

MARIA AUGUSTA BENTO CICARONI GIBELLI

**Fatores de risco para fungemia em
recém-nascidos de muito baixo peso**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Pediatria

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Jornada Krebs

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gibelli, Maria Augusta Bento Cicaroni

Fatores de risco para fungemia em recém-nascidos de muito baixo peso / Maria Augusta Bento Cicaroni Gibelli. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientadora: Vera Lúcia Jornada Krebs.

Descritores: 1.Fungemia 2.Sepse 3.Recém-nascido de muito baixo peso 4.Fatores de risco

USP/FM/SBD-203/09

DEDICATÓRIA

Ao Nelson, meu marido, meu amor , meu melhor amigo e meu parceiro por toda a vida;

Às minha filhas, Maria Carolina e Maria Clara, minhas fontes de inspiração de todos os dias;

Ao meu pai, Luiz Antônio Cicaroni, meu herói e meu exemplo de vida, que sempre acreditou nos meus sonhos e na minha capacidade de realizá-los;

À minha mãe, Maria Salete, por seu exemplo incrivelmente moderno e futurista; enfim por ter sido uma mulher muito, muito a frente do seu tempo.

À minha avó Maria Augusta Ferreira pelo imenso amor e carinho

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra Vera Lúcia Jornada Krebs, orientadora presente e participante, por sua imensa paciência, por sua dedicação e ajuda desde o início do nosso projeto com entusiasmo no começo, perseverança durante a execução e maturidade na conclusão,

À Roberta Berardi, companheira e parceira de plantões: o seu apoio e paciência permitiram a conclusão desta tese;

À Dra. Valdenise Tuma Calil pela torcida constante, pelo interesse no projeto e todos momentos, por vibrar com cada uma de nossas pequenas conquistas durante a execução do projeto e pelas dicas e conselhos;

À Laura Cardoso Bigelli, por seu exemplo pessoal e profissional, por sua amizade e seu carinho;

À Patrícia Pires Prado, Luciana de Carvalho e Fabíola Marim, por terem compartilhado comigo todas as etapas deste projeto,

À Dra. Alice Deutsch, pela torcida e pelas sugestões;

Às minhas colegas de plantão do Berçário Anexo à Maternidade: Renata Araújo, Daniela Fiorenzano, Marina Bogner, Carolina Sinischalchi, por terem me dado suporte para escrever durante nossos plantões;

À Cláudia Rochel Cavalcanti, pela ajuda imensa com as inúmeras listas de prontuários;

Ao Prof. Dr. Alexandre Archanjo Ferraro, por suas sugestões valiosas

A Sra. Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, por sua revisão das referências

Ao meu marido Nelson, minhas filhas Carol e Clara, meu pai Cicaroni e minha avó, Maria Augusta Ferreira por terem sido tão compreensivos em sacrificar nosso tempo juntos para que eu me dedicasse à conclusão de minha tese.

**“Do rio que tudo arrasta, diz-se que é violento.
Mas ninguém chama violentas as margens que o cerceam.”**

Bertold Brecht

NORMALIZAÇÃO

De acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	7
3	MÉTODOS	9
3.1	Casuística	10
3.2	Métodos	11
3.3	Desenho do Estudo.....	15
3.4	Análise Estatística.....	16
3.5	Aprovação por Comissão de Ética	17
4	RESULTADOS	18
4.1	Análise Exploratória: Estatísticas Descritivas e Testes de Associações e Comparações.....	21
4.2	Ajustes de Modelos Logísticos Multinomiais	41
4.3	Exames laboratoriais: contagem de plaquetas.....	47
5	DISCUSSÃO	51
5.1	Peso de Nascimento e Idade Gestacional	57
5.2	Tempo de Jejum	61
5.3	Nutrição Parenteral e Cateter Venoso Central	64
5.4	Ventilação Pulmonar Mecânica.....	67
5.5	Uso de antibióticos.....	68
5.6	Tempo de Internação	69
5.7	Alterações laboratoriais na contagem de plaquetas.....	70
5.8	Considerações finais.....	71
6	CONCLUSÕES	72
7	ANEXOS	75
8	REFERÊNCIAS.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS

C.	- <i>Candida</i>
S.	- <i>Staphylococcus</i>
G +	- Gram positiva
G -	- Gram negativa
Sp	- Espécie
Spp	- Espécies
PN	- peso de nascimento
IG	- idade gestacional
JJ	- jejum
NPP	- nutrição parenteral prolongada
VPM	- ventilação pulmonar mecânica
T Inter	- tempo de internação
CVC	- cateter venoso central
PICC	- cateter central de inserção periférica
P. Crist.	- Penicilina Cristalina
RN	- Recém-nascido
RN MBP	- Recém-nascido de muito baixo peso
RNMMBP	- Recém-nascidos de muitíssimo baixo peso
RCIU	- Restrição de Crescimento Intra-uterino
PCR	- Proteína C-reativa
SNT	- Sepsis neonatal tardia
SRIS	- Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

DP	- desvio padrão
min	- mínimo
max	- máximo
LI	- limite inferior
LS	- limite superior
IC	- intervalo de confiança
Per	- percentil
Res Pad	- resíduo padrão
FC	- frequência cardíaca
h	- hora
d	- dias
HMC	- hemocultura
Bact	- bactéria
Neg	- negativa
BAM	- Berçário Anexo à Maternidade
HC	- Hospital das Clínicas
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

p	- índice probabilidade
n	- tamanho da amostra
N	- nível de significância de Bonferroni
OR	- odds ratio
F	- feminino
M	- masculino
g	- gramas
mg/L	- miligrama por litro
mm³	- milímetros cúbicos
%	- porcentagem
>	- maior que
<	- menor que
≥ ou =>	- maior ou igual
≤ ou <=	- menor ou igual

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Distribuição das espécies de fungos isoladas em hemocultura	20
Tabela 2-	Estatística descritiva das variáveis IG e PN em cada grupo ...	21
Tabela 3-	Estatística descritiva do T INTER, JJ, NPP, VPM,CVC e PACC	22
Tabela 4-	Estatística descritiva do uso de antibióticos	23
Tabela 5 -	Comparação entre os fatores de risco presentes nos grupos considerando-se a presença ou não de sepse fúngica (teste de Kruskal-Wallis) e comparação pareada dos grupos (teste de Bonferroni)	30
Tabela 6 -	Distribuição de freqüências de gênero nos grupos	32
Tabela 7-	Distribuição de freqüência de peso ao nascer $\leq 1000g$ nos grupos	32
Tabela 8 -	Distribuição de freqüência de Idade Gestacional ≤ 28 semanas nos grupos	34
Tabela 9 -	Distribuição de freqüência de jejum ≥ 7 dias nos grupos	35
Tabela 10 -	Distribuição de freqüência de NPP ≥ 7 dias nos grupos	37
Tabela 11 -	Distribuição de freqüência de VPM ≥ 14 dias nos grupos	38
Tabela 12 -	Distribuição da freqüência de alta e óbitos nos grupos	40
Tabela 13 -	Análise de regressão logística multinomial: variáveis quantitativas	42
Tabela 14 -	Estimativas do modelo de regressão logística multinomial para os fatores selecionados no modelo inicial (PN, VPM,CVC).	43
Tabela 15 -	Análise de regressão logística multinomial das variáveis categorizadas	45
Tabela 16 -	Estimativas do modelo de regressão logística multinomial	46
Tabela 17 -	Contagem de plaquetas no grupo com infecção fúngica 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva em 13 neonatos	48

Tabela 18 - Contagem de plaquetas no grupo com sepse por bactéria Gram-positiva 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva	49
Tabela 19 - Contagem de plaquetas no grupo com sepse por bactéria G - 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva.....	50
Tabela 20 - Dosagem de Proteína C-reativa em infecções causadas por fungos 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva.....	77
Tabela 21 - Dosagem de Proteína C-reativa na sepse causada por bactéria G+ 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva	78
Tabela 22 - Dosagem de Proteína C-reativa na sepse causada por bactérias G - 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva	79

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição das espécies de fungos isoladas em hemocultura	20
Gráfico 2 - Tempo de internação	24
Gráfico 3 - Idade Gestacional	24
Gráfico 4 - Exposição ao PICC (dias).....	25
Gráfico 5 - Tempo de Jejum (dias)	25
Gráfico 6 - Exposição a CVC (dias).....	26
Gráfico 7 - Exposição à VPM (dias).....	26
Gráfico 8 - Exposição à NPP (dias).....	27
Gráfico 9 - Exposição à penicilina cristalina (dias)	27
Gráfico 10 - Exposição à amicacina (dias)	28
Gráfico 11 - Exposição à vancomicina (dias)	28
Gráfico 12 - Exposição a meropenem (dias)	29
Gráfico 13 - Exposição a cefepime (dias).....	29
Gráfico 14 - Freqüência relativa de $PN \leq 1000g$ nos grupos.....	33
Gráfico 15 - Freqüência relativa de $IG \leq 28$ semanas nos grupos	34
Gráfico 16 - Freqüência relativa de $JJ \geq 7$ dias nos grupos.....	36
Gráfico 17 - Freqüência relativa de $NPP \geq 7$ dias nos grupos.....	37
Gráfico 18 - Freqüência relativa de $VPM \geq 14$ dias nos grupos	39
Gráfico 19 - Freqüência relativa de óbito nos grupos	40
Gráfico 20 - Evolução da contagem de plaquetas no grupo com sepse fúngica	48
Gráfico 21 - Evolução da contagem de plaquetas no grupo com sepse por bactéria G +	49
Gráfico 22 - Evolução da contagem de plaquetas no grupo com sepse por bactérias G -	50
Gráfico 23 - Dosagem de PCR no grupo com sepse fúngica	77
Gráfico 24 - Dosagem de PCR no grupo com sepse por bactéria G+	78
Gráfico 25 - Dosagem de PCR no grupo com sepse por bactérias G -	79

RESUMO

Gibelli MABC. *Fatores de risco para fungemia em recém-nascidos de muito baixo peso* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 88p

Introdução: A fungemia no período neonatal é uma complicação grave principalmente entre recém-nascidos de muito baixo peso (RN MBP). O maior conhecimento dos fatores de risco associados possibilita o desenvolvimento de estratégias para prevenir sua ocorrência. **Objetivos:** 1) descrever a incidência de sepse fúngica e identificar as espécies de fungo; 2) analisar os fatores de risco exploratoriamente nessa população. **Métodos:** Estudo prospectivo observacional de uma coorte de RN MBP admitidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital terciário no período de 25 meses, de 01 de junho de 2005 a 30 de junho de 2007. Foram excluídos aqueles com idade igual ou inferior a 72 horas de vida. Criou-se um banco de dados dividindo a amostra em cinco grupos, baseados na primeira hemocultura positiva: sem infecção; sepse com hemocultura negativa; sepse por bactéria gram-positiva; sepse por bactéria gram-negativa; sepse fúngica. Para análise estatística, foram utilizados: teste do qui-quadrado de Pearson, teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e um modelo de regressão logística multinomial para as medidas quantitativas e as categorizadas. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 187 recém-nascidos, dos quais 110 (58,8%) evoluíram com sepse neonatal tardia, sendo 13 casos de sepse fúngica (7%). A taxa de mortalidade foi 69,2%. As espécies de fungo identificadas foram *C.albicans* (50%), *C. parapsilosis* (41,7%) e *C. não albicans* (8,3%). Os fatores de risco encontrados na comparação, entre o grupo com fungemia e o restante da amostra foram: peso de nascimento (PN), idade gestacional (IG), exposição a cateter venoso central (CVC), nutrição parenteral prolongada (NPP), jejum (JJ), ventilação pulmonar mecânica (VPM), exposição a vancomicina, cefepime, meropenem e amicacina. A análise estatística mostrou que: a cada incremento de 10 gramas no PN, o risco de fungemia diminuiu em 3%; a cada dia de CVC, o risco aumentou em 8,1%; a cada dia de VPM, o risco aumentou em 11,1%. Após a categorização das variáveis, observou-se que: o $PN \leq 1000$ g aumentou o risco para fungemia 23 vezes; a $VPM \geq 14$ dias, aumentou 36 vezes o risco para fungemia; cada dia de CVC no RN com $PN \leq 1000$ g aumentou o risco de infecção fúngica em 9,3%. **Conclusões:** A incidência de sepse fúngica em RNMBP foi de 7%; as espécies de fungo identificadas foram *C.albicans*, *C.parapsilosis* e *C. não albicans*, com mortalidade de 69,2%. O $PN \leq 1000$ g e a duração da ventilação mecânica ≥ 14 dias aumentaram 23 e 36 vezes o risco de sepse fúngica, respectivamente. Cada dia de CVC no RN ≤ 1000 g aumentou o risco de infecção fúngica em 9,3%. A maior proporção de recém-nascidos que permaneceu em jejum por tempo igual ou superior a sete dias ocorreu no grupo com sepse fúngica (92,3%).

Descritores: 1.Fungemia 2.Sepse 3.Recém-nascido de muito baixo peso 4.Fatores de risco

SUMMARY

Gibelli MABC. *Risk factors for fungemia in very low birth weight newborns* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 88p

Introduction: Fungemia is a severe complication on neonatal period among very low birth weight infants (VLBW). A better understanding of the risk factors involved could help improving prevention strategies of its occurrence. **Objectives:** 1) To describe the incidence of fungal sepsis and to recognize the fungal species involved 2) To analyse the risk factors among this population. **Methods:** Data were collected prospectively over a 25 months period from 1st June 2005 to 30 June 2007 to assess risk factors among VLBW infants admitted at the Neonatal Intensive Care Unit of a tertiary hospital. All newborns with 72 hours of life or less were excluded from the study. Patients were divided in five groups, based on the first positive blood culture: without sepsis; sepsis with negative blood culture; Gram-positive bacterial sepsis; Gram-negative bacterial sepsis and fungal sepsis. For statistical analyses the Pearson test, the Kruskal-Wallis test and a logistic regression model were used. **Results:** 187 newborns were included in the study: 110 (58,8%) had late-onset sepsis; 13 (7%) had fungal sepsis. Rate of mortality was 69,2%. The fungal species identified were: *C.albicans* (50%), *C. parapsilosis* (41,7%) and one non identified *Candida* (8,3%). The risk factors identified at the comparison between the fungal sepsis group and the group without fungal sepsis were: birth weight (BW), gestational age (GA), central venous catheter, parenteral nutrition, fasting, mechanical ventilation, exposure to vancomycin, cefepime, meropenem, and amikacin. Further statistical analyses have shown: for each increasing of 10 grams in BW, the risk of fungemia diminished 3%; each day of central venous catheter, increased this risk in 8,1%; each day of mechanical ventilation increased this risk in 11,1%. The analyses of the categorized variables have shown: BW \leq 1000 g increased the risk of fungemia 23 times; mechanical ventilation \geq 14 days increased the risk 36 times; each day of central venous catheter increased the risk of fungemia in 9,3%. **Conclusions:** The incidence of fungal sepsis in VLBW infant was 7%; the fungal species identified were *C.albicans*, *C.parapsilosis* and one non identified *Candida*. The mortality rate was 69,2%. BW \leq 1000 g and mechanical ventilation during 14 days or more increased the risk of fungemia 23 and 36 times, respectively. Each day of central venous catheter increased the risk of fungemia in 9,3%. 92,3% of the newborns with fungal sepsis were submitted to fasting for seven days or more, the biggest proportion found.

