de nutrição parenteral, presença de cateter venoso central, procedimentos cirúrgicos, administração de corticosteróides, hospitalização prolongada, dermatite perineal e colonização por outros microrganismos¹⁰. Isto foi observado em nosso estudo, apenas com relação ao uso de CVC e de antibiótico.

Segundo relatos de Colombo e colaboradores (2003)⁹, englobando estudo multicêntrico em seis hospitais terciários no Rio de Janeiro e São Paulo, com 145 episódios de candidemia, as espécies mais frequentemente isoladas, em adultos, foram *Candida albicans* (37%), *Candida parapsilosis* (25%), *Candida tropicalis* (24%), *Candida rugosa* (5%) e *Candida glabrata* (4%). Os nossos resultados amostraram que *Candida albicans* foi o agente de candidemia mais freqüente (47,4%), segundo de *Candida krusei* (26,3%), *Candida parapsilosis* (10,5%), *Candida glabrata* (10,5%) e *Candida tropicalis* (5,3%). A emergência de espécies “não – albicans” como agentes importantes de

candidemia foi relacionada ao uso profilático ou empírico de drogas antifúngicas¹¹.

Embora haja evidências de correlação entre colonização fúngica e doença invasiva em neonatos de extremo baixo peso¹², apenas um paciente colonizado para *Candida albicans* evoluiu para sepse na nossa série. Os sítios onde a colonização é mais freqüente incluem as mucosas da boca e intestino¹³, com a da mucosa oral, variando de 20% a 55% e mucosa do intestino (74%)¹⁴. As crianças incluídas nesta investigação, apresentaram uma colonização alta na região perianal (57,1%), preferencialmente por *Candida albicans* (50,0%) relacionada significativamente com nutrição parenteral, entubação e uso prévio de antibióticos.

Há evidências que as amostras *Candida* spp isoladas de pacientes de UTIN mostraram susceptibilidade diminuída aos agentes antifúngicos, devido ao aumento expressivo no seu uso¹⁵. Episódios de candidiase invasiva em neonatos tratados com fluconazol a cura clínica e microbiológica foi observada em 96% dos casos, mas há necessidade de mais estudos no seu emprego em recém-nascidos de muito baixo peso¹⁶. Em relação ao grupo dos azóis, as *Candida albicans* apresentam resistência ao fluconazol < 5%, enquanto as de *Candida krusei* tem resistência intrínseca a este fármaco¹⁷.

Candida albicans é, a espécie mais freqüentemente isolada de infecções superficiais e invasivas em diferentes sítios anatômicos. Esta espécie é naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência adquirida a azólicos são conhecidos em pacientes que foram expostos prolongadamente a estes medicamentos *Candida tropicalis* possui considerável potencial biológico como agente oportunista quando o hospedeiro encontra-se neutropênico, quando há supressão da flora bacteriana pelo uso de antimicrobianos e danos na mucosa gastrointestinal. Os isolados clínicos desta espécie são sensíveis a anfotericina B e, na grande maioria das vezes, aos triazólicos. Isolados clínicos de *C. glabrata* apresentam menor sensibilidade ao fluconazol, sendo que a avaliação de diferentes publicações mostra que cerca de 10% das amostras de *C. glabrata* recuperadas no sangue apresentam-se resistentes ao fluconazol. Isolados clínicos desta espécie são sensíveis a anfotericina B e aos triazólicos. Em países da América Latina *C. parapsilosis* tem sido reconhecida como a segunda principal causa de infecção invasiva em diferentes casuísticas já publicadas no nosso meio. *Candida krusei* tem-se mostrado como um patógeno hospitalar ocasional, particularmente, em pacientes portadores de doenças hematológicas malignas e/ou submetidos a transplante de medula óssea. Alguns autores relataram aumento da ocorrência de fungemias causadas por *C. krusei* em pacientes neutropênicos expostos prolongadamente a fluconazol. Esta levedura é naturalmente resistente ao fluconazol e talvez isso explique seu aumento em pacientes neutropênicos expostos a este antifúngico⁹.

