



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

Lícia Lanusa de Souza Silva

CANDIDÍASE SISTÊMICA EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO

Recife
2023

Lícia Lanusa de Souza Silva

CANDIDÍASE SISTÊMICA EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina.

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Lícia Lanusa de Souza.

Candidíase sistêmica em recém-nascidos: uma revisão / Lícia Lanusa de Souza Silva. - Recife, 2023.

53 p. : il., tab.

Orientador(a): Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena

Coorientador(a): Rosilma de Oliveira Araújo Melo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Neonatos. 2. Infecção fúngica. 3. Candidemia . 4. Disseminação hematogênica. 5. Prevalência. I. Sena, Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de. (Orientação). II. Melo, Rosilma de Oliveira Araújo. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

Lícia Lanusa de Souza Silva

CANDIDÍASE SISTÊMICA EM RECÉM-NASCIDOS: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa.Dra Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena
UFPE/Departamento de Antibióticos

Prof.Dr.Bruno Severo Gomes
UFPE/Departamento de Micologia

Profa.Dra. Norma Buarque Gusmão
UFPE/Departamento de Antibióticos

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena que me orientou da melhor forma possível, me auxiliou em cada parte dessa Monografia e por ser uma excelente profissional e pessoa.

Agradeço a minha coorientadora Profa. Dra Rosilma de Oliveira Araújo Melo que também me ajudou no desenvolvimento dessa monografia.

Agradeço também ao Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. Agradeço a Dra. Marcela de Araújo Sobral, ao tutor do estágio Prof. Dr. Paulo José Cunha Miranda, a Profa. Dra. Eulália Camelo Pessoa de Azevedo Ximenes e a todos os professores que contribuíram para meu aprendizado e conhecimento ao longo da vida. Agradeço ao Prof.Dr. Bruno Severo Gomes e a Profa. Dra. Norma Buarque Gusmão por terem aceitado fazer parte da banca.

Agradeço a Deus, por permitir grandes conquistas em minha vida, por estar ao meu lado sempre e por me dar forças a todo momento.

Gostaria de agradecer também a minha família, minha mãe Maria de Lourdes e minha avó Cacilda, que sempre estiveram comigo, me apoiando em cada passo. A minha psicóloga Natália por me ajudar com minha ansiedade. Aos meus amigos que me ajudaram de alguma forma, me apoiaram e estiveram ao meu lado durante a construção desse trabalho, em especial a Kássia e Júlio César.

Agradeço a todas as pessoas que de alguma forma me ajudaram, com palavras de motivação, conselhos, conforto, gestos de carinho etc.

SILVA, Lícia Lanusa de Souza. **Candidíase sistêmica em recém-nascidos: uma revisão**. 2023. 52. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

As infecções fúngicas afetam milhares de pessoas ao redor do mundo, sua incidência tem aumentado ao longo dos anos, dentre os patógenos causadores, os mais comuns são *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. As espécies de *Candida* causam infecções cutâneas, mucocutâneas, sistêmicas em adultos, crianças e recém-nascidos, em que a candidíase sistêmica está associada com alta mortalidade e morbidade principalmente em neonatos. A candidíase pode se manifestar de forma assintomática, entretanto pode também apresentar manifestações clínicas mais complicadas caso afete outros órgãos e tecidos pela via hematogênica. Isso acontece principalmente em pacientes hospitalizados e que apresentam o sistema imunológico comprometido. Este estudo analisou a incidência e prevalência de candidemia em neonatos, contribuindo para atualização de profissionais da saúde. Para esta revisão de literatura, foram utilizados artigos, teses, dissertações, da base de dados: PubMed, ScienceDirect, Google acadêmico e SciELO assim como a ferramenta de pesquisa DeCS (descritores em ciências da saúde) no período entre 2013 e 2023, com as palavras-chave: candidemia; neonatos; disseminação hematogênica; infecção fúngica; prevalência, nos idiomas inglês, espanhol e português. Inicialmente foram selecionados 54 artigos, dos quais 34 foram utilizados para a construção das tabelas. Neste estudo verificou-se que a espécie mais prevalente na candidemia neonatal foi *Candida albicans*, dos 34 estudos analisados 19 apresentaram *C. albicans* como espécie mais prevalente. Nos artigos analisados a incidência de candidemia em recém-nascidos foi menor do que 39 episódios/ano ou 3/100 admissões. Os 3 fatores de risco mais citados nos estudos foram muito baixo peso ou extremo baixo peso ao nascer, uso de cateteres e uso de antibióticos de amplo espectro. O fluconazol foi o antifúngico para o qual foram mais relatados resistência, todos os 18 artigos utilizados para avaliar a resistência de *Candida* observaram a resistência de algumas espécies ao fluconazol. De modo geral, a incidência de candidemia em neonatos não foi alta. Em relação a prevalência de espécies, a mais prevalente foi *Candida albicans* mas outras espécies de *Candida*, principalmente *Candida parapsilosis*, tem aumentado sua prevalência entre os recém-nascidos. As taxas de mortalidades relatadas em alguns artigos foram elevadas, mas a resistência de *Candida* spp. aos antifúngicos foi baixa, visto que foram poucos isolados resistentes e parte dos que se mostraram resistentes não foram de espécies mais prevalentes. Desse modo, fica em alerta aos profissionais da saúde a prevalência de *Candida albicans* e outras espécies de *Candida*, especialmente *Candida parapsilosis*, bem como a resistência dessas espécies ao fluconazol.

Palavras-chave: Neonatos. Infecção fúngica. Candidemia. Disseminação hematogênica. Prevalência.

SILVA, Lícia Lanusa de Souza. **Systemic candidiasis in newborns: a review.** 2023. 52. Course Completion (Graduation in Biomedicine) – Federal University of Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Fungal infections affect thousands of people around the world, and their incidence has increased over the years. Among the causative pathogens, the most common are *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. *Candida* species cause cutaneous, mucocutaneous, systemic infections in adults, children, and neonates, in which systemic candidiasis is associated with high mortality and morbidity mainly in neonates. Candidiasis may manifest asymptotically, however, it may also present more complicated clinical manifestations if it affects other organs and tissues through the hematogenous route. This happens mainly in hospitalized patients who have a compromised immune system. This study analyzed the incidence and prevalence of candidemia in neonates, contributing to update health professionals. For this literature review, articles, theses, and dissertations were used from the databases: PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and SciELO, as well as the DeCS research tool (descriptors in health sciences) in the period between 2013 and 2023, with the keywords: candidemia; neonates; hematogenous spread; fungal infection; prevalence, in English, Spanish and Portuguese. Initially, 54 articles were selected, of which 34 were used to construct the tables. In this study, it was found that the most prevalent species in neonatal candidemia was *Candida albicans*, of the 34 studies analyzed, 19 presented *C. albicans* as the most prevalent species. In the articles analyzed, the incidence of candidemia in newborns was less than 39 episodes/year or 3/100 admissions. The three most cited risk factors in the studies were very low birth weight or extremely low birth weight, use of catheters and use of broad spectrum antibiotics. Fluconazole was the antifungal for which resistance was most reported, all 18 articles used to assess *Candida* resistance observed resistance of some species to fluconazole. Overall, the incidence of candidemia in neonates was not high. Regarding the prevalence of species, the most prevalent was *Candida albicans* but other *Candida* species, mainly *Candida parapsilosis*, has increased its prevalence among newborns. Mortality rates reported in some articles were high, but *Candida* spp. resistance to antifungals were low, since there were few resistant isolates and part of those that proved to be resistant were not from more prevalent species. Thus, health professionals are alerted to the prevalence of *Candida albicans* and *Candida* non-*albicans*, especially *Candida parapsilosis*, as well as the resistance of these species to fluconazole.

Keywords: Neonates. Fungal infection. Candidemia. Hematogenous spread. Prevalence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama das variações morfológicas levedura, pseudohifa e hifa verdadeira do gênero <i>Candida</i>	12
Figura 2: Imagem ilustrativa da reprodução e formas de leveduras do gênero <i>Candida</i>	13
Figura 3: Ocorrência de placas esbranquiçadas de candidíase esofágica em exame endoscópico	14
Figura 4: Ocorrência de placas pseudomembranosas esbranquiçadas em candidíase oral	15
Figura 5: Imagem ilustrativa de <i>Candida glabrata</i> e <i>Candida albicans</i> no meio CHROMagar <i>Candida</i>	16
Figura 6: Imagem ilustrativa de espécies de <i>Candida</i> no meio CHROMagar <i>Candida</i>	16
Figura 7: Imagem ilustrativa de colônias de <i>Candida auris</i> no meio CHROMagar <i>Candida</i>	17
Figura 8: Imagem ilustrativa da formação do biofilme de <i>Candida</i> spp.	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Incidência de candidemia e espécies mais prevalentes de <i>Candida</i> spp. em recém-nascidos	31
Tabela 2: Espécies mais prevalentes de <i>Candida</i> em neonatos, implicações de candidemia e perfil de resistência	35
Tabela 3: Espécies mais prevalentes de <i>Candida</i> em neonatos, implicações de candidemia e perfil de resistência	43

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 <i>Candida</i> spp. – Aspectos Gerais.....	12
2.2 Identificação de <i>Candida</i> spp.	15
2.3 Fatores de Virulência	17
2.4 Produção de Biofilmes	18
2.5 Resistência	20
2.6 Fatores de risco.....	21
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2 Objetivo específico.....	22
4 METODOLOGIA	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	46
7 REFERÊNCIAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

Candida spp. é uma levedura oportunista polimórfica, que pode colonizar vários sítios corpóreos causando desde infecções superficiais a sistêmicas. A candidíase sistêmica ocorre quando as espécies de *Candida* conseguem escapar do sistema imunológico e alcançar os tecidos vasculares (MBA; NWEZE, 2020; MCCARTY; WHITE; PAPPAS, 2021). Acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos, hospitalizados, com comorbidades, que passaram por cirurgia ou que fazem uso de cateteres e drenos, as manifestações são mais severas e variam desde meningite à morte (GONZALEZ-LARA; OSTROSKY-ZEICHNER, 2020).

As infecções superficiais causadas por *Candida* spp. podem ser cutâneas, mucocutâneas e mucosas, causando desde dermatites a manifestações mais graves. As infecções mucocutâneas apresentam placas ou áreas esbranquiçadas aderidas ao epitélio da cavidade oral ou do canal vaginal (HANI et al., 2015; GONÇALVES et al., 2016; MILLSOP; FAZEL, 2016).

Em neonatos, as candidíases são transmitidas durante o parto ou pelo ambiente hospitalar podendo desenvolver candidíase cutânea e/ou candidíase sistêmica (FILIPPIDI et al., 2014). Os recém-nascidos que possuem fatores de risco, como nascimento prematuro, extremo baixo peso ao nascer, uso de antibióticos de amplo espectro, uso de cateteres, cirurgias, têm uma grande probabilidade de desenvolver candidíase sistêmica e nesse caso possuem alta taxa de mortalidade e morbidade (BOTERO-CALDERON; BENJAMIN; COHEN-WOLKOWIEZ, 2015; MCCARTY; WHITE; PAPPAS, 2021).

Como a barreira hematoencefálica dos recém-nascidos ainda não é totalmente madura, é mais comum a candidíase sistêmica causar o comprometimento do sistema nervoso central (CHAUSSADE et al., 2020). Dessa forma, eles podem apresentar meningite, meningoencefalite, granuloma, hidrocefalia, calcificações, desmielinizações e abscessos que se encontram principalmente no córtex cerebral, gânglios basais e cerebelo (AURITI et al., 2016; FLORES-MALDONADO et al., 2023). As espécies que estão mais associadas a candidíase sistêmica em neonatos são *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* (GUINEA, 2014).

Levando em consideração o exposto, este trabalho tem como objetivo elucidar a incidência e prevalência de candidíase sistêmica em recém-nascidos, suas consequências, espécies mais prevalentes e crescente resistência à antifúngicos com a finalidade de aprimorar o conhecimento e compreensão dos profissionais de saúde.

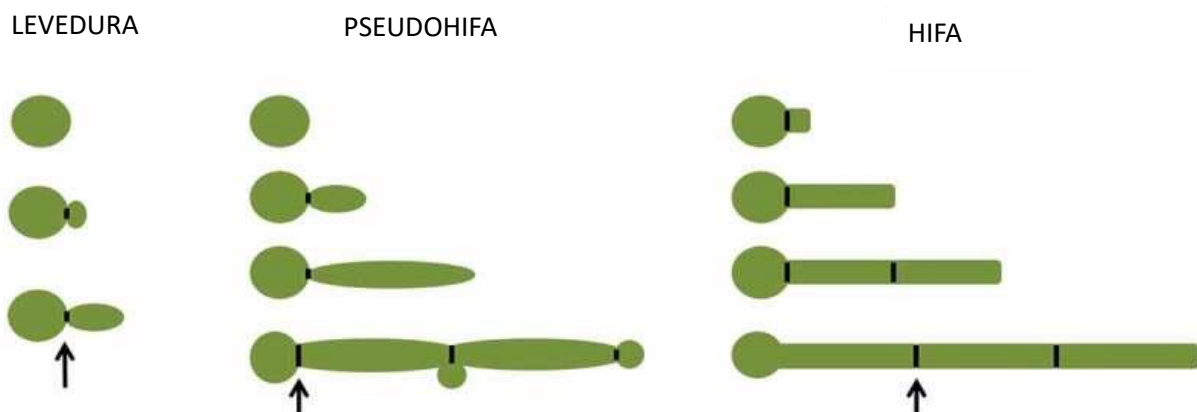
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *Candida* spp. – Aspectos Gerais

A primeira espécie de *Candida* a ser descrita foi *Candida albicans* em 1853 por Charles Phillipe Robin sendo denominada de *Oidium albicans*, *Oidium* em latim significa “ovo” e *albicans* significa “branco ou claro e sem cor”. No século seguinte, em 1923, foi descrita como *Candida albicans* por Christine Marie Berkhout, anos depois outras espécies do gênero *Candida* foram descritas (LEDERMANN, 2017). Existem mais de 150 espécies de *Candida*, mas as que são causadoras de infecções em humanos são *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. auris* (HANI et al., 2015; POLKE; HUBE; JACOBSEN, 2015; DAHIYA et al., 2020).