Descriptors: 1.Fungemia 2.Sepsis 3.Very low birth weight infant
4.Risk factors

1 INTRODUÇÃO

Os avanços tecnológicos das últimas décadas permitiram a sobrevivência de recém-nascidos de idade gestacional (IG) e peso de nascimento (PN) cada vez menores. O recém-nascido de muito baixo peso (PN < 1500g, RNMBP) admitido em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal é exposto a situações que levam à ruptura das barreiras de defesa constituídas por pele e mucosas. Dentre estas, destacam-se o uso de cateter venoso central (CVC), a ventilação pulmonar mecânica (VPM), o jejum prolongado (JJ), a nutrição parenteral prolongada (NPP), os antimicrobianos de amplo espectro, os bloqueadores da histamina e os corticóides⁽¹⁻⁶⁾.

Esse contexto contribui para aumentar a vulnerabilidade do RNMBP, cujo sistema imune é imaturo e menos capacitado para protegê-lo. A sepse neonatal tardia (SNT), que ocorre após 72 horas de vida, cuja incidência é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento, constitui um problema extremamente relevante neste grupo de neonatos^(1,2,3). Vários autores descrevem a importância crescente da *Candida* spp como agente etiológico de sepse neonatal tardia em RNMBP, destacando as taxas elevadas de morbidade e mortalidade^(4,5,6,7).

O sistema imunológico do RNMBP apresenta-se imaturo, com diminuição da quimiotaxia, adesão ao endotélio e fagocitose dos neutrófilos. A capacidade de opsonização do sistema complemento é limitada, bem

como a produção de linfocinas e citocinas amplificadoras da resposta imune pelos linfócitos T. Além da imaturidade do sistema imunológico, no RN pré-termo há diminuição da transferência transplacentária de imunoglobulinas, principalmente IgG, que perdura até alguns meses após o nascimento ⁽⁸⁾.

Este conjunto de características torna o RNMBP extremamente suscetível à colonização por bactérias e fungos habituais no ambiente hospitalar. A colonização fúngica, especialmente da pele e mucosas, é o primeiro passo para que ocorra infecção. Uma grande variedade de espécies de *Candida* coloniza habitualmente a pele, o trato digestório e o trato genito-urinário. O uso de antibióticos de amplo espectro provoca modificações na flora bacteriana normal do indivíduo, levando ao aumento da densidade de colonização por microorganismos potencialmente patogênicos⁽⁹⁾. Em um estudo prospectivo, Saiman colheu culturas de vigilância (*swab* retal) semanal de recém-nascidos admitidos em UTI Neonatal, até a alta do setor. A prevalência de colonização por *Candida spp* foi de 23%. Nos neonatos com PN < 1000g e/ou IG < 32 semanas, houve associação entre o uso de cefalosporinas de terceira geração e colonização fúngica, assim como a presença de CVC, uso parenteral de emulsão lipídica e de bloqueadores da histamina ⁽¹⁾.

Um estudo multicêntrico prospectivo de coorte, envolvendo seis Unidades Neonatais de nível terciário, durante dois anos, incluindo 2847 recém-nascidos com tempo de internação superior a três dias, mostrou hemocultura positiva para *Candida spp* em 1,2 % dos casos. Observou-se que a colonização precedeu a candidemia em 43% dos pacientes ⁽⁹⁾. Os fatores de risco de maior relevância, obtidos após a análise multivariada

de regressão logística, com ajuste dos dados para peso de nascimento e presença de cirurgia abdominal, foram: idade gestacional inferior a 32 semanas, instabilidade hemodinâmica, coagulação intravascular disseminada, uso de intra-lípidos e nutrição parenteral, cateteres centrais, uso de bloqueadores H₂ e intubação traqueal por mais de sete dias⁽²⁾.

Gibelli et al, em nosso meio, realizaram culturas de vigilâncias semanais (*swab* oral e coleta de urina por saco coletor para exame micológico direto) de todos os recém-nascidos admitidos em UTI Neonatal a partir da primeira semana de internação, com o objetivo de detectar a época da colonização e relacionar a espécie identificada com aquela responsável por infecção, quando presente. Foram incluídos 26 RN, sendo 65,4% com peso \leq 1500 g e 34,6% com peso $>$ 1500 g. Neste último grupo, dois eram pré-termos (22,2%) e sete apresentavam malformação de sistema nervoso central (meningomielocoele e/ou hidrocefalia). Vinte neonatos (76,9%) apresentaram colonização oral positiva; destes, 10 (38%) tiveram diagnóstico de sepse, havendo associação significativa entre colonização oral e sepse, fato não observado em relação ao exame micológico de urina. As espécies de fungo identificadas na colonização foram *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C.krusei*, *Trichosporon sp* e *Pichia angusta*. Os autores comprovaram que a colonização precedeu a infecção, destacando a variabilidade das espécies de fungo colonizadoras⁽¹⁰⁾.

Batista et al, através de estudo de fenotipagem molecular, demonstraram a importância da colonização oral e da transmissão exógena de *C.albicans* e *C.parapsilosis* em UTI neonatal^(11,12).

Kaufman analisou a colonização fúngica em recém-nascidos com PN < 1000 g, através de culturas de vigilância semanais de pele, trato digestório, trato respiratório e coto umbilical durante seis semanas. A taxa de colonização foi de 62%, sendo que a colonização de pele e trato digestório precedeu a do trato respiratório ⁽¹³⁾.

Os fatores de risco mais frequentemente descritos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal relacionados à colonização e infecção fúngica são: tempo de internação prolongado; VPM; uso de CVC; uso de antibióticos de amplo espectro, como as cefalosporinas de terceira geração e os carbapenêmicos; idade gestacional (IG) inferior a 28 semanas; jejum prolongado; uso de NPP e uso de intra-lípidos por tempo superior a sete dias; uso de medicamentos como os antagonistas da histamina, teofilina, corticosteróides, vasopressores; presença de má-formação congênita do trato gastrointestinal; realização de procedimento cirúrgico e colonização fúngica anterior à doença ^(1,2,3,6,7,13,14). Fay et al destacaram a importância da restrição de crescimento intra-uterino como fator de risco para candidíase sistêmica, destacando a intensa neutropenia apresentada por estes neonatos nos primeiros dias de vida ⁽¹⁴⁾.

Devido à inespecificidade dos sinais e sintomas, um dos aspectos mais importantes na elucidação diagnóstica da infecção por *Candida* spp é o alto índice de suspeita clínica, especialmente em recém-nascidos de muito baixo peso. A importância dos fatores de risco, considerados isoladamente ou em conjunto, na elaboração do diagnóstico de sepse fúngica nestes pacientes ainda não está bem estabelecida.

Nossa hipótese é que o maior conhecimento dos achados clínicos, das espécies de fungo e dos fatores de risco associados à sepse fúngica em recém-nascidos de muito baixo peso possibilite o desenvolvimento de estratégias para diminuir a ocorrência da doença em nosso meio.

2 OBJETIVOS

1. Descrever a incidência de sepse fúngica e as espécies de fungo identificadas em recém-nascidos de peso de nascimento inferior a 1500 g admitidos em Unidade Neonatal de Nível Terciário.
2. Analisar exploratoriamente os fatores de risco para sepse fúngica em recém-nascidos de peso de nascimento inferior a 1500 g admitidos em Unidade Neonatal de Nível Terciário.

3 MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

O presente estudo foi conduzido, de forma prospectiva, em uma coorte de recém nascidos de muito baixo peso (peso de nascimento inferior a 1500g) admitidos no Berçário Anexo à Maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 01 de junho de 2005 a 30 de junho de 2007.

O Berçário Anexo à Maternidade do HC-FMUSP constitui centro de referência terciário para atendimento de recém-nascidos gravemente enfermos e para treinamento de profissionais de saúde especializados. Contém 63 leitos, sendo 40 destinados à assistência neonatal de nível terciário e recebe, em média, 2000 recém-nascidos / ano.

Critérios de inclusão:

Todos os recém-nascidos com PN <1500 g, admitidos no BAM-HC-FMUSP durante o período do estudo, com idade superior a 72 horas de vida.

Critérios de exclusão:

Recém-nascidos com idade igual ou inferior a 72 horas de vida.

3.2 MÉTODOS

Para cada neonato foi preenchido um formulário com dados clínicos, procedimentos e resultados dos exames laboratoriais, para a criação do Banco de Dados. O ANEXO 1 mostra o formulário de coleta de dados preenchido para cada paciente.

As seguintes variáveis foram analisadas:

- Gênero
- Peso ao Nascer (PN), em gramas
- Idade Gestacional (IG), em semanas
- Jejum (JJ), em dias
- Nutrição Parenteral Prolongada (NPP), em dias
- Ventilação Pulmonar Mecânica (VPM), em dias
- Tempo de internação (T INTER), em dias
- Cateter Venoso Central (CVC), em dias
- Cateter Central de Inserção Periférica (PICC), em dias
- Antibióticos: penicilina cristalina, amicacina, vancomicina, meropenem, cefepime, em dias
- Desfecho (alta ou óbito)

As variáveis PN, IG, JJ, NPP e VPM foram posteriormente categorizadas em duas categorias de respostas:

- $PN > 1000g$ e $PN \leq 1000g$
- $IG > 28$ semanas e $IG \leq 28$ semanas
- $JJ < 7$ dias e $JJ \geq 7$ dias,
- $NPP < 7$ dias e $NPP \geq 7$ dias
- $VPM < 14$ dias e $VPM \geq 14$ dias

Os recém nascidos foram divididos em cinco grupos, de acordo com o diagnóstico etiológico da infecção, baseado no resultado da hemocultura.

- sem infecção;
- com diagnóstico de sepse neonatal tardia sem agente etiológico isolado (hemocultura negativa);
- com diagnóstico de sepse por bactéria gram-positiva;
- com diagnóstico de sepse por bactéria gram-negativa;
- com diagnóstico de sepse fúngica.

O diagnóstico de sepse foi estabelecido segundo as seguintes definições:

Sepse:

Presença de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) associada à infecção presumida ou comprovada. Considera-se sepse neonatal tardia aquela diagnosticada após as primeiras 72 horas de vida ^(15,16).

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica:

Presença de instabilidade térmica (febre ou hipotermia) ou alteração na contagem de leucócitos (leucocitose, leucopenia ou > 10% neutrófilos imaturos) e pelo menos um dos seguintes critérios:

- Taquicardia (FC média > 2 DP acima do normal para a idade na ausência de estímulo externo, medicações crônicas, ou estímulo doloroso, ou elevação persistente e inexplicada da FC com duração de 0,5 a 4 horas).
- Bradicardia (diminuição da FC, persistente, não explicada, por um período superior a 0,5 h).
- Taquipnéia (FR média > 2 DP acima do normal ou ventilação pulmonar mecânica para um processo agudo não relacionado a doença neuromuscular de base, nem uso de anestesia) ^(15,16).

Sepse Fúngica:

Presença de diagnóstico clínico de sepse com identificação de fungo em hemocultura, ou em urocultura colhida por punção supra-púbica, ou laudo anátomo-patológico mostrando doença invasiva por fungo.

Sepse com hemocultura negativa:

Foram incluídos neste grupo os neonatos que apresentaram quadro clínico e/ou laboratorial de sepse e culturas negativas durante toda a internação.

Sepse por bactéria Gram-positiva:

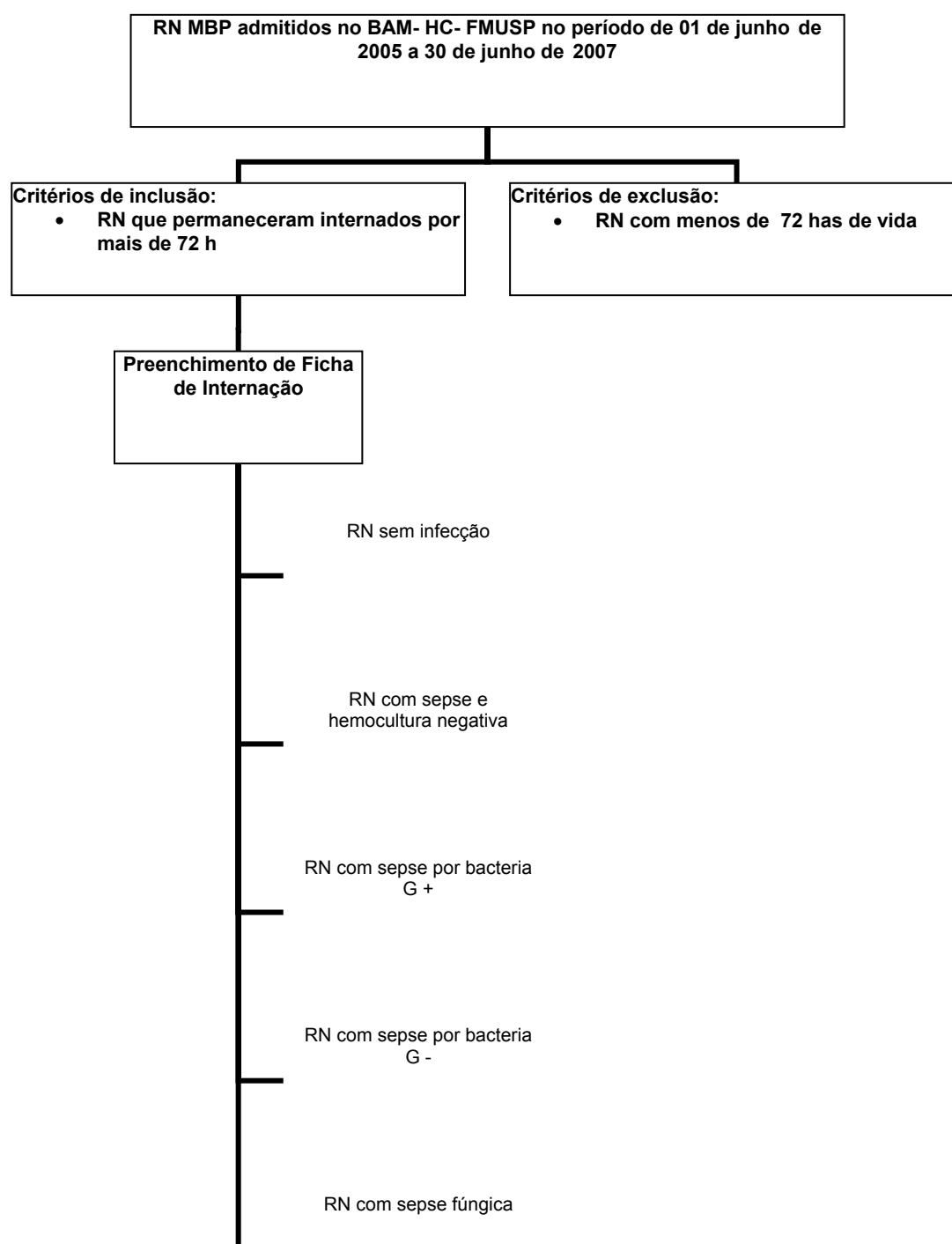
Foram incluídos neste grupo, os neonatos com diagnóstico clínico e/ou laboratorial de sepsis com identificação de bactéria Gram-positiva em hemocultura ou em urocultura colhida por punção supra-púbica.