Mendiratta e colaboradores (2006)¹⁸, em um estudo de 78 cepas de *Candida* spp isoladas de mucosa oral, perianal e virilha, em neonatos críticos, detectaram que 40,3% das amostras apresentaram sensibilidade a três drogas: Anfotericina B,

Fluconazol e Ketoconazol. Nenhum dos isolados foram resistentes a Anfotericina B e a resistência ao Fluconazol foi constatada apenas em *C. albicans* (18,9%) e ambos fluconazol e Ketoconazol em 10,4% (*C. albicans* - 45,5%, *C. tropicalis* - 15,4%). Em nosso estudo, 11,1% das amostras de *Candida albicans* foram resistentes ao fluconazol e miconazol, 3,7% para econazol e ketaconazol respectivamente; e 33,3% para fluconazol e ketaconazol em amostras de *Candida* não *albicans*, surpreendentemente, *C. krusei* não apresentou resistência aos azóis. No que se refere a anfotericina B, a droga, mais tóxica e prescrita usualmente para adultos, a freqüência de resistência foi de 11,1% para *Candida albicans* e 33,3% para *Candida* não *albicans*.

Conclusão

Verificou-se uma alta taxa de candidemia neonatal (6%), com uma mortalidade de 33,3%. A colonização por este patógeno foi menos expressiva (7,5%). O uso de CVC, uso prévio de antibiótico, uso de nutrição parenteral e entubação foram fatores significantes, estando associados com infecção e colonização por *Candida* como reportado na literatura. Não foi observada relação entre a ocorrência de colonização prévia e posterior candidemia invasiva, sendo verificado em apenas um neonato.

Referências bibliográficas

1. Claveras T, Arenaz MD, Delgado RP, Mazas A, Moisés VR. Infecciones nosocomiales por *Candida* y trombocitopenia en recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr*. 2007;67(2):544-7.
2. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F et al. Candidemia in neonatal intensive care units Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):224-9.
3. Richtmann R, Takagi NB, Valcilo E, Kusano E, Marques MRM, Baltieri SR et al. Candidemia em unidade de terapia intensiva neonatal: onde estamos? *Rev Soc Paul Infectol*. 2005;1(1):5-9.
4. Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(1):101-6.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard M7-M5. 5th ed. Wayne; 2005. v.20.
6. Dean AG. Epi Info: a word processing database, and statistics program for epidemiology an microcomputers, Versão 5.0. Stone Mountain: USD/INS; 1995.
7. Chen CT, Chen YH, Tsai JJ, Peng CF, Lu PL, Chang K et al. Epidemiologic analysis and antifungal susceptibility of *Candida* blood isolates in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005;38(3):200-10.
8. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17(6):504-8.
9. Colombo AL, Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(5):599-607.

10. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics*. 2001;107(1):61-6.
11. Medrano DJA, Brillhante RSN, Cordeiro RA, Rocha MFG, Rabenhorst SHB, Sidrim JJC. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. *Rev Inst Med Trop*. 2006;48(1):17-20.
12. Libovitz E. Neonatal candidiasis: clinical picture, management controversies and consensus and new therapeutic options. *J Antimicrob Chemot*. 2002;49(1):69-73.
13. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, Merz WG, Pelz RK, Lipsett PA et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;55(4):293-301.
14. Gagneur A, Sizun J, Vernotle E, Parscau T, Quino D, Le Flohic AM et al. Low rate of *Candida parapsilosis* – related colonization and infection in hospitalized preterm infants: a one-year prospective study. *J Hosp Infect*. 2001;48(3):193-7.
15. Roildes E, Farmaki E, Evdoridou J, Dotis J, Hatziiionnidis E, Tsivitanidou M et al. Neonatal epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(10):745-50.
16. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med*. 2005;51 Suppl.:27-9.
17. Charlier C, Hart E, Lefort A, Ribaud P, Dromer F, Denning DW et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(3):384-410.
18. Mendratta DK, Rawat V, Thamke D, Chaturvedi PCS, Chabra S, Narang P. *Candida* colonization in preterm babies admitted to neonatal intensive care unit in the rural setting. *Indian J Med Microbiol*. 2006;24(4):263-7.

Correspondência:

Denise von Dolinger de Brito
Avenida Floriano Peixoto, 5322, Bl 9, Ap. 302
Residencial Buritis - Custódio Pereira
38405-184 – Uberlândia, MG
Tel.: (34)9102-6033 – Fax (34)3218.2333
e-mail: denisebrito@terra.com.br