Candida spp. é um microrganismo eucarioto, polimórfico que pode apresentar três formas diferentes: levedura, pseudohifa e hifa verdadeira (Figura 1). Algumas das espécies têm a capacidade de mudar a sua forma de levedura para hifa, essa capacidade permite o escape do sistema imunológico do indivíduo e causem mais danos (CHEN et al., 2020; POLKE; HUBE; JACOBSEN, 2015). *Candida glabrata* tem uma proximidade filogenética maior com *Saccharomyces cerevisiae* e em condições normais não forma pseudohifa, mas pode formar em condições atípicas. Enquanto *Candida albicans* tem a capacidade de se transformar de levedura para hifa (HO; HAYNES, 2015; CHEN et al., 2020).

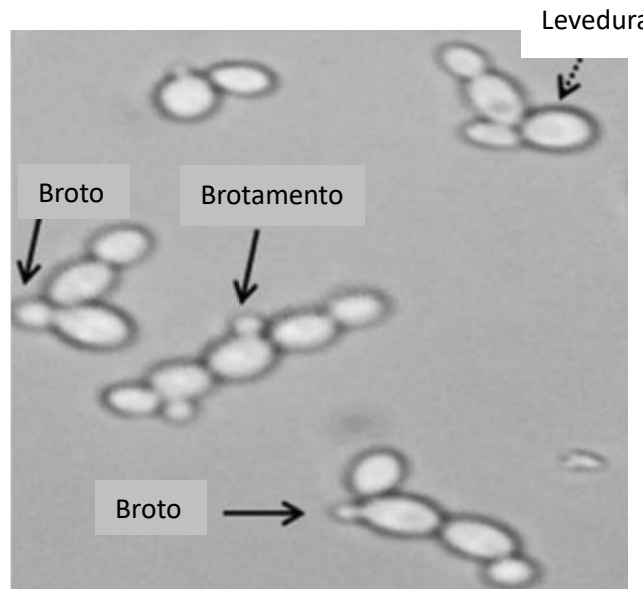
Figura 1: Diagrama das variações morfológicas levedura, pseudohifa e hifa verdadeira do gênero *Candida*



Fonte: Chen et al. (2020)

As espécies do gênero *Candida* se reproduzem de forma assexuada por brotamento (Figura 2) (MELO et al., 2022). Algumas espécies, como exemplo *Candida albicans*, são capazes de crescer de duas formas: por brotamento e em forma de hifa podendo se fragmentar e formar novos micélios ou formas como leveduras (ALAM et al., 2014).

Figura 2: Imagem ilustrativa da reprodução e formas de leveduras do gênero *Candida*



Fonte: Alam et al. (2014)

A candidíase tem como definição ser uma infecção fúngica causada por *Candida* spp., essa infecção pode atingir vários sítios corpóreos causando candidíases mucosas, mucocutâneas e sistêmicas (HANI et al., 2015; KONEMAN et al., 2018). Algumas espécies de *Candida* estão presentes como comensais em seres humanos saudáveis (imunocompetentes), principalmente na mucosa vaginal, oral (orofaringe) e trato gastrointestinal (TGI). Mas a partir do momento em que o indivíduo tem um comprometimento do sistema imunológico ocorre a proliferação de *Candida* spp., causando infecção (LAZO; HERNANDEZ; MÉNDEZ, 2018; MOHAMED; LU; MOUNMIN, 2019).

A candidíase vulvovaginal apresenta sintomas parecidos com o de outras infecções que acometem a vagina, as manifestações clínicas mais comuns são prurido, dor e irritação, também podem aparecer eritema vulvovaginal, edema e fissuras. Os casos mais simples estão associados a *Candida albicans* em mulheres que aparentam estar saudáveis, já os casos complicados são infecções por outras espécies de *Candida* e casos graves causados por qualquer espécie de *Candida* (GONÇALVES et al., 2016).

As infecções invasivas causadas por *Candida* spp. atingem órgãos, mucosa do trato gastrointestinal (TGI) e corrente sanguínea, sendo a pele e o TGI as portas de entrada mais comuns para a candidemia. Alguns exemplos de infecções superficiais causadas por espécies de *Candida* são candidíase oral, vulvovaginal, e alguns exemplos das invasivas são candidíase esofágica e a sistêmica (LAZO; HERNÁNDEZ; MÉNDEZ, 2018).

Na candidíase esofágica, ocorre aderência da *Candida* na mucosa formando placas de cor branca a amareladas, causando sintomas como dor abdominal, náusea, vômitos, entre outros (Figura 3). Esse tipo de candidíase é mais comum em indivíduos HIV positivos e seu diagnóstico é realizado através de endoscopia, exame histológico e radiológico (MOHAMED; LU; MOUNMIN, 2019). Na candidíase oral existem 3 formas: atrófica, hiperplásica e pseudomembranosa, esta última é a mais comum e se apresenta em forma de placas de consistência mole e gelatinosa de coloração branco-amarelada (Figura 4). Essas placas podem se localizar na mucosa jugal, palato e língua, normalmente são assintomáticos, mas na presença de ulcerações podem apresentar dor e ardor (GAMA et al., 2018).

Figura 3: Ocorrência de placas esbranquiçadas de candidíase esofágica em exame endoscópico



Fonte: Mohamed; Lu; Mounmin (2019)

Figura 4: Ocorrência de placas pseudomembranosas esbranquiçadas em candidíase oral



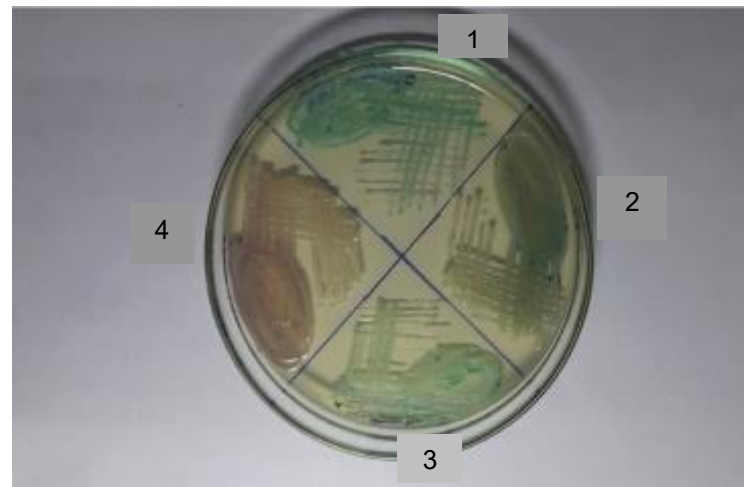
Fonte: Adaptada de Gama et al. (2018)

A candidíase invasiva é definida como a presença de espécies de *Candida* em sítios corpóreos estéreis, como sangue, cavidade pleural e cavidade peritoneal. Um dos exemplos de candidíase invasiva é a candidíase sistêmica, também chamada de candidemia (GONZALEZ-LARA; OSTROSKY-ZEICHNER, 2020; MCCARTY; WHITE; PAPPAS, 2021). A candidemia ocorre quando *Candida* spp. atinge a corrente sanguínea podendo se disseminar para vários órgãos e tecidos causando abscessos, endoftalmite, endocardite ou atingindo o sistema nervoso central (GONZALEZ-LARA; OSTROSKY-ZEICHNER, 2020). Seu diagnóstico pode ser realizado através de hemocultura positiva, mas é necessária a identificação de *Candida* através de meios específicos (MCCARTY; WHITE; PAPPAS, 2021).

2.2 Identificação de *Candida* spp.

Os meios mais utilizados para identificação do gênero *Candida* são o Ágar Sabouraud e CHROMagar *Candida*, este apresenta maior sensibilidade e especificidade em comparação com o primeiro (KONEMAN et al., 2018). O CHROMagar *Candida* é um meio utilizado para identificar e diferenciar algumas espécies de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*) (NEPPELENBROEK et al., 2014; CRISEO; SCORDINO; ROMEO, 2015). Nesse meio as colônias de *C. albicans* se apresentam esverdeadas, as colônias de *C. glabrata* variam de rosa a roxo (Figura 5), as de *C. tropicalis* tem coloração azul metálico e as colônias de *C. krusei* apresentam-se rosa (Figura 6) (CRISEO; SCORDINO; ROMEO, 2015).

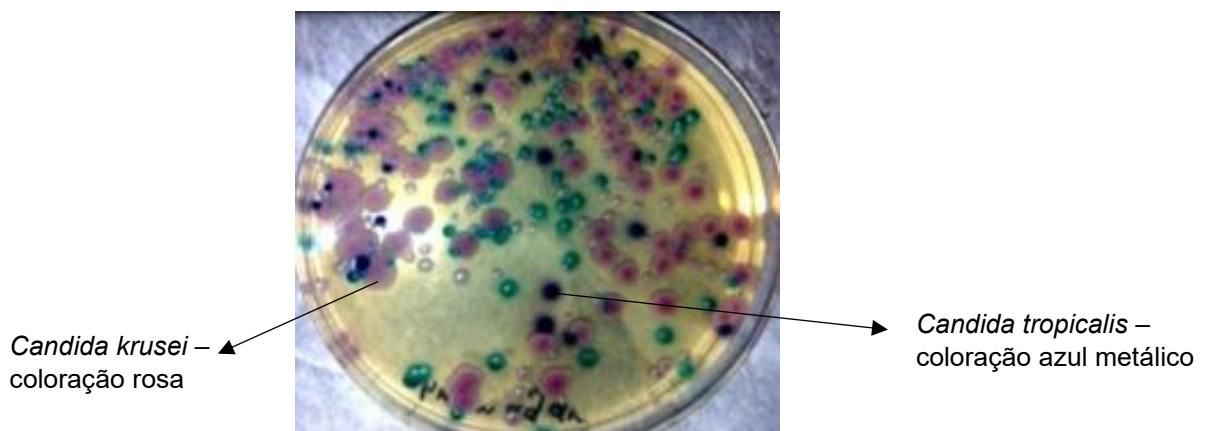
Figura 5: Imagem ilustrativa de *Candida glabrata* e *Candida albicans* no meio CHROMagar *Candida*



1, 2 e 3 – *C. albicans*
4 – *C. glabrata*

Fonte: Hulimane et al. (2018)

Figura 6: imagem ilustrativa de espécies de *Candida* no meio CHROMagar *Candida*



Fonte: Adaptada de Al-Oebady (2015)

Nos últimos anos tem emergido *Candida auris*, um microrganismo multirresistente, capaz de crescer a 42° C, que no Ágar Sabouraud apresenta colônias lisas e que variam de creme a brancas e no CHROMagar *Candida* apresenta colônias variando de pálida a rosa escuro ou raramente beges (Figura 7) (CORTEGIANI et al., 2018). Essa espécie também está associada a infecções hospitalares em adultos, causando tanto infecções superficiais quanto sistêmicas (DAHIYA et al., 2020; MARTI et al., 2022), já foram relatados casos de candidemia causados por *C. auris* em

neonatos, mas costuma acometer mais crianças e adolescentes (SHUPING et al., 2021).

Figura 7: Imagem ilustrativa de colônias de *Candida auris* no meio CHROMagar *Candida*



Fonte: Adaptada de Bayona et al. (2020)

Candida auris, isolada primeiramente em 2009, é uma levedura capaz de formar biofilmes, de sobreviver em superfícies inanimadas facilitando sua transmissão, que ocorre por meio de superfícies ou equipamentos contaminados e contato pessoal (SCHAEFER et al., 2022). Além disso, apresenta resistência a maioria dos antifúngicos utilizados na clínica, tornando o tratamento de uma infecção causada por essa espécie muito difícil (SPIVAK; HANSON, 2018).

2.3 Fatores de Virulência

As espécies do gênero *Candida* possuem fatores de virulência que permitem que estas ultrapassem as barreiras de resistência dos hospedeiros, como exemplos a secreção de enzimas hidrolíticas, expressão de invasinas e adesinas, produção de biofilmes, entre outros (ROCHA et al., 2021). A própria morfologia é um fator de virulência, pois a capacidade de transição da forma de levedura para hifa é importante na patogenicidade (MBA; NWEZE, 2020). A forma de hifa está mais relacionada a invasão celular do hospedeiro, já a forma de levedura está fortemente ligada a disseminação (MAYER; WILSON; HUBE, 2013).

Outro fator importante de virulência e patogenicidade é a capacidade de *Candida* spp se aderir a célula do hospedeiro, essa capacidade colabora para o

estabelecimento da infecção, manutenção do microrganismo nas mucosas e é o primeiro passo para a formação de biofilmes (MELO, 2016). A aderência das leveduras ao epitélio acontece através de adesinas, principalmente Als3, do inglês *Agglutinin like-sequence 3* e Hwp1, do inglês *Hyphal wall protein 1* (POLKE; HUBE; JACOBSEN, 2015).

A produção de enzimas hidrolíticas extracelulares também é um importante fator de virulência estudado, como exemplo dessas enzimas estão as proteinases aspárticas secretadas (Saps) e fosfolipases (Plbs) que colaboram para invasão e penetração celular (MELO, 2016; ROCHA et al., 2021). As proteinases aspárticas secretadas (Saps) têm a capacidade de degradar proteínas humanas, quebrando as ligações peptídicas dessas proteínas, incluindo quase todas as imunoglobulinas (SILVA; NERY; DIAS, 2014; SANTANA et al., 2013). Já as fosfolipases degradam fosfolipídeos da membrana plasmática celular do hospedeiro, causando danos ao epitélio, facilitando a aderência e a infecção (SANTANA et al., 2013).

A formação de biofilmes está associada a uma maior taxa de mortalidade, visto que o biofilme confere proteção do microrganismo aos antimicrobianos, sendo mais resistentes a estes e resistentes a perturbações físicas. Uma das espécies de *Candida* capaz de produzir biofilmes é *Candida albicans* (WALL et al., 2019; LOHSE et al., 2018).