Sepse por bactéria Gram-negativa :

Foram incluídos neste grupo, os neonatos com diagnóstico clínico e/ou laboratorial de sepsis com identificação de bactéria Gram-negativa em hemocultura ou em urocultura colhida por punção supra-púbica.

Considerou-se a primeira hemocultura positiva de cada paciente. Não foram consideradas culturas de ponta de cateter ou urocultura colhida por saco coletor.

3.3 DESENHO DO ESTUDO



3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para analisar a possível associação entre as variáveis e os grupos e as possíveis associações entre o gênero e o desfecho dos grupos, foi realizado o teste do qui-quadrado de Pearson ⁽¹⁷⁾.

Para as variáveis quantitativas, as comparações entre os grupos foram feitas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ⁽¹⁸⁾.

Após essas avaliações, um modelo de regressão logística multinomial foi ajustado aos dados para a medida dos efeitos dos fatores significantes, juntamente presentes, na infecção fúngica em relação à ausência de infecção e aos demais fatores ⁽¹⁹⁾. Outro modelo logístico multinomial, considerando as medidas categorizadas de PN, IG, JJ, NPP e VPM, foi também ajustado para esta avaliação ⁽¹⁹⁾.

O nível de significância adotado para os testes foi de 5%, ou seja, diferenças significantes foram consideradas quando o nível descritivo (valor de p) do teste for menor que 0,05.

Foram usados na elaboração deste relatório técnico os softwares: MSOffice Excel versão 2000, para tabulações e gráficos; SPSS for Windows versão 12.0 - Statistical Package for the Social Science, para execução dos cálculos estatísticos e MSOffice Word versão 2000 para edição do texto.

3.5 APROVAÇÃO POR COMISSÃO DE ÉTICA

O estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 14 de junho de 2006 / Protocolo de Pesquisa n° 441/06.

4 RESULTADOS

No período de 01 de junho de 2005 a 30 de junho de 2007, foram admitidos no Berçário Anexo à Maternidade, 4288 recém-nascidos, dos quais 241 (5,6%) apresentavam peso de nascimento < 1500g. Entre estes recém-nascidos, 74 (1,7%), nasceram com peso \leq 1000 g e 33 (0,8%) com PN \leq 750 g. A taxa de mortalidade geral do período foi de 3,5 % (151 óbitos), sendo 2 % (88 óbitos) de recém-nascidos de muito baixo peso. A taxa de mortalidade dos RN MBP foi de 36,5% (sobrevida de 63,5%). Foram excluídos do estudo 54 neonatos que não preencheram os critérios de inclusão; destes, 29 (12%) faleceram até 72 horas após a admissão no berçário. A casuística foi composta por 187 recém-nascidos de muito baixo peso que preencheram os critérios de inclusão.

Durante a internação, houve 110 (58,8%) neonatos com sepse neonatal tardia, dos quais 57 (30,5%) sem agente etiológico isolado (sepse com hemocultura negativa), 24 (12,8%) com sepse por bactérias G +; 16 (8,5%) com sepse por bactérias G - e 13 casos de sepse fúngica (7%). A taxa de mortalidade por sepse fúngica foi 69,2%.

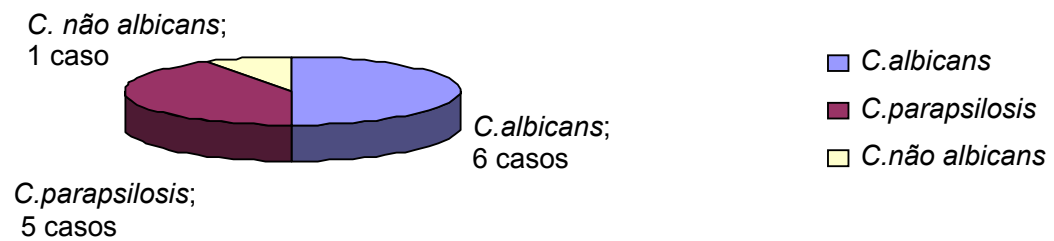
As espécies de fungo identificadas em 12 neonatos estão apresentadas na tabela 1. No paciente com culturas negativas, cujo diagnóstico foi feito no estudo anátomo-patológico, houve descrição de êmbolos fúngicos em diversos órgãos, com leveduras observadas nos rins, pulmões e fígado.

Os resultados estão apresentados a seguir sob a forma de tabelas e gráficos.

Tabela 1- Distribuição das espécies de fungos isoladas em hemocultura

Espécie de fungo	n	%
<i>C.albicans</i>	6	50
<i>C.parapsilosis</i>	5	41,7
<i>C.não albicans</i>	1	8,3
Total	12	100

Gráfico 1 - Distribuição das espécies de fungos isoladas em hemocultura



4.1 Análise Exploratória: Estatísticas Descritivas e Testes de Associações e Comparações.

As estatísticas descritivas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão – DP, percentis – mínimo - Min e máximo – Max) das medidas quantitativas observadas na amostra estão apresentadas a seguir nas tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2- Estatística descritiva das variáveis IG e PN em cada grupo

Variável	Grupo				
	PN	Sem infecção	HMC negativa	Bactéria G+	Bactéria G-
n	77	57	24	16	13
Média	1221,95	926,4	1102,5	936,25	869,23
LI (IC95%)	1170,7	854,27	1003,44	814,63	696,46
LS (IC95%)	1273,19	998,53	1201,56	1057,87	1042
Mediana	1260	870	1105	955	910
DP	225,78	271,842	234,6	228,236	285,904
Min –max	580-1490	530-1470	730-1490	530-1400	410-1340
Per 10-90	798-1480	598-1320	755-1445	607-1288	462-1320
IG					
Média	31,752	29,335	30,338	30,894	28,117
LI (IC95%)	31,125	28,571	29,203	28,996	27,277
LS (IC95%)	32,379	30,099	31,472	32,791	28,956
Mediana	32	28,5	30,1	30	28,4
DP	2,7614	2,8801	2,6878	3,5606	1,321
Min –max	24,2-37	24,3-36,1	25,9-36,8	25,9-38	25,9-29,9
Per 10-90	27,8-35	26,16-34,16	27,15-34,1	26,81-36,95	26,08-29,78

Tabela 3- Estatística descritiva do T INTER, JJ, NPP, VPM, CVC e PICC

Variável	Grupo				
	Sem infecção	HMC neg.	Bact. G+	Bact. G-	Fungo
T INTER					
n	77	57	24	16	13
Média	37,91	60,35	62,79	42,94	49
LI (IC95%)	33,23	48,31	52,48	27,48	34,07
LS (IC95%)	42,59	72,39	73,1	58,39	63,93
Mediana	36	55	58,5	42	41
DP	20,618	45,368	24,42	29,002	24,705
Min-max	4-141	4-217	27-137	9-106	17-103
Per 10-90	9,4-59,6	8-108,8	36-97	11,1-88,5	18,2-96,6
JEJUM					
Média	3,59	10,25	12,67	7,25	19,15
LI (IC95%)	2,72	7,46	5,91	4,82	11,51
LS (IC95%)	4,46	13,04	19,42	9,68	26,8
Mediana	3	7	9	6,5	18
DP	3,843	10,415	16,002	4,568	12,655
Min-max	0-27	0-50	1-74	1-19	6-51
Per 10-90	0-7,2	2-22,2	1,5-34	1-16,2	6,4-43,8
NPP					
Média	7,4	20,6	21,96	19,5	31,15
LI (IC95%)	5,49	16,2	14,52	12,25	24,83
LS (IC95%)	9,31	24,99	29,39	26,75	37,48
Mediana	6	16	20	15,5	32
DP	8,405	16,563	17,606	13,614	10,471
Min-max	0-63	0-70	1-80	1-54	12-48
Per 10-90	0-14,2	3,8-46,4	4-46	5,2-46,3	13,6-46,8
VPM					
Média	2,1	20,81	20,38	15,13	33
LI (IC95%)	1,04	13,65	9,06	7,76	20,99
LS (IC95%)	3,17	27,96	31,69	22,49	45,01
Mediana	0	11	11,5	15,5	37
DP	4,689	26,972	26,805	13,817	19,87
Min-max	0-26	0-150	0-99	0-47	5-78
Per 10-90	0-7,6	0-54	0-68,5	0-40,7	6,6-67,2
CVC (dia)					
Média	2,97	13,07	15	11,69	29,31
LI (IC95%)	1,4	8,8	8,91	4,38	19,35
LS (IC95%)	4,55	17,34	21,09	18,99	39,26
Mediana	0	5	16	6	33
DP	6,957	16,089	14,425	13,71	16,474
Min-max	0-44	0-60	0-60	0-40	0-53
Per 10-90	0-11,2	0-37,4	0-30,5	0-37,9	3,6-51,4
PICC					
Média	0,82	4,67	2,21	6,94	2,92
LI (IC95%)	0,16	2,33	0,16	2,69	-1,05
LS (IC95%)	1,48	7	4,26	11,19	6,9
Mediana	0	0	0	4,5	0
DP	2,901	8,798	4,854	7,979	6,576
Min-max	0-14	0-36	0-15	0-27	0-22
Per 10-90	0-0	0-20,2	0-12,5	0-20,7	0-17,6

Tabela 4- Estatística descritiva do uso de antibióticos

Antibiótico	Grupo				
	P. Crist.	Sem infecção	HMC neg.	Bact. G+	Bact. G-
n	77	57	24	16	13
Média	3,82	5,25	3,75	5,44	6,08
LI (IC95%)	2,74	4,15	1,36	2,95	4,13
LS (IC95%)	4,89	6,34	6,14	7,93	8,03
Mediana	0	5	0	5	6
DP	4,74	4,129	5,666	4,676	3,226
Min-max	0-14	0-14	0-21	0-14	0-10
Per10-90	0-10	0-10	0-12	0-11,2	0,4-10
Amicacina					
Média	4,06	7,19	7,5	6,19	7,31
LI (IC95%)	2,9	5,38	4,54	3,55	5,65
LS (IC95%)	5,23	9	10,46	8,83	8,97
Mediana	0	6	6	6	6
DP	5,12	6,828	7,003	4,956	2,75
Min-max	0-14	0-34	0-28	0-14	4-14
Per10-90	0-14	0-19,2	0-15,5	0-14	4,4-12,4
Vancomicina					
Média	1,34	15,26	20,17	11,44	18,92
LI (IC95%)	0,44	11,71	15,25	6,08	13,45
LS (IC95%)	2,23	18,81	25,08	16,8	24,39
Mediana	0	14	21	10	17
DP	3,952	13,381	11,638	10,06	9,05
Min-max	0-21	0-57	4-46	0-35	9-37
Per10-90	0-7,4	0-31,8	6,5-42	0-29,4	9,4-34,6
Meropenem					
Média	0,55	6,65	3,67	5,13	8,92
LI (IC95%)	0,04	3,3	0,83	0,87	2,78
LS (IC95%)	1,05	10	6,5	9,38	15,06
Mediana	0	0	0	0,5	4
DP	2,216	12,616	6,709	7,982	10,161
Min-max	0-14	0-51	0-22	0-21	0-37
Per10-90	0-0	0-28,2	0-15	0-21	0-28,6
Cefepime					
Média	0,84	5,88	2,75	4,25	6,54
LI (IC95%)	0,24	3,99	1,17	1,43	2,18
LS (IC95%)	1,45	7,76	4,33	7,07	10,89
Mediana	0	1	0	1,5	4
DP	2,651	7,022	3,745	5,298	7,207
Min-max	0-14	0-24	0-15	0-15	0-20
Per10-90	0-3,2	0-14,3	0-7	0-14,3	0-18,8

Nos gráficos 2 a 13 estão apresentadas as médias das variáveis nos cinco grupos.

