

# Candidíase invasiva e alterações bucais em recém-nascidos prematuros

Invasive candidiasis and oral manifestations in premature newborns

José Endrigo Tinoco-Araujo<sup>1</sup>, Diana Ferreira Gadelha Araújo<sup>1</sup>, Patrícia Gomes Barbosa<sup>2</sup>, Paulo Sérgio da Silva Santos<sup>1</sup>, Ana Myriam Costa de Medeiros<sup>2</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar a prevalência de candidíase invasiva em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e avaliar alterações bucais e colonização bucal por *Candida spp.* em recém-nascidos prematuros com baixo peso. **Métodos:** Estudo epidemiológico descritivo em duas etapas. Na primeira, analisou-se prevalência de candidíase invasiva em base de dados de 295 prematuros com tempo de internação superior a 10 dias e peso ao nascer inferior a 2.000g. Na segunda etapa, avaliaram-se alterações bucais e colonização por *Candida spp.* em 65 pacientes com peso inferior a 2.000g, com até 4 semanas de idade, internados há mais de 10 dias e apresentando alterações bucais compatíveis com lesões fúngicas. Coletaram-se amostras com *swab* bucal e identificou-se a colonização fúngica. **Resultados:** Na análise da base de dados, constatou-se que a prevalência de candidíase foi de 5,4%. Houve correlação com o tempo prolongado de internação ( $p < 0,001$ ), que foi, em média, de 31 dias, com risco de desenvolver infecção de 85% nos primeiros 25 dias. Houve correlação com o baixo peso ao nascer ( $p < 0,001$ ), com média de 1.410g. No exame dos pacientes, constatou-se que as alterações bucais mais frequentes foram placas brancas, moles, destacáveis localizadas na mucosa jugal e língua. Houve colonização bucal expressiva por *Candida spp.* (80%). **Conclusão:** A frequência de candidíase invasiva foi baixa e teve correlação com baixo peso ao nascer e tempo de internação prolongado. As alterações bucais mais frequentes foram placas brancas compatíveis com candidíase pseudomembranosa e a colonização por *Candida spp.* foi acima da média.

**Descritores:** Candidíase invasiva/epidemiologia; Candidíase bucal/epidemiologia; Candidíase bucal/diagnóstico; Prematuro

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate prevalence of invasive candidiasis in a Neonatal Intensive Care Unit and to evaluate oral diseases and

*Candida spp.* colonization in low birth weight preterm newborns. **Methods:** A descriptive epidemiological study performed in two stages. First, prevalence of candidiasis was analyzed in a database of 295 preterm patients admitted to hospital for over 10 days and birth weight less than 2,000g. In the second stage, oral changes and *Candida spp.* colonization were assessed in 65 patients weighing less than 2,000g, up to 4 week-old, hospitalized for over 10 days and presenting oral abnormalities compatible with fungal lesions. Swab samples were collected in the mouth to identify fungi. **Results:** Prevalence of candidiasis was 5.4% in the database analyzed. It correlated with prolonged hospital length of stay ( $p < 0.001$ ), in average, 31 days, and 85% risk of developing infection in the first 25 days. It correlated with low birth weight ( $p < 0.001$ ), with mean of 1,410g. The most frequent alterations were white soft plaques, detachable, in oral mucosa and tongue. Intense oral colonization by *Candida spp.* was observed (80%). **Conclusions:** The frequency of invasive candidiasis was low and correlated with low birth weight and prolonged hospital stay. The most common oral changes were white plaques compatible with pseudomembranous candidiasis and colonization by *Candida spp.* was above average.

**Keywords:** Candidiasis, invasive/epidemiology; Candidiasis, oral/epidemiology; Candidiasis, oral/diagnosis; Infant, premature

## INTRODUÇÃO

A candidíase invasiva é uma condição de impacto na área de neonatologia. Ela ocorre em 2 a 20% dos recém-nascidos (RN) prematuros, representando 10% dos casos de sepse em RN com baixo peso (<1.500g) e a segunda maior causa de mortalidade relacionada a infecções oportunistas em RN prematuros com extremo baixo peso (<1.000g)<sup>(1-4)</sup>. O diagnóstico é possível

Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

<sup>1</sup> Universidade de São Paulo, Bauru, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