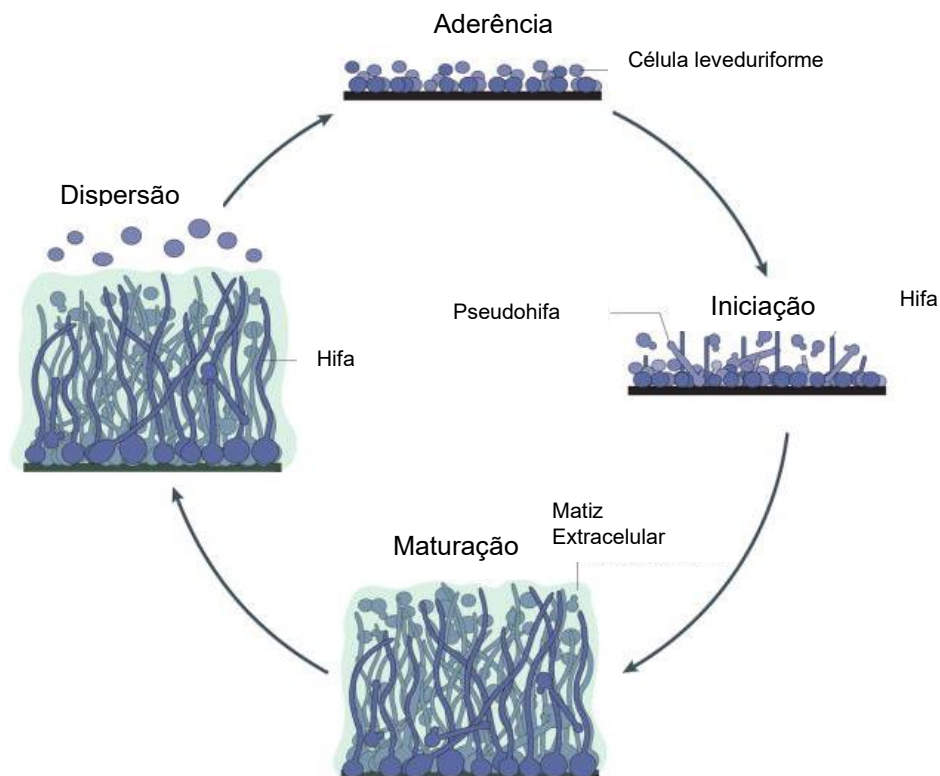
2.4 Produção de Biofilmes

O biofilme é definido como um conjunto de células que se aderem a superfícies sólidas ou podem estar presentes em interfaces líquidos-ar, este biofilme confere resistência a antimicrobianos e a perturbações físicas. Podem ser formados em dispositivos médicos ou nas superfícies do hospedeiro, como mucosa, epitélio, entre outras (LOHSE et al., 2018).

A estrutura dos biofilmes é composta por células leveduriformes, pseudohifas e hifas verdadeiras circundadas por matriz extracelular, que por sua vez é composta por proteínas, lipídeos, carboidratos e ácido nucleico. Sua formação acontece em 4 etapas: aderência, iniciação/proliferação, maturação e dispersão (Figura 6) (GULATI; NOBILE, 2016; LOHSE et al., 2018;) e é influenciada por diversos fatores como fluxo

de fluido, nutrientes, produtos microbianos, entre outros (CHANDRA; MUKHERJEE, 2015).

Figura 8: Imagem ilustrativa da formação do biofilme de *Candida* spp.



Fonte: Adaptada de Lohse et al. (2018)

A primeira etapa da formação do biofilme é a aderência, onde as células leveduriformes irão se aderir a superfície formando uma camada basal, que irá ancorar o biofilme a superfície (LOHSE et al., 2018). Na segunda etapa, chamada de iniciação ou proliferação, as células de leveduras irão se proliferar permanecendo ligadas a camada basal e inicia-se a formação e proliferação de pseudohifas e hifas (WALL et al., 2019).

Na maturação, há produção de hifas acompanhadas de secreção de EPS (substâncias poliméricas extracelulares), que ficam envoltas nessas substâncias as quais atuam na união da estrutura do biofilme (PEREIRA et al., 2021). Por fim, na disseminação, há a dispersão de leveduras para semear novos locais de infecção garantindo a repetição desse ciclo de vida do biofilme (WALL et al., 2019).

A matriz extracelular, que circunda as leveduras, pseudohifas e hifas, é formada na etapa de maturação e é uma barreira física que tem como funções proteger o biofilme formado e promover sua integridade estrutural (PEREIRA et al., 2021).

2.5 Resistência

Os antifúngicos habitualmente utilizados para o tratamento da candidíase sistêmica são: do grupo da equinocandinas (caspofungina, anidulafungina ou micafungina); os poliênicos (anfotericina B em desoxicolato e formulações lipídicas de anfotericina B) e os azólicos (fluconazol, voriconazol) (VIEIRA; SANTOS, 2017).

O mecanismo da ação das equinocandinas é a parede celular atuando na inibição da síntese da β -1,3-D-glucana, que tem função estrutural na parede celular. A inibição de sua síntese leva a lise da parede celular, tendo como resultado uma atividade fungicida (SILVA; SANCHES; BAUKEN, 2022). Encontrou-se uma associação entre a resistência de *Candida* spp. às equinocandinas e mutações nos genes FKS1 e FKS2. Essas mutações desencadeiam a substituição de serina 645 por fenilalanina, prolina e tirosina inibindo a ação das equinocandinas (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

Os polienos agem formando agregados extramembranosos extraindo ergosterol das células fúngicas tendo ação fungicida. O principal representante dessa classe é anfotericina B, mas devido sua toxicidade foram introduzidas formulações lipídicas a este fármaco (LEE et al., 2021). A resistência de espécies de *Candida* a anfotericina B ocorre por meio de alteração enzimática reduzindo a afinidade de ligação a anfotericina B ou esgotamento de ergosterol da membrana, devido a mutações em genes envolvidos na biossíntese do ergosterol (LEE et al., 2021; ARENDRUP; PATTERSON, 2017).

O mecanismo de ação dos azólicos é através da inibição da enzima lanesterol-14- α -esterol-demetilase, enzima envolvida na síntese do ergosterol, alterando a estrutura e membrana celular fúngica inibindo o crescimento do fungo (PRISTOV; GHANNOUM, 2019). Existem 3 mecanismos pelos quais *Candida* spp. podem apresentar resistência: superexpressão de bombas de efluxo, mutação do gene ERG11 e desenvolvimento de via de desvio (PRISTOV; GHANNOUM, 2019; ARENDRUP; PATTERSON, 2017).

As espécies de *Candida* que apresentam resistência a pelo menos uma dessas classes de antifúngicos são *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. auris* e todas essas têm importância clínica (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

2.6 Fatores de risco

Os principais fatores de risco associados a candidemia, principalmente em neonatos, são muito baixo peso e extremo baixo peso ao nascer, prematuridade, uso de cateter central, uso de antibióticos de amplo espectro, uso de nutrição parenteral total (LAMBA et al., 2019).

De acordo com o peso após o nascimento, os recém-nascidos que nascem abaixo do peso ideal são classificados da seguinte maneira: baixo peso ao nascer corresponde aos neonatos com menos de 2500g; muito baixo peso ao nascer aos que nascem com peso <1500g e extremo baixo peso ao nascer corresponde aqueles que nascem com peso <1000g (SILVA et al., 2023).

Em relação à idade gestacional, os neonatos que nascem de 32 a 36 semanas de gestação são considerados prematuros, os nascidos de 28 a 31 semanas são considerados muito prematuros e aqueles que nascem com menos de 28 semanas são considerados extremamente prematuros (LIU; MITCHELL; AL-RAWAHI, 2023). O uso de cateter central e outros procedimentos invasivos, como cirurgias torácicas e abdominais, também foram relatados como fatores de risco (INGRAM et al., 2019).

O tempo no hospital maior que 7 dias e a admissão a UTI também são fatores de risco importantes (INGRAM et al., 2019; AHANGARKANI et al., 2020). Além desses o uso de antibióticos de amplo espectro, como cefalosporinas de 3ª geração, carbapenêmicos, vancomicina por tempo prolongado também são citados como fatores de risco (FU et al., 2016; FU et al., 2018)

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Abordar a incidência e prevalência de candidíase sistêmica em recém-nascidos e demonstrar a sua resistência frente aos antifúngicos de uso clínico atual.

3.2 Objetivo específico

- 1 Selecionar artigos que descrevam a incidência e prevalência de *Candida* spp.
- 2 Determinar a prevalência de candidíase sistêmica em neonatos e suas implicações.
- 3 Classificar as espécies de *Candida* mais prevalentes em recém-nascidos, no Brasil e no mundo.
- 4 Tipificar a crescente resistência de *Candida* spp. frente a alguns antifúngicos.

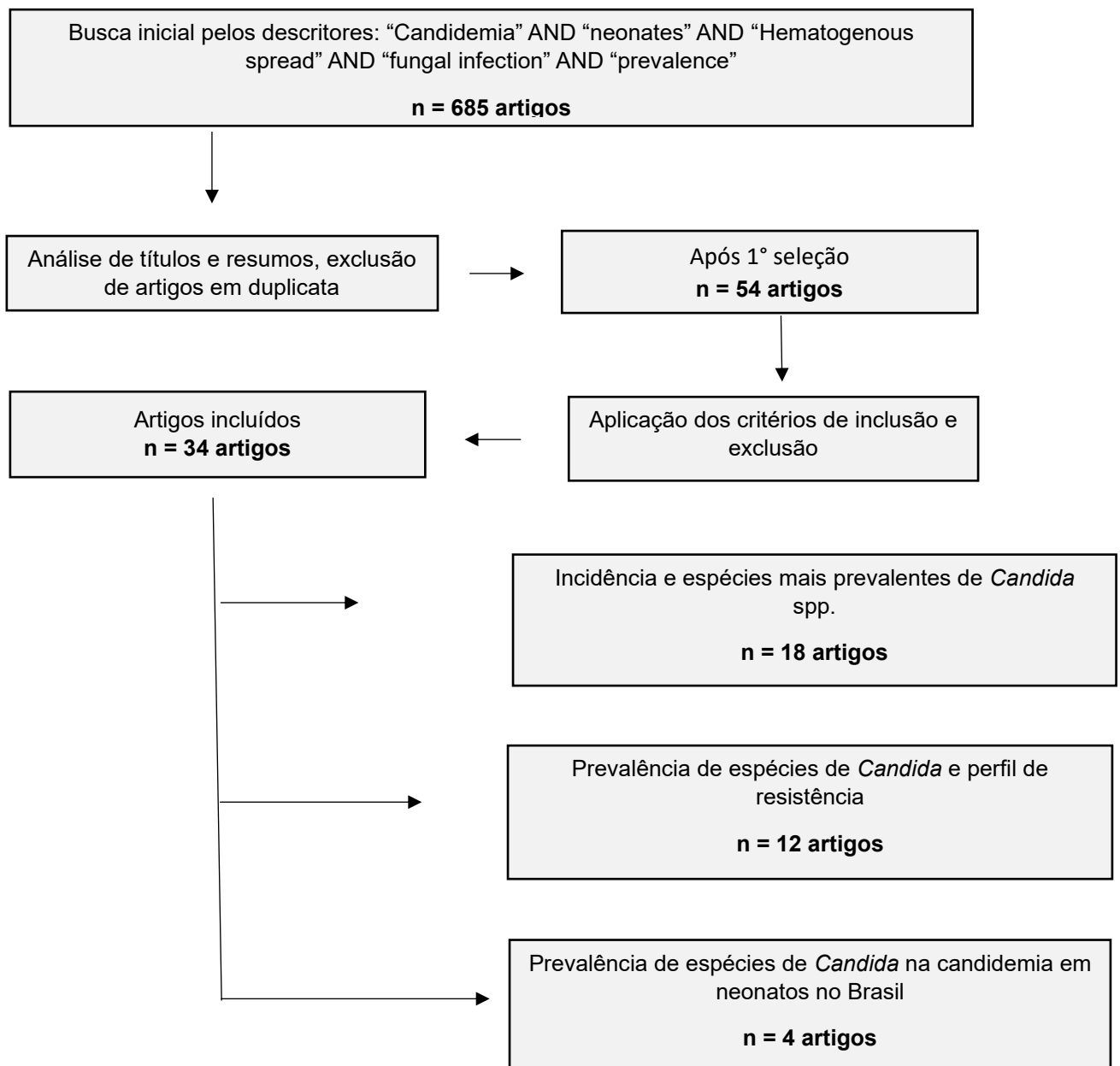
4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa na qual foram utilizadas obras da literatura científica para avaliação da abordagem da prevalência e incidência de *Candida* spp. sistêmica em neonatos. Para isso, foi feita uma análise das obras em inglês, português e espanhol, incluindo artigos, resumos, teses e dissertações obtidos através da base de dados: PubMed, ScienceDirect, Google acadêmico e SciELO (Scientific Electronic Library Online) assim como também foi utilizada a ferramenta de pesquisa DeCS (descritores em ciências da saúde). Para o refinamento da pesquisa foram aplicadas as seguintes palavras chaves: Neonatos, Infecção fúngica. Candidemia, Disseminação hematogênica, Prevalência no período de 2013 a 2023. Os critérios de inclusão considerados foram o intervalo de tempo, bem como artigos que cumpriram os objetivos e estavam de acordo com o tema, como critério de exclusão encontram-se artigos fora do tema, incompletos, anteriores a 2013 e que não apresentaram resultados significativos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De início foram selecionados cinquenta e quatro (54) artigos provenientes de uma busca nas bases de dados por meio de descritores associados e palavras-chave. Destes, 18 artigos foram selecionados sobre incidência e prevalência de espécies de *Candida* em neonatos, 12 artigos escolhidos sobre prevalência de espécies de *Candida* e perfil de resistência e 4 relatam candidemia em recém-nascidos no Brasil (Figura 9).