Gráfico 2 - Tempo de internação

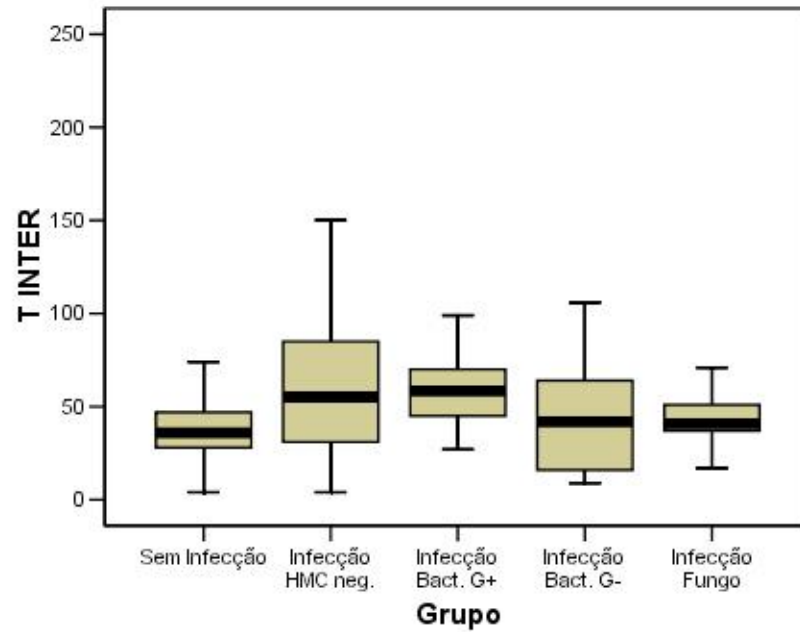


Gráfico 3 - Idade Gestacional

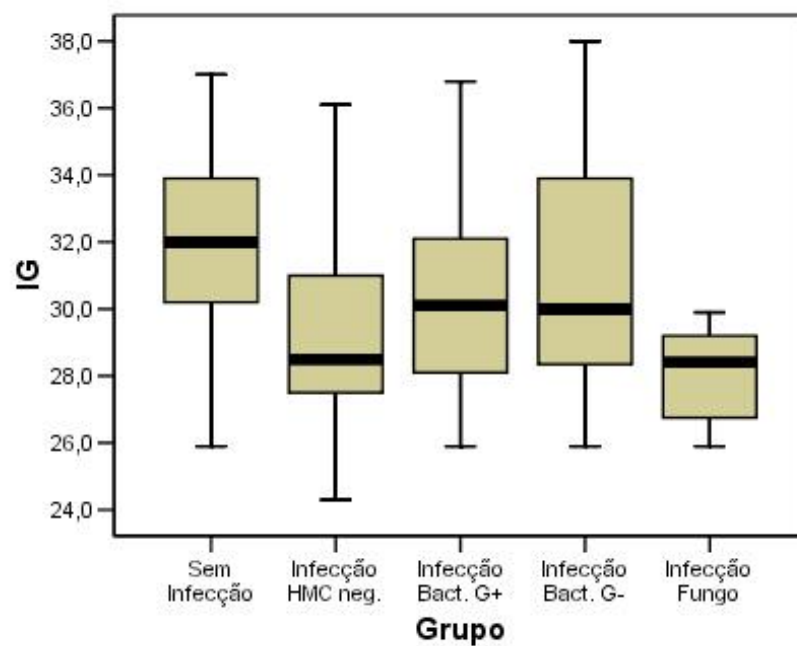


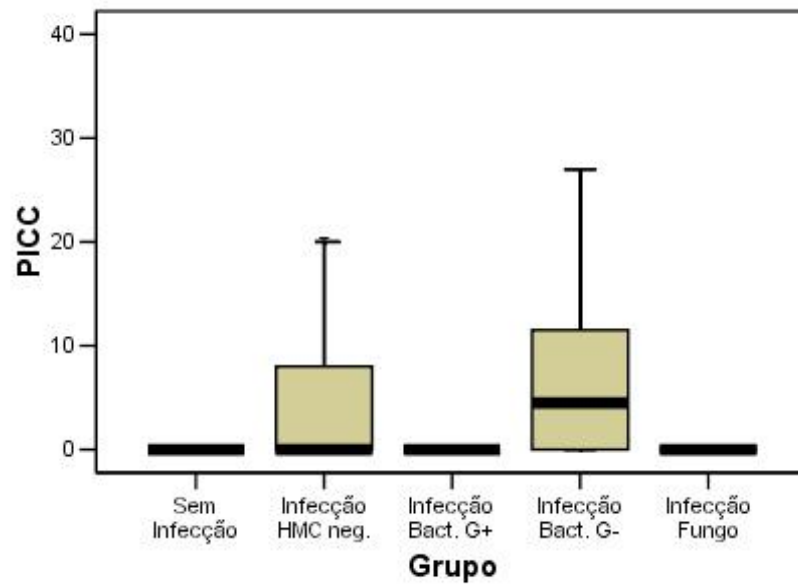
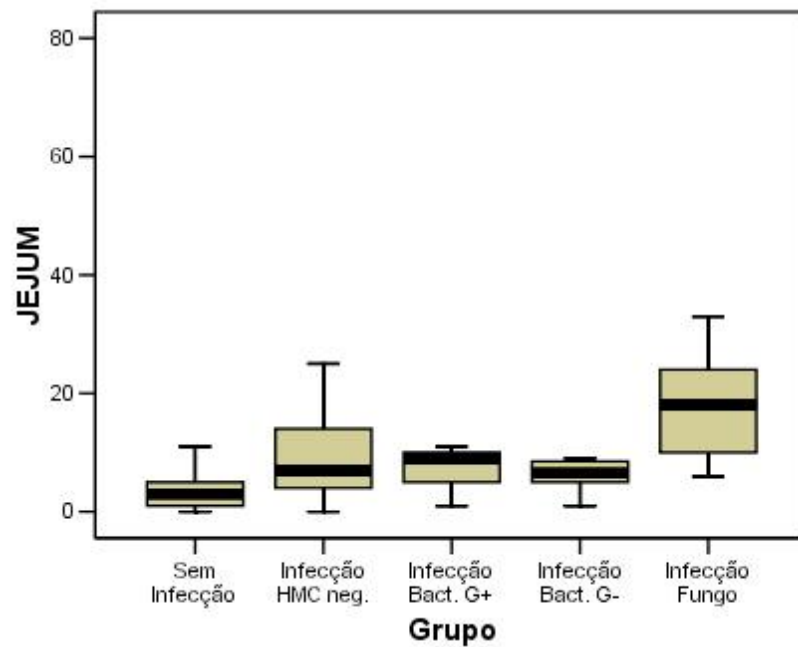
Gráfico 4 - Exposição ao PICC (dias)**Gráfico 5 - Tempo de Jejum (dias)**

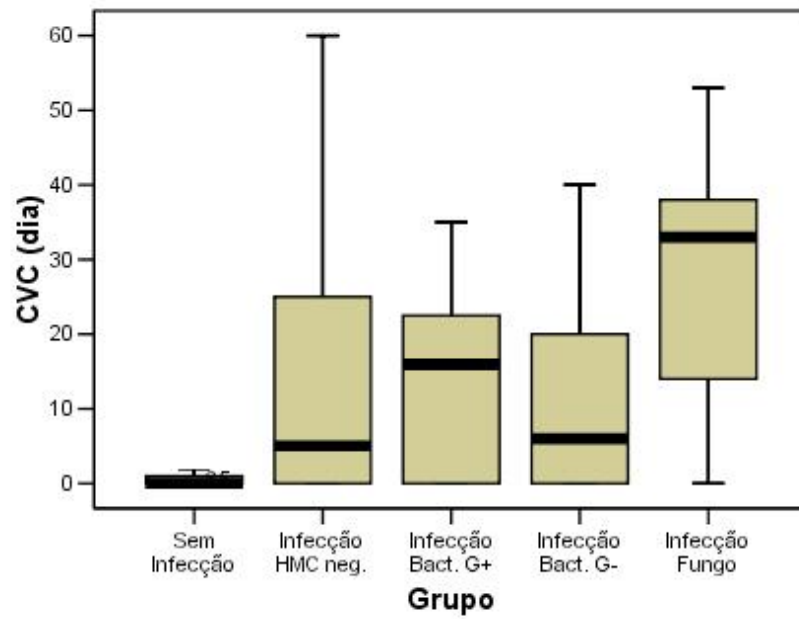
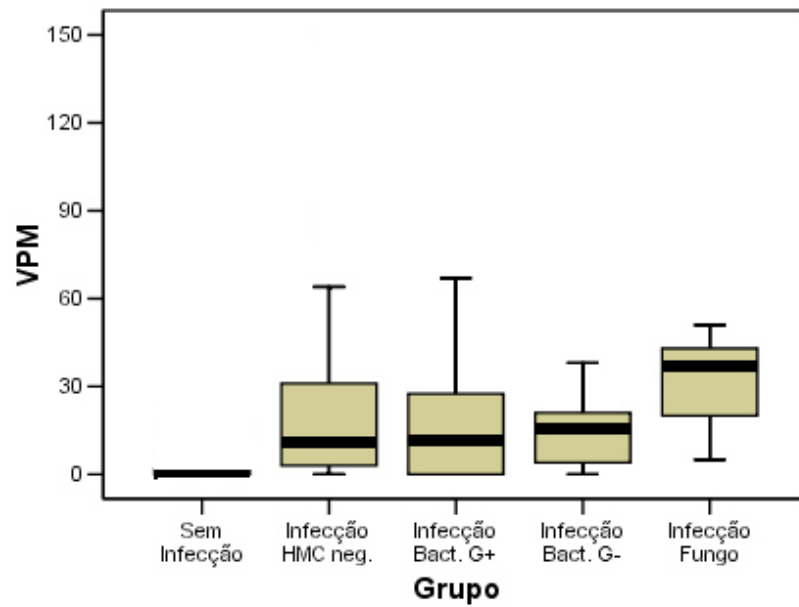
Gráfico 6 - Exposição a CVC (dias)**Gráfico 7 - Exposição à VPM (dias)**

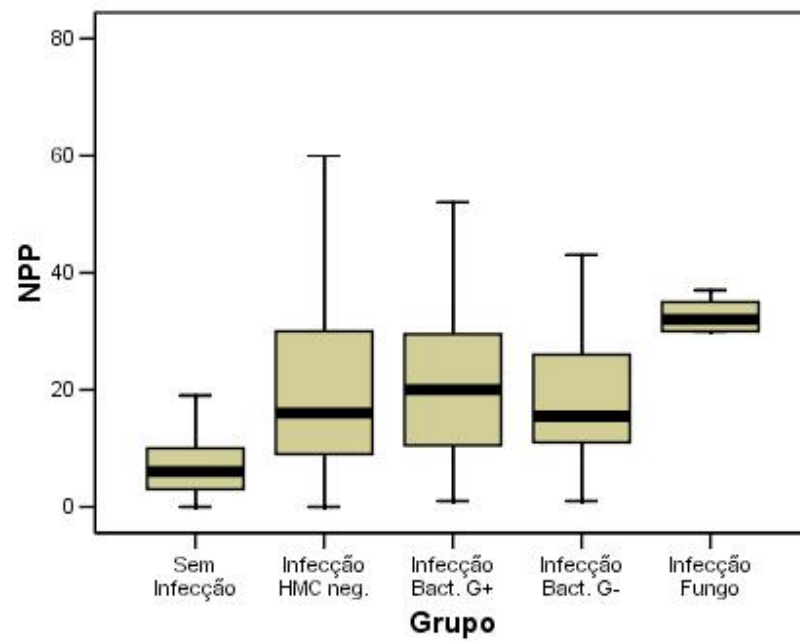
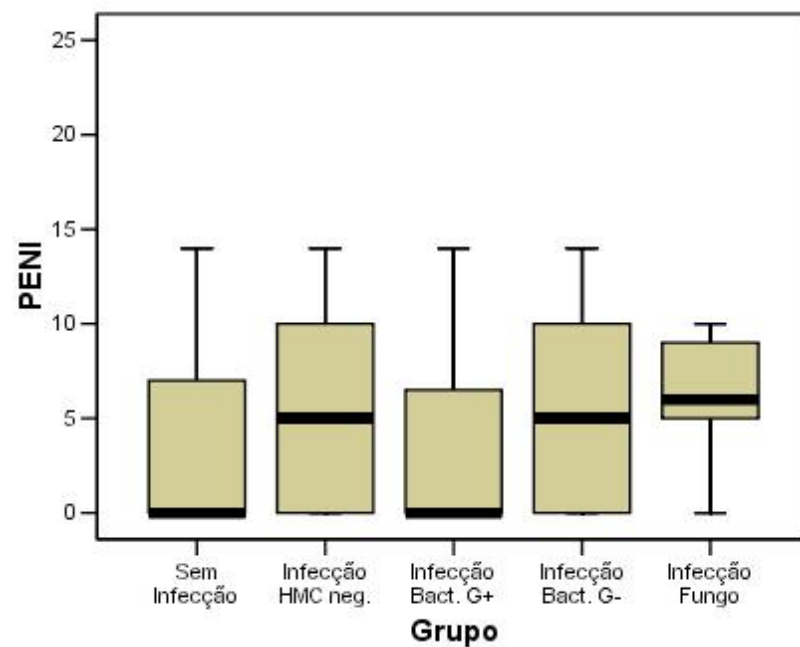
Gráfico 8 - Exposição à NPP (dias)**Gráfico 9 - Exposição à penicilina cristalina (dias)**

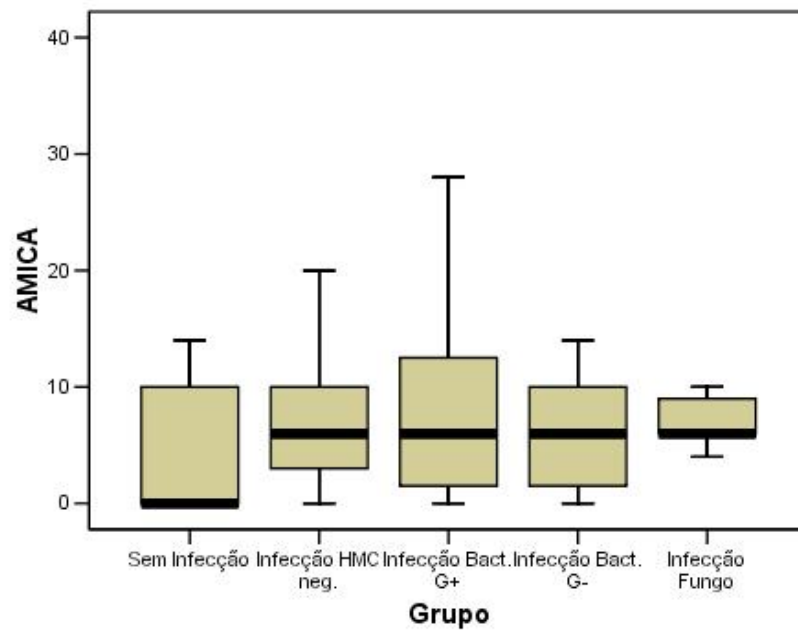
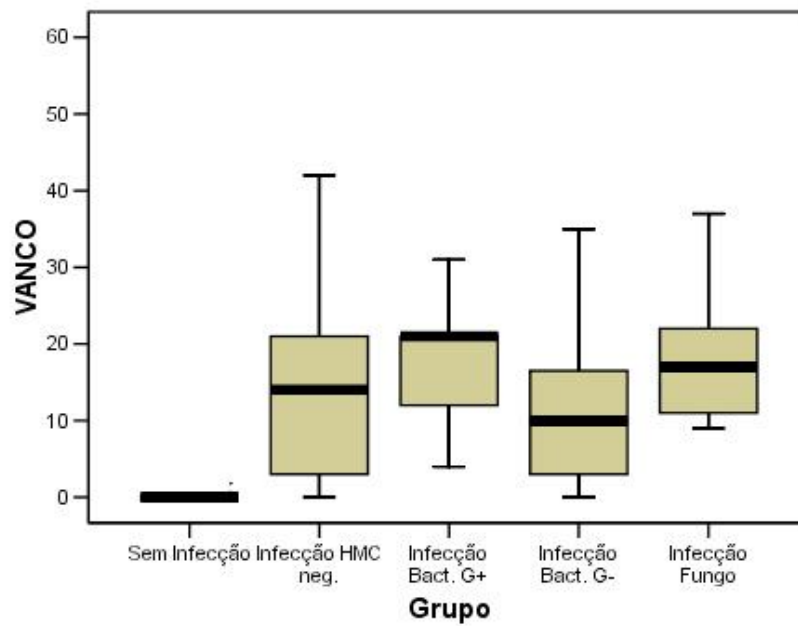
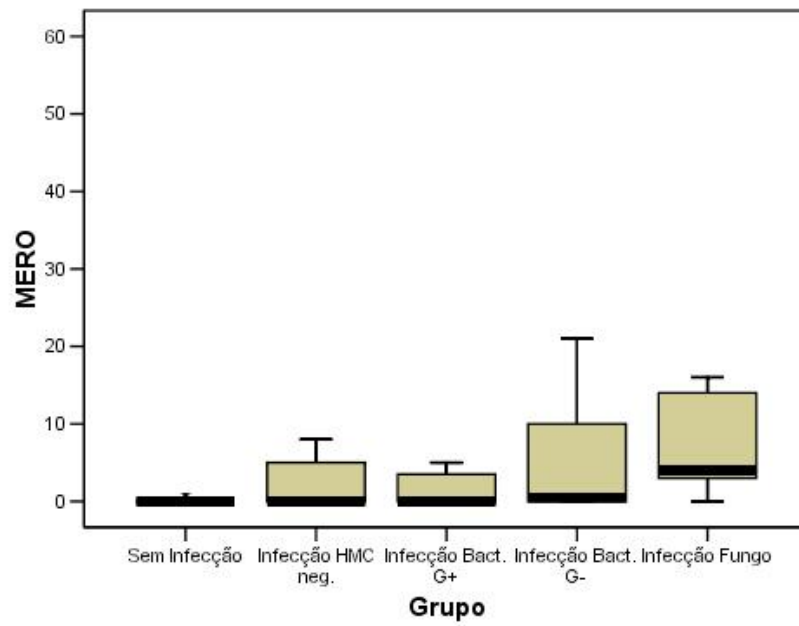
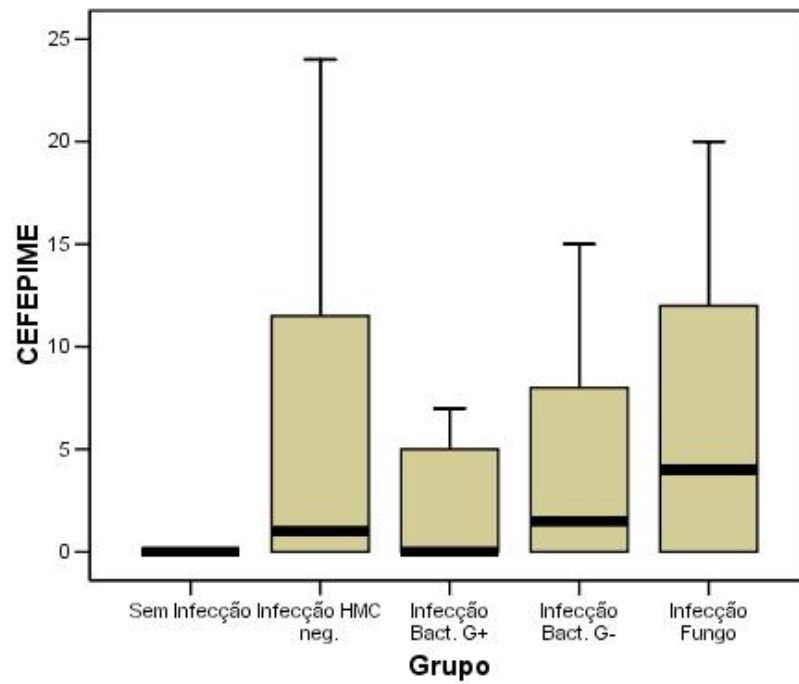
Gráfico 10 - Exposição à amicacina (dias)**Gráfico 11 - Exposição à vancomicina (dias)**

