



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

PATRÍCIA SANTANA RIBEIRO

**PROFILAXIA COM FLUCONAZOL EM PRÉ-TERMOS EXTREMOS
COLONIZADOS POR *CANDIDA* E SUA ASSOCIAÇÃO COM CANDIDEMIA
INVASIVA**

Presidente Prudente - SP
2020

PATRÍCIA SANTANA RIBEIRO

**PROFILAXIA COM FLUCONAZOL EM PRÉ-TERMOS EXTREMOS
COLONIZADOS POR *CANDIDA* E SUA ASSOCIAÇÃO COM CANDIDEMIA
INVASIVA**

Dissertação apresentado à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre – Mestrado em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Daniela Vanessa Moris

615.821
R484p Ribeiro, Patrícia Santana
 Profilaxia com fluconazol em pré-termos extremos colonizados por *candida* e sua associação com candidemia invasiva / Patrícia Santana Ribeiro; orientação: Daniela Vanessa Moris. – Presidente Prudente, 2020.
 51 f.: il.

 Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente, SP, 2020.
 Bibliografia.

 1. Colonização. 2. Candidemia. 3. Prematuridade. 4. Profilaxia. 5. Infecção. 6. Letalidade. I. Moris, Daniela Vanessa. II. Título.

PATRÍCIA SANTANA RIBEIRO

**PROFILAXIA COM FLUCONAZOL EM PRÉ-TERMOS EXTREMOS
COLONIZADOS POR *CANDIDA* E SUA ASSOCIAÇÃO COM CANDIDEMIA
INVASIVA**

Dissertação apresentada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Presidente Prudente, 13 de março 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Daniela Vanessa Moris
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. Rinaldo Poncio Mendes
Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp
Botucatu - SP

Prof. Dr. Luiz Euribel Prestes Carneiro
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente – SP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo seu apoio incondicional nos estudos e por acreditarem que eu seria muito feliz na Medicina, sendo Pediatra como sempre sonhei, e ajudar as pessoas com muita empatia e amor.

AGRADECIMENTOS

Dizer obrigada, às vezes, não é suficiente para agradecer às tão amáveis e gentis pessoas que, nos momentos mais difíceis das nossas vidas, nos estendem a mão amiga e nos oferecem amparo e acolhimento.

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, meu guia presente em todos os momentos da minha vida, essencial para me dar forças e vontade para crescer sempre.

Ao meu pai Sidnei José Ribeiro e à minha mãe Helena Sullivan Santana Ribeiro, por me incentivar sempre e me ensinar a crescer cada dia, lutando sempre pelo meus sonhos e propósitos.

Ao meu marido Guilherme Martins, pela paciência de estar por perto nesta etapa tão delicada, mas de muito crescimento, sempre presente e me apoiando nos meus projetos.

À minha irmã Renata Santana Ribeiro, pelo carinho, incentivo e presença constante.

À minha professora Daniela Vanessa Moris por me aceitar como orientada, compartilhando tantos ensinamentos e pela parceria neste trabalho, na busca do conhecimento.

Ao professor Luís Eribel Prestes Carneiro, por me apoiar no início do Mestrado e me guiar diante de mudanças e desafios, sempre muito presente.

Agradeço a todos os Professores que buscam o crescimento e reconhecimento do elevado nível de ensino da Universidade do Oeste Paulista.

Agradeço o presente que ganhei nas finalizações do Mestrado: o sonho de me tornar mãe! Deus agora me dá mais um desafio, pelo qual, assim como tudo nesta vida, vou lutar com fé, amor e perseverança para ser melhor sempre! FILHO, você também faz parte de toda esta alegria. Obrigada!

RESUMO

Profilaxia com fluconazol em pré-termos extremos colonizados por *Candida* e sua associação com candidemia invasiva

Introdução: A incidência de candidemia nas unidades neonatais vem aumentando nas últimas décadas, com elevada morbidade e mortalidade, tornando necessários novos diagnósticos e tratamentos. Na tentativa de reduzir casos de candidemia invasiva, a profilaxia com fluconazol em recém-nascidos prematuros vem sendo muito discutida nos dias atuais. **Casuística e Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo, pela análise de prontuário eletrônico, no período de janeiro de 2014 a maio de 2019, em 46 prematuros extremos com peso ao nascer inferior ou igual a 1000 g de um Hospital do interior de São Paulo). Foram analisadas culturas de vigilância para *Candida*, o uso de fluconazol profilático (conforme Protocolo da unidade) e sua associação com mortalidade, morbidade, incidência de candidemia invasiva, aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **Resultados:** A análise bivariada dos fatores de risco - cefalosporinas de terceira geração, antibióticos de terceira geração e o uso de bloqueador de histamina - foram associados ao desenvolvimento de candidemia. Dos pacientes que receberam fluconazol profilático, três evoluíram com candidemia confirmada e sete evoluíram para candidemia presumida. Não houve candidemia em neonatos não colonizados. O uso profilático de fluconazol não diminuiu mortalidade nos neonatos. A prevalência de candidemia no período foi de 6,5%. **Conclusão:** A administração profilática de fluconazol para recém-nascidos não evidenciou redução da mortalidade, aumentou o uso de anfotericina B lipossomal por candidemia presumida e não reduziu incidência de candidemia invasiva na população estudada. Bloqueadores de histamina, corticóide pós-natal e antibióticos de amplo espectro foram fortemente associados à candidíase invasiva.

Palavras-chave: Colonização; Candidemia. Prematuridade. Profilaxia. Infecção. Letalidade.

ABSTRACT

Fluconazole prophylaxis in preterm colonized by *Candida* and its association with invasive candidemia

Introduction: The incidence of candidemia in neonatal units has been increasing in the last decades with high morbidity and mortality, making new diagnoses and treatments necessary. In an attempt to reduce cases of invasive candidemia, prophylaxis with fluconazole in premature newborns has been strongly discussed nowadays. **Methods:** A retrospective study was performed with analysis of electronic medical records from January 2014 to May 2019 in 46 extremely premature infants with birth weight less than or equal to 1000g at a Hospital in the interior of São Paulo. Surveillance cultures for *Candida*; use of prophylactic fluconazole (according to the unit's protocol) and its association with mortality, morbidity, incidence of invasive candidemia, epidemiological, clinical and therapeutic aspects were analyzed. **Results:** Bivariate analysis of risk factors - third generation cephalosporins, third generation antibiotics and the use of histamine blockers were associated with the development of candidemia. Of the total that received prophylactic fluconazole, three newborns evolved with confirmed candidemia and seven evolved to presumed candidemia. There was no candidemia in non-colonized neonates. The prophylactic use of fluconazole did not decrease mortality in neonates. The prevalence of candidemia in the period was 6.5%. **Conclusion:** The prophylactic administration of fluconazole to newborns did not show a reduction in mortality, increased the use of liposomal Amphotericin B due to presumed candidemia and did not reduce the incidence of invasive candidemia in the studied population. Histamine blockers, postnatal corticosteroids and broad-spectrum antibiotics have been strongly associated with invasive candidiasis.

Keywords: Candidemia. Prematurity. Prophylaxis. Infection. Lethality.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Fluxograma Metodologia | 36 |
|---|----|

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Distribuição de 46 recém-nascidos extremo baixo peso em função da profilaxia com fluconazol e as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes | 37 |
| Tabela 2 - Distribuição dos fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia presumida em 46 recém-nascidos de extremo baixo peso. Resultados da análise bivariada | 39 |
| Tabela 3 - Distribuição de 46 recém-nascidos de extremo baixo peso em função do desfecho óbito e das características clínicas epidemiológicas | 41 |
| Tabela 4 - Análises de regressão logística multivariada para associação entre fatores de risco para óbito, candidemia e profilaxia com fluconazol em 46 recém-nascidos de extremo baixo peso | 43 |
| Tabela 5 - Comparação entre uso da profilaxia com fluconazol, óbito e desenvolvimento de candidemia em função da temperatura corporal (°C), idade gestacional (dias) e peso ao nascimento (g) de 46 recém-nascidos extremo baixo peso | 44 |
| Tabela 6 - Distribuição de 46 recém-nascidos extremo baixo peso em função da profilaxia com fluconazol e alterações das enzimas hepáticas: AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e BTF (bilirrubina total e frações) | 45 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|-------|--|
| CI | – Candidemia invasiva |
| IFIS | – Infecções fúngicas invasivas |
| IG | – Idade gestacional |
| IRAS | – Infecções relacionadas com a Assistência à Saúde |
| H2 | – Histamina |
| HPIV | – Hemorragia peri ventricular |
| NPT | – Nutrição parenteral total |
| RNBP | – Recém-nascido baixo peso |
| RNEBP | – Recém-Nascido extremo baixo peso |
| RNMBP | – Recém-Nascido muito baixo peso |
| UTIN | – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal |
| VM | – Ventilação mecânica |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 ARTIGO | 12 |
| ANEXOS | 46 |
| ANEXO A - PROTOCOLO CANDIDEMIA DO HOSPITAL REGIONAL DE PRESIDENTE PRUDENTE..... | 46 |
| ANEXO B - NORMAS "THE PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL" – A2..... | 49 |
| ANEXO C - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA DA UNOESTE | 58 |

1 ARTIGO

Profilaxia com fluconazol em pré-termos extremos colonizados por *Candida* e sua associação com Candidemia invasiva

Patricia Santana Ribeiro^a, Alexandre Martins Portelinha Filho^b, Giovana Pelizzari^c,
Daniela Vanessa Moris^d

^a Médica pela Faculdade de Medicina de Presidente Prudente - Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil.
Pediatria – Universidade Estadual de Londrina, Londrina- PR
Neonatologista – Universidade Federal do Paraná, Curitiba - PR.
Titulada pela Sociedade Brasileira de Pediatria – Pediatria e Neonatologista
Hospital Regional de Presidente Prudente – Presidente Prudente, SP, Brasil.

^b Médico, Faculdade de Medicina de Presidente Prudente - Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil.
Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil.
Infectologia – UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil.

^c Médica, Faculdade de Medicina de Presidente Prudente - Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil.
Neonatologia – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo – SP, Brasil.
Titulada pela Sociedade Brasileira de Pediatria – Pediatria e Neonatologista
Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil.

^d Biomédica, Mestre e Doutora pelo programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais pela Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.
Faculdade de Medicina de Presidente Prudente - Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil.

Autor correspondente: Profa. Dra. Daniela Vanessa Moris
Faculdade Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE).
Rua José Bongiovani, 700 - Cidade Universitária, Presidente Prudente - SP, Brasil.
CEP: 19050-920 - Email: danimoris@unoeste.br

Fontes de suporte, incluindo suporte farmacêutico e da indústria, que exijam reconhecimento: não há.

Palavras-chave para indexação: Candidemia. Prematuridade. Profilaxia. Infecção. Letalidade.

Título abreviado: Avaliação da profilaxia com fluconazol em prematuros extremos

Título de cabeçalho: Profilaxia com fluconazol em prematuros extremos

O trabalho está apresentado sob a forma de artigo, segundo as normas do periódico ao qual será submetido: ***The Pediatric Infectious Disease Journal***

RESUMO

Introdução: A incidência de candidemia nas unidades neonatais vem aumentando nas últimas décadas com elevada morbidade e mortalidade, tornando necessário novos diagnósticos e tratamentos. Na tentativa de reduzir casos de candidemia invasiva, a profilaxia com fluconazol em recém-nascidos prematuros vem sendo muito discutida nos dias atuais. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo, com análise de prontuário eletrônico, no período de janeiro de 2014 a maio de 2019 em 46 prematuros extremos com peso ao nascer inferior ou igual a 1000 g de um Hospital do interior de São Paulo. Os dados analisados foram culturas de vigilância para *Candida*, o uso de fluconazol profilático (conforme protocolo da unidade) e sua associação com mortalidade, morbidade, incidência de candidemia invasiva, aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **Resultados:** A análise bivariada dos fatores de risco - cefalosporinas de terceira geração, antibióticos de terceira geração e o uso de bloqueador de histamina - foram associados ao desenvolvimento de candidemia. Do grupo que recebeu fluconazol profilático, três recém-nascidos evoluíram com candidemia confirmada e sete evoluíram para candidemia presumida. Não houve candidemia em neonatos não colonizados. O uso profilático de fluconazol não diminuiu mortalidade nos neonatos. A prevalência de candidemia no período foi de 6,5%. **Conclusão:** A administração profilática de fluconazol para recém-nascidos não evidenciou redução da mortalidade, aumentou o uso de Anfotericina B desoxicolato por candidemia presumida e não reduziu a incidência de candidemia invasiva na população estudada. Bloqueadores de histamina, corticóide pós-natal e antibióticos de amplo espectro foram significativamente associados à candidíase invasiva.

Palavras-chave: Colonização; candidemia; prematuridade; profilaxia; infecção; letalidade.

Introdução

As infecções relacionadas com assistência à saúde (IRAS) afetam mais de 30% dos neonatos; quando comparados com a população pediátrica de maior idade, seus índices podem ser até cinco vezes maiores.¹⁻⁴ A candidemia é a quarta causa de infecção relacionada com a assistência à saúde em todas as faixas etária, sendo a terceira causa da sepse tardia em UTI neonatal (UTIN)²⁻⁴, precedida de *Staphylococcus coagulase negativo* (SCoN) e *Klebsiella pneumoniae*. Constitui-se numa das principais causas de morbidade e mortalidade infecciosa entre pacientes pediátricos imunocomprometidos e aqueles internados em unidades de terapia intensiva. Além disso, pode levar ao comprometimento do neurodesenvolvimento,⁵⁻¹¹ mesmo após tratamento adequado. Alguns estudos relatam uma incidência de comprometimento do desenvolvimento neurológico de 57% em neonatos infectados com baixo peso ao nascer (<1000 g ao nascimento), *versus* 29% em neonatos não infectados.¹⁰

A literatura apresenta grande variabilidade na incidência de CI nas unidades neonatais, variando entre 2 a 35%^{2,12} sendo o risco maior entre prematuros de extremo baixo peso (EBP; peso ao nascer <1000 g), variando de 2% a 4% em lactentes com muito baixo peso ao nascer (RNMBP <1500 g)^{1,11-12}, podendo afetar 20% dos recém-nascidos de extremo baixo peso (RNEBPN <1000 g).^{5,12} Em prematuros extremos, a taxa de mortalidade em 30 dias é de até 26-44%³⁻⁶, podendo variar de 43 a 54% nos neonatos.^{2,11-12}

Existem pelo menos 15 espécies distintas de *Candida* que causam doenças humanas. No entanto, mais de 90% das doenças invasivas no período neonatal são causadas pelos cinco patógenos mais comuns: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*,

C. parapsilosis e *C. kruseii*.^{2,7,13-15} A espécie mais prevalente ainda é *Candida albicans*. Porém, o aumento de *Candida* não *albicans* foi observado nas últimas décadas, inclusive na população neonatal.^{2,4,13-18-21}

Fatores de risco como prematuridade, principalmente os menores de 28 semanas, RNEBP, Apgar < 5 no quinto minuto de vida, perfuração intestinal espontânea, múltiplos sítios de colonização, uso de antibiótico de amplo espectro, uso de cefalosporina de terceira geração, uso de acesso venoso central (CVC), nutrição parenteral total (NPT), ventilação mecânica (VM), uso de bloqueador de H₂, enterocolite necrotizante (ECNE) e uso de corticóides, predispõem a CI.^{4,11-13} A insuficiência renal aguda, cirurgia abdominal prévia, granulocitopenia, hospitalização prolongada em UTI e hemodiálise também são fatores associados a CI.^{1,4,5,10}

A CI em RNEBP é geralmente precedida de colonização, que pode ocorrer por transmissão vertical ou horizontal. A transmissão vertical ocorre por via ascendente a partir do trato genital materno; a horizontal ocorre pelas mãos de profissionais de saúde, associado à colonização fúngica dos neonatos.^{3,11,18,22,23} Essas duas modalidades distintas de transmissão podem sobrepor-se ao longo do tempo, dificultando a determinação da origem e da frequência de colonização em ambientes de cuidados neonatais. Sabe-se que a colonização precede a candidemia em 43% dos casos, sendo mais frequente na mucosa bucal e intestinal, podendo afetar outros órgãos, especialmente coração, trato urinário, retina e sistema nervoso central (SNC).⁵⁻¹²

A medicação de escolha para tratamento de CI em neonatos é a anfotericina B desoxicolato (AMBD) - 1 mg/kg ao dia. O fluconazol (12 mg/kg) por via intravenosa ou oral diariamente é uma alternativa razoável em pacientes que não fizeram a profilaxia com esse azólico.^{2,10,20-21} O aumento da prevalência de espécies de

Candida não *albicans* e o desenvolvimento de resistência aos azólicos são desafios para o tratamento da candidemia, pois o tratamento inicial inadequado está associado ao aumento da mortalidade neonatal.^{6,10.}

Na tentativa de reduzir os casos de candidemia invasiva, a profilaxia com fluconazol em recém-nascidos prematuros vem sendo muito discutida nos dias atuais; no entanto, as evidências e recomendações para o uso de fluconazol endovenoso ainda são controversas na literatura.^{1-17,19,21-29}

O Consenso de Candidíase de 2009 e 2016 da Infectious Diseases Society of America recomenda profilaxia antifúngica em RNEBP em UTI neonatal com alta taxa de candidemia (maior que 10%) com fluconazol intravenoso ou oral na dose de 3–6mg/kg, duas vezes na semana por seis semana em neonatos com peso ao nascer ≤1000 gramas.² Já o European Society of Clinical Microbiology Infectious Diseases recomenda a profilaxia quando a incidência > 5%.²⁰

Baseado no que foi exposto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o uso do fluconazol profilático em RNEBP com cultura de vigilância positiva para *Candida* e sua associação com candidemia invasiva, seus aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos.