Figura 9 – Fluxograma do procedimento de busca e seleção dos artigos



Na tabela 1 estão relacionados os artigos escolhidos das bases de dados, descrevendo título, número de amostras positivas de *Candida* spp. em neonatos, incidência e as espécies mais prevalentes de *Candida* na candidemia em neonatos.

Blanchard et al (2013) notificaram 202 episódios de infecção da corrente sanguínea associado a cateter central em 191 pacientes. No total foram identificados 222 microrganismos entre Gram positivos, Gram negativos e leveduras. O gênero *Candida* foi isolado em 18/202 (8,9%) dos casos sendo *Candida albicans* a mais prevalente (14/202). A mortalidade ocorreu em 8,9% (17/191) sendo *Candida albicans* responsável por 16,7% (3/17) desta mortalidade.

Hammoud et al. (2013) efetuaram um estudo da prevalência e persistência da candidemia em neonatos entre janeiro de 2007 a dezembro de 2010, no qual 89 recém-nascidos apresentaram candidemia, desses, 42/89 (47,19%) foram causadas por *Candida albicans* seguido de *Candida parapsilosis* responsável por 34/89 (38%) dos casos. No estudo foi avaliado a persistência da candidemia nos neonatos, observando uma persistência maior de *Candida parapsilosis* do que *Candida albicans*. Segundo os autores, os fatores de risco mais associados a candidemia em neonatos foram uso de antibiótico intraparto, extremo baixo peso ao nascer ($\leq 1000\text{g}$), uso de cateter venoso central e prematuridade.

Leibovitz et al. (2013) realizaram um estudo de coorte em um Centro Médico Universitário em Israel, de janeiro de 2009 a junho de 2010, no qual 4 dos 118 neonatos com infecções por *Candida* spp apresentaram candidemia. A espécie mais isolada foi *Candida parapsilosis* (2/4 - 50%) seguido de *Candida albicans* (1/4 - 25%) e *Candida tropicalis* (1/4 - 25%). A maioria dos neonatos com infecção por espécies de *Candida* desenvolveram problemas respiratórios.

Na pesquisa de Yu et al. (2013) foram analisados prontuários médicos de 5135 hospitalizações de recém-nascidos em Unidade de Terapia Intensiva de Neonatos no período de 2004 a 2010 de um hospital universitário na China. O estudo retrospectivo revelou que 45 neonatos foram diagnosticados com infecção fúngica invasiva, dos quais 40 foram de candidemia, correspondendo a 88,9%. A espécie prevalente nos casos de candidemia foi *C. parapsilosis* sendo responsável por 33,3% dos casos e a maioria dos recém-nascidos infectados por *Candida* spp. apresentaram baixo peso ao nascer.

Na pesquisa retrospectiva de análise de dados de resultados microbiológicos de recém-nascidos internados em 11 UTIs, na China, foram analisados 30045 neonatos prematuros, desses 223 foram diagnosticados com candidíase invasiva. Dos 223 casos de candidíase invasiva 214 foram notificados como candidemia. Os autores observaram que durante o período de 3 anos (2009-2011) a espécie mais prevalente foi *Candida albicans* responsável por 57,4% dos casos de neonatos com hemocultura positiva, seguida de *Candida glabrata* correspondendo a 19,3%. Além disso, a grande maioria, cerca de 90,1%, fizeram uso de antibióticos de amplo espectro previamente e a taxa de mortalidade foi de 19,3% (43/223), sendo *Candida glabrata* responsável por 34,9% e *Candida albicans* por 17,2% (XIA et al., 2014).

Em um estudo retrospectivo envolvendo 40 recém-nascidos de um hospital pediátrico de Pequim, no período de 2006 a 2010, foi observado candidemia em 19 casos com uma maior prevalência de *Candida albicans* 10/19 (52,63%) e as *Candida* não *albicans* (9/19) 47,37%. Os autores relataram que múltiplos fatores contribuíram para a candidemia, entre eles a disfunção gastrointestinal e a candidíase materna e que os principais fatores de risco associados foram uso de antibióticos por tempo prolongado, uso de cateter central e nutrição parenteral por longo período (LIU et al., 2015).

Wadile; Bhate (2015) em sua pesquisa analisaram 62 casos de infecção da corrente sanguínea em recém-nascidos, desses, 20 foram casos de candidemia, 24 casos de bacilos Gram negativos e 18 de cocos Gram positivos. O estudo foi realizado de janeiro a dezembro de 2014. *Candida albicans* foi a espécie mais prevalente, responsável por 65% dos casos em seguida *Candida parapsilosis* responsável por 15% dos casos avaliados. Os autores enfatizaram que o baixo peso ao nascer e o parto vaginal foram fatores de risco para a candidemia, a taxa de mortalidade foi de 30,65% (19/62), sendo *Candida* spp. responsável por 73,68% (14/19) dessa mortalidade.

No estudo de Chen et al. (2016) foram analisados 5075 neonatos num intervalo de tempo de 3 anos, 69/5075 apresentaram candidemia, sendo *Candida albicans* e *Candida glabrata* as espécies mais prevalentes com 43,5% e 33,3% respectivamente. Também foi observado que a incidência de candidemia entre os recém-nascidos foi 84,6 por 1000 RNMBP (recém-nascido de muito baixo peso) no entanto a incidência total de candidemia foi de 13,6 por 1000 admissões. Os autores observaram que os

principais fatores de risco foram ventilação mecânica, uso de cateter central e nutrição parenteral.

Em um estudo observacional retrospectivo durante 14 anos (2000-2014) realizado em um hospital universitário na Itália foi observado candidemia em 57 neonatos, destes, 47% (27/57) tiveram como agente causador *Candida albicans* e 44% (25/57) *Candida parapsilosis*. Os autores observaram que os principais fatores de risco associados a candidemia nos recém-nascidos foram uso de cateter central, ventilação mecânica, terapia com antibióticos prolongada, nutrição parenteral e tempo prolongado no hospital (LOVERO et al., 2016).

Caggiano et al. (2017) realizaram um estudo retrospectivo observacional em uma UTI pediátrica de um hospital universitário no sul da Itália de janeiro de 2007 a dezembro de 2015. Durante o período do estudo 41 hemocultura de recém-nascidos apresentaram resultado positivo para *Candida* spp. A espécie mais isolada foi *Candida parapsilosis* (58,5%) em seguida *Candida albicans* (34,1%). Os autores relataram que a maioria dos episódios de candidemia estavam relacionados aos recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (<1500 g).

Fu et al. (2017) em sua investigação retrospectiva em 5075 admissões de recém-nascidos com menos de 28 dias em uma unidade neonatal observaram candidemia em 69 neonatos, com incidência de 1,4%. *Candida albicans* também foi a espécie mais prevalente sendo isolada em 43,5% dos casos. A segunda, terceira e quarta espécies mais prevalentes foram *Candida glabrata* (33,3%) e *Candida tropicalis* (20,3%), *Candida parapsilosis* (1,4 %) respectivamente. Os autores observaram que os fatores de risco mais associados com a candidemia em neonatos foram parto normal, uso de cateter central, ventilação mecânica, nutrição parenteral.

Em um estudo retrospectivo de 2014 a 2016 realizado em um centro médico pediátrico no Irã foi avaliado 156 episódios de candidíase invasiva de 149 pacientes. Dos episódios de candidíase invasiva, 22,4% ocorreram em neonatos. *Candida albicans* foi a espécie mais prevalente com 62,8% dos 35 casos de candidemia em neonatos, em seguida aparece *Candida parapsilosis* com 20% dos casos. Segundo os autores, o uso de cateter central foi o principal fator de risco associado (89,1%), também enfatizaram que a ventilação mecânica foi um fator importante para o

desenvolvimento de candidemia em recém-nascidos (62,9%), a taxa de mortalidade entre os neonatos foi de 42,9% (CHARSIZADEH et al., 2018).

Da mesma forma, Fu et al. (2018) constataram que *Candida albicans* foi a espécie mais encontrada nos isolados. Os autores realizaram uma revisão retrospectiva de prontuários de neonatos internados na UTI de um hospital maternidade na China, dos 484 recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer (RNMBP) internados, 48 apresentaram candidemia com uma incidência de 9,5 por 1000 recém-nascidos. *Candida albicans* foi responsável por 39,6% (19/48) dos casos, *Candida glabrata* por 33,3% (16/48) e *Candida tropicalis* 27,1% (13/48). Além disso, relataram que a taxa de mortalidade entre os neonatos com muito baixo peso ao nascer foi de 10,4%, e que a maioria dos neonatos com candidemia receberam ventilação mecânica (70,8%), uso de cateter central (58,3%) e nutrição parenteral total (93,8%).

Ingram et al. (2019) realizaram um estudo de 2014 a 2016 com 6755 neonatos, dos quais 836 apresentaram hemoculturas positivas sendo 263 positivas para fungos. Dessas 263 hemoculturas positivas, 134 eram de *Candida* spp., sendo a *Candida parapsilosis* a mais prevalente com 66/134 (49%) episódios, seguida da *Candida albicans* com 44/134 (33%) e a *C. tropicalis* com 11/134 (8%) episódios. Os autores relataram que a incidência de candidemia foi de 20 por 1000 internações e destacam uma grande incidência de candidemia em recém-nascido com peso inferior a 1250 gramas. Segundo os autores, a taxa de mortalidade foi de 62%, sendo a *Candida parapsilosis* responsável por 68% dessa mortalidade.

Ahangarkani et al. (2020) realizaram um estudo transversal e observacional em 3 hospitais, localizados no Irã, em um período de 2 anos. Neste estudo foi observado 109 crianças com candidemia dos quais 10 eram neonatos, a espécie mais prevalente de *Candida* foi *Candida albicans* e *Candida fabianii* ambas com 3/10 (30%), *C. parapsilosis* e *Candida orthopsilosis* foram responsáveis por 2/10 (20%) casos cada uma. Segundo os autores vários fatores influenciaram a ocorrência de candidemia como o uso de cateter central, ventilação mecânica, tempo prolongado na UTI, uso de antibióticos de amplo espectro.

Piqueras et al. (2020) realizaram um estudo retrospectivo de coorte com pacientes pediátricos de um Hospital Universitário da Espanha de 2011 a 2018, no

qual foram constatados 68 episódios de candidemia em 62 crianças dos quais 33 foram em neonatos. Os autores observaram que a incidência de candidemia em neonatos passou de 0.6 para 1.1 episódios/ 1000 pacientes-dia durante o período do estudo. A espécie mais prevalente de *Candida* entre os neonatos foi *Candida albicans* responsável por 53% dos casos, seguida de *Candida parapsilosis* responsável por 23% dos casos. Os autores observaram que o principal fator de risco associado foi o uso de cateter central.

Em um estudo multicêntrico retrospectivo de candidemia pediátrica entre janeiro de 2005 a dezembro de 2015 foi verificado 1395 episódios de candidemia, sendo 422 em neonatos. A espécie mais prevalente no estudo foi *Candida albicans*, sendo isolada em 60,1% dos episódios seguido da *Candida parapsilosis* isolada em 27,7% dos casos. A taxa de mortalidade entre os neonatos com candidemia foi de 18,2% (WARRIS et al. 2020).

Lona-reyes et al. (2022) fizeram um estudo de coorte em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal no México para avaliar a incidência e os fatores associados a infecção por *Candida* spp. O estudo foi realizado entre janeiro de 2015 a dezembro 2019 e avaliou 85 episódios de infecção por *Candida*, considerado candidíase invasiva, desses 84 foram hemocultura positiva 84 (98,8%), ou seja, candidemia. No geral *Candida albicans* foi a mais incidente, seguida de *Candida glabrata* e *Candida parapsilosis* com 35,3% (30/85), 37,8% (27/85) e 30,6 % (26/85) dos episódios de candidemia, respectivamente. Os principais fatores de risco associados a candidemia em neonatos observados pelos autores foram uso de cateter central, nutrição parenteral total, ventilação mecânica e uso prévio de antibióticos.

Blanchard et al. (2013), Hammoud et al. (2013), Xia et al. (2014), Liu et al. (2015), Wadile; Bhate (2015), Chen et al. (2016), Lovero et al. (2016), Fu et al. (2017), Charsizadeh et al. (2018), Fu et al. (2018), Ahangarkani et al. (2020), Piqueras et al. (2020), Warris et al. (2020) e Lona-reyes et al. (2022) observaram em seus estudos que *Candida albicans* foi a espécie mais prevalente entre os neonatos com candidemia por *Candida* spp. Entretanto, Leibovitz et al. (2013), Yu et al. (2013), Caggiano et al. (2017), Ingram et al. (2019) observaram uma maior prevalência de *Candida* não *albicans*, em todos estes a espécie mais prevalente foi a *Candida parapsilosis*.

Blanchard et al. (2013), Xia et al. (2014), Fu et al. (2018), Ingram et al. (2019) Warris et al. (2020) apresentaram em seus estudos taxas de mortalidade entre os neonatos, as maiores taxas foram observadas nos estudos de Ingram et al. (2019) e Xia et al. (2014).

Hammoud et al. (2013), Xia et al. (2014), Liu et al. (2015), Lovero et al. (2016) e Ahangarkani et al. (2020) observaram em seus estudos que um dos principais fatores de risco associados foi o uso de antibióticos por tempo prolongado ou uso de antibióticos de amplo espectro. O uso de cateter central foi observado como fator de risco associado nos estudos de Hammoud et al. (2013), Chen et al. (2016), Lovero et al. (2016), Fu et al. (2017), Charsizadeh et al. (2018), Fu et al. (2018), Ahangarkani et al. (2020), Piqueras et al. (2020) e Lona-reyes et al. (2022).

Nos estudos de Hammoud et al. (2013), Yu et al. (2013), Wadile;Bhate (2015), Caggiano et al. (2017) o baixo peso ou o extremo baixo peso ao nascer foram fatores de riscos relatados pelos autores. O parto vaginal foi relatado como fator de risco associado a candidemia em neonatos nos estudos de Wadile; Bhate (2015) e Fu et al. (2017), já a ventilação mecânica foi relatada como fator de risco nos estudos de Chen et al. (2016), Lovero et al. (2016), Fu et al. (2017), Charsizadeh et al. (2018), Fu et al. (2018), Ahangarkani et al. (2020) e Lona-reyes et al. (2022).