Gráfico 12 - Exposição a meropenem (dias)**Gráfico 13 - Exposição a cefepime (dias)**

Na tabela 5, estão apresentadas as comparações entre os grupos. Quando diferenças significantes ocorreram entre os grupos (valor de $p < 0,05$), o teste de comparações múltiplas pelo método de Bonferroni foi aplicado. Por este método, o nível de significância do teste passa a ser:

$$p = \frac{0,05}{X}$$

X

onde **X** é o número de combinações possíveis entre os grupos 2 a 2, ou seja:

$$p = \frac{0,05}{(5 \times 2)} = 0,005$$

Tabela 5 - Comparação entre os fatores de risco presentes nos grupos considerando-se a presença ou não de sepse fúngica (teste de Kruskal-Wallis) e comparação pareada dos grupos (teste de Bonferroni)

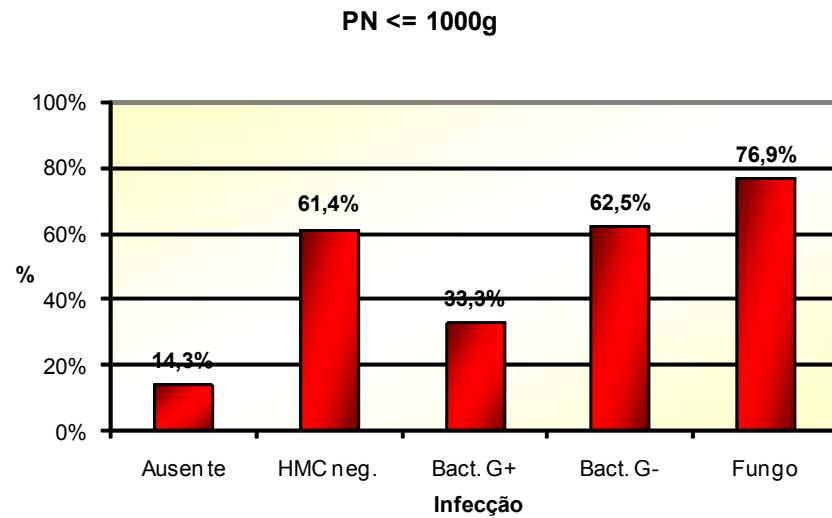
Variável	Sepse fúngica pareada com	sem Sepse fúngica	sem Sepse de qualquer etiologia	Sepse e hemocultura negativa	Sepse por bactérias G +	Sepse por bactérias G -
	p*	p**	p**	p**	p**	p**
PN (g)	<0,0001	<0,0001	0,576	0,022	0,496	
IG (sem.)	<0,0001	<0,0001	0,271	0,036	0,02	
Internação (d)	<0,0001	0,094	0,516	0,047	0,483	
Jejum (d)	<0,0001	<0,0001	0,002	0,023	0,001	
NPP(d)	<0,0001	<0,0001	0,005	0,017	0,008	
VPM (d)	<0,0001	<0,0001	0,011	0,023	0,009	
CVC (d)	<0,0001	<0,0001	0,002	0,016	0,009	
PICC (d)	<0,0001	0,09	0,671	0,825	0,064	
P.Crist. (d)	0,054	-	-	-	-	
Amicacina (d)	0,008	0,014	0,342	0,712	0,507	
Vancomicina (d)	<0,0001	<0,0001	0,197	0,835	0,039	
Meropenem (d)	<0,0001	<0,0001	0,039	0,025	0,168	
Cefepima (d)	<0,0001	<0,0001	0,718	0,141	0,527	

* nível de significância $< 0,05$ (Kruskal-Wallis)

** nível de significância para comparações múltiplas $\leq 0,005$ (método de Bonferroni)

Na tabela 5, observa-se que, na comparação do grupo com sepse fúngica com o grupo composto por todos os demais recém-nascidos da amostra, todas as variáveis analisadas apresentam associação significativa com sepse fúngica, exceto o uso de penicilina. No entanto, a análise do grupo com sepse fúngica pareada com cada um dos outros grupos mostrou que:

1. o uso de penicilina não teve relação com desenvolvimento de sepse fúngica;
2. PN, IG, JJ, NPP, VPM, CVC, exposição a vancomicina, meropenem e cefepime mostraram associação significativa com sepse fúngica quando este grupo foi pareado com o grupo sem sepse;
3. o tempo de JJ, NPP e CVC mostraram associação estatisticamente significativa com sepse fúngica, quando este grupo foi pareado com o grupo com sepse e hemocultura negativa;
4. nenhuma variável mostrou associação significativa com sepse fúngica quando este grupo foi pareado com o grupo com sepse por bactérias G +.

Gráfico 14 - Frequência relativa de PN \leq 1000g nos grupos

Analisando toda a amostra, observamos que a proporção de recém-nascidos com PN \leq 1000g é de 39,6%. No grupo sem infecção, houve a menor proporção de recém-nascidos com PN \leq 1000g (14,3%), com resíduo-padrão de -5,9. Já no grupo com infecção fúngica, observa-se que esta proporção foi 76,9% (resíduo-padrão = +2,9) e no grupo com sepse por bactéria G -, foi de 62,5% (resíduo-padrão = +2).

Tabela 8 - Distribuição de freqüência de Idade Gestacional ≤ 28 semanas nos grupos

Variável	IG ≤ 28 sem.	Grupo					Total
		Sem infecção	HMC neg.	Bact. G+	Bact. G-	Fungo	
Não	n	66	33	18	13	8	138
	% em IG ≤ 28 sem	47,8	23,9	13,0	9,4	5,8	100,0
	% em Grupo	85,7	57,9	75,0	81,3	66,7	74,2
	Res Pad	3	-3,4	0,1	0,7	-0,6	
Sim	n	11	24	6	3	4	48
	% em IG ≤ 28 sem	22,9	50,0	12,5	6,3	8,3	100,0
	% em Grupo	14,3	42,1	25,0	18,8	33,3	25,8
	Res Pad	-3	3,4	-0,1	-0,7	0,6	
Total	n	77	57	24	16	12	186
	% em IG ≤ 28 sem	41,4	30,6	12,9	8,6	6,5	100,0
	% em Grupo	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Gráfico 15 - Freqüência relativa de IG ≤ 28 semanas nos grupos

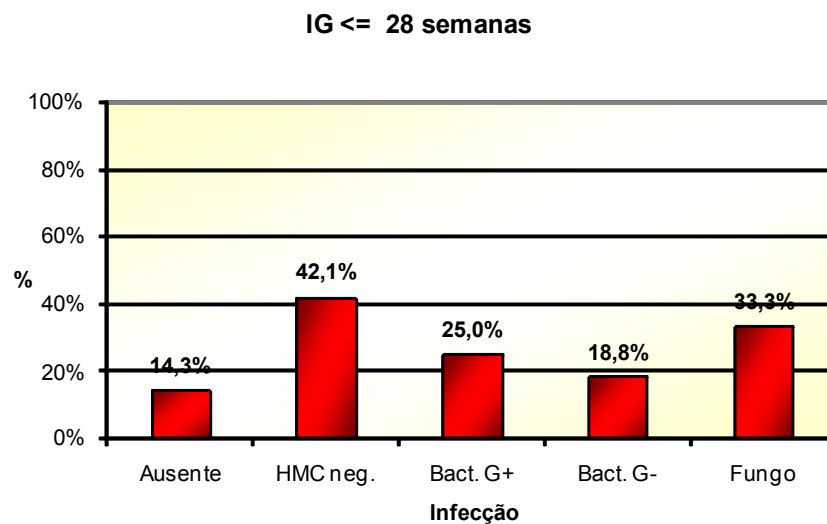
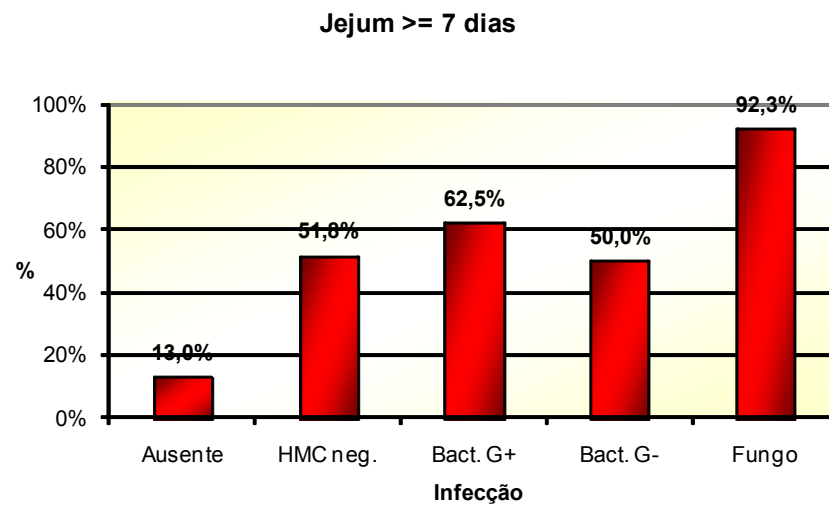


Gráfico 16 - Frequência relativa de JJ \geq 7 dias nos grupos

Observando toda a amostra constatamos que a proporção de pacientes submetidos a jejum \geq 7 dias, foi de 39,8%. A menor proporção ocorreu no grupo sem infecção: 13% (resíduo-padrão = -6,3). Nos grupos com sepse e hemocultura negativa, sepse por bactéria G +, sepse por bactéria G – e no grupo com sepse fúngica, as proporções foram respectivamente: 51,8% (resíduo-padrão = 2,2); 62,5% (resíduo-padrão = 2,4); 50% (resíduo-padrão = 0,9) e 92,3% (resíduo-padrão = 4). A maior proporção de jejum superior ou igual a 7 dias ocorreu neste último grupo.

Tabela 10 - Distribuição de frequência de NPP ≥ 7 dias nos grupos

Variável	NPP ≥ 7 d	Grupo					Total
		Sem infecção	HMC neg.	Bact. G+	Bact. G-	Fungo	
Não	n	41	10	4	1	0	56
	% em NPP ≥ 7 d	73,2	17,9	7,1	1,8	0,0	100,0
	% em Grupo	53,2	17,5	16,7	6,3	0,0	29,9
	Res Pad	5,8	-2,5	-1,5	-2,2	-2,4	
Sim	n	36	47	20	15	13	131
	% em NPP ≥ 7 d	27,5	35,9	15,3	11,5	9,9	100,0
	% em Grupo	46,8	82,5	83,3	93,8	100,0	70,1
	Res Pad	-5,8	2,5	1,5	2,2	2,4	
Total	n	77	57	24	16	13	187
	% em NPP ≥ 7 d	41,2	30,5	12,8	8,6	7,0	100,0
	% em Grupo	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