Autor correspondente: José Endrigo Tinoco-Araujo – Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Vila Universitária – CEP: 17012-901 – Bauru, SP, Brasil – Tel.: (14) 8173-0654 – E-mail: tinocoaraujo@gmail.com

Data de submissão: 27/11/2012 – Data de aceite: 18/2/2013

Conflito de interesse: não há.

pela cultura de fungos em sangue, urina e líquido<sup>(2)</sup>. A mortalidade decorrente da candidíase invasiva em RN prematuros é elevada, variando de 20 a 50%<sup>(4-8)</sup>. A candidíase invasiva pode ser endógena, a partir da colonização da mucosa gastrointestinal<sup>(9)</sup>. A boca é uma porta de entrada para infecções fúngicas oportunistas e a candidíase bucal uma possível fonte primária para a colonização da mucosa gastrointestinal e disseminação sistêmica da infecção fúngica através dos capilares mesentéricos. Desse modo, devem-se compreender as alterações bucais da candidíase em RN prematuros, os cuidados bucais que podem ser realizados para prevenção e controle de novos casos que, porventura, tiveram a boca como sítio inicial.

A transmissão perinatal de *Candida spp.* pode ser vertical, quando a mãe transmite para o filho durante o nascimento, ou horizontal, a partir de contaminação do ambiente<sup>(7,8)</sup>. Os fatores de risco mais relevantes são: prematuridade e imaturidade do sistema imunológico, barreiras físicas enfraquecidas, colonização, exposição a fatores ambientais, cateter venoso central ou tubo endotraqueal por tempo prolongado, bloqueadores H2, antibióticos e corticosteroides por tempo prolongado, nutrição parenteral, tempo prolongado de hospitalização, cirurgia recente, diálise, hipertensão materna, restrição do crescimento intrauterino, asfixia, infecção hospitalar e idade gestacional avançada<sup>(2,3,5-8,10-15)</sup>.

A candidíase é a infecção oportunista mais comum em RN prematuros e apresenta-se de formas distintas quando existe comprometimento da imunidade, o que pode dificultar seu diagnóstico clínico. A candidíase mucocutânea do tipo pseudomembranosa, chamada popularmente de “sapinho”, é a mais comum e caracteriza-se pela presença de placas brancas na mucosa oral, com aparência de leite coagulado. Essas placas são constituídas por hifas, células epiteliais e tecido necrosado e podem ser destacadas. A mucosa subjacente pode estar normal ou eritematosa. O tipo eritematoso não apresenta placas brancas, mas máculas vermelhas. A apresentação crônica hiperplásica apresenta-se com placas brancas não destacáveis e também é conhecida como leucoplasia por *Candida spp.*<sup>(16-18)</sup>.

Os fungos constituem a microbiota residente, colonizando de 10 a 60% dos RN prematuros<sup>(19)</sup>. Cerca de 50% desses pacientes são colonizados por *Candida spp.* até o fim da primeira semana de internação. As leveduras do gênero *Candida spp.* são as mais comuns em diversos estudos sobre infecções fúngicas, sendo *Candida albicans* a espécie mais frequente, responsável por 75% dos casos de infecções fúngicas oportunistas, seguida por *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*<sup>(6-8,20-22)</sup>. Considerando que a colonização de pele e mucosas é importante para

o desenvolvimento de candidíase invasiva<sup>(23,24)</sup>, acredita-se que o controle da higiene bucal, com a eliminação de resíduos que possam servir como meio de cultura, é importante para minimizar a colonização por *Candida spp.* e prevenir a disseminação dos micro-organismos durante a internação hospitalar.

## OBJETIVO

Investigar a prevalência de candidíase invasiva em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e avaliar as alterações bucais e colonização por *Candida spp.* em RN prematuros internados nessa unidade.

## MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CAAE 0002.1.051.000-08). Não foram realizadas intervenções clínicas.

Trata-se de uma pesquisa epidemiológica descritiva, executada em duas etapas. Em um primeiro momento, realizou-se um estudo de prevalência, a partir de uma base de dados para compreender a distribuição da candidíase na UTIN. Coletaram-se, nos livros de registros, informações de pacientes internados em período de 2 anos. Foram selecionados dados de 295 pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão de tempo de internação maior que 10 dias e peso ao nascer <2.000g. Os dados coletados foram diagnóstico de candidíase, tempo de internação, gênero, tipo de parto, peso ao nascer, idade gestacional e idade materna. Os registros não continham descrição de alterações bucais.