A prematuridade apareceu como fator de risco apenas no estudo de Hammoud et al. (2013), assim como o desenvolvimento de problemas respiratórios apareceu como fator de risco apenas no estudo de Leibovitz et al. (2013) e o tempo prolongado na UTI foi relatado como fator de risco apenas no estudo de Ahangarkani et al. (2020). Para Liu et al. (2015), Lovero et al. (2016), Fu et al. (2017), Fu et al. (2018) e Lona-reyes et al. (2022) a nutrição parenteral total prolongada foi relatada como um dos fatores de risco associados a candidemia neonatal.

Tabela 1: Incidência de candidemia e espécies mais prevalentes de *Candida* spp. em recém-nascidos

Título	Nº de amostras positivas (neonatos) para <i>Candida</i> spp./nº amostras totais	Incidência candidemia	Espécie mais prevalente	Implicações	Referência
Central Line–Associated Bloodstream Infection in Neonatal Intensive Care Units	18/202 (8,9%)	-	<i>Candida albicans</i> – 14/18	Taxa de mortalidade – 8,9% Taxa de mortalidade <i>Candida albicans</i> – 16,7%	BLANCHARD et al. (2013)
Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance	89/89 (100%)	29 episódios/ano	<i>Candida albicans</i> – 42/89 (47,19%)	Uso prévio de antibióticos de amplo espectro; extremo baixo peso ao nascer; uso de cateter venoso central, prematuridade	HAMMOUD et al. (2013)
A prospective study of the patterns and dynamics of colonization with <i>Candida</i> spp. in very low birth weight neonates	4/118 (3,38%)	-	<i>Candida parapsilosis</i> – 2/4 (50%)	Problemas respiratórios	LEIBOVITZ et al. (2013)
Risk Factors and Clinical Analysis for Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Unit Patients	40/45 (88,9%)	-	<i>Candida parapsilosis</i> – 33,3%	Baixo peso ao nascer	YU et al. (2013)
Invasive Candidiasis in Preterm Neonates in China A Retrospective Study from 11 NICUS During 2009–2011	214/223 (96%)	0,74%	<i>Candida albicans</i> – 57,4%	Antibióticos de amplo espectro; taxa de mortalidade – 19,3%; taxa de mortalidade <i>C. albicans</i> – 17,2%; taxa de mortalidade <i>C. glabrata</i> – 34,9%	XIA et al. (2014)
Clinical features and risk factors for blood stream infections of <i>Candida</i> in neonates	19/19 (100%)	4,75/ano	<i>Candida albicans</i> – 10/19 (52,63%)	Uso de antibióticos por tempo prolongado; uso de cateter central; nutrição parenteral prolongada	LIU et al. (2015)

(continua)

Tabela 1: Incidência de candidemia e espécies mais prevalentes de *Candida* spp. em recém-nascidos

(continuação)

Study of clinical spectrum and risk factors of neonatal candidemia	20/62 (32,26%)	20 casos/ano	<i>Candida albicans</i> – 13/20 (65%)	Baixo peso ao nascer; parto vaginal Taxa de mortalidade – 19/62 (30,65%) Taxa de mortalidade <i>Candida</i> spp. – 14/19 (73,68%)	WADILE; BHATE (2015)
Epidemiology of and risk factors for neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China	69 /5075 (1,35%)	13,6 episódios/1000 admissões	<i>Candida albicans</i> – 30/69 (43,5%)	Ventilação mecânica; uso de cateter central; nutrição parenteral total	CHEN et al. (2016)
Epidemiology of candidemia in neonatal intensive care units: a persistent public health problem	57/57 (100%)		<i>Candida albicans</i> – 27/57 (47%)	Uso de cateter central; nutrição parenteral total; tempo prolongado no hospital; ventilação mecânica; terapia com antibióticos por tempo prolongado	LOVERO et al. (2016)
Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data	41/41 (100%)	3.0/100 admissões	<i>Candida parapsilosis</i> – 58,5%	Muito baixo peso ao nascer	CAGGIANO et al. (2017)
Epidemiology of <i>Candida albicans</i> and <i>non-C. albicans</i> of neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China	69/5075 (1,35%)	1,4%	<i>Candida albicans</i> 43,5%	Parto vaginal; uso de cateter central; ventilação mecânica; nutrição parenteral	FU et al. (2017)
Microbial epidemiology of candidaemia in neonatal and paediatric intensive care units at the Children's Medical Center, Tehran	35/156 (22,4%)	15,2/1000 admissões	<i>Candida albicans</i> – 22/35 (62,8%)	Uso de cateter central; ventilação mecânica Taxa de mortalidade candidemia em neonatos – 42,9%	CHARSIZADEH et al. (2018)

Tabela 1: Incidência de candidemia e espécies mais prevalentes de *Candida* spp. em recém-nascidos

(continuação)

Persistent candidemia in very low birth weight neonates: risk factors and clinical significance	48/484 (9,9%)	9,5/1000 admissões	<i>Candida albicans</i> (39,6% - 19/48)	Taxa de mortalidade – 10,4% Ventilação mecânica; uso de cateter central; nutrição parenteral total	FU et al. (2018)
Risk factors and lethality associated with Neonatal Candidemia in a neonatal unit	134/263 (50,9%)	20 episódios/1000 admissões	<i>Candida parapsilosis</i> – 66/134 (49%)	Taxa de mortalidade – 62% Taxa de mortalidade <i>C. parapsilosis</i> – 68%	INGRAM et al. (2019)
Epidemiological features of nosocomial candidaemia in neonates, infants and children: A multicentre study in Iran	10/109 (9,17%)	-	<i>Candida albicans</i> – 3/10	Uso de cateter central; ventilação mecânica; tempo prolongado na UTI; uso de antibióticos de amplo espectro	AHANGARKANI et al. (2020)
Recent changes in candidemia trends in a tertiary hospital (2011–2018)	33/68 (48,52%)	1,1 episódios/1000 pacientes-dia	<i>Candida albicans</i> – 53%	Uso de cateter central	PIQUERAS et al. (2020)
Etiology and Outcome of Candidemia in Neonates and Children in Europe	422/1395 (30%)	38,36 episódios/ano	<i>Candida albicans</i> – (60,2%)	Taxa de mortalidade – 18,2%	WARRIS et al. (2020)
Incidence and factors associated with invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit in Mexico	84/85	2,27/1000 nascimentos	<i>Candida albicans</i> – 30/85 (35,3%)	Uso de cateter central; nutrição parenteral total; ventilação mecânica;	LONA-REYES et al. (2022)

Fonte: Autora

Na tabela 2 estão relacionados os artigos escolhidos das bases de dados, descrevendo título, número de amostras positivas de *Candida* spp. em neonatos, as espécies mais prevalentes e perfil de resistência.

Ballot et al. (2013) realizaram um estudo de revisão de 59 neonatos diagnosticados com infecção fúngica sistêmica em um hospital da África do Sul. Desses, 32 (54,2%) foram infectados por *Candida parapsilosis*, 16 isolados de *C. parapsilosis* apresentaram resistência ao Fluconazol, 8 apresentaram resistência ao voriconazol e 8 isolados apresentaram resistência a ambos. *Candida albicans* foi isolada em 27.1% dos casos apresentando sensibilidade, apenas um isolado foi resistente ao fluconazol. Os autores observaram que a maioria dos neonatos eram prematuros e de extremo baixo ao nascer, além disso a taxa de mortalidade foi de 45,8%.

Em um estudo epidemiológico com 73 casos de candidemia em neonatos, lactantes, pré-escolar e escolar de 44 hospitais da Espanha no período de 2009 a 2010, foi observado que a espécie mais prevalente de *Candida* spp. em neonatos foi a *Candida albicans* responsável por 39/73 casos (53,4%) e *C. parapsilosis* por 23/73 (31,5%). Os antibióticos testados foram: fluconazol, voriconazol, micafungina, caspofungina e anfotericina B. Foi observado que os isolados de *Candida* dos neonatos foram sensíveis a maioria dos antibióticos testados, apenas 1,4% foram resistentes ao fluconazol. Foi relatado pelos autores que os fatores de risco associados foram uso de cateter e prematuridade e que esses fatores estavam associados a infecção por *Candida albicans* (GARCIA-RODRIGUEZ et al., 2013).

Tabela 2: Espécies mais prevalentes de *Candida* em neonatos, implicações de candidemia e perfil de resistência

Título	N° de amostras positivas para <i>Candida</i> spp./n° amostras totais	Espécie mais prevalente de <i>Candida</i>	Perfil de Resistência	Implicações	Referência
Background changing patterns of neonatal fungal sepsis in a developing country	59/59 (100%)	<i>Candida parapsilosis</i> – 32/59 (54,2%)	fluconazol voriconazol	Prematuridade; extremo baixo peso ao nascer Taxa de mortalidade – 45,8%	BALLOT et al. (2013)
Incidencia etaria y geográfica y patrón de sensibilidad a los antifúngicos de las especies de <i>Candida</i> causantes de candidemia en la población pediátrica española	73/200 (36,5%)	<i>Candida albicans</i> – 39/73	fluconazol	Prematuridade; uso de cateter	GARCÍA-RODRIGUEZ et al. (2013)
Emergence of Non-albicans <i>Candida</i> Species in Neonatal Candidemia	132/381 (34,6%)	<i>Candida parapsilosis</i> (25%)	fluconazol itraconazol	Prematuridade; baixo peso ao nascer; uso de cateteres; uso de antibióticos de amplo espectro	JUYAL et al. (2013)
Detection of neonatal unit clusters of <i>Candida parapsilosis</i> fungaemia by microsatellite genotyping: Results from laboratory-based sentinel surveillance, South Africa, 2009-2010	393/1671 (24%)	<i>Candida parapsilosis</i> 143/393 (36%)	fluconazol	Taxa de mortalidade – 10-14%	MAGOBO et al. (2017)
<i>Candida</i> Blood Stream Infection in Neonates: Experience from A Tertiary Care Teaching Hospital of Central India	114/3128(3,6%)	<i>Candida tropicalis</i> – 32/114 (39%)	fluconazol anfotericina B	Taxa de mortalidade – 14,9% Taxa de mortalidade por <i>Candida</i> não <i>albicans</i> – 26,4% Taxa de mortalidade por <i>Candida albicans</i> – 6,9%	BASU et al. (2017)

(continua)

Tabela 2: Espécies mais prevalentes de *Candida* em neonatos, implicações de candidemia e perfil de resistência

(continuação)

Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates	113/342 (33%)	<i>Candida albicans</i> 54/113 (47,8%)	fluconazol anfotericina B micafungina 61,5% de outras <i>Candida</i>	Muito baixo peso ao nascer; uso de cateter central; uso de antibióticos de amplo espectro; tempo na UTI	HSU et al. (2018)
Spectrum of candidal species isolated from neonates admitted in an Intensive Care Unit of teaching hospital of Kashmir, North India	80/246 (32,5%)	<i>Candida tropicalis</i> – 34/246 (13,8%)	fluconazol anfotericina B	Prematuridade; baixo peso ao nascer; uso prolongado de antibióticos intravenosos Dificuldade respiratória	NAZIR; MASOODI (2018)
To study the profile of <i>Candida</i> isolates and antifungal susceptibility pattern of neonatal sepsis in a tertiary care hospital of North India	32/322 (9,93%)	<i>Candida tropicalis</i> – 14/32 (43,75%)	fluconazol	Baixo peso ao nascer; uso prolongado de antibióticos intravenosos; uso de cateter central por longo período; prematuridade Taxa de mortalidade – 34,1%	LAMBA et al. (2019)
Spectrum and Antifungal Resistance of Candidemia in Neonates With Early- and Late-Onset Sepsis in Pakistan	669/669 (100%)	<i>Candida tropicalis</i> (39%)	fluconazol	Síndrome respiratória/pneumonia	RATTANI et al. (2021)
Epidemiology of Culture-confirmed Candidemia Among Hospitalized Children in South Africa, 2012–2017	1478/2996 (49%)	<i>Candida parapsilosis</i> – 651/1457(44,68%)	fluconazol	Uso de cateter central; nutrição parenteral total; uso prévio de antimicrobianos sistêmicos	SHUPING et al. (2021)

Tabela 2: Espécies mais prevalentes de *Candida* em neonatos, implicações de candidemia e perfil de resistência

(continuação)

Clinical and Microbiological Characteristics of Neonates with Candidemia and Impacts of Therapeutic Strategies on the Outcomes	139/139 (100%)	<i>Candida albicans</i> (41% - 57/139)	fluconazol	Taxa de mortalidade – 24,2% Taxa de mortalidade hospitalar – 42,7%	CHEN et al. (2022)
Neonatal invasive candidiasis in low- and middle-income countries: Data from the NeoOBS study	127/3249 (3,9%)	<i>Candida albicans</i> – 35%	fluconazol anfotericina B	Taxa de mortalidade candidemia – 22%	COOK et al. (2023)

Fonte: Autora

Juyal et al. (2013) realizaram um estudo prospectivo no Departamento de Microbiologia de um hospital na Índia. Foram avaliadas 548 amostras de sangue de neonatos, dessas 381 hemoculturas foram positivas das quais 132 neonatos foram infectados por *Candida* spp. *Candida* não *albicans* foram responsáveis pela maioria das hemoculturas positivas, entre elas a mais prevalente foi *Candida parapsilosis* com 25% (33/132) em seguida *C. tropicalis* (21,97%). *C. albicans* aparece como a terceira espécie mais frequente com 19,7% dos isolados. Apesar da maioria dos isolados ter apresentado sensibilidade para fluconazol (65,91%), itraconazol (73,49%) e anfotericina B (96,21%), alguns isolados de *Candida glabrata* e *Candida krusei* mostraram-se resistentes aos azóis. Os fatores de risco mais observados pelos autores foram prematuridade e baixo peso ao nascer seguido de uso de cateteres e uso de antibióticos de amplo espectro. Além disso, a taxa de mortalidade foi de 34,85%.