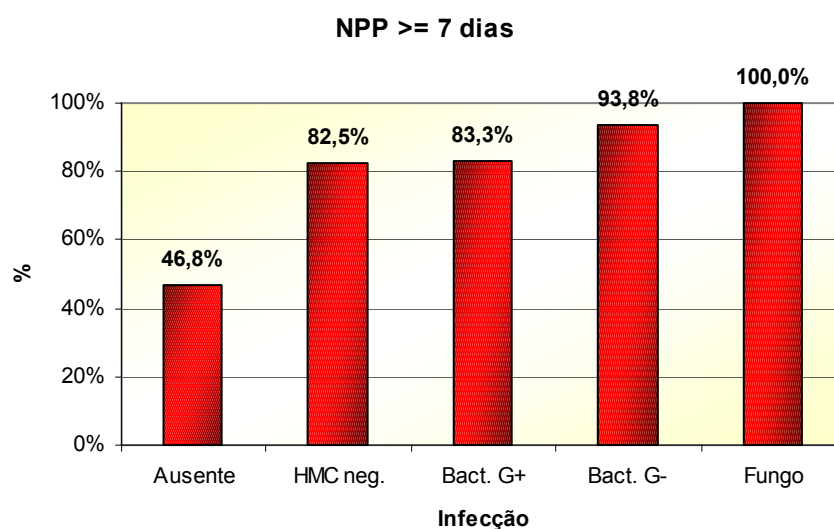
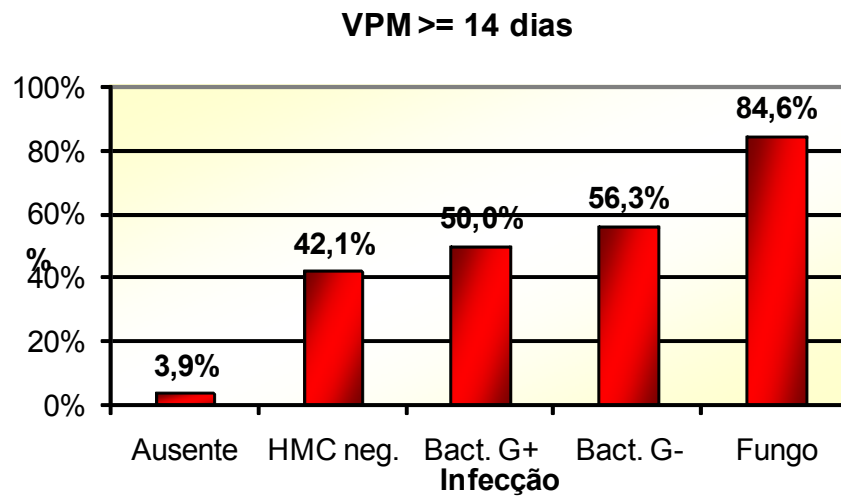
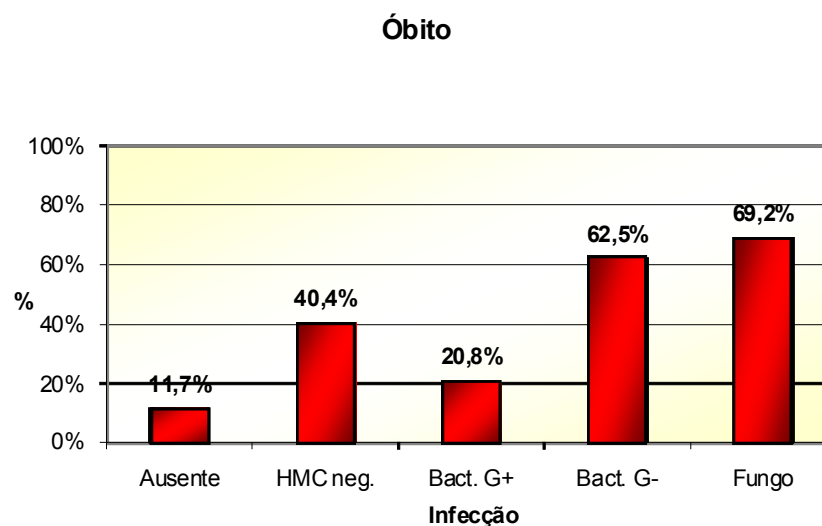
Gráfico 17 - Frequência relativa de NPP ≥ 7 dias nos grupos

Gráfico 18 - Frequência relativa de VPM \geq 14 dias nos grupos

Observando toda a amostra constatamos que a proporção de recém-nascidos submetidos à VPM com duração \geq 14 dias foi 31,6%. No grupo sem infecção, esta proporção foi de apenas 3,9% (resíduo-padrão = - 6,8). Nos grupos sepse com hemocultura negativa, sepse por bactéria G +, sepse por bactéria G – e sepse fúngica, as proporções foram de: 42,1% (resíduo-padrão = 2,1); 50% (resíduo-padrão = 2,1); 56,3% (resíduo-padrão = 2,2) e 84,6% (resíduo-padrão = 4,3). O maior resíduo padrão ocorreu no grupo com sepse fúngica, mas em todos os grupos houve resíduo padrão $>$ 2.

Tabela 12 - Distribuição da frequência de alta e óbitos nos grupos

Desfecho		Grupo					Total
		Sem infecção	HMC neg.	Bact. G+	Bact. G-	Fungo	
Alta	n	68	34	19	6	4	131
	% em Desfecho	51,9	26,0	14,5	4,6	3,1	100,0
	% em Grupo	88,3	59,6	79,2	37,5	30,8	70,1
	Res Pad	4,6	-2,1	1	-3	-3,2	
Óbito	n	9	23	5	10	9	56
	% em Desfecho	16,1	41,1	8,9	17,9	16,1	100,0
	% em Grupo	11,7	40,4	20,8	62,5	69,2	29,9
	Res Pad	-4,6	2,1	-1	3	3,2	
Total	n	77	57	24	16	13	187
	% em Desfecho	41,2	30,5	12,8	8,6	7,0	100,0
	% em Grupo	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Gráfico 19 - Frequência relativa de óbito nos grupos

Observando toda a amostra constatamos que a proporção de recém-nascidos que faleceram foi 29,9%. No grupo sem infecção, a mortalidade foi 11,7% (resíduo-padrão = - 4,6). Nos grupos com sepse com hemocultura negativa, sepse por bactéria G +, sepse por bactéria G - e sepse fúngica, as

taxas de mortalidade encontradas foram respectivamente: 40,4% (resíduo-padrão = 2,1); 20,8% (resíduo-padrão = -1); 62,5% (resíduo-padrão = 3) e 69,2% (resíduo-padrão = 3,2). Com exceção do grupo com sepse por bactéria G +, todos os grupos apresentaram resíduo padrão > 2.

4.2 Ajustes de Modelos Logísticos Multinomiais

Para avaliarmos os efeitos das covariáveis, juntamente presentes na infecção fúngica, foram ajustados modelos de regressão logística multinomial, pois a variável resposta à infecção apresenta cinco categorias de respostas: sem infecção, sepse com hemocultura negativa, sepse por bactéria G +, sepse por bactéria G - e sepse fúngica (categoria de interesse).

Um modelo inicial foi ajustado de acordo com os resultados significantes nas associações e comparações preliminares e possível ajuste do modelo inicial.

Um modelo final foi ajustado com os fatores que influenciaram significativamente a ocorrência de infecção fúngica em relação às demais. Dois modelos foram ajustados: um, considerando PN, IG, JJ, NPP e VPM covariáveis quantitativas e outro, utilizando suas medidas categorizadas como fatores. Os ajustes dos modelos logísticos não foram rejeitados; os valores de p dos testes de ajuste de Pearson e Deviance foram, respectivamente, 0,236 e 1,000 para o modelo que avalia os efeitos das covariáveis quantitativas e 0,167 e 1,000 para o ajuste do modelo na presença de covariáveis quantitativas e categorizadas (fatores).

Tabela 13 - Análise de regressão logística multinomial: variáveis quantitativas

Grupo		Estimativa	Erro	Valor	OR	IC95%(OR)	
		dos efeitos	Padrão	de p		LI	LS
Sem Infecção	Constante	0,424	5,845	0,942			
	PN (g)	0,006	0,003	0,029	1,006	1,001	1,012
	IG	-0,059	0,229	0,797	0,943	0,602	1,476
	T INTER	0,044	0,023	0,054	1,045	0,999	1,093
	JJ	0,089	0,119	0,454	1,094	0,865	1,382
	NPP	0,085	0,079	0,282	1,089	0,933	1,271
	VPM	-0,157	0,083	0,06	0,855	0,726	1,006
	CVC (d)	-0,138	0,076	0,069	0,871	0,75	1,011
	PICC (d)	-0,255	0,095	0,007	0,775	0,644	0,934
	P. Crist (d)	-0,025	0,124	0,84	0,975	0,765	1,243
	Vancomicina (d)	-0,317	0,088	< 0,0001	0,728	0,613	0,865
	Meropenem (d)	0,02	0,09	0,824	1,02	0,855	1,218
	Sepses com HMC neg.	Constante	0,005	5,101	0,999		
PN		0,003	0,002	0,246	1,003	0,998	1,007
IG		0,035	0,202	0,862	1,036	0,697	1,539
T INTER		0,024	0,017	0,151	1,024	0,991	1,058
JJ		0,017	0,051	0,735	1,017	0,921	1,124
NPP		0,018	0,054	0,734	1,019	0,916	1,132
VPM		0,002	0,023	0,928	1,002	0,957	1,049
CVC (d)		-0,145	0,063	0,021	0,865	0,764	0,979
PICC (d)		-0,106	0,068	0,117	0,899	0,787	1,027
P. Crist (d)		-0,047	0,105	0,659	0,955	0,776	1,174
Vancomicina (d)		-0,029	0,054	0,584	0,971	0,874	1,079
Meropenem (d)		0,057	0,047	0,222	1,059	0,966	1,16
Sepses por Bact. G+		Constante	-3,562	5,688	0,531		
	PN	0,004	0,003	0,109	1,004	0,999	1,009
	IG	0,055	0,222	0,803	1,057	0,684	1,633
	T INTER	0,036	0,02	0,069	1,036	0,997	1,077
	JJ	0,078	0,059	0,19	1,081	0,962	1,214
	NPP	0,019	0,06	0,757	1,019	0,906	1,146
	VPM	-0,002	0,027	0,935	0,998	0,947	1,051
	CVC (d)	-0,164	0,066	0,013	0,849	0,746	0,966
	PICC (d)	-0,186	0,082	0,024	0,831	0,707	0,976
	P. Crist (d)	-0,157	0,116	0,177	0,855	0,681	1,073
	Vancomicina (d)	0,018	0,057	0,747	1,018	0,911	1,138
	Meropenem (d)	-0,023	0,055	0,673	0,977	0,876	1,089
	Sepses por Bact. G-	Constante	-8,455	5,996	0,158		
PN		0,002	0,003	0,558	1,002	0,996	1,007
IG		0,333	0,223	0,136	1,396	0,901	2,162
T INTER		-0,017	0,023	0,458	0,983	0,94	1,028
JJ		-0,21	0,101	0,038	0,811	0,665	0,988
NPP		0,118	0,07	0,094	1,125	0,98	1,291
VPM		0,012	0,035	0,726	1,012	0,945	1,084
CVC (d)		-0,093	0,074	0,206	0,911	0,788	1,053
PICC (d)		0,004	0,072	0,958	1,004	0,872	1,155
P. Crist (d)		-0,040	0,124	0,746	0,961	0,754	1,225
Vancomicina (d)		-0,072	0,071	0,309	0,93	0,81	1,069
Meropenem (d)		0,12	0,061	0,048	1,128	1,001	1,271

Tabela 14 - Estimativas do modelo de regressão logística multinomial para os fatores selecionados no modelo inicial (PN, VPM,CVC).

Grupo		Estimativa dos Efeitos	Erro Padrão	Valor de p	OR	IC95%(OR)	
						LI	LS
Sem Infecção	Constante	0,277	1,581	0,861			
	PN	0,003	0,002	0,023	1,003	1,000	1,006
	VPM	-0,111	0,041	0,007	0,895	0,825	0,97
	CVC (d)	-0,081	0,035	0,019	0,922	0,861	0,987
Sepse com HMC neg.	Constante	1,811	1,326	0,172			
	PN	0,001	0,001	0,489	1,001	0,998	1,004
	VPM	0,012	0,017	0,467	1,012	0,979	1,046
	CVC (d)	-0,072	0,026	0,005	0,93	0,884	0,979
Sepse por Bact. G+	Constante	-1,895	1,519	0,212			
	PN	0,004	0,001	0,017	1,004	1,001	1,006
	VPM	0,012	0,018	0,492	1,012	0,977	1,049
	CVC (d)	-0,058	0,029	0,045	0,943	0,891	0,999
Sepse por Bact. G-	Constante	1,029	1,647	0,532			
	PN	0,001	0,002	0,687	1,001	0,997	1,004
	VPM	-0,008	0,026	0,763	0,992	0,944	1,043
	CVC (d)	-0,062	0,034	0,065	0,94	0,88	1,004

Avaliando o risco de sepse fúngica nos diferentes grupos, observamos o seguinte comportamento:

1. Grupo sem infecção: as covariáveis que mostraram efeitos no risco de sepse fúngica foram o PN, a duração de VPM e o uso de CVC. O ganho, em média, de 10 gramas no peso diminuiu o risco de sepse fúngica em 3,0%. O aumento de um dia de VPM aumentou o risco de sepse fúngica em 11,1% e o aumento de um dia de CVC aumentou o risco de sepse fúngica em 8,5%.

-
2. Sepses com hemocultura negativa: o aumento em um dia de exposição a CVC aumentou o risco de sepses fúngicas em 7,2%.
 3. Sepses por bactéria G +: o PN e a exposição a CVC foram covariáveis que influenciaram o risco de sepses fúngicas. O aumento de 10 gramas no PN diminuiu o risco de sepses fúngicas em 4,0%. O aumento de um dia de CVC aumentou o risco de sepses fúngicas em 5,8%.
 4. Sepses por bactérias G -: não houve efeitos de covariáveis no risco de sepses fúngicas em relação à sepses por bactéria G -, ou seja, as duas infecções sofreram influência das mesmas covariáveis.

Tabela 15 - Análise de regressão logística multinomial das variáveis categorizadas

Grupo		Estimativa dos Efeitos	Erro Padrão	Valor de p	OR	IC95%(OR)	
						LI	LS
Sem Infecção	Intercept	-0,153	1,542	0,921			
	T Inter	-0,003	0,016	0,835	0,997	0,966	1,028
	CVC (d)	-0,085	0,041	0,039	0,919	0,848	0,996
	P. Crist	0,08	0,096	0,405	1,084	0,897	1,309
	Meropenem	-0,072	0,066	0,275	0,931	0,818	1,059
	PN ≤ 1000g	3,182	1,18	0,007	24,098	2,383	243,658
	IG ≤ 28 sem.	-1,643	1,008	0,103	0,193	0,027	1,395
	JJ ≥ 7 d	1,375	1,3	0,290	3,956	0,31	50,532
	VPM ≥ 14 d	3,457	1,477	0,019	31,733	1,754	574,05
Sepse com HMC neg.	Intercept	1,267	1,25	0,310			
	T Inter	0,021	0,013	0,117	1,021	0,995	1,047
	CVC (d)	-0,062	0,033	0,064	0,94	0,88	1,004
	P. Crist	0,021	0,087	0,814	1,021	0,86	1,211
	Meropenem	0,028	0,036	0,429	1,029	0,959	1,103
	PN ≤ 1000g	1,235	1,106	0,264	3,44	0,394	30,036
	IG ≤ 28 sem.	-1,746	0,898	0,052	0,175	0,03	1,014
	JJ ≥ 7 d	0,829	1,252	0,508	2,291	0,197	26,631
	VPM ≥ 14 d	2,203	1,335	0,099	9,048	0,66	123,974
Sepse por Bact. G+	Intercept	0,678	1,382	0,624			
	T Inter	0,027	0,015	0,064	1,027	0,998	1,057
	CVC (d)	-0,052	0,035	0,144	0,95	0,886	1,018
	P. Crist	-0,108	0,092	0,243	0,898	0,749	1,076
	Meropenem	-0,037	0,045	0,413	0,964	0,882	1,053
	PN ≤ 1000g	2,627	1,161	0,024	13,828	1,421	134,536
	IG ≤ 28 sem.	-1,168	1,013	0,249	0,311	0,043	2,264
	JJ ≥ 7 d	-0,267	1,359	0,844	0,766	0,053	10,977
	VPM ≥ 14 d	1,224	1,407	0,384	3,401	0,216	53,636
Sepse por Bact. G-	Intercept	0,762	1,499	0,611			
	T Inter	0,003	0,015	0,830	1,003	0,974	1,034
	CVC (d)	-0,077	0,039	0,049	0,926	0,858	1
	P. Crist	0	0,1	0,998	1	0,821	1,217
	Meropenem	0,031	0,044	0,473	1,032	0,947	1,124
	PN ≤ 1000g	0,691	1,188	0,561	1,996	0,195	20,478
	IG ≤ 28 sem.	0,338	1,061	0,750	1,402	0,175	11,214
	JJ ≥ 7 d	1,356	1,34	0,311	3,882	0,281	53,654
	VPM ≥ 14 d	0,064	1,437	0,965	1,066	0,064	17,827

OBS: NPP não pode ser incluída no modelo pois nenhum paciente com infecção fungica foi exposto a NPP por tempo menor que 7 dias.