Em um segundo momento, foi feito um levantamento para responder ao objetivo específico deste estudo, que era a avaliação das alterações bucais e da colonização por *Candida spp.* Entretanto, nessa oportunidade, examinaram-se os pacientes e material foi coletado com *swab* para análise laboratorial, estabelecendo uma série de casos. Foram incluídos 65 RN com peso ≤2.000g, até 4 semanas de idade, internados há mais de 10 dias e que apresentavam alterações bucais com aspectos clínicos compatíveis com lesões fúngicas e sem tratamento específico para infecção fúngica. Para cada paciente, foi preenchido um protocolo de avaliação, no qual constavam dados clínicos e demográficos. Os pais ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Se constatadas lesões com suspeita de infecção por *Candida spp.*, caracterizadas por placas brancas, macias e destacáveis sobre uma superfície eritematosa, foram coletadas amostras friccionando *swab* estéril sobre a

mucosa oral. Em seguida, foram semeadas em tubos contendo meio ágar *Sabouraud dextrose*. Os isolados que geraram colônias leveduriformes foram submetidos à prova do tubo germinativo para identificar *C. albicans* ou *C. dubliniensis*. Em tubos contendo 0,5mL de soro, foi inoculada pequena quantidade da levedura a ser testada, paralelamente aos controles positivo e negativo de cepas padrão de *C. albicans* e *C. glabrata*, respectivamente. Os tubos foram incubados a 37°C durante 2 horas e, em seguida, uma gota da suspensão foi depositada sobre lâminas, cobertas com lamínulas e examinadas ao microscópio óptico.

### Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados e submetidos à análise estatística no aplicativo *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 15.0, apresentando os resultados em frequências absolutas e relativas, e aplicando testes de correlação, em um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

### RESULTADOS

No estudo de prevalência, a partir dos registros médicos, analisaram-se dados de 151 (51,2%) meninos e 144 (48,8%) meninas, totalizando 295 pacientes, sem diferença significativa de gênero. Desses pacientes, 16 (5,4%) apresentaram candidíase.

A tabela 1 descreve as variáveis “tempo de internação”, “peso ao nascer”, “idade gestacional” e “idade materna”. A tabela 2 ilustra que houve correlação entre a candidíase e o tempo de internação prolongado, com média de 31 dias, havendo maior probabilidade de ocorrer a doença nos primeiros 25 dias de internação ( $p < 0,001$ ), com risco de 85% e IC95% (0,95;  $\alpha = 0,05$ ). A tabela 2 também ilustra correlação com o peso ao nascer, que variou de 530 a 2.000g, com média de 1.140g. Os RN prematuros de baixo peso (<1.500g), que têm maior risco de infecção, representaram 57,2% (n=169) dos casos e destes, 8,2% (n=14) dos casos tiveram candidíase ( $p < 0,001$ ). Não houve correlação com a idade gestacional e a idade materna.

**Tabela 1.** Caracterização da amostra segundo tempo de internação, peso ao nascer, idade gestacional e idade materna

Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	DP
Tempo de internação (dias)	11	130	31,33	20,29
Peso ao nascer (g)	530	2.000	1.410	320
Idade gestacional (semanas)	22	40	32,84	2,39
Idade materna (anos)	13	44	24,55	7,09

DP: desvio padrão

**Tabela 2.** Correlação entre candidíase, tempo de internação e peso ao nascer

Características	Tempo de internação			Valor de p
	<25 dias	>25 dias	Total	
Hígidos	153	126	279	0,001
Candidíase	2	14	16	0,001
Total	155	140	295	0,001
Características	Peso ao nascer			Valor de p
	<1.500g	>1.500g	Total	
Hígidos	155	124	279	0,001
Candidíase	14	2	16	0,001
Total	169	126	295	0,001

Após realizar esse levantamento a partir dos registros médicos, no qual ficou constatada a prevalência de candidíase entre RN prematuros, foram examinados 65 pacientes que apresentavam alterações bucais com aspectos clínicos compatíveis com candidíase pseudo-membranosa. Esses pacientes apresentavam placas brancas, moles e destacáveis localizadas na mucosa jugal e língua. O exame microscópico demonstrou colonização em 52 pacientes (80%) e *C. albicans* foi encontrada em 46 (70,7%) pacientes, *C. glabrata* em 4 (6,1%) e *C. krusei* em 2 (3%) pacientes.