Magobo et al. (2017) realizaram um estudo com 2172 casos de candidemia as amostras foram coletadas de 11 laboratórios hospitalares do setor público e 85 hospitais do setor privado hospitais da África do Sul. Dessas coletas foram obtidos 1671 isolados viáveis dos quais 393 eram casos de candidemia em neonatos. A espécie mais prevalente foi *Candida parapsilosis*, correspondendo a 143/393 (36%). Além disso, observaram também que 54% dos isolados de *C. parapsilosis* mostraram-se resistentes ao fluconazol e 14% ao voriconazol. A taxa de mortalidade de candidemia em pacientes pediátricos foi de 10-14%.

Basu et al. (2017), realizaram uma revisão de registros médicos de 3128 neonatos em um hospital da Índia de 2010 a 2015, dos quais 114 foram diagnosticados com candidemia. Observaram que dos 82 isolados que foram identificados a espécie, 32 (39%) eram de *Candida tropicalis*, *C. albicans* 29 (35,4%), *C. parapsilosis* 10 (12,2%), *C. glabrata* 5 (6,1%), *C. krusei* 4 (4,8%) *C. guilhermondii* 2 (2,4%). Os antibióticos testados foram: voriconazol, fluconazol, itraconazol, caspofungina e anfotericina B. Todas as espécies de *candidas* isoladas foram sensíveis a voriconazol e caspofungina. As espécies mais resistentes foram *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*. Segundo os autores, a taxa de mortalidade de candidemia em neonatos foi cerca de 14,9%, sendo maior em neonatos infectados por outras espécies de *Candida* 26,4% em comparação com a taxa dos infectados por *Candida albicans* 6,9%.

Hsu et al. (2018) realizaram um estudo de coorte com neonatos e crianças em um hospital na China para avaliar candidíase invasiva. Foram 342 casos de candidíase invasiva dos quais 113 (33%) foram em neonatos. *Candida albicans* foi responsável por 54/113 (47,8%), *Candida parapsilosis* por 32/113 (28,3%), *Candida glabrata* 10/113 (8,8%) e *Candida tropicalis* 2/113 (1,8%). Tanto *C. albicans* quanto *C. parapsilosis* foram sensíveis a fluconazol, anfotericina B, micafungina e caspofungina, mas 61,5% dos isolados de outras *Candida* spp. apresentaram-se dose dependentes ou resistentes a esses antifúngicos. Os autores relataram que a maioria dos recém-nascidos acometidos por candidemia eram de muito baixo peso e os principais fatores de risco associados foram uso de cateter central, uso de antibióticos de amplo espectro, tempo na UTI.

No entanto, Nazir; Masoodi (2018) constataram em seu estudo observacional prospectivo que outras espécies de *Candida* foram mais prevalentes que *Candida albicans*. Os autores avaliaram 424 amostras de neonatos com septicemia, das quais 246 foram hemocultura positiva e dessas, 80 eram positivas para *Candida* spp. *Candida tropicalis* foi a espécie mais prevalente, responsável por 42,5% (34/80) seguido de *Candida krusei* (12/80) e *Candida parapsilosis* (8/80). *Candida albicans* teve uma prevalência de 17,5% (14/80). Do total de outras espécies de *Candida*, 49% dos isolados apresentaram resistência ao fluconazol. No entanto todos foram sensíveis à micafungina, voriconazol e caspofungina. Os autores observaram que os principais fatores de risco associados foram prematuridade, baixo peso ao nascer, uso prolongado de antibióticos por via intravenosa. Além disso, a manifestação clínica mais comum foi dificuldade respiratória.

Do mesmo modo, Lamba et al. (2019) observaram em seu estudo prospectivo que a espécie mais prevalente de *Candida* foi *Candida tropicalis*, responsável por 14 dos 32 casos de candidemia em neonatos, a segunda mais prevalente foi *Candida albicans* 7/32, em seguida *C. glabrata* 6/32, *C. parapsilosis* 4/32 e *C. krusei* 1/32. Em relação a susceptibilidade aos antifúngicos utilizados na clínica (micafungina, voriconazol, caspofungina, fluconazol, anfotericina B, flucitosina), todos os isolados de *candida* foram sensíveis ao micafungina, voriconazol. No geral os antibióticos fluconazol e flucitosina foram os que as espécies isoladas apresentaram maior resistência. Segundo os autores, os principais fatores de risco foram o baixo peso ao nascer, uso prolongado de antibióticos intravenosos, uso de cateter central

por longo período e prematuridade, a taxa de mortalidade de candidemia em neonatos foi de 34,1% com 48 horas de diagnóstico.

Rattani et al. (2021) realizaram um estudo transversal de dados laboratoriais de um Hospital Universitário no Paquistão de 2014 a 2019, foram analisados um total de 669 neonatos com hemocultura positiva para *Candida* spp. Desses, 580/669 (86,75%) foram infectados por outras espécies de *Candida* sendo *Candida tropicalis* a mais comum com 280/669 (39%) dos casos, *Candida parapsilosis* 108/669 (15%) e *Candida albicans* foi responsável por 89/669 (13,3%). Os antifúngicos testados foram fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, anidulafungina, caspofungina, micafungina e anfotericina B. *Candida glabrata* e *C. tropicalis* se mostraram resistentes ao fluconazol em 25% dos isolados e 0,7% dos isolados respectivamente, enquanto *C. parapsilosis* foi sensível. A maioria dos neonatos admitidos apresentaram síndrome respiratória/pneumonia.

Shuping et al. (2021) realizaram um estudo multicêntrico em laboratórios de hospitais na África do Sul num intervalo de tempo de 5 anos (2012-2017) em que foram analisados 2996 casos de candidemia pediátrica, destes, 1478 (49%) eram casos de candidemia em neonatos, dos quais 1457 tiveram infecções por uma única espécie de *Candida*. Dos isolados de *Candida* em recém-nascidos, *Candida parapsilosis* foi a mais frequente correspondendo a 651/1457 (44,68%) dos casos, seguida de *Candida albicans* 531/1457 (36,44%), *Candida krusei* 95/1457 (6,5%). *Candida auris* foi responsável por 7/1457 (0,48%) dos casos em neonatos. Foram testados os antifúngicos: fluconazol, voriconazol, anidulafungina, micafungina e anfotericina B, os autores observaram que no geral 55% dos isolados de *C. parapsilosis* apresentaram resistência ao fluconazol e que 60% desses isolados resistentes eram de neonatos. Um pequeno percentual (16%) de outras espécies de *Candida* (*tropicalis*, *albicans*, *krusei*) se mostraram resistente ao fluconazol. Os autores relataram que os principais fatores de risco associados foram uso de cateter central, nutrição parenteral total e uso prévio de antimicrobianos sistêmicos.

Chen et al. (2022) analisaram recém-nascidos de uma UTI neonatal de Taiwan durante o período de janeiro de 2003 a dezembro de 2020. Dos 139 episódios de candidemia avaliados, 57 (41%) foram causados por *Candida albicans*, 44 (31,7%) por *Candida parapsilosis*, 5 (3,6%) *Candida tropicalis* e 22 (15,8%) por outras espécies

de *Candida*. Além disso, foi analisado a susceptibilidade desses isolados aos antifúngicos: fluconazol, voriconazol, anfotericina B, micafungina, caspofungina e anidulafungina. 81,3 % das espécies avaliadas foram suscetíveis ao fluconazol, sendo que 100% de *C. glabrata* e 40% de *C. tropicalis* se mostraram intermediários ou resistentes, já para anfotericina B todos os isolados foram sensíveis. Os autores enfatizam que houve uma tendência crescente de candidemia por outras espécies de *Candida* no período analisado bem como uma taxa significativamente maior de resistência entre as espécies não *albicans*. Além disso, a taxa de mortalidade associada a candidemia foi de 24,2% e a taxa de mortalidade hospitalar em neonatos com candidemia foi de 42,7%.

Do mesmo modo, Cook et al. (2023) observaram uma maior prevalência de *Candida albicans*, correspondendo a 45/127 (35%) dos casos de candidemia, seguida de *Candida parapsilosis* 38/127 (30%) e *Candida auris* 18/127 (14%). Os autores realizaram um estudo de coorte global, prospectivo, longitudinal e observacional com 3249 neonatos de 19 hospitais em 11 países, dos quais 127 foram diagnosticados com candidemia. Os antifúngicos testados foram: fluconazol, anfotericina B e micafungina, foi reportada resistência de *Candida parapsilosis* a fluconazol (59%) e de *Candida auris* a fluconazol e anfotericina B em 88% e 85% dos isolados respectivamente. Segundo os autores, a taxa de mortalidade entre os neonatos com candidemia após 28 dias foi de 22%.

Garcia-rodriguez et al. (2013), Hsu et al. (2018), Chen et al. (2022) e Cook et al. (2023) relataram em seus estudos uma prevalência maior de *Candida albicans*, já Ballot et al. (2013), Juyal et al. (2013), Magobo et al. (2017), Basu et al. (2017), Nazir; Masoodi (2018), Lamba et al. (2019), Rattani et al. (2021) e Shuping et al. (2021) relataram uma maior prevalência de outras espécies de *Candida*. Para Ballot et al. (2013), Juyal et al. (2013), Magobo et al. (2017) e Shuping et al. (2021) a espécie mais prevalente foi *Candida parapsilosis*, já para Basu et al. (2017), Nazir; Masoodi (2018), Lamba et al. (2019) e Rattani et al. (2021) a espécie mais prevalente foi *Candida tropicalis*.

Em relação a susceptibilidade a antifúngicos, foram relatadas resistência das espécies de *Candida* ao fluconazol nos estudos de Ballot et al. (2013), Garcia-Rodriguez et al. (2013), Juyal et al. (2013), Magobo et al. (2017), Basu et al. (2017), Hsu et al. (2018), Nazir; Masoodi (2018), Lamba et al. (2019), Rattani et al. (2021),

Shuping et al. (2021), Chen et al. (2022) e Cook et al. (2023). Para Basu et al. (2017), Nazir; Masoodi (2018), Shuping et al. (2021) e Cook et al. (2023) alguns isolados apresentaram resistência também a anfotericina B. No estudo de Hsu et al. (2018) algumas espécies de *Candida* apresentaram resistência a fluconazol, anfotericina B e micafungina

Ballot et al. (2013), Magobo et al. (2017), Basu et al. (2017), Lamba et al. (2019), Chen et al. (2022) e Cook et al. (2023) relataram taxas de mortalidade em seus estudos, sendo as maiores taxas de mortalidade relatadas nos estudos de Ballot et al. (2013), Lamba et al. (2019) e Chen et al. (2022). Ballot et al. (2013), Juyal et al. (2013) e Nazir; Masoodi (2018) relataram em seus estudos prematuridade, baixo peso, muito baixo peso ou extremo baixo peso ao nascer como principais fatores de risco associados a candidemia neonatal.

A prematuridade foi relatada como um dos principais fatores de risco nos estudos de Ballot et al. (2013), Garcia-rodriguez et al. (2013), Juyal et al. (2013), Nazir; Masoodi (2018) e Lamba et al. (2019), já o uso de antibióticos de amplo espectro por tempo prolongado foi retratado nos estudos de Juyal et al. (2013), Hsu et al. (2018), Nazir; Masoodi (2018), Lamba et al. (2019) e Shuping et al. (2021). O uso de cateter central foi abordado como fator de risco nos estudos de Garcia-rodriguez et al. (2013), Juyal et al. (2013), Hsu et al. (2018), Lamba et al. (2019) e Shuping et al. (2021).

Nazir; Masoodi (2018) corroborando com Rattani et al. (2021) relatou que houve desenvolvimento de síndrome respiratória/dificuldade respiratória ou pneumonia nos neonatos com candidemia. O tempo prolongado na UTI foi relatado como fator de risco apenas no estudo de Hsu et al. (2018), a nutrição parenteral total foi observada como fator de risco associada apenas no estudo de Shuping et al. (2021).

Na tabela 3 estão relacionados os artigos escolhidos sobre candidíase sistêmica em neonatos no Brasil, seguindo os critérios de inclusão e exclusão foram encontrados apenas 4 artigos.

Tabela 3: Espécies mais prevalentes de *Candida* em neonatos no Brasil e fatores de risco associados

Título	N° de amostras positivas <i>Candida</i> spp./n° amostras totais	Espécie mais prevalente	Implicações	Referência
Oral colonization: A possible source for candidemia in low-weight neonates	10/19 (52,63%)	<i>Candida albicans</i> – 6/12 (50%)	66,6% dos pacientes com candidíase oral e sistêmica evoluíram para óbito	BATISTA et al. (2014)
Candidemia em unidade materno infantil de referência: aspectos clínico-epidemiológicos e fatores de risco em prematuros com peso inferior a 1.500 g	22/231 (9,52%)	<i>Candida parapsilosis</i> – 12/22 (54%)	Uso de cateter; ventilação mecânica; nutrição parenteral prolongada	CHERMONT et al. (2015)
Candidemia by <i>Candida parapsilosis</i> in a neonatal intensive care unit: human and environmental reservoirs, virulence factors, and antifungal susceptibility	13/194 (6,7%)	<i>Candida parapsilosis</i> – 6/13 (46,1%)	Prematuridade; muito baixo peso ao nascer	MENEZES et al. (2020)
Candidemia in Brazilian neonatal intensive care units: risk factors, epidemiology, and antifungal resistance	44/401 (10,97%)	<i>Candida parapsilosis</i> – 38,6%	Prematuridade; nutrição parenteral; uso prévio de antibióticos de amplo espectro	SILVA et al. (2023)

Fonte: Autora

Num estudo com 125 neonatos da UTI neonatal de um hospital público de São Paulo realizado por Batista et al. (2014) 19 dos 125 recém-nascidos apresentaram colonização oral por leveduras. Desses, 12 apresentaram infecção fúngica sistêmica, dos quais 6/12 (50%) desenvolveram candidemia por *C.albicans* e 4/12(33,5%) por *C. parapsilosis*. Entre os pacientes que apresentaram candidíase oral e sistêmica com a mesma espécie 66,6% evoluíram para óbito, indicando segundo os autores a importância da vigilância da microbiota oral.