Tabela 16 - Estimativas do modelo de regressão logística multinomial

Grupo		Estimativa dos Efeitos	Erro Padrão	Valor de p	OR	IC95%(OR)	
						LI	LS
Sem Infecção	Intercept	0,816	1,162	0,483			
	CVC (d)	-0,089	0,032	0,006	0,915	0,859	0,974
	PN ≤ 1000g	3,14	1,06	0,003	23,092	2,892	184,37
	IG ≤ 28 sem	-1,686	0,947	0,075	0,185	0,029	1,185
	VPM ≥ 14 d	3,594	1,376	0,009	36,364	2,451	539,495
Sepse com HMC neg.	Intercept	2,639	0,938	0,005			
	CVC (d)	-0,044	0,025	0,082	0,957	0,91	1,006
	PN ≤ 1000g	1,424	1,011	0,159	4,156	0,573	30,116
	IG ≤ 28 sem	-1,808	0,829	0,029	16,4	0,032	0,834
	VPM ≥ 14 d	2,141	1,25	0,087	8,508	0,734	98,593
Sepse por G+	Intercept	1,357	1,032	0,188			
	CVC (d)	-0,045	0,028	0,103	0,956	0,905	1,009
	PN ≤ 1000g	2,718	1,079	0,012	15,146	1,828	125,467
	IG ≤ 28 sem	-1,374	0,96	0,153	0,253	0,039	1,663
	VPM ≥ 14 d	1,151	1,313	0,381	3,161	0,241	41,463
Sepse por Bact. G-	Intercept	1,431	1,129	0,205			
	CVC (d)	-0,073	0,032	0,024	0,93	0,873	0,99
	PN ≤ 1000g	1,018	1,088	0,350	2,768	0,328	23,368
	IG ≤ 28 sem	0,012	1,01	0,991	1,012	0,14	7,322
	VPM ≥ 14 d	0,537	1,349	0,690	1,711	0,122	24,085

Avaliando o risco de sepse fúngica, considerando-se a categorização das variáveis, observamos, em relação às seguintes situações:

1. Ausência de sepse fúngica: PN, VPM e CVC são covariáveis que tiveram efeito no risco de sepse fúngica. O PN ≤ 1000g aumentou em 23 vezes no risco de sepse fúngica e o tempo de VPM ≥ 14 dias, em 36 vezes. O aumento em um dia de CVC aumentou o risco de sepse fúngica em 9,3%;

2. Sepses com hemocultura negativa: IG \geq 28 semanas diminuiu o risco de sepses fúngicas em relação à sepses com hemocultura negativa 16 vezes;
3. Sepses por bactéria G+: PN \leq 1000g aumentou em 15 vezes o risco de sepses fúngicas;
4. Sepses por bactéria G-: O aumento em um dia de tempo de exposição a CVC aumentou o risco de sepses fúngicas em 7,5%.

4.3 Exames laboratoriais: contagem de plaquetas

A seguir, nas tabelas 17 a 19 e nos gráficos 21 a 23, estão apresentados os resultados de contagem de plaquetas dos grupos com sepses fúngicas, sepses por bactéria G + e sepses por bactéria G -.

Tabela 17 - Contagem de plaquetas no grupo com infecção fúngica 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva em 13 neonatos

Caso	Plaquetas / mm ³ 14 dias antes	Plaquetas / mm ³ 7 dias antes	Plaquetas / mm ³ Dia da cultura positiva
1	52000	39000	8000
2	33000	148000	18000
3	177000	76000	7000
4	225000	73000	116000
5	227000	150000	26000
6	188000	153000	34000
7	132000	61000	13000
8	270000	365000	98000
9	52000	71000	78000
10	151000	310000	63000
11	174000	202000	212000
12	156000	285000	38000
13	69000	47000	30000
Per 25	84750	71500	18750
Per 50	165000	144500	32000
Per 75	212000	189750	74250

Gráfico 20 - Evolução da contagem de plaquetas no grupo com sepse fúngica

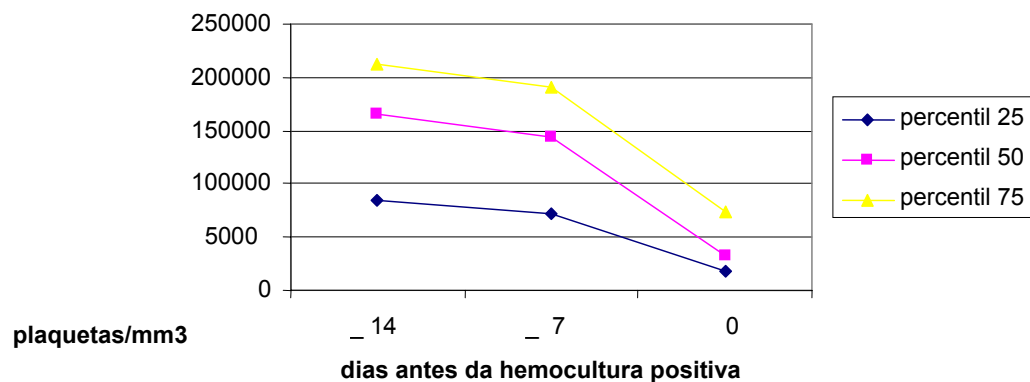


Tabela 18 - Contagem de plaquetas no grupo com sepse por bactéria Gram-positiva 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva

	Plaquetas / mm ³ 14 dias antes	Plaquetas / mm ³ 7 dias antes	Plaquetas / mm ³ dia da cultura positiva
1	--	--	479000
2	270000	--	207000
3	166000	234000	340000
4	176000	246000	197000
5	--	199000	84000
6	--	197000	139000
7	--	--	259000
8	121000	100000	42000
9	--	118000	108000
10	--	--	91000
11	--	--	195000
12	--	--	226000
13	--	221000	173000
14	--	--	94000
15	114000	--	205000
16	--	--	28000
17	170000	--	181000
18	140000	287000	219000
19	244000	430000	197000
20	--	190000	35000
21	--	118000	12000
22	130000	236000	226000
23	--	96000	281000
24	--	--	198000
Per 25	130000	118000	93250
Per 50	166000	199000	196000
Per 75	176000	236000	220750

Gráfico 21 - Evolução da contagem de plaquetas no grupo com sepse por bactéria G +

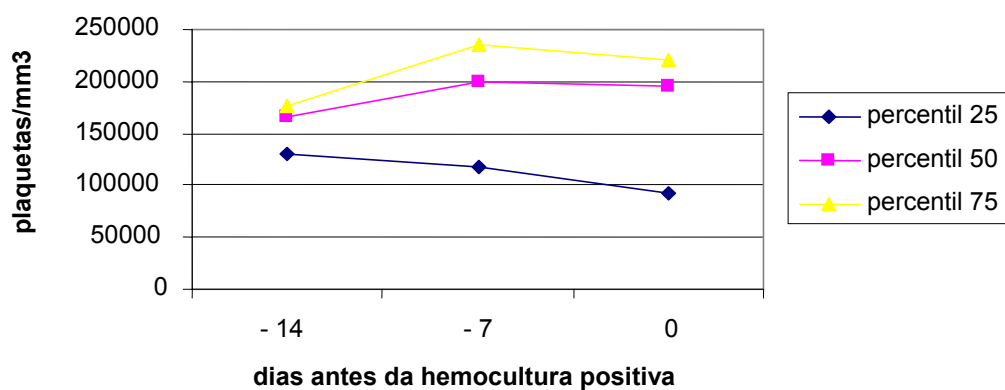
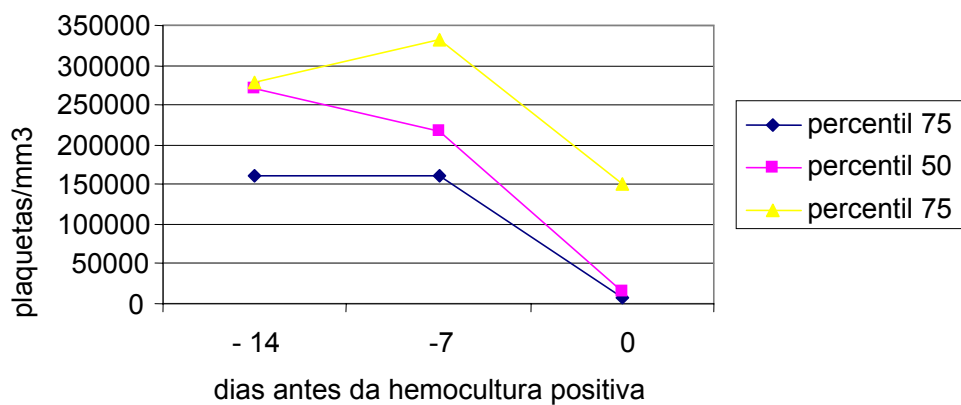


Tabela 19 - Contagem de plaquetas no grupo com sepse por bactéria G - 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva

	Plaquetas / mm ³ 14 dias antes	Plaquetas / mm ³ 7 dias antes	Plaquetas / mm ³ dia da cultura positiva
1	--	255000	16000
2	--	36000	11000
3	96000	152000	9000
4	--	--	5000
5	--	--	3000
6	--	171000	213000
7	--	163000	55000
8	--	--	--
9	323000	503000	--
10	113000	159000	--
11	284000	581000	8000
12	--	217000	79000
13	272000	452000	224000
14	208000	298000	151000
15	--	162000	185000
16	274000	332000	5000
Per 25	160500	162000	8000
Per 50	272000	217000	16000
Per 75	279000	332000	151000

Gráfico 22 - Evolução da contagem de plaquetas no grupo com sepse por bactérias G -



Durante o período do estudo, foram admitidos 241 recém-nascidos de muito baixo peso no Berçário Anexo à Maternidade do HC-FMUSP, correspondendo a 5,6% do total de admissões. Destes, 187 participaram do estudo. O peso de nascimento variou de 410 g a 1490 g, sendo 39,6% com peso de nascimento < 1000g. A idade gestacional variou de 24,2 a 38 semanas.

A prevalência de sepse neonatal tardia foi de 58,8%, com identificação do agente etiológico em 52 casos. As bactérias gram-positivas foram identificadas em 12,8% dos casos, seguidas pelas bactérias gram-negativas (8,5%) e fungos (7%). A taxa de mortalidade relacionada à sepse fúngica foi de 69,2%.

A frequência dos agentes etiológicos identificados em nossa casuística foi semelhante à observada por outros autores em países desenvolvidos, desde a década de 1990. Em 1996, Gaynes et al descreveram a prevalência dos diferentes agentes etiológicos de SNT em recém-nascidos admitidos em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais, baseando-se nos dados obtidos banco de dados *National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS)*. Foi avaliado um período de 12 anos entre 1984 e 1996. A infecção de corrente sanguínea foi a mais frequentemente observada, sendo os agentes isolados assim distribuídos: bactérias gram-positivas (75,3%), bactérias gram-negativas (9,7%) e

Candida spp (6,9%), concordando com os resultados observados por nós. Os autores mostraram que a prevalência de *Candida* spp foi superior à de *E.coli* (4,3%), *Enterobacter* spp (2,9%) e *K. pneumoniae* (2,5%) ⁽²⁰⁾. No mesmo ano, o *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) apresentou dados referentes a 6911 recém-nascidos que sobreviveram por mais de três dias, internados em vários hospitais participantes da rede de dados. Destes, 24,5% apresentaram um ou mais episódios de SNT confirmados por hemocultura positiva. Os agentes etiológicos identificados foram bactérias gram-positivas (73%), bactérias gram-negativas (18%) e fungos (9%). O peso de nascimento (PN) e a idade gestacional ao nascimento (IG) mostraram relação inversamente proporcional à incidência de SNT. A taxa de mortalidade relacionada à sepse fúngica foi de 28% ⁽⁴⁾.

Em 1998, Kossoff et al chamaram a atenção para o aumento de 11 vezes na incidência de candidemia em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais nos EUA em um período de 15 anos, de 1981 a 1995. A prevalência de fungemia durante todo o período foi de 12,1 casos/1000 admissões em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. No período de 1981 a 1985, a prevalência foi de 2,5 casos/1000 admissões, aumentando para 4,6 casos/1000 admissões de 1986 a 1990, e, no período final, de 1991 a 1995, para 28,5 casos/ 1000 admissões. A taxa de mortalidade foi de 27% ⁽⁷⁾. Os autores chamaram a atenção para o aumento expressivo do número de casos de sepse fúngica em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

Makhoul et al, em estudo retrospectivo de 1989 a 1995, mostraram que o aumento do número de casos de doença fúngica invasiva seguiu-se ao aumento no número de admissões de RNMBP em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais. A incidência de sepse fúngica variou de 3,8% a 5,6%, no período de 1989 a 1992, e de 9,6% a 12,9% entre 1993 e 1995 ⁽²¹⁾.

Stoll et al, em 2002, destacaram o aumento da prevalência de fungos como agente etiológico da SNT, relatando bactérias gram-positivas em 70% dos casos com hemocultura positiva, bactérias gram-negativas em 18% e *Candida spp* em 12% dos casos de sepse de origem hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, durante o período de dois anos, em estudo multicêntrico de 6956 neonatos com peso entre 401 g e 1500g ^(5,6). Em estudo anterior, realizado seis anos antes, os mesmos autores relataram *Candida spp* em 9% dos casos de sepse neonatal tardia ⁽⁴⁾.

Guida et al, em um estudo de coorte em 943 neonatos com peso inferior a 1500g, relataram sepse em 16% dos casos, sendo identificada *Candida spp* em 8% destes ⁽²²⁾.

Observamos que a frequência de sepse fúngica (7%) entre os recém-nascidos de nossa casuística foi semelhante à relatada por outros autores, aproximando-se da incidência de sepse por bactérias gram-negativas. Embora o presente estudo não seja multicêntrico, fato que limita a comparação de prevalência de agentes etiológicos com outras casuísticas obtidas em vários hospitais de países desenvolvidos, constatamos que as espécies de *Candida* ocupam o terceiro lugar entre os agentes etiológicos de sepse tardia nos recém-nascidos de muito baixo peso estudados por nós,

mostrando a importância dos fungos em nosso meio e concordando com os trabalhos citados.