Não houve correlação significativa entre a colonização fúngica e as variáveis “tempo de internação”, “peso ao nascer”, “idade gestacional” e “idade materna”, embora a colonização tenha sido superior em filhos de mulheres com idade >23 anos e em gestações com tempo >30 semanas.

### DISCUSSÃO

A candidíase invasiva é a segunda maior causa de morte relacionada à doença infecciosa em RN prematuros, correspondendo a 10% de todos os casos de sepse e sendo a maior causa de infecção tardia em RN prematuros<sup>(2,3,5,12)</sup> com incidência variável e taxa de mortalidade elevada<sup>(4-8)</sup>. O tempo prolongado de internação hospitalar e consequente a exposição a fatores ambientais, bem como o risco de contato com outros pacientes e transmissão pelas mãos dos profissionais colonizadas por fungos, são fatores importantes para infecções oportunistas<sup>(25)</sup>. O uso prolongado de antibióticos de largo espectro também é um importante fator de risco, que pode levar à colonização do trato gastrointestinal e desencadear a infecção sistêmica<sup>(26)</sup>.

Neste estudo de prevalência a partir dos registros da UTIN, observou-se que houve correlação entre os casos de candidíase e o baixo peso ao nascer<sup>(4)</sup>, assim

como houve correlação com o tempo prolongado de internação hospitalar. O maior risco de infecção varia da segunda até a quarta semana de vida. Quanto mais prolongado o tempo de internação, maior o tempo de uso de cateter venoso central e de medicamentos, assim como é maior o tempo de exposição a fatores ambientais<sup>(10,11)</sup>. A colonização bucal por *C. albicans* foi de 70,7% e as alterações bucais mais frequentes foram pseudomembranas, que são formadas por fungos, resíduos ceratóticos, células inflamatórias, células epiteliais, bactérias e fibrina<sup>(27)</sup>.

A prevalência de candidíase invasiva constatada a partir da análise dos 295 prontuários está de acordo com a média de outros trabalhos. Este resultado pode estar relacionado à profilaxia medicamentosa antifúngica e também à aplicação adequada de medidas de biossegurança, resultante de investimentos em recursos humanos e educação continuada dos médicos e da equipe de enfermagem. Mesmo com tais cuidados de biossegurança, a condição imunológica comprometida dos pacientes é um fator predisponente para a disseminação de *Candida spp.* O baixo peso ao nascer indica imaturidade do sistema imunológico e fragilidade de barreiras físicas e, embora a contagem de neutrófilos em RN prematuros seja semelhante a do adulto, a função e a mobilização de neutrófilos em RN prematuros, frente a uma infecção, são diferentes, resultando em neutropenia, decorrente da depleção de suas pequenas reservas medulares de neutrófilos<sup>(13)</sup>.

O diagnóstico da candidíase bucal é baseado em sinais e sintomas clínicos, portanto a participação de um cirurgião-dentista é importante para avaliar os pacientes com suspeita de infecção oportunista bucal por fungos. Como complemento ao diagnóstico clínico, podem-se utilizar a citologia exfoliativa, com pesquisa direta de fungos, e a cultura microbiológica, pois ambas apresentam poucos resultados falso-positivos<sup>(17)</sup>. O diagnóstico precoce de candidíase bucal em RN prematuros favorece o tratamento tópico imediato com higienização, eliminação de pseudomembranas e aplicação tópica de antifúngicos, prevenindo, assim, a candidíase invasiva, que é uma condição de aumento de morbidade em UTIN.