Chermont et al. (2015) realizaram um estudo retrospectivo, descritivo e observacional com 231 neonatos internados em uma UTI neonatal do Pará de 2008 a 2012, dos quais 22 apresentaram hemocultura positiva para *Candida* spp. Dos 22 neonatos, 12/22 (54%) foram infectados por *Candida parapsilosis*, 4/22 (18%) por *Candida albicans* e *Candida famata*, as espécies menos frequentes foram *Candida tropicalis* e *Candida guilliermondii*, ambas sendo responsáveis por 1/22 (4,54%) dos casos. Os autores enfatizaram que os fatores de risco mais relacionados com a infecção foram uso de cateter, ventilação mecânica e nutrição parenteral por tempo prolongado.

No estudo de Menezes et al. (2020) realizado em um hospital de alta complexidade localizado em Minas Geraí foi avaliada a presença de *Candida parapsilosis* como causadora de candidemia em neonatos. Dos 13 recém-nascidos admitidos na UTI neonatal com candidemia, 6 (46,1%) apresentaram candidemia por *Candida parapsilosis*. Os neonatos com candidemia eram prematuros e nasceram com muito baixo peso < 1500 g.

Do mesmo modo, no estudo de Silva et al. (2023) *Candida parapsilosis* se mostrou mais frequente. Os autores avaliaram amostras de sangue de neonatos com suspeita de candidemia no período de 2010 a 2014 das UTIs neonatais de 3 hospitais pernambucanos. Dos 401 recém-nascidos com septicemia, em 44 foram isolados *Candida* spp., das quais *Candida parapsilosis* foi a mais comum (38,6%) em seguida *C. albicans* (31,8%), *C. glabrata* (4,5%) e *C. tropicalis* (2,3%), além disso todos os isolados de *Candida* foram sensíveis a anfotericina B mas 42,8% dos isolados de *C. albicans* apresentaram resistência a Fluconazol e 21,4% dos isolados de *C. parapsilosis* foram dose dependentes. Os autores enfatizaram que a maioria dos

neonatos afetados eram prematuros (93,17%), 97,7% fizeram uso prévio de nutrição parenteral e todos foram expostos a antibióticos de amplo espectro.

Nos estudos brasileiros, Chermont et al. (2015), Menezes et al. (2020) e Silva et al. (2023) observaram uma maior prevalência de *Candida parapsilosis*, enquanto Batista et al. (2014) observaram maior prevalência de *Candida albicans*.

Em relação às implicações da candidemia em recém-nascidos, Batista et al. (2014) relataram óbitos em 66,6% dos neonatos com candidíase oral e sistêmica pela mesma espécie. Menezes et al. (2020) corroborando com Silva et al. (2023) relataram em seu estudo a prematuridade como um dos fatores de risco associados, a nutrição parenteral prolongada foi relatada como fator de risco nos estudos de Chermont et al. (2015) e Silva et al. (2023).

A ventilação mecânica e o uso de cateter foram relatados como principais fatores de risco apenas no estudo de Chermont et al. (2015), assim como o uso prévio de antibióticos de amplo espectro foi relatado como principal fator de risco apenas no estudo de Silva et al. (2023). Apenas Menezes et al. (2020) relataram muito baixo peso ao nascer como principal fator de risco nos neonatos com candidemia.

6. CONCLUSÃO

A incidência de candidemia em neonatos não foi tão elevada num comparativo geral.

A espécie mais prevalente na candidíase sistêmica em neonatos foi *Candida albicans*. No entanto, outras espécies de *Candida* tem aumentado sua prevalência nesse grupo, em especial *Candida parapsilosis*.

A maioria dos neonatos diagnosticados com candidemia apresentaram muito baixo peso ou extremo baixo peso ao nascer.

As taxas de mortalidade apresentadas em alguns estudos foram elevadas, assim fica um alerta ao se considerar a quantidade de neonatos com candidemia.

No geral, as espécies de *Candida* mais prevalentes apresentaram baixa resistência ou os isolados mais resistentes não foram de espécies mais prevalentes.

O antifúngico ao qual foi relatado maior resistência foi o fluconazol e outras espécies de *Candida* apresentaram maior resistência a este antifúngico.

7. REFERÊNCIAS

- AHANGARKANI, F.; SHOKOHI, T.; REZAI, M. S.; ILKIT, M.; NESHELI, H. M.; KARAMI, H.; TAMADDONI, A.; ALIZADEH-NAVAEI, R.; KHODAVAISY, S.; MEIS, J. F.; BADALI, H. Epidemiological features of nosocomial candidaemia in neonates, infants and children: A multicentre study in Iran. **Mycoses Diagnosis, Therapy And Prophylaxis of Fungal Diseases**, v. 63, n. 4, p. 382-394, 2020.
- AL-OEBADY, M. A. H. Isolation and identification of *Candida* species from vaginal, urine and oral swabs by chromagar *Candida*. **International Journal of Advanced Research**, v. 3, n. 1, p. 948-956, 2015.
- ALAM, M. Z.; ALAM, Q.; JIMAN-FATANI, A.; KAMAL, M. A.; ABUZENADAH, A. M.; CHAUDHARY, A. G.; AKRAM, M.; HAQUE, A. *Candida* identification: a Journey from conventional to molecular methods in medical mycology. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 30, p. 1437-1451, 2014.
- ARENDRUP, M. C.; PATTERSON, T. F. Multidrug-resistant *Candida*: Epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. **Journal of Infectious Disease**, v. 15, n. 3, 2017.
- AURITI, C.; FALCONE, M.; RONCHETTI, M. P.; GOFFREDO, B. M.; CAIROLI, S.; CRISAFULLI, R.; PIERSIGILLI, F.; CORSETTI, T.; DOTTA, A.; PAI, M. P. High-Dose Micafungin for Preterm Neonates and Infants with Invasive and Central Nervous System Candidiasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 12, p. 7333-7339, 2016.
- BALLOT, D. E.; BOSMAN, N.; NANA, T.; RAMDIN, T.; COOPER, P. A. Background changing patterns of neonatal fungal sepsis in a developing country. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 59, n. 6, p. 460-464, 2013.
- BATISTA, G. C. M.; KREBS, V. L. J.; RUIZ, L. S.; AULER, M. E.; HAHN, R. C.; PAULA, C.R. Oral Colonization: A possible source for candidemia in low-weight neonates. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 24, n. 2, p. 81-86, 2014.
- BASU, S.; KUMAR, R.; TILAK, R.; KUMAR, A. *Candida* Blood Stream Infection in Neonates: Experience from A Tertiary Care Teaching Hospital of Central India. **Indians Pediatrics**, v. 54, n. 7, p. 556-559, 2017.
- BAYONA, J. V. M.; GARCÍA, C. S.; PALOP, N. T.; CARDONA, C. G. Evaluation of a novel chromogenic médium for *Candida* spp. Identification and comparison with CHROMagar *Candida* for the detection of *Candida auris* in surveillance samples. **Diagnostic Microbiology and Infectious disease**, v. 98, n. 4, 2020.
- BLANCHARD, A. C.; FORTIN, E.; ROCHER, I.; MOORE, D. L.; FRENETTE, C.; TREMBLAY, C.; QUACH, C. Central Line–Associated Bloodstream Infection in Neonatal Intensive Care Units. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 34, n. 11, p. 1167-1173, 2013.
- BOTERO-CALDERON, L.; BENJAMIN, D. K JR.; COHEN-WOLKOWIEZ, M. Advances in the Treatment of Invasive Neonatal Candidiasis. **Expert Opin Pharmacother**, v. 16, n. 7, p. 1035-1048, 2015.
- CAGGIANO, G.; LOVERO, G.; GIGLIO, O. D.; BARBUTI, G.; MONTAGNA, O.; LAFORGIA, N.; MONTAGNA, M. T. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. **BioMed Research Internacional**, v. 2017, 12p., 2017.
- CHANDRA, J.; MUKHERJEE, P. K. *Candida* Biofilms: development, architecture, and resistance. **Microbiology Spectrum**, v. 3, n. 4, 2015.
- CHARSIZADEH, A.; MIRHENDI, H.; NIKMANESH, B.; ESHAGHI, H.; MAKIMURA, K. Microbial epidemiology of candidaemia in neonatal and paediatric intensive care units at the Children's Medical Center, Tehran. **Mycoses Diagnosis, Therapy And Prophylaxis of Fungal Diseases**, v. 61, n. 1, p. 22-29, 2018.
- CHAUSSADE, H.; CAZALS, X.; DESOUBEAUX, G.; JOUVION, G.; BOUGNOUX, M. E.; LEFORT, A.; RIVOISY, C.; DESNOS-OLLIVIER, M.; CHRETIEN, F.; CHOUAKI, T.; GRUSON, B.; BERNAD, L.; LORTHOLARY, O.; LANTERNIER, F. Central Nervous System Candidiasis Beyond Neonates: Lessons from a Nationwide Study. **Medical Mycology**, v. 59, n. 3, p. 266-277, 2020.

CHEN, H.; ZHOU, X.; REN, B.; CHENG, L. The regulation of hyphae growth in *Candida albicans*. **Virulence**, v. 11, n. 1, p. 337-348, 2020.

CHEN, J.; JIANG, Y.; WEI, B.; DING, Y.; XU, S.; QIN, P.; FU, J. Epidemiology of and risk factors for neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, 2016.

CHEN, Y. N.; HSU, J. F.; CHU, S. M.; LAI, M. Y.; LIN, C.; HUANG, H. R.; YANG, P. H.; CHIANG, M. C. Clinical and Microbiological Characteristics of Neonates with Candidemia and Impacts of Therapeutic Strategies on the Outcomes. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 5, 2022.

CHERMONT, A. G.; RODRIGUES, R. A-A.; PRAXEDES, F. B.; MONMA, C.A.; PINHEIRO, R. E. T.; NASCIMENTO, L. C. C. Candidemia em unidade materno infantil de referência: aspectos clínico-epidemiológicos e fatores de risco em prematuros com peso inferior a 1500g. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 4, p. 35-38, 2015.

COOK, A.; FERRERAS-ANTOLIN, L.; ADHISIVAM, B.; BALLOT, D.; BERKLEY, J. A.; BERNASCHI, P.; CARVALHEIRO, C. G.; CHAIKITTISUK, N.; CHEN, Y.; CHIBABHAI, V.; CHITKARA, S.; CHIURCHIU, S.; CHORAF, E.; DIEN, T. M.; DRAMOWSKI, A.; MATOS, S. F.; FENG, J.; JAROVSKY, D.; KAUR, R.; KHAMJAKKAEW, W.; LAOYOOKHONG, P.; MACHANJA, E.; MUSSI-PINHATA, M. M.; NAMIRO, F.; NATRAJ, G.; NAZIAT, H.; NGOC, H. T. B.; ONDONGO-EZHET, C.; PREEDISRIPIAT, K.; RAHMAN, H.; RIDDELL, A.; ROILIDES, E.; RUSSELL, N.; SASTRY, A. S.; TASIMWA, H. B.; TONGZHEN, J.; WADULA, J.; WANG, Y.; WHITELAW, A.; WU, D.; YADAV, V.; YANG, G.; STOHR, W.; BIELICKI, J. A.; ELLIS, S.; WARRIS, A.; HEATH, P. T.; SHARLAND, M. Neonatal invasive candidiasis in low- and middle-income countries: Data from the NeoOBS study. **Medical Mycology**, v. 61, n. 3, 2023.

CORTEGIANI, A.; MISSEI, G.; FASCIANA, T.; GIAMMANCO, A.; GIARRATANO, A.; CHOWDHARY, A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. **Journal of Intensive Care**, v. 6, n. 69, 2018.

CRISEO, G.; SCORDINO, F.; ROMEO, O. Current methods for identifying clinically important cryptic *Candida* species. **Journal of Microbiological Methods**, v. 111, p. 50-56, 2015

DAHIYA, S.; CHHILLAR, A. K.; SHARMA, N.; CHOUDHARY, P.; PUNIA, A.; BALHARA, M.; KAUSHIK, K.; PARMAR, V. S. *Candida auris* and Nosocomial Infection. **Current Drug Targets**, v. 21, n. 4, p. 365-373, 2020.

FILIPPIDI, A.; GALANAKIS, E.; MARAKI, S.; GALANI, I.; DROGARI-APIRANTHITOU, M.; KALMANTI, M.; MANTADAKIS, E.; SAMONIS, G. The Effect of Maternal Flora on *Candida* Colonisation in the Neonate. **Mycoses Diagnosis, Therapy And Prophylaxis of Fungal Diseases**, v. 57, n. 1, p. 43-48, 2014.

FLORES-MALDONADO, O.; GONZÁLEZ, G. M.; ENRÍQUEZ-BAÑUELOS, J.; ANDRADE, A.; TREVIÑO-RANGEL, R.; BECERRIL-GARCÍA, M. A. *Candida albicans* causes brain regional invasion and necrosis, and activation of microglia during lethal neonatal neurocandidiasis. **Microbes and Infection**, 2023.

FU, J.; DING, Y.; JIANG, Y.; MO, S.; XU, S.; QIN, P. Persistent candidemia in very low birth weight neonates: risk factors and clinical significance. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, 2018.

FU, J.; DING, Y.; WEI, B.; WANG, L.; XU, S.; QIN, P.; WEI, L.; JIANG, L. Epidemiology of *Candida albicans* and *non-C. albicans* of neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, 2017.

FU, J.; WANG, X.; WEI, B.; JIANG, Y.; CHEN, J. Risk factors and clinical analysis of candidemia in very-low-birth-weight neonates. **American Journal of Infection Control**, v. 44, n. 11, p. 1321-1325, 2016.