O fenômeno do aumento de casos de sepse fúngica em RNMBP em UTI neonatal reflete a importância dos fatores de risco nestes pacientes, que sobrevivem aos problemas observados logo após o nascimento, decorrentes da prematuridade e suas complicações, porém ficam expostos à colonização e infecção por fungos durante todo o período de internação.

A mortalidade elevada observada por nós, embora ainda dentro das taxas citadas na literatura, mostra a gravidade da doença nesta população extremamente vulnerável e as dificuldades para sua prevenção. Um estudo realizado em nosso meio, durante uma década, mostrou taxa de letalidade de 70% entre 60 neonatos com candidíase sistêmica, atendidos em UTI neonatal externa ⁽²³⁾.

As taxas de mortalidade de cada grupo refletem a vulnerabilidade dos neonatos, a gravidade da doença e a virulência do agente etiológico. Dentre os pacientes com infecção, observamos as maiores taxas de mortalidade nos grupos com sepse fúngica e sepse por bactéria gram-negativa, respectivamente, enquanto a menor taxa ocorreu entre os pacientes com sepse por bactéria gram-positiva. Esses resultados estão de acordo com os estudos de vários autores, que mostram taxas de mortalidade relacionadas a bactérias gram-negativas variáveis de 40% a 81% ^(4,5) e, para sepse fúngica, taxas entre 27% a 71% ^(4,5,6). A mortalidade relacionada à sepse por bactérias gram-negativas é geralmente alta e reflete a virulência do agente etiológico. Sabe-se que estas bactérias são capazes de desencadear uma

resposta inflamatória exacerbada, com evolução freqüentemente fulminante. Já as taxas relacionadas à sepse fúngica são variáveis, mas geralmente muito altas, refletindo a gravidade do estado clínico do paciente e sua extrema vulnerabilidade.

A taxa de mortalidade elevada relacionada à sepse fúngica em nossa casuística reforça a importância do estudo dos fatores de risco, com o objetivo de desenvolver estratégias para abordar o problema e, se necessário, sugerir modificações no modelo de assistência neonatal.

Foram identificadas, nas culturas, *C.albicans* em 50% dos casos, *C.parapsilosis* em 41,7% e *C.não albicans* em 8,3%. Observamos, portanto, que a incidência de *C.albicans* e *C.parapsilosis* foi semelhante. A elevada freqüência de fungemia por *C.parapsilosis* sugere a emergência desta espécie de *Candida* em nosso meio. Constatamos que a proporção de *C.albicans*, foi semelhante à descrita por Stoll et al (50,7%)⁽⁵⁾, enquanto a freqüência de *C.parapsilosis* (41,7%) mostrou-se superior à dos autores citados (26%). Kossof et al demonstraram *C.albicans* como o fungo mais prevalente no período de 1981 a 1990, enquanto, de 1991 a 1995, 60% dos casos de sepse fúngica entre RN MBP foram causados por *C.parapsilosis*⁽⁷⁾.

A emergência de espécies de *Candida não albicans* é um fenômeno que suscita questões importantes em relação à sepse fúngica: Por que outras espécies de *Candida* têm surgido? O fator desencadeante é relacionado ao hospedeiro ou o uso mais freqüente de antifúngicos está favorecendo a seleção de outras espécies?

Sabe-se que a *C. parapsilosis* é capaz de formar um biofilme aderido ao cateter venoso central e envolvendo o seu lúmen. Estudos sobre colonização de cateteres mostram depósitos de matriz protéica e fibrina em cateteres venosos centrais minutos após sua passagem. A formação desta matriz inicial constitui o primeiro passo para a adesão de bactérias e fungos, capazes, por sua vez, de produzir substâncias facilitadoras da agregação de outros microorganismos ^(21, 22, 24,25).

Na comparação entre o grupo com sepse fúngica e o restante da amostra, composta por todos os pacientes sem sepse fúngica, observamos que os fatores de risco associados significativamente à fungemia foram: peso de nascimento, idade gestacional, tempo de jejum, nutrição parenteral prolongada, cateteres venosos centrais (CVC e PICC), ventilação pulmonar mecânica e uso de antibióticos de amplo espectro (vancomicina, cefepima, meropenem) ou amicacina. Estes fatores serão comentados a seguir.

5.1 Peso de Nascimento e Idade Gestacional

O peso de nascimento e a idade gestacional mostraram relação inversamente proporcional à incidência de SNT em nossa casuística, concordando com a literatura ^(5,6,18).

A importância do peso de nascimento cada vez menor entre os fatores de risco para a ocorrência de sepse fúngica tem sido destacada em

estudos recentes. Embora a sobrevivência dos recém-nascidos de muito baixo peso e de muitíssimo baixo peso tenha aumentado nas últimas duas décadas, os episódios de infecção constituem um dos maiores problemas a serem enfrentados por estes pacientes durante sua permanência na UTI neonatal. Analisando as características dos recém-nascidos que desenvolveram sepse fúngica, em nossa casuística, observamos que os neonatos com fungemia pertenciam ao grupo de menor peso de nascimento, cuja média foi 869,2 g. Por outro lado, o peso de nascimento foi significativamente maior no grupo sem qualquer infecção, com média de 1221,9 g (tabela 2).

A porcentagem de RN com PN < 1000g em toda a casuística foi de 39,6%. No grupo que evoluiu com sepse fúngica houve 76,9% RN de muitíssimo baixo peso, sendo esta proporção significativamente mais elevada em relação aos demais grupos. Constatamos também que a proporção de recém-nascidos de muitíssimo baixo peso no grupo que não apresentou infecção durante a internação foi de apenas 14,6%.

Nas análises de regressão logística multinomial categorizada e contínua, comparando-se o grupo com sepse fúngica com o grupo sem qualquer infecção durante a internação, observamos que o PN <1000g aumentou o risco de sepse fúngica em 23 vezes e que a cada aumento de 10 gramas no peso este risco diminuiu em 3%.

Entre os fatores relacionados à maior vulnerabilidade do recém-nascido de muitíssimo baixo peso, destacamos a imaturidade dos diferentes aparelhos e sistemas, a dificuldade de nutrição e de obtenção de leite

materno da própria mãe, os procedimentos invasivos e a exposição prolongada ao ambiente hospitalar.

A análise da casuística revelou que a proporção de recém-nascidos com idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas foi de 25,8%, sendo de 33,3% no grupo com sepse fúngica. Constatamos que a idade gestacional foi significativamente menor no grupo com sepse fúngica, cuja média foi de 28,1 semanas e mediana de 28,4 semanas, em relação ao grupo de RN MBP sem qualquer infecção durante a internação (média=31,7 semanas, tabela 2).

Estes achados estão de acordo com o estudo de Kossof et al, onde 70 % dos recém-nascidos com candidemia tinham PN < 1000g (mediana de 765 g) e IG < 28 semanas (mediana de 26 semanas) ⁽⁷⁾. Em um estudo multicêntrico, abrangendo o período de 1995 a 2004, em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais americanas pertencentes ao banco de dados do *National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS)*, Fridkin et al mostraram que a incidência de infecções por *Candida* spp foi maior entre os RN com PN < 1000 g. A taxa de ataque de candidemia (número de episódios de infecção de corrente sanguínea por 100 pacientes) entre os RN MMBP foi de 5,4% no período de 2000 a 2004 ⁽²⁶⁾.

Clerihew et al, no Reino Unido, realizaram um estudo prospectivo de vigilância, durante o período de um ano, de 2003 a 2004, analisando o banco de dados do *British Paediatric Surveillance Unit*, os casos identificados pela *Health Protection Agency* (Inglaterra, País de Gales e norte da Irlanda), os dados do *Scottish Centre for Infection and*

Environmental Health e os dados do *UK Micology Reference Laboratory*.

Os autores constataram que a mediana de peso dos recém-nascidos com doença fúngica invasiva foi de 720g, sendo 86% da população composta por RN MMBP. A mediana de idade gestacional foi de 25 semanas ⁽²⁷⁾.

Um estudo sobre candidemia no período neonatal, para determinar os fatores de risco envolvidos, independentemente do peso de nascimento demonstrou que a idade gestacional <26 semanas constituiu um fator de risco para sepse fúngica independente do peso de nascimento ⁽²⁸⁾.

Esses achados reforçam as evidências de que o recém-nascido de muito baixo peso e/ou pré-termo extremo (idade gestacional < 30 semanas) é um paciente mais suscetível à sepse neonatal tardia, destacando-se a infecção fúngica. A observação crítica dos achados obtidos por nós permite afirmar que, entre os recém-nascidos de muito baixo peso, os mais suscetíveis à fungemia foram aqueles com PN <1000g.

Os achados da literatura e os resultados obtidos por nós, evidenciam que, conforme a discussão sobre o limite de viabilidade de recém-nascidos cada vez menores aumenta, amplia-se também a importância da reflexão sobre as complicações associadas à prematuridade extrema. A infecção nas primeiras semanas de vida é dos principais fatores causais da elevada morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes ^(29,30), sendo fundamental o desenvolvimento de estratégias para combater o aumento da prevalência da sepse neonatal tardia.

5.2 Tempo de Jejum

A introdução de dieta enteral para o recém-nascido de muito baixo peso tem sido considerada uma prioridade na sua assistência em Unidade de Terapia Intensiva. Sabe-se atualmente que o tempo de jejum constitui um fator limitante da sobrevivência destas crianças, devendo ser analisado sob diferentes aspectos. É importante considerar tanto as complicações diretamente relacionadas ao jejum prolongado como os fatores agregados: exposição à nutrição parenteral e uso de cateteres venosos centrais.

Na análise estatística inicial, o tempo de jejum mostrou-se um fator de risco significativo para sepse fúngica. A proporção de pacientes que permaneceu em jejum por um período igual ou superior a sete dias foi de 39,8%. Observa-se diferença significativa entre o grupo sem qualquer infecção durante a internação, onde apenas 13% permaneceram em jejum durante este período e o grupo com sepse fúngica, no qual 92,3% permaneceram sem receber dieta enteral nesta época.

A colonização do trato digestório do neonato ocorre durante a primeira semana de vida, tanto por bactérias, quanto por diversas espécies de *Candida* ⁽³¹⁾. A baixa motilidade intestinal do recém-nascido pré-termo, a capacidade limitada de acidificação do pH gástrico, associadas à ausência ou deficiência de IgA secretora na luz do intestino são fatores que predispõem à hiper-proliferação destes agentes, inicialmente colonizadores ⁽³²⁾. Além disso, já se conhecem algumas características próprias da *Candida spp* que facilitam sua adesão ao epitélio intestinal. O polimorfismo da *C.albicans* é um

importante fator facilitador da colonização. Quando o fungo se encontra na forma de levedura, mostra grande afinidade pelos receptores apicais do enterócito, enquanto, na forma filamentosa, adere principalmente às criptas. A maior virulência da *C. albicans* no paciente imunocomprometido tem sido relacionada à sua capacidade de tornar-se um fungo filamentoso ⁽³³⁾.

O perfil de colonização pode indicar as espécies de fungo mais provavelmente envolvidas na infecção. Miranda et al, analisando a colonização por *Candida spp* e o desenvolvimento de candidemia em um hospital terciário, demonstraram que a colonização do trato digestório foi a provável fonte de candidemia por *C. albicans* ⁽³⁴⁾.

A *C. albicans* possui algumas características que aumentam sua virulência, como a capacidade de mimetismo molecular, a hidrofobia, a produção de proteinase e fosfolipase, a formação de biofilme e a expressão de moléculas de superfície (adesinas ou receptores), além do polimorfismo. Estudos comparativos de adesividade de diferentes espécies de *Candida* ao epitélio intestinal, mostram que a *C. albicans* possui maior capacidade de adesão ⁽³¹⁾.

Isoladamente, o jejum prolongado tem sido considerado um fator complicador na evolução dos RN MBP. Recentemente, Härtel et al mostraram a importância da introdução e progressão da dieta em RN MBP admitidos em UTI neonatal. Os autores realizaram um estudo comparativo entre a progressão rápida e lenta da dieta. Considerou-se progressão lenta aquela que durou mais de 12,5 dias e rápida a que ocorreu dentro deste prazo. A incidência de SNT no grupo submetido à progressão lenta da dieta

foi significativamente superior à observada no grupo submetido à progressão rápida (20,4% *versus* 14%, $p= 0,002$)⁽³⁵⁾.

Além disso, a ausência de leite humano priva o recém-nascido de receber imunoglobulinas, lactoferrina, citocinas e fatores tróficos, que contribuem para o desenvolvimento e crescimento do sistema digestório^(32,36,37). O uso do colostro deve ser estimulado, já que se trata de uma substância rica em imunomoduladores, como interleucina - 8, fator de crescimento epidérmico, oncoproteína relacionada ao crescimento, angiogenina, fator de crescimento β -2 e proteína quimotática monocítica⁽³⁸⁾. O leite humano maduro contém citocinas e fatores tróficos, como fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento hepático e fator de crescimento epidérmico⁽³⁹⁾.

Sabe-se que o jejum prolongado favorece a translocação bacteriana e fúngica na parede intestinal. Alimentar o recém-nascido precocemente é um estímulo poderoso contra a baixa motilidade intestinal. A diminuição da estase do leite e de enzimas na luz do intestino dificulta a hiper-proliferação bacteriana e fúngica.

Assim, pode-se concluir que políticas de introdução oportuna de dieta enteral no RN MBP, priorizando o uso de leite humano, preferencialmente da própria mãe ou de Banco de Leite Humano e esquemas de progressão de dieta que não se arrastem por períodos longos, permitindo que a nutrição enteral plena seja atingida nas primeiras duas semanas de vida, protegem o RN MBP contra episódios de infecção durante a internação, especialmente sepse fúngica.

O menor tempo de jejum diminui a necessidade de NPP, permitindo a retirada mais rápida do CVC. O jejum prolongado, com maior necessidade de NPP e CVC, expõe o neonato a múltiplos dispositivos facilitadores da entrada de microrganismos na corrente sanguínea.

5.3 Nutrição Parenteral e Cateter Venoso Central

Analisando toda a casuística, observa-se que a proporção de pacientes submetidos à nutrição parenteral por tempo igual ou superior a sete dias foi de 70,1%. Constatamos que 100% dos neonatos com sepse fúngica receberam NPP durante tempo prolongado, fato que limita a aplicação de análise estatística comparativa. No entanto, a presença de NPP prolongada em todos os pacientes acometidos indica ser este um fator de grande importância no desenvolvimento de fungemia.

Quanto ao uso de cateter venoso central, pode-se observar que o tempo médio de exposição no grupo com sepse fúngica foi de 29,3 dias, com mediana de 33 dias, sendo, portanto, bastante superior aos demais grupos. No grupo sem infecção o tempo médio foi de três dias.

A primeira análise pareada permite concluir que a exposição a cateter venoso central representa um fator de risco significativo para o desenvolvimento de fungemia, quando se compara o grupo com sepse fúngica e o restante da casuística.

Após a aplicação dos dois modelos possíveis de regressão logística, concluímos que a presença de cateter venoso central constituiu um fator predisponente à fungemia na comparação pareada do grupo com