Nesta série de casos, constatou-se colonização bucal por *Candida spp.* na maioria dos pacientes examinados e que tiveram amostras coletadas para análise microscópica. Este número indica colonização elevada quando comparado a outros trabalhos que encontraram colonização bucal por *Candida spp.* de 26,7<sup>(28,29)</sup>, 39,4 e 70%<sup>(9)</sup>. Entretanto, quando analisado o histórico de baixa frequência de 5,4% de candidíase invasiva na mesma UTIN, a partir da análise dos registros médicos,

sugere-se que a prevenção e o tratamento, realizados pela equipe multidisciplinar, têm sido eficazes no controle da disseminação hematogênica e na redução dos casos de infecção.

Diante dos resultados encontrados, sugere-se a aplicação de um protocolo de cuidados bucais para esses pacientes, para diminuir a colonização do biofilme bucal por patógenos e prevenir complicações sistêmicas<sup>(30)</sup>. Esse protocolo ressalta a utilização de equipamento de proteção individual após lavagem rigorosa das mãos, elevação da cabeça do paciente para redução dos riscos de aspiração das secreções orais e utilização de mecanismo de aspiração quando necessário, higienização da boca com hastes de algodão ou gaze embebida em solução antimicrobiana para redução dos riscos de infecção oportunista. As melhores opções são: solução de digluconato de clorexidina aquosa 0,12%, solução enzimática à base de lactoperoxidase<sup>(31)</sup> ou solução à base de peróxido de hidrogênio 1,5%. Os lábios dos pacientes também devem ser mantidos hidratados com cremes à base de lanolina pura<sup>(32)</sup> para minimizar as fissuras labiais, que podem servir como porta de entrada para micro-organismos<sup>(30)</sup>.

## CONCLUSÕES

A frequência de candidíase invasiva foi baixa e os fatores mais importantes para ocorrer a doença foram baixo peso ao nascer e tempo de internação prolongado, com risco de 85% de ocorrer nos primeiros 25 dias de internação.

A colonização por *Candida spp.* foi de 80% e as alterações bucais mais frequentes foram placas brancas de consistência amolecida compatíveis com candidíase pseudomembranosa, que são fonte potencial de desenvolvimento de candidíase invasiva.

## REFERÊNCIAS

1. Karłowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE, Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics*. 2000;106(5):E63.
2. Brecht M, Clerihew L, McGuire W. Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(1):65-9.
3. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, Shankaran S, Higgins RD, Auten KJ, Miller NA, Walsh TJ, Lupton AR, Carlo WA, Kennedy KA, Finer NN, Duara S, Schibler K, Chapman RL, Van Meurs KP, Frantz ID 3rd, Phelps DL, Poindexter BB, Bell EF, O'Shea TM, Watterberg KL, Goldberg RN; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*. 2010;126(4):865-73.
4. Greenberg RG, Benjamin DK Jr, Gantz MG, Cotten CM, Stoll BJ, Walsh MC, Sánchez PJ, Shankaran S, Das A, Higgins RD, Miller NA, Auten KJ, Walsh TJ, Lupton AR, Carlo WA, Kennedy KA, Finer NN, Duara S, Schibler K,