GAMA, M. R. D.; SILVA, T. F. N.; CALIXTO, I. F. A. P. M.; PEIXOTO, F. B.; RIBEIRO, C. M. B. Candidíase pseudomembranosa oral em neonato: relato de caso. **Revista da ACBO**, v. 27, n. 1, p. 116-120, 2018.

GARCÍA-RODRIGUEZ, J.; CANTÓN, E.; PEMÁN, J.; ALVAREZ, M.; EZPELETA, G.; GÓMEZ-NIETO, A.; IGLESIAS, I.; MARTÍN-MAZUELOS, E.; OCARIZ, I. R.; EZUSTA, A.; ROYO-GARCÍA, G. Incidencia etaria y geográfica y patrón de sensibilidad a los antifúngicos de las especies de *Candida* causantes de candidemia en la población pediátrica española. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 31, n. 6, p. 363-368, 2013.

GONÇALVES, B.; FERREIRA, C.; ALVES, C. T.; HENRIQUES, M.; AZEREDO, J.; SILVA, S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 42, n. 6, p. 905-927, 2016.

GONZALEZ-LARA, M. F.; OSTROSKY-ZEICHNER, L. Invasive Candidiasis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 41, n. 1, p. 3-12, 2020.

GUINEA, J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 6, p. 5-10, 2014.

GULATI, M.; NOBILE, C. J. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. **Microbes and Infection**, v. 18, n. 5, p. 310-321, 2016.

HAMMOUD, M. S.; AL-TAIAR, A.; FOUAD, M.; RAINA, A.; KHAN, Z. Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. **Internacional Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p.e624-e628, 2013.

HANI, U.; SHIVAKUMAR, H. G.; VAGHELA, R.; OSMANI, R. A. M.; SHRIVASTAVA, A. Candidiasis: A Fungal Infection- Current Challenges and Progress in Prevention and Treatment. **Infectious Disorders – Drug Targets**, v. 15, n. 1, p. 42-52, 2015.

HO, H. L.; HAYNES, K. *Candida glabrata*: new tools and technologies—expanding the toolkit. **FEMS Yeast Research**, v. 15, n. 6, 2015.

HSU, J. F.; LAI, M. Y.; LEE, C. W.; CHU, S. M.; WU, I. H.; RUANG, H. R.; LEE, I. T.; CHIANG, M. C.; FU, R. H.; TSAI, M. H. Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, 2018.

HULIMANE, S.; MALUVADI-KRISHNAPPA, R.; MULKI, S.; RAI, H.; DAYAKAR, A.; KABBINAHALLI, M. Speciation of *Candida* using CHROMagar in cases with oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 10, n. 7, e657-e660, 2018.

INGRAM, E. C.; VEJA, M. V.; NORERO, X.; SÁEZ-LLORENS, X.; DEANTONIO, R.; BARRÍA, E. R. Risks Factors and Lethality associated with Neonatal Candidemia in a neonatal unit. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 90, n. 2, p. 186-193, 2019.

JUYAL, D.; SHARMA, M.; PAL, S.; RATHAUR, V. K.; SHARMA, N. Emergence of Non-*albicans* *Candida* Species in Neonatal Candidemia. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 5, n. 9, p. 541-545, 2013.

KONEMAN, E. W.; PROCOP, G. W.; CHURCH, D. L.; HALL, G. S.; JANDA, W. M.; SCHRECKENBERGER, P. C.; WOODS, G. L. **Koneman Texto e Atlas de Diagnóstico Microbiológico**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2018. 2426 p.

LAMBA, M.; SHARMA, D.; SHARMA, R.; VYAS, A.; MAMORIA, V. To study the profile of *Candida* isolates and antifungal susceptibility pattern of neonatal sepsis in a tertiary care hospital of North India. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 34, n. 16, p. 2655-2659, 2019.

LAZO, V.; HERNANDEZ, G.; MÉNDEZ, R. Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. **Horizonte Médico**, v. 18, n. 1, p. 75-85, 2018.

LEDERMANN, W. Historia sucinta de *Candida albicans*, blanca pero no tanto. **Revista Chilena de Infectología**, v. 34, n. 5, p. 429-430, 2017.

LEE, Y.; PUUMALA, E.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. **Chemical reviews**, v. 121, n. 6, p. 3390-3411, 2021.

LEIBOVITZ, E.; LIVSHIZ-RIVEN, I.; BORER, A.; TARABOULOS-KLEIN, T.; ZAMIR, O.; SHANY, E.; MELAMED, R.; RIMON, O. F.; BRADENSTEIN, R.; CHODICK, G.; GOLAN, A. A prospective study of the patterns and dynamics of colonization with *Candida* spp. in very low birth weight neonates. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 45, n. 11, p. 842-848, 2013.

LIU, M.; HUANG, S.; GUO, L.; LI, H.; WANG, F.; ZHANG, Q.; SONG, G. Clinical features and risk factors for blood stream infections of *Candida* in neonates. **Experimental and Therapeutic Medicina**, v. 10, n. 3, p. 1139-1144, 2015.

- LIU, S. H.; MITCHELL, H.; AL-RAWAHI, G. N. Epidemiology and associated risk factors for candidemia in a Canadian tertiary paediatric hospital: Na 11-year review. **Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada**, v. 8, n.1, p. 29-39, 2023.
- LOHSE, M. B.; GULATI, M.; JOHNSON, A. D.; NOBILE, C. J. Development and regulation, of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 1, p.19-31, 2018.
- LONA-REYES, J. C.; GÓMEZ-RUIZ, L. M.; CORDERO-ZAMORA, A.; CORTÉS-GONZÁLEZ, S. I.; QUILES-CORONA, M.; PÉREZ-RAMÍREZ, R.; PINTO-MACEDO, H. Incidence and factors associated with invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit in Mexico. **Anales de Pediatría**, v. 97, n. 2, p. 79-86, 2022.
- LOVERO, G.; GIGLIO, O. D.; MONTAGNA, O.; DIELLA, G.; DIVENUTO, F.; LOPUZZO, M.; RUTIGLIANO, S.; LAFORGIA, N.; CAGGIANO, G.; MONTAGNA, M. T. Epidemiology of candidemia in neonatal intensive care units: a persistent public health problem. **Annali di igiene: medicina preventiva e di comunita**, v. 28, n. 4, p. 282-287, 2016.
- MAGOBO, R. E.; NAICKER, S. D.; WADULA, J.; NCHABELENG, M.; COOVADIA, Y.; HOUSEN, A.; LOCKHART, S. R.; GOVENDER, N. P. Detection of neonatal unit clusters of *Candida parapsilosis* fungaemia by microsatellite genotyping: Results from laboratory-based sentinel surveillance, South Africa, 2009-2010. **Mycoses Diagnosis, Therapy And Prophylaxis of Fungal Diseases**, v. 60, n. 5, p. 320-327, 2017.
- MARTI, C. R.; SIERRA, J. J. J.; CATALÁN, I. P.; SARD, B. G.; ÁLVAREZ, A. C.; MEDALL, M. D. B. Manejo de afectación cutánea y sistémica por *Candida auris*. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 35, n. 1, p. 84-86, 2022.
- MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 119-128, 2013.
- MBA, I. E.; NWEZE, E. I. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. **European Journal of Clinical Microbiology Infectious Disease**, v. 39, n. 10, p. 1797-1819, 2020.
- MCCARTY, T. P.; PAPPAS, P. G.; WHITE, C. M. Candidemia and Invasive Candidiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 389-413, 2021.
- MELO, Ana Patrícia Vieira de. **Fatores de virulência de *Candida* spp. obtidas de hemoculturas de pacientes com candidemia atendidos em hospitais terciários do Nordeste do Brasil**. 2016. 150f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.
- MELO, I. S. F.; ASSIS, E. C.; AZEVEDO, M. B.; BARBOSA, T. S. S.; ALMEIDA, M. M. *Candida* sp, uma breve revisão bibliográfica. **RECISATEC – Revista Científica Saúde e Tecnologia**, v. 2, n. 5, 2022.
- MENEZES, R. P.; MELO, S. G. O.; BESSA, M. A. S.; SILVA, F. F.; ALVES, P. G. V.; ARAÚJO, L. B.; PENATTI, M. P. A.; ABDALLAH, V. O. S.; RÖDER, D. D. B.; PEDROSO, R. S. Candidemia by *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: human and environmental reservoirs, virulence factors, and antifungal susceptibility. **Brasília Journal of Microbiology**, v. 51, n. 3, p. 851-860, 2020.
- MILLSOP, J. W.; FAZEL, N. Oral Candidiasis. **Clinics in Dermatology**, v. 34, n. 4, p. 487-494, 2016.
- MOHAMED, A. A.; LU, X. L.; MOUNMIN, F. A. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 2019, n. 3585136, p. 1-6, 2019.
- NAZIR, A.; MASOODI, T. Spectrum of candidal species isolated from neonates admitted in an Intensive Care Unit of teaching hospital of Kashmir, North India. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 10, n. 3, p. 255-259, 2018.
- NEPPELENBROEK, K. H.; SEÓ, R. S.; URBAN, V. M.; SILVA, S.; DOVIGO, L. N.; JORGE, J. H.; CAMPANHA, N. H. Identification of *Candida* species in the clinical laboratory: a review of conventional, commercial, and molecular techniques. **Oral Diseases**, v. 20, n. 4, p. 329-344, 2014.
- PEREIRA, R.; FONTENELLE, R. O. S.; BRITO, E. H. S.; MORAIS, S. M. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. **Journal of Applied Microbiology**, v. 131, n. 1, p. 11-22, 2021.

- PIQUERAS, A. I.; RUBIO, T.; LOPEZ-MEDINA, E. M.; GIMENO, A.; MODESTO, V.; CANTÓN, E.; PEMÁN, J. Recent changes in candidemia trends in a tertiary hospital (2011–2018). **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 37, n. 3, p. 87-93, 2020.
- POLKE, M.; HUBE, B.; JACOBSEN, I. D. *Candida* Survival Strategies. **Advances in Applied Microbiology**, v. 91, p. 139-235, 2015.
- PRISTOV, K. E.; GHANNOUM, M. A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 7, p. 792-798, 2019.
- RATTANI, S.; FAROOQI, J.; HUSSAIN, A. S.; JABEEN, K. Spectrum and Antifungal Resistance of Candidemia in Neonates with Early-and Late-Onset Sepsis in Pakistan. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 40, n. 9, p. 814-820, 2021.
- ROCHA, W. R. V.; NUNES, L. E.; NEVES, M. L. R.; XIMENES, E. C. P. A.; ALBUQUERQUE, M. C. P. A. Gênero *Candida* – Fatores de Virulência, epidemiologia, candidíase e mecanismos de resistência. **Research Society and Development**, v. 10, n. 4, 2021.
- SANTANA, D. P.; RIBEIRO, E. L.; MENEZES, A. C. S.; NAVES, P. L. F. Novas abordagens sobre fatores de Virulência de *Candida albicans*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 12, n. 2, p. 229-233, 2013.
- SCHAEFER, C. C.; CARVALHO, M. A. M.; BARROS, N. B.; MARTINS, T. S.; SILVA, M. L. A. *Candida auris*: características clínicas de uma levedura nosocomial emergente resistente a medicamentos. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 37062-37077, 2022.
- SHUPING, L.; MPEMBE, R.; MHLANGA, M.; NAICKER, S. D.; MAPHANGA, T. G.; TSOTETSI, E.; WADULA, J.; VELAPHI, S.; NAKWA, F.; CHIBABHAI, V.; MAHABEER, P.; MONCHO, M.; PRENTICE, E.; BAMFORD, C.; REDDY, K.; MALULEKA, C.; MAWELA, D.; MODISE, M.; GOVENDER, N. P.; & for GERMS-AS. Epidemiology of Culture-confirmed Candidemia Among Hospitalized Children in South Africa, 2012–2017. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 40, n. 8, p. 730-737, 2021.
- SILVA, C. D. G.; SANCHES, C. G. S.; BAUKEN, F. C. *Candida parapsilosis*: resistência aos antifúngicos. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 17, e022009, 2022.
- SILVA, C. M.; CARVALHO, A. M. R.; MACÊDO, D. P. C.; JUCÁ, M. B.; AMORIM, R. J. M.; NEVES, R. P. Candidemia in Brazilian neonatal intensive care units: risk factors, epidemiology, and antifungal resistance. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 54, n. 2, p. 817-825, 2023.
- SILVA, N. C.; NERY, J. M.; DIAS, A. L. T. Aspartic proteinases of *Candida* spp.: role in pathogenicity and antifungal resistance. **Mycoses Diagnosis, Therapy And Prophylaxis of Fungal Diseases**, v. 57, n. 1, p. 1-11, 2014.
- SPIVAK, E. S.; HANSON, K. E. *Candida auris*: na emerging fungal pathogen. **Jornal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 2, 2018.
- VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 3, p. 235-239, 2017.
- WADILE, R. G.; BHATE, V. M. Study of clinical spectrum and risk factors of neonatal candidemia. **Indian Journal of Pathology & Microbiology**, v. 58, n. 4, p. 472-474, 2015.
- WALL, G.; MONTELONGO-JAUREGUI, D.; BONIFACIO, B. V.; LOPEZ-RIBOT, J. L.; UPPULURI, P. *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. **Current Opinion in Microbiology**, v. 52, p. 1-6, 2019.
- WARRIS, A.; PANA, Z. D.; OLETTA, A.; LUNDIN, R.; CASTAGNOLA, E.; LEHRNBECHER, T.; GROLL, A. H.; ROILIDES, E. Etiology and Outcome of Candidemia in Neonates and Children in Europe. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 2, p. 114-120, 2020.
- YU, Y.; DU, L.; YUAN, T.; ZHENG, J.; CHEN, A.; CHEN, L.; SHI, L. Risk Factors and Clinical Analysis for Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Unit Patients. **American Journal of Perinatology**, v. 30, n. 7, p. 589-594, 2013.

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. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 1, p. 106-109, 2014.