Métodos

Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo de vigilância laboratorial e clínica com avaliação de prontuário de RNEBP no período de janeiro de 2014 a maio de 2019, em pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Regional

de Presidente Prudente (HR), localizado na Região Oeste do Estado de São Paulo, Brasil. A região Oeste é composta por 45 municípios, totalizando cerca de 900 mil habitantes. Estes municípios compõem a Rede Regional de Assistência à Saúde 11 (RRAS 11). O HR é um hospital universitário de nível terciário e público, de referência para a RASS 11. A unidade de terapia intensiva neonatal do HR é composta por 20 leitos, que admite recém-nascidos em todos os municípios da RASS 11. Há três sessões dentro da UTI: uma para RN externos (6 leitos); uma para RN de alto risco (8 leitos) e Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (6 leitos).

1. População estudada

Foram incluídos RNEBP com peso ao nascer ≤ 1000 gramas (Figura 1).

O protocolo da instituição, iniciado em janeiro de 2014, preconiza a determinação da colonização por meio de cultura de vigilância de *swab* anal e traqueal, no 3º dia, 7º dia, 14º dia, 21º dia de vida e assim sucessivamente, desde que tenha presença de cateter vascular central (CVC) e/ou ventilação mecânica (VM). No caso de cultura positiva, o RNEBP foi considerado colonizado por *Candida*. Presente a colonização, coletou-se hemocultura para fungos e foi iniciado tratamento profilático com fluconazol, 3 mg/kg, EV, duas vezes por semana, por período de três semanas. No caso de sepse bacteriana, a dose de fluconazol é aumentada para 12mg/kg/dia e associado esquema de antimicrobianos. Nos casos de hemocultura positiva para fungos, foi iniciado o tratamento com anfotericina B Desoxicolato (AMBD), nos casos de hemocultura negativa, com ausência dos fatores de riscos acima citados, o fluconazol foi suspenso de acordo com protocolo institucional (ANEXO A).

2. Definição de caso

Foi definido como colonizado o RNEBP com cultura de vigilância positiva para *Candida* spp. de swab anal e traqueal em qualquer dos momentos de coleta no 3º dia, 7º dia, 14º dia, 21º dias de vida.

Foram classificados como candidemia invasiva o isolamento de *Candida spp* de sangue periférico, urocultura ou cultura de líquido associados à sinais e sintomas de infecção;

Como candidemia provável, os casos de RNEBP com sinais clínicos de infecção primária da corrente sanguínea, sem confirmação microbiológica, de acordo com os seguintes critérios: instabilidade térmica, apnéia, bradicardia, intolerância alimentar, piora do desconforto respiratório, intolerância à glicose, instabilidade hemodinâmica, hipoatividade/letargia, hemograma com ≥ 3 parâmetros alterados e proteína C reativa quantitativa alterada²³, associados à hemocultura não realizada ou negativa, ausência de evidência de infecção em outro sítio, terapia antimicrobiana já instituída e mantida pelo médico assistente e cultura de vigilância positiva para *Cândida*.²

No presente estudo, considerou-se candidíase invasiva os casos e candidemia confirmada e provável.

Os pacientes com eritema intenso da região das nádegas, abdome inferior e parte interna das coxas, com lesões descamativas e as características pápulas satélites, foram classificados como candidíase perineal e seu tratamento iniciado com pomada antifúngica tópica.²⁴

3. Fatores de Riscos Estudados

Fatores de risco foram definidos como características clínicas e demográficas presentes ou ausentes: incluindo peso ao nascer, sexo, idade gestacional (IG), Apgar (são cinco sinais observados no RN, nos primeiros minutos após o nascimento), ventilação mecânica (VM), uso de bloqueadores de bomba de prótons (H2), uso de corticoides pré e pós-natal, presença de cateteres venosos centrais, tempo de início da dieta enteral, exposição prévia a cefalosporinas de terceira geração e antibióticos de amplo espectro, tais como B-lactâmico glicopeptídeo (Vancomicina) e carbapenêmico (Meropenem) e hemorragia periventricular em RNEBP com cultura positiva e cultura de vigilância positiva para *Candida* spp.^{7,8,20-23,25-32} A IG foi determinada pelo New Ballard Score.³² A hemorragia periventricular foi classificada de acordo com o método descrito por Papille 1978.³³

4. Base de Dados

Foram consultados as bases de dados do Centro de Tecnologia da Informação (CPD) e o serviço prontuário paciente (SPP) e livros de admissão do recém-nascidos internados na UTIN.

5. Aspectos Éticos

Este projeto foi submetido para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE e aprovado pelo CAAE 89706718.2.0000.5515

6. Análise Estatística

Para caracterizar possíveis fatores de risco associados aos desfechos óbito, candidemia provável e cultura de vigilância por *swab* para fungos, foram construídos modelos de regressão logística multivariada. Previamente, para cada desfecho selecionado, procedeu-se a análise bivariada com uso do teste *Qui-quadrado Pearson* para selecionar variáveis explicativas candidatas ao modelo final. Variáveis associadas aos desfechos com significância estatística $< 0,20$ foram incluídos nos modelos finais. Para cada variável foram calculadas as razões de chance (ODDS RATIO), estimados por intervalos de confiança a 95%. Todas as análises foram conduzidas no programa R. O pressuposto de normalidade dos dados contínuos (Temperatura corporal, Idade gestacional e Peso ao nascimento) foi validado pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Estes dados foram comparados entre as categorias sobrevida ou óbito, colonização por *Candida* e candidemia (comprovada e presumida) pelo teste t não pareado. Procedeu-se o teste Exato de Fisher para testar a associação entre uso de fluconazol e alterações enzimáticas. Todas as análises foram conduzidas no Programa R, considerando-se 5% de nível de significância.³⁴

Resultados e Discussão

No período analisado, foram admitidos no hospital estudado um total de 6.015 recém-nascidos; 123 (2,0%) apresentavam peso ≤ 1000 g e 46 (37,4%) preencheram os pré-requisitos para o estudo. A IG média foi de 194,8 dias $\pm 13,71$ (28 semanas e 4 dias); o peso médio dos RNEBP foi de 828,8 gramas $\pm 121,79$ (435 – 980g), e Apgar no quinto minuto foi de 7,4 $\pm 1,8$ e valor modal= 8.

O grupo colonizado foi constituído por 20 RNEBP com cultura de *swab* positiva para *Candida*, que receberam profilaxia com fluconazol. O grupo não colonizado (grupo controle) foi constituído por 26 crianças que não receberam profilaxia com fluconazol.

As características epidemiológicas e clínicas dos dois grupos são demonstradas na Tabela 1. Não houve diferenças nas características basais entre os dois grupos, exceto no uso de corticoides pós-natal, mais RNEBP foram expostos a corticóides no grupo colonizado (profilaxia com fluconazol) [15.4% vs. 60.0% OR (IC95%), 7.66 [2.01;35.6] $p=0.002$], e o sexo feminino foi mais colonizado pela *Candida*, com revela a Tabela 1.

Os RNEBP do grupo colonizado não apresentaram maior uso de bloqueadores H2 (34,6% vs. 50.0%, $P=0.315$). O uso de cefalosporina de terceira geração (26% vs. 55.0%, $p = 0,064$) e antibiótico de amplo espectro (38.5% vs.65.0%, $p = 0,086$) apresentaram tendência de ser maior no grupo colonizado (Tabela 1). O uso de AMBD foi observada em 40% dos RNEBP que fizeram profilaxia com fluconazol (Tabela 1).

No grupo colonizado, apenas três RNEBP evoluíram para candidemia confirmada (25,0%) e sete evoluíram para candidemia presumida (28,0%). Nenhum neonato apresentou *Candida* isolada do líquido cefalorraquidiano ou urocultura positiva.

Na análise bivariada dos fatores de risco a partir do primeiro dia da vida, antibióticos de amplo espectro e o uso de bloqueador de H2 foram associados ao desenvolvimento de candidíase provável, como revela a tabela 2. Não houve candidemia em RN não colonizados. A hemorragia intraventricular Grau I (HPIV) foi verificada em um RN que apresentou candidemia confirmada. Dos três casos

confirmados para Candidemia, um RN apresentou cultura positiva para *Candida glabrata* e evoluiu com endocardite e óbito. Os outros dois estavam infectados por *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*.

Os fatores de risco para morte estão demonstrados na Tabela 3. A presença de hemocultura bacteriana positiva e o uso de bloqueador de H2 apresentaram menor risco para o desfecho óbito para os RNEBP e o uso profilático de fluconazol não diminuiu as chances de morte nos neonatos. Não foram observadas associações entre óbito e colonização por *Candida* ($p = 0,938$).

A análise de regressão logística multivariada para associação entre fatores de risco e os desfechos colonização (cultura de swab positiva), óbito e candidemia presumida, são demonstrados na tabela 4. O uso de corticóide pós-natal aumentou em 23 vezes a chance de colonização por *Candida spp.* dos RNEBP; a hemocultura bacteriana positiva reduziu a chance de morte entre os recém-nascidos em 6,6% OR 0,15 [0,03-0,56].

Em relação a candidemia (provável e invasiva), demonstrou-se que o uso de cefalosporina de 3º geração e o uso de Bloqueadores de H2 foram fatores de risco para essa classificação em 9,62% e 8,69% (OR) respectivamente como demonstra a tabela 4. Não foram observadas associações entre óbito e candidemia (confirmada e provável) ($p = 0,935$).

Observou-se associação significativa entre óbito e peso ao nascimento ($p=0,029$). Não foram observadas associações com as demais variáveis estudadas. Da mesma maneira, não foram observadas associações com colonização e candidemia. Na tabela 5, são apresentados os resultados das comparações entre as médias das variáveis métricas.

Não foram observadas alterações das enzimas hepáticas, AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e BTF (Bilirrubina Total e Frações) nos RNEBP com ou sem profilaxia com fluconazol (Tabela 6).

A profilaxia com fluconazol vem sendo muito estudada na tentativa de reduzir a incidência de CI em neonatos,^{5,7,8,10,14,16,17,19,22}. No entanto, ainda são contraditórios os fatores envolvidos no desenvolvimento de candidíase invasiva (CI) nessa população.

Neste estudo retrospectivo de vigilância laboratorial e clínica com avaliação de prontuário, realizado durante um período de cinco anos, 43,5% dos RNEBP estavam colonizados de fungos do gênero *Candida* e receberam terapia profilática com fluconazol.

A colonização prévia por *Candida* spp é considerada fator de risco para CI,²³ sendo a maior parte das candidemias precedida por colonização pela mesma espécie de levedura. Apesar da profilaxia com fluconazol, 15,0% dos RNEBP desenvolveram candidemia comprovada com isolamento de *Candida* da corrente sanguínea, e 30% deles foi diagnosticado com candidemia provável. Manzoni et al.,²² demonstraram que a colonização por *Candida* spp é primeiro passo necessário para o desenvolvimento da infecção sistêmica, com incidência de 7 a 60%²³ em RNEBP.

Leveduras do gênero *Candida*, assim como alguns outros microrganismos, podem colonizar mucosas, pele e trato digestivo, de modo transitório ou durante longos períodos. No entanto, quando presentes em diferentes sítios e quando o mesmo tipo de amostra biológica for cultivado repetidamente, deve-se sugerir alteração da microbiota. O desenvolvimento demasiado de *Candida* sp, nestes sítios de colonização, pode facilitar sua invasão do tecido, principalmente em hospedeiros

com condições predisponentes,²³ como no caso dos RNEBP. Entre os RNEBP, 40,0% apresentaram colonização retal por *Candida*, 55,0% endotraqueal e um caso foi colonizado em ambos os sítios.

Nos casos que evoluíram para o diagnóstico de candidíase invasiva, 37,0% dos RNEBP apresentaram colonização retal e 50,0% endotraqueal, resultados semelhantes aos descritos por Kaufman et al.⁵ que observaram prevalência de colonização por *Candida* em 48,0% de pele e mucosa, e 42,0% de secreção endotraqueal em RNEBP.

No presente estudo, identificamos três casos de candidemia confirmada, com isolamento de *Candida albicans*, *Candida glabrata* e *Candida parapsilosis*. Alguns estudos revelaram o aumento de espécies *Candida* não *albicans* após profilaxia, concomitante com a redução das infecções por *C. albicans*, uma consequência previsível, pois essa espécie é sensível ao fluconazol.¹⁷ No entanto, a prevalência de *Candida* não *albicans* não se alterou no estudo de Bassetti et al.¹⁴ A grande preocupação dos especialistas ainda é em relação ao risco de indução a médio e longo prazo de resistência aos derivados azólicos para as espécies de *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*, que são as mais prevalentes no período neonatal. Outro fator a ser estudado é o fenômeno de *replacement*, com a troca de prevalência das cepas clássicas para cepas de *Candida* não *albicans* mais resistentes aos antifúngicos, como *Candida krusei* e *Candida glabrata*.³⁶ *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* foram isoladas no nosso estudo.

O uso de profilaxia com fluconazol não evidenciou redução de mortalidade nos RNEBP estudados ($p=0,887$) no presente estudo como no de Ericson et al.,⁶ em uma metanálise, que embora a incidência de morte não tenha sido reduzida, a profilaxia diminuiu o risco de morte associado a candidíase invasiva, candidíase

invasiva e colonização por *Candida* em comparação com os RNEBP que receberam placebo: OR 0.48 [95% CI, 0,30-0,788], 0.20 (95% CI, 0,08–0,51), e 0.28 (95% CI, 0,18–0,41), respectivamente.⁷ Outros estudos também demonstraram que a profilaxia com fluconazol reduziu a incidência de candidíase invasiva, com consequente redução das taxas de mortalidade associadas a essa condição em RNEBP, além disso, não se observou o surgimento de espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol.^{2,3,10,13}

Kaufman et al.,⁵ realizaram um estudo prospectivo duplo-cego e randomizado com fluconazol profilático ou placebo nas primeiras seis semanas de vida em pacientes com peso de nascimento inferior a 1.000 gramas, afim de verificar a prevalência de colonização e de doença invasiva por *Candida* ssp. Durante o período do uso de fluconazol profilático, a colonização foi de 60% do grupo placebo e 22% do grupo que recebeu fluconazol profilático ($p = 0,002$). A infecção fúngica invasiva com isolamento do fungo no sangue, urina ou líquido se desenvolveu em 10 dos 50 pacientes (20%) do grupo placebo e em nenhum dos 50 pacientes do grupo tratado com fluconazol ($p = 0,008$), no nosso estudo a prevalência de infecção fúngica invasiva com isolamento do fungo no sangue foi de 6,50% mesmo com a administração da terapia profilática com fluconazol. A comparação entre o período pré (1998 a 2000) e pós (2000 a 2003) o protocolo de profilaxia com fluconazol em RNEBP foi realizada por Bertini et al.²⁷ os autores observaram uma redução de Candidíase invasiva de 7,6% para 0,0%, porém não observaram diminuição da mortalidade na população estudada.²⁷

No presente estudo, a prevalência de candidemia, confirmada por isolamento da levedura foi de 6,50%, e de 19,60% de candidíase invasiva, ou seja, candidíase confirmada mais candidíase provável, levou à prescrição de anfotericina B dexicolato

aos RNEBP. O tratamento profilático com fluconazol não influenciou na redução dos casos de candidemia.

Além disso, 40,0% dos RNEBP receberam terapia empírica com anfotericina B desoxicolato (AMBD), sendo maior no grupo com profilaxia com fluconazol, quando comparado com os RNEBP que não receberam tratamento profilático ($p=0,012$ OR 7,29 [1,50-59,6]).

O mau prognóstico está relacionado com a inespecificidade dos sinais clínicos da candidíase sistêmica, fato este que a torna indistinguível, por exemplo, de uma sepse bacteriana ou de outras infecções comuns do período neonatal. Este aspecto levou o Serviço a classificar como candidemia presumida os casos de RNEBP colonizados por *Candida* spp. com sinais clínicos de infecção primária da corrente sanguínea, sem confirmação microbiológica, após terapia profilática com fluconazol.

O estabelecimento do tratamento empírico das infecções por *Candida* no período neonatal continua sendo problemática, principalmente quando se considera a toxicidade dos antifúngicos disponíveis. Por outro lado, o retardo do início do tratamento pode aumentar o risco de mortalidade.⁹

A nefrotoxicidade por anfotericina B constitui-se em grande problema, além de outros efeitos adversos, limitando, assim, a dose total que pode ser administrada.^{2,37} Estudos com RN apresentando infecções invasivas por *Candida* demonstram a eficácia com anfotericina B desoxicolato (AMBD), complexo lipídicos de anfotericina B (ABLC)², uma vez que agem diretamente na membrana da célula fúngica.³⁷

As recomendações atuais para tratamento em RN vêm de estudos não comparativos, onde as AMBD e ABLC demonstraram eficácia para infecções invasivas. No entanto, estudos comparativos em RN são escassos e limitados a estudos de coorte com pequenas amostras.³⁸ Observou-se que o tratamento

somente com ABLC está associado com maior mortalidade, em comparação com a monoterapia com AMBD ou fluconazol, bem como maiores taxas de falha terapêutica antifúngica em comparação com AMBD.³⁹

No presente estudo não observamos maior prevalência de mortalidade nos que receberam o tratamento empírico por anfotericina B desoxicolato (AMBD) ($p=0,708$ OR: 0,26 [0,06-0,90]).

É importante notar que a profilaxia com fluconazol não se associou com alterações na produção das enzimas hepáticas AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e BTF (bilirrubina total e frações) nos RNEBP estudados ($p>0,05$).

O uso do fluconazol sugere não estar associado ao desenvolvimento de colestase em crianças que receberam profilaxia, após o controle da exposição a antibióticos, uso de bloqueadores de H₂, uso de outras drogas metabolizadas pelo fígado, medicações, uso de NPT e condições patológicas gastrointestinais.^{13,15}

Os triazóis, particularmente o fluconazol, são mais utilizados na prática neonatal, sugerindo ser opção segura para os recém-nascidos quando comparados com a anfotericina B desoxicolato. Seu principal efeito colateral descrito é o aumento dos níveis plasmáticos das enzimas hepáticas,^{2,13,30,39} efeito não observado no presente estudo.

Os RNEBP sob profilaxia com fluconazol não apresentaram menores riscos para candidíase invasiva durante a internação, geralmente associados ao menor uso de bloqueadores H₂ (65.4% vs. 50.0%, $p=0.315$ OR:1,86 [0,56-6,39]), e cefalosporina de terceira geração (73.1% vs. 45.0%, $p >0,05$) em comparação com os do grupo não colonizado.

Fatores de risco como uso de bloqueadores de H2, corticóides em algum período pós-natal e antibiótico de amplo espectro foram associados com aumento de CI, resultados também observados em outros estudos.^{6,13,20-21.}

A estratégia preventiva deve envolver múltiplos aspectos, com medidas de intervenção simples e de baixo custo, porém com o envolvimento e conscientização de toda equipe. Entretanto, a maioria dos fatores de risco não depende apenas de boas práticas no cuidado assistencial, mas das condições de fragilidade do RNEBP. É necessário melhorar o acesso, a sensibilidade e a especificidade dos métodos diagnósticos, para utilizá-los com maior segurança nas estratégias de racionalização de uso de drogas antifúngicas nesta população.

Com base em análise e revisão de literatura, a recomendação geral é não iniciar de rotina o uso profilático do fluconazol em UTI neonatal para todos os RNEBP. A recomendação da profilaxia antifúngica nos RNEBP da Infectious Diseases Society of America^{2,20} deve ser feita nos serviços com alta incidência de candidíase invasiva, entre 5 e 10%, depois que todas as outras medidas preventivas não farmacológicas já tenham sido plenamente implantadas.

O presente estudo apresenta limitações que devem ser consideradas. A primeira é que se trata de estudo observacional e não de caso-controle, realizado em uma UTIN de um Hospital de nível terciário. Sugere-se, assim, que estudos multicêntricos são necessários, com casuística mais ampla.

As culturas de vigilância para leveduras não foram identificadas, em nível de espécies de *Candida*, o que impossibilitou a análise do perfil da distribuição das espécies *albicans* e *não-albicans* e de sensibilidade aos antifúngicos ao longo dos anos. Além disso, as amostras isoladas foram encaminhadas a um laboratório terciário, gerando atraso no resultado, levando ao tratamento empírico.

Os casos de HPIV não foram prevalentes; porém, ocorreram atrasos na realização do exame por indisponibilidade de aparelho na Unidade. Este fator levou à realização do exame apenas quando o RNEBP se apresentava estável e sem necessidade de ventilação mecânica, gerando atraso no diagnóstico. Este trabalho não houve conflitos de interesse.

Conclusão

A comparação de pacientes colonizados e não colonizados com incidência de candidemia invasiva foram semelhantes e o uso de fluconazol profilático em recém-nascidos de muito baixo peso pode levar a tratamento empírico para candidemia invasiva, e não reduziu a mortalidade dos RNEBP no período avaliado. Com base nesses dados, sugerimos que a profilaxia do fluconazol para RNEBP, seja feita em UTIN com altas taxas de CI.

Além disso, é fundamental que medidas de controle e prevenção da Candidemia Invasiva neonatal sejam realizadas, assim como a manutenção do protocolo de coleta das culturas de vigilância em RNEBP, e aperfeiçoamento da identificação das espécies, principalmente das não-*albicans*.

Referências

1. Srivastava S, Shetty N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *J. Hosp. Infect.* 2007;65:292-306.

2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016;62(4):e1-50.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). *Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde Neonatologia*. 2. ed. atual. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Avaliação dos indicadores nacionais de infecção relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015. *Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde*; 2016.
5. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive Candida I infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol.* 2010;37:611-28.
6. Ericson JE, Benjamin Jr DK. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candidiasis in infants. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26(2):151-6.
7. Fortmann I, Hartz A, Paul P. et al. Antifungal treatment and outcome in very low birth weight infants: a population-based observational study of the german neonatal network. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018;37(11):1165-71.
8. Tragiannidis A, Tsoulas C, Kerl K, et al. Invasive candidiasis: update on current pharmacotherapy options and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013;14:1515-28.
9. Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Rizzollo S, et al. Antifungal prophylaxis in neonates. *Early Hum. Dev.* 2011;87 Suppl 1:S59-60.
10. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and

- neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84-92.
11. Rios JFS, Camargos PAM, Corrêa LP, et al. Fluconazole prophylaxis in preterm infants: a systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(3):333-8.
 12. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin. Microbiol. Rev*. 2004;17:638-80.
 13. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N. Engl. J. Med*. 2001;23(345):1660-6.
 14. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: a five year single centre study. *PLoS One*. 2015;10:1-12.
 15. Lee, J, Kim H-S, Shin SH, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: Multicenter pre-post cohort study. *BMC Pediatr*. 2016;16: 1-9.
 16. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics*. 2008;121:703-10.
 17. Rolnitsky A, Levy I, Sirota L, et al. Targeted fluconazole prophylaxis for high-risk very low birth weight infants. *Eur. J. Pediatr*. 2012;171:1481-7.
 18. Autmizguine J, Smith PB, Prather K, et al. Fluconazole prophylaxis study team. effect of fluconazole prophylaxis on *Candida* fluconazole susceptibility in premature infants. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Dec 1;73(12):3482-7.

19. Ericson JE, Kaufman DA, Kicklighter SD, et al. Fluconazole prophylaxis for the prevention of candidiasis in premature infants: a meta-analysis using patient-level data. *Clin. Infect. Dis.* 2016;63(5):604–10.
20. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18 Suppl 7:38-52.
21. Manzoni P, Farina D, Leonessa M, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics.* 118(6):2359-64.
22. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr.* 1988 May;112(5):761-7.
23. Carvalho VO, Markus JR, Abagge KT, et al. Consenso de cuidado com a pele do recém-nascido. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2015. [acesso 2019 dez. 10]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/flipping-book/consenso-cuidados-pele/cuidados-com-a-pele/assets/basic-html/page1.html.
24. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics.* 2010;126:1-18.
25. Cetinkaya M, Ercan TE, Saglam OK, et al. Efficacy of prophylactic fluconazole therapy in decreasing the incidence of *Candida* infections in extremely low birth weight preterm infants. *Am J Perinatol.* 2014;31:1043-8.
26. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000;19(4):319-24.

27. Bertini G, Perugi S, Dani C, et al. Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005;147:162-5.
28. Che D, Zhou H, Li T, et al. Duration and intensity of fluconazole for prophylaxis in preterm neonates: a meta- analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2016;16:312. DOI 10.1186/s12879-016-1645-5.
29. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas, Estratégicas Coordenação-Geral de Saúde da Criança e Aleitamento Materno - Atenção à Saúde do Recém-Nascido. Guia para os Profissionais de Saúde. 2. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
30. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:638-80.
31. Governo do Distrito Federal (Brasil), Secretaria de Estado de Saúde, Subsecretaria de Vigilância à Saúde, Diretoria de Vigilância Sanitária, Gerência de Risco em Serviços de Saúde. Relatório GRSS nº 02/2016. Análise dos Indicadores de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Relatório anual de 2015. Brasília; 2016.
32. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;P119:417-23.
33. Mancini MC, Barbosa NE, Banwart D, et al. Intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: associated risk factors and outcome in the neonatal period. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*. 1999;54(5):151-4.
34. R Development Core Team. R SoftwareR: a language and environment for statistical computing. Vienna; 2019. [acesso 2019 nov. 27]. Disponível em: <http://www.r-project.org>.

35. Pinhat EC, Borba MGS, Ferreira ML, et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):211-6.
36. Clerihew L, McGuire W. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD003953. DOI 10.1002/14651858.CD003953.pub3.
37. Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):439-43. DOI 10.1097/INF.0b013e3182467a72.
38. Chicella MF, Woodruff ED, Desai MM. A review of *Candida* prophylaxis in the neonatal intensive care population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2011 Oct;16(4):237-45. DOI 10.5863/1551-6776-16.4.237.

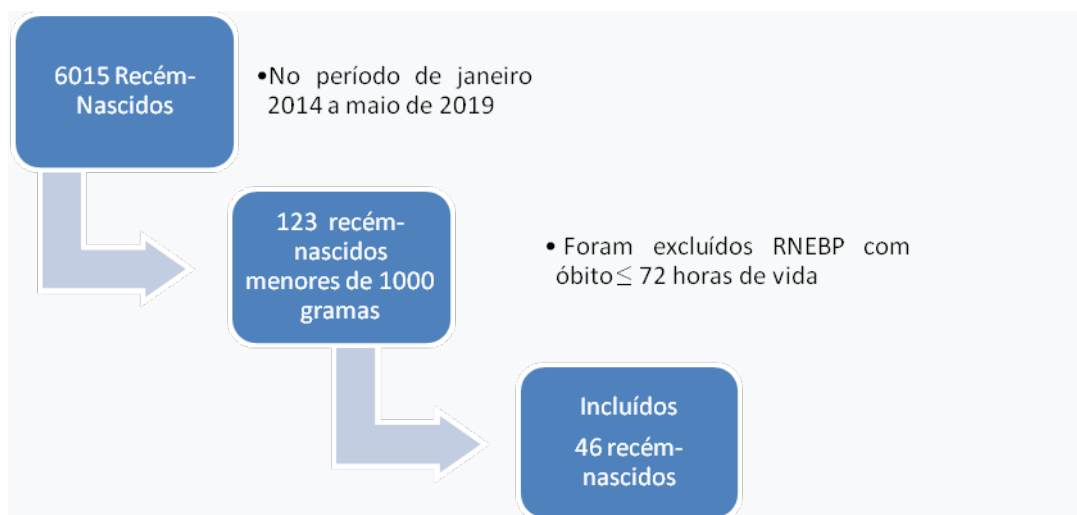


Figura 1. Fluxograma Metodologia em RNEBP analisados durante o período de janeiro 2014 a maio de 2019 do Hospital Regional de Presidente Prudente. Fonte: Autora (2019).

Tabela 1 – Distribuição de 46 recém-nascidos extremo baixo peso em função da profilaxia com fluconazol e as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes.

| Fator de risco | <i>Profilaxia com</i> | | OR (IC95%) | p |
|-----------------------------------|-----------------------|---------------|------------------|-------|
| | <i>Fluconazol</i> | | | |
| | Não (N=26) | Sim (N=20) | | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 50.0% | 20.0% | Ref | |
| Feminino | 50.0% | 80.0% | 3.81 [1.04;16.8] | 0.043 |
| Tipo de parto | | | | |
| Cesárea | 53.8% | 55.0% | Ref | |
| Normal | 46.2% | 45.0% | 0.96 [0.29;3.15] | 0.942 |
| Corticóide Pré Natal | | | | |
| NÃO | 34.6% | 35.0% | Ref | |
| SIM | 65.4% | 65.0% | 0.98 [0.28;3.49] | 0.976 |
| Corticóide Pós Natal | | | | |
| NÃO | 84.6% | 40.0% | Ref | |
| SIM | 15.4% | 60.0% | 7.66 [2.01;35.6] | 0.002 |
| Surfactante | | | | |
| NÃO | 30.8% | 15.0% | Ref | |
| SIM | 69.2% | 85.0% | 2.41 [0.57;13.2] | 0.240 |
| Antibiótico Amplo Espectro | | | | |
| NÃO | 61.5% | 35.0% | Ref | |
| SIM | 38.5% | 65.0% | 2.88 [0.86;10.3] | 0.086 |

Tabela 1 – (Continuação)

| Fator de risco | <i>Profilaxia com</i> | | OR (IC95%) | <i>p</i> |
|------------------------------------|-----------------------|---------------|------------------|----------|
| | <i>Fluconazol</i> | | | |
| | Não (N=26) | Sim (N=20) | | |
| Cefalosporina de 3ª geração | | | | |
| NÃO | 73.1% | 45.0% | Ref | |
| SIM | 26,9% | 55,0% | 3.20 [0.94;11,8] | 0.064 |
| Bloqueadores de H2 | | | | |
| NÃO | 65.4% | 50.0% | Ref | |
| SIM | 34.6% | 50.0% | 1.86 [0.56;6.39] | 0.315 |
| Anfotericina B Lipossomal | | | | |
| NÃO | 92,3% | 60% | Ref | |
| SIM | 7,7% | 40% | 7.29 [1.50;59,6] | 0.012 |
| Hemocultura Bacteriana | | | | |
| Negativa | 69.2% | 45.0% | Ref | |
| Positiva | 30.8% | 55.0% | 2.67 [0.79;9.51] | 0.113 |
| Candidíase Perineal | | | | |
| NÃO | 84.6% | 80.0% | Ref | |
| SIM | 15.4% | 20.0% | 1.36 [0.27;6.92] | 0.700 |
| Ventilação Mecânica | | | | |
| NÃO | 34.6% | 30.0% | Ref | |
| SIM | 65.4% | 70.0% | 1.22 [0.35;4.56] | 0.756 |

Teste de *Qui-Quadrado* (*p*). Razão de chances por intervalo a 95% (OR (IC95%))

Tabela 2 – Distribuição dos fatores de risco para o desenvolvimento de Candidemia presumida em 46 recém-nascidos extremo baixo peso. Resultados da análise bivariada.

| Fator de risco | Candidemia Presumida | | OR (IC95%) | p |
|-----------------------------|----------------------|---------|------------------|-------|
| | Não (38) | Sim (8) | | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 39.5% | 25.0% | Ref | |
| Feminino | 60.5% | 75.0% | 1.85 [0.35;15.5] | 0.484 |
| Tipo de parto | | | | |
| Cesárea | 55.3% | 50.0% | Ref | |
| Normal | 44.7% | 50.0% | 1.23 [0.24;6.22] | 0.798 |
| Corticóide Pré Natal | | | | |
| NÃO | 31.6% | 50.0% | Ref | |
| SIM | 68.4% | 50.0% | 0.47 [0.09;2.41] | 0.357 |
| Corticóide Pós Natal | | | | |
| NÃO | 71.1% | 37.5% | Ref | |
| SIM | 28.9% | 62.5% | 3.89 [0.78;23.2] | 0.097 |
| Surfactante | | | | |
| NÃO | 21.1% | 37.5% | Ref | |
| SIM | 78.9% | 62.5% | 0.45 [0.08;2.74] | 0.363 |
| Retal | | | | |
| NÃO | 86.8% | 62.5% | Ref | |
| SIM | 13.2% | 37.5% | 3.83 [0.59;22.7] | 0.151 |

Tabela 2 – (Continuação)

| Fator de risco | Candidemia Presumida | | OR (IC95%) | p |
|--|----------------------|---------|------------------|-------|
| | Não (38) | Sim (8) | | |
| Traqueal | | | | |
| NÃO | 76.3% | 50.0% | Ref | |
| SIM | 23.7% | 50.0% | 3.12 [0.60;16.6] | 0.173 |
| Antibiótico de Amplo Espectro | | | | |
| NÃO | 57.9% | 12.5% | Ref | |
| SIM | 42.1% | 87.5% | 8.32 [1.26;227] | 0.025 |
| Cefalosporina de Terceira Geração | | | | |
| NÃO | 68.4% | 25.0% | Ref | |
| SIM | 31.6% | 75.0% | 5.97 [1.14;50.4] | 0.034 |
| Bloqueador de H2 | | | | |
| NÃO | 65.8% | 25.0% | Ref | |
| SIM | 34.2% | 75.0% | 5.32 [1.02;44.7] | 0.048 |
| Enterocolite | | | | |
| NÃO | 94.7% | 87.5% | Ref | |
| SIM | 5.26% | 12.5% | 2.64 [0.08;36.9] | 0.518 |
| Candidíase Perineal | | | | |
| NÃO | 84.2% | 75.0% | Ref | |
| SIM | 15.8% | 25.0% | 1.81 [0.20;10.9] | 0.555 |

Teste de *Qui-Quadrado* (p). Razão de chances por intervalo a 95% (OR (IC95%))

Tabela 3 – Distribuição 46 recém-nascidos extremo baixo peso em função do desfecho óbito e das características clínicas epidemiológicas.

| Fator de risco | Óbito | | OR (IC95%) | p |
|--------------------------------------|---------------|---------------|------------------|-------|
| | Não (N=25) | Sim (N=21) | | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 44.0% | 28.6% | Ref | |
| Feminino | 56.0% | 71.4% | 1.92 [0.56;7.08] | 0.302 |
| Tipo de parto | | | | |
| Cesarea | 52.0% | 57.1% | Ref | |
| Normal | 48.0% | 42.9% | 0.82 [0.25;2.68] | 0.739 |
| Corticóide pré natal | | | | |
| NÃO | 40.0% | 28.6% | Ref | |
| SIM | 60.0% | 71.4% | 1.64 [0.47;6.06] | 0.441 |
| Corticóide pós natal | | | | |
| NÃO | 56.0% | 76.2% | Ref | |
| SIM | 44.0% | 23.8% | 0.41 [0.10;1.45] | 0.170 |
| Surfactante | | | | |
| NÃO | 28.0% | 19.0% | Ref | |
| SIM | 72.0% | 81.0% | 1.62 [0.40;7.42] | 0.507 |
| Antibiótico de Amplo Espectro | | | | |
| NÃO | 48.0% | 52.4% | Ref | |
| SIM | 52.0% | 47.6% | 0.84 [0.26;2.75] | 0.777 |
| Cefalosporina de 3º geração | | | | |
| NÃO | 68.0% | 52.4% | Ref | |

Tabela 3 – (Continuação)

| Fator de risco | Óbito | | OR (IC95%) | p |
|-------------------------------|---------------|---------------|------------------|-------|
| | Não (N=25) | Sim (N=21) | | |
| SIM | 32.0% | 47.6% | 1.90 [0.57;6.60] | 0.301 |
| Fluconazol profilático | | | | |
| NÃO | 64.0% | 61.9% | Ref | |
| SIM | 36.0% | 38.1% | 1.09 [0.32;3.73] | 0.887 |
| Anfotericina | | | | |
| NÃO | 76.0% | 81.0% | Ref | |
| SIM | 24.0% | 19.0% | 0.76 [0.16;3.21] | 0.708 |
| Bloqueador de H2 | | | | |
| NÃO | 44.0% | 76.2% | Ref | |
| SIM | 56.0% | 23.8% | 0.26 [0.06;0.90] | 0.033 |
| Hemocultura Bacteriana | | | | |
| Negativa | 40.0% | 81.0% | Ref | |
| Positiva | 60.0% | 19.0% | 0.17 [0.04;0.61] | 0.006 |
| Transfusão Sanguínea | | | | |
| NÃO | 4.00% | 14.3% | Ref | |
| SIM | 96.0% | 85.7% | 0.28 [0.01;2.61] | 0.277 |
| Candidíase Perinatal | | | | |
| NÃO | 76.0% | 90.5% | Ref | |
| SIM | 24.0% | 9.52% | 0.36 [0.04;1.84] | 0.228 |

Estimativas para razão de chances por intervalo a 95% [OR (IC95%)] e teste de Qui-Quadrado.

Tabela 4 – Análises de regressão logística multivariada para associação entre fatores de risco para óbito, candidemia e profilaxia com fluconazol em 46 recém-nascidos extremo baixo peso.

| Desfecho | Fator de risco | OR(IC 95%) |
|----------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Profilaxia com Fluconazol | Sexo feminino | 13.89 (2.18-278.62) |
| | Corticóide Pós Natal | 23.82 (3.90 - 465.58) |
| Candidemia Invasiva | Cefalosporinas de 3ª geração | 9.62 (1.61-89.36) |
| | Bloqueadores H2 | 8.69 (1.45-81.06) |

Estimativas das razões de chance (OR) por intervalo a 95% de confiança (IC95%).

Tabela 5 – Comparação entre uso da profilaxia com fluconazol, óbito e desenvolvimento de candidemia em função da temperatura corporal (°C), Idade Gestacional (dias) e Peso ao nascimento (g) de 46 recém-nascidos de extremo baixo peso.

| Variável | Categoria | Temperatura corporal (°C) | Idade Gestacional (dias) | Peso ao nascimento (g) |
|-----------------|------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | sim | 34.4 ± 0.81 | 192.1 ± 17.3 | 786.4 ± 113.9 |
| Óbito | não | 34.6 ± 0.90 | 196.1 ± 10.0 | 864.4 ± 121.3 |
| | <i>p</i> | 0.288 | 0.268 | 0.029* |
| Profilaxia | sim | 34.5 ± 0.90 | 193.6 ± 14.94 | 804.3 ± 127.3 |
| com | não | 34.5 ± 0.85 | 195.7 ± 13.20 | 847.7 ± 118.8 |
| fluconazol | <i>p</i> | 0.801 | 0.63 | 0.245 |
| | sim | 34.3 ± 0.81 | 195.3 ± 20.5 | 825.6 ± 141.7 |
| Candidemia | não | 34.7 ± 0.87 | 192.7 ± 12.1 | 829.6 ± 120.3 |
| | <i>p</i> | 0.389 | 0.722 | 0.939 |

Teste t para comparações entre médias das variáveis estudadas, Médias ± desvios - padrões. * $p < 0,05$.



Tabela 6 - Distribuição de 46 recém-nascidos extrema baixo peso em função da profilaxia com fluconazol e alterações das enzimas hepáticas: AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e BTF (Bilirrubina Total e Frações).

| | | Profilaxia com Fluconazol | | | | <i>p</i> |
|-----|----------|---------------------------|----|--------------------|------|----------|
| | | Positivo N= 20 (%) | | Negativo N= 26 (%) | | |
| BTF | Normal | 4 | 20 | 8 | 30,8 | 0.5086 |
| | Alterado | 16 | 80 | 18 | 69,2 | |
| ALP | Normal | 3 | 15 | 3 | 11,5 | 1,000 |
| | Alterado | 17 | 85 | 23 | 88,5 | |
| AST | Normal | 4 | 20 | 2 | 7,7 | 0.3803 |
| | Alterado | 16 | 80 | 24 | 92,3 | |

Teste *Exato de Fisher* ($p > 0,05$)

ANEXOS

ANEXO A - PROTOCOLO CANDIDEMIA DO HOSPITAL REGIONAL DE PRESIDENTE PRUDENTE

| | | | |
|---|--|-----------------------------|---------------|
|  <i>Associação Lar São Francisco de Assis na Providência de Deus - OSS</i>  | | POP Nº: | Página 1 de 3 |
| Setor: Pediatria | | Elaborado em: 13/10/2014 | |
| Título: PROFILAXIA ANTIFÚNGICA NEONATAL | | Revisão nº: 01 | |
| | | Última Revisão: 15/09/2018 | |
| | | Próxima Revisão: 15/09/2020 | |

PROFILAXIA ANTIFÚNGICA NEONATAL

1. CONCEITO

Os recém-nascidos (RN) prematuros extremos submetidos a procedimentos invasivos são de alto risco para colonização e posterior infecção por fungos, em especial por *Candida* sp, em Unidade Neonatal. Entende-se por:

1.1 **Colonização:** crescimento e multiplicação de um microrganismo em superfícies epiteliais do hospedeiro, sem expressão clínica ou imunológica.

1.2 **Infecção:** danos decorrentes da invasão, multiplicação e ação de produtos tóxicos de agentes infecciosos no hospedeiro, ocorrendo interação imunológica.

2. OBJETIVO

Diminuir o risco de infecção fúngica e suas complicações, nos recém-nascidos colonizados por este agente na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

3. AGENTE

Pediatras, neonatologistas (plantonistas e diaristas) e residentes de pediatria e neonatologia.

4. QUANDO

Este protocolo deverá ser realizado durante a internação dos recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1000g com cateter venoso central e/ou intubação. Realizar *swab* anal e coleta de secreção traqueal (nos intubados) com **72 horas de vida, 7 dias de vida, 14 dias de vida e 21 dias de vida.**

5. CONDIÇÕES NECESSÁRIAS

- Swab
- Exames laboratoriais
- Fluconazol

6. DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO



6.1 A coleta do swab anal e da secreção traqueal deverá ser realizada pela enfermeira padrão do setor.

6.2 Conduta:

6.2.1 Se swab e secreção traqueal NEGATIVOS: profilaxia não indicada. Manter rotina de coleta de swab acima descrita.

6.2.2 Se swab e/ou secreção traqueal POSITIVOS: recém-nascido colonizado. Colher hemocultura para afastar infecção e iniciar **fluconazol 3 mg/kg/dia VO ou EV a cada 72 horas por três semanas ou até extubação e retirada do cateter venoso central.**

- **Se hemocultura negativa para fungo:** manter profilaxia
- **Se hemocultura positiva para fungo:** suspender fluconazol e iniciar anfotericina B - 1 mg/kg/dia e solicitar hemograma, transaminase oxalacética, transaminase pirúvica, uréia, creatinina, LCR (se plaquetas superior a 50.000/mm³), urina tipo 1, urocultura (por punção supra-púbica), USG de abdome, fundo de olho e ecodoppler. Retirar cateter central e repetir hemocultura de controle após 72h de anfotericina B.

| | | | |
|--|---|-----------------------------|---------------|
|  Associação Lur São Francisco de Assis <i>na Providência de Deus - OSS</i> |  | POP Nº: | Página 2 de 3 |
| | | Elaborado em: 13/10/2014 | |
| Setor: Pediatria | | Revisão nº: 01 | |
| Título: PROFILAXIA ANTIFÚNGICA NEONATAL | | Última Revisão: 15/09/2018 | |
| | | Próxima Revisão: 15/09/2020 | |

7. CUIDADOS ESPECIAIS / EVENTOS ADVERSOS / INTERCORRÊNCIAS E AÇÕES CORRETIVAS

7.1 Realizar a coleta do swab de forma asséptica evitando contaminação da amostra.

7.2 Durante a profilaxia, se suspeita de sepse bacteriana:

7.2.1 Aumentar dose do fluconazol para 12mg/kg/dia e associar esquema de antimicrobiano, APÓS COLETA DE CULTURAS.

- **Se hemocultura negativa para fungo:** retomar fluconazol para dose profilática.
- **Se hemocultura positiva para fungo:** suspender fluconazol e iniciar anfotericina B 1mg/kg/dia e solicitar hemograma, transaminase oxalacética, transaminase pirúvica, uréia, creatinina, LCR (se plaquetas superiores a 50.000/mm³), urina tipo 1, urocultura (por punção supra-púbica), USG de abdome, fundo de olho e ecodopler. RETIRAR cateter central e repetir hemocultura de controle após 72h de anfotericina B.

8. HISTÓRICO DA REVISÃO

| Revisão nº | ALTERAÇÕES | Última Revisão |
|------------|-----------------|----------------|
| 01 | Revisão bianual | 15/09/2018 |

9. REFERÊNCIAS

- SEGRE, C. A. M. **Perinatologia: Fundamentos e Práticas**, 3ª edição. São Paulo: Sarvier, 2015
- Procianoy RS, Leone CR. Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN), organizado pela Sociedade Brasileira de Pediatria, Artmed/Panamericana Editora; 2009.

| | | | |
|--|---|-----------------------------|---------------|
|  Associação Luz São Francisco de Assis <i>na Providência de Deus - OSS</i> |  | POP Nº: | Página 3 de 3 |
| | | Elaborado em: 13/10/2014 | |
| Setor: Pediatria | | Revisão nº: 01 | |
| Título: PROFILAXIA ANTIFÚNGICA NEONATAL | | Última Revisão: 15/09/2018 | |
| | | Próxima Revisão: 15/09/2020 | |

10. PREENCHIMENTO DA PLANILHA: ELABORADOR(ES), REVISOR(ES), APROVADOR(ES)

| Elaborado por: | | Categoria Profissional | Serviço/Setor |
|----------------------------|--------------------|------------------------|---------------|
| Mariane Gazotto | | Médico | Pediatria |
| Revisado por: | Assinatura/Carimbo | Categoria Profissional | Serviço/Setor |
| Giovana Marioto Pelizzari | | Médico | UTI Neonatal |
| Murilo Sabbag Moretti | | Médico | UTI Neonatal |
| Patrícia R. Naufal Spir | | Médico | SCIRAS |
| Aprovado por: | Assinatura/Carimbo | Categoria Profissional | Serviço/Setor |
| Elza Akiko Natsumeda Utino | | Médico | Pediatria |
| Data Aprovação: | 20/09/2018 | | |

Validado pelo SIQS em: 09/10/2018


 Dr. Yand Almaraz
 CRM/SP 75.315



ANEXO B - NORMAS THE PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL – A2

As normas estão disponíveis em:

https://journals.lww.com/pidj/_layouts/15/1033/oaks.journals/informationforauthors.aspx

[px](#)

UNOESTE - UNIVERSIDADE
DO OESTE PAULISTA



Página 01 de

Continuação do Parecer: 3.398.999

A inclusão da neonatologista deverá aprimorar as análises dos dados, portanto, sou favorável a inclusão.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em reunião realizada no dia 17/06/2019, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista (CEP-UNOESTE), concordância com o parecerista, considerou a Emenda do projeto APROVADA.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-----------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1314178_E1.pdf | 31/05/2019 16:16:35 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | SolicitacaoDispensadeTCLE.pdf | 31/05/2019 16:13:03 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | TermoCompromissoRetrospectivoCandidemia.pdf | 31/05/2019 15:15:24 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Solicitacaoexclusaotcle.pdf | 08/08/2018 16:09:33 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhaDeRosto.pdf | 21/06/2018 17:46:58 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjetoCandidemia.pdf | 08/05/2018 11:58:29 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
| Outros | DeclaracaoUtilizacaoProntuariosDocumentos.pdf | 08/05/2018 11:57:15 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | TermoResponsabilidadeCompromissoUsoGuardaDivulgacaoDosDados.pdf | 08/05/2018 11:55:29 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | TermoCompromissoParticipantes.pdf | 08/05/2018 11:55:03 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
| Outros | DeclaracaoAutorizacaoContatoParticipantes.pdf | 08/05/2018 11:51:34 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
| Outros | ComissaoAvaliacaoProjetosPesquisa.pdf | 08/05/2018 11:47:13 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |

Endereço: Rodovia Raposo Tavares, Km 572

Bairro: Bairro Limoeiro

CEP: 19.067-175

UF: SP

Município: PRESIDENTE PRUDENTE

Telefone: (18)3229-2079

Fax: (18)3229-2080

E-mail: cep@unoeste.br

UNOESTE - UNIVERSIDADE
DO OESTE PAULISTA



| | | | | |
|--------------------------------|---|------------------------|--------------------------------------|--------|
| Outros | AutorizacaoContatoComSujeitos.pdf | 08/05/2018 11:46:04 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
| Declaração de Instituição e | Declaracaodeinfraestruturaeeautorizacao parausodamesma.pdf | 08/05/2018 11:43:15 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |

Página 02 de

Continuação do Parecer: 3.398.999

| | | | | |
|----------------|---|------------------------|--------------------------------------|--------|
| Infraestrutura | Declaracaodeinfraestruturaeeautorizacao parausodamesma.pdf | 08/05/2018 11:43:15 | Daniela Vanessa Moris de Oliveira | Aceito |
|----------------|---|------------------------|--------------------------------------|--------|

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PRESIDENTE PRUDENTE, 18 de Junho de 2019

Assinado por:
Aline Duarte Ferreira
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia Raposo Tavares, Km 572

Bairro: Bairro Limoeiro

CEP: 19.067-175

UF: SP

Município: PRESIDENTE PRUDENTE

Telefone: (18)3229-2079

Fax: (18)3229-2080

E-mail: cep@unoeste.br