- Ehrenkranz RA, Van Meurs KP, Frantz ID 3rd, Phelps DL, Poindexter BB, Bell EF, O'Shea TM, Watterberg KL, Goldberg RN, Smith PB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Empiric Antifungal Therapy and Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants with Invasive Candidiasis. *J Pediatr*. 2012;161(2):264-9.
5. Cahan H, Deville JG. Outcomes of Neonatal Candidiasis: The Impact of Delayed Initiation of Antifungal Therapy. *Int J Pediatr*. 2011;2011:813871.
  6. Brissaud O, Tandonnet O, Guichoux L. [Invasive candidiasis in Neonatal intensive care unit]. *Arch Pediatr*. 2011;18 Suppl 1:S22-32. French.
  7. Ben Abdeljelil J, Saghruni F, Khammari I, Gheith S, Fathallah A, Ben Said M, et al. Investigation of a cluster of *Candida albicans* invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit by pulsed-field gel electrophoresis. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:138989.
  8. Ben Abdeljelil J, Saghruni S, Nouri S, Geith I, Khammari A, Fathallah H, et al. Neonatal invasive candidiasis in Tunisian hospital: incidence, risk factors, distribution of species and antifungal susceptibility. *Mycoses*. 2012;55(6):493-500.
  9. Borges RM, Soares LR, de Brito CS, de Brito DV, Abdallah VO, Filho PP. [Risk factors associated with colonization by *Candida* spp in neonates hospitalized in a neonatal intensive care unit in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(4):431-5. Portuguese.
  10. Aziz M, Patel AL, Losavio J, Iyengar A, Berven M, Schloemer N, et al. Efficacy of fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infection in extremely low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(4):352-6.
  11. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):6.
  12. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksal N, Ozkan H, Cetinkaya M, Ener B. Neonatal candidiasis: results of an 8 year study. *Pediatr Int*. 2012;54(3):341-9.
  13. Del Vecchio A, Christensen R. Neonatal neutropenia: what diagnostic evaluation is needed and when is treatment recommended? *Early Hum Dev*. 2012;88(Suppl 2):S19-24.
  14. Hornik C, Fort P, Clark R, Watt K, Benjamin Jr D, Smith P, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012;88(2):69-74.
  15. Howell A, Isaacs D, Halliday R; Australasian Study Group For Neonatal Infections. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(6):429-33.
  16. Epstein JB, Polsky B. Oropharyngeal candidiasis: a review of its clinical spectrum and current therapies. *Clin Ther*. 1998;20(1):40-57.
  17. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. *Patologia oral e maxilofacial*. 3a ed. São Paulo: Elsevier; 2009.
  18. Giannini PJ, Shetty KV. Diagnosis and management of oral candidiasis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(1):231-40, vii.
  19. Manzoni P, Mostert M, Jacqz-Aigrain E, Stronati M, Farina D. Colonização por *Candida* no berçário. *J Pediatr*. 2012;88(3):187-90.
  20. Epstein JB, Pearsall NN, Truelove EL. Oral candidiasis - effects of antifungal therapy upon clinical signs and symptoms, salivary antibody, and mucosal adherence of *Candida albicans*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981;51(1):32-6.
  21. Colombo AL, Perfect J, DiNubile M, Bartizal K, Motyl M, Hicks P, et al. Global distribution and outcomes for *Candida* species causing invasive candidiasis: Results from an international randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(8):470-4.
  22. Krebs V, Pedrosa C. Clinical and therapeutical aspects of systemic candidiasis in neonatal intensive care unit: study of 60 cases. Saarbrücken: VDM Verlag Dr Müller; 2010.
  23. Pereira Couto EM, Carlos D, Rodrigues Machado E. *Candidíase invasiva em neonatos: uma revisão epidemiológica*. Ensaio e Ciência. 2011;15(4):197-213.
  24. Leibovitz E. Strategies for the Prevention of neonatal candidiasis. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(2):83-9.
  25. Ariff S, Saleem AF, Soofi SB, Sajjad R. Clinical spectrum and outcomes of neonatal candidiasis in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(3):216-23.
  26. Bendel CM, Wiesner SM, Garni RM, Cebelinski E, Wells CL. Cecal colonization and systemic spread of *Candida albicans* in mice treated with antibiotics and dexamethasone. *Pediatr Res*. 2002;51(3):290-5.
  27. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC. *Patologia oral*. 5a ed. São Paulo: Elsevier; 2008.
  28. Ribeiro E, Cardoso C, Silva S, Alves N, Toledo O, Pimenta F. Genetic similarity of *Candida albicans* isolated from the buccal cavity of children with Down's syndrome and their parents and/or caregivers. *J Health Sci Inst*. 2010;28(3):224-8.
  29. Pinhat EC, Borba MG, Ferreira ML, Ferreira MA, Fernandes RK, Nicolaou SK, et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):211-6.
  30. Padovani M, Souza S, Sant'Anna G, Guaré R. Protocolo de cuidados bucais na unidade de tratamento intensivo (UTI) neonatal. *Rev Bras Pesqui Saude*. 2012;14(1):71-80.
  31. Da Silva Santos P, Mello WR, Wakim RC, Paschoal MA. Uso de solução bucal com sistema enzimático em pacientes totalmente dependentes de cuidados em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(2):154-9.
  32. Souza LM, Ferreira R, Santos MM, Araujo JE, Ikoma MR, Santos PS. Avaliação da efetividade de umectante labial aplicado em pacientes sob quimioterapia antineoplásica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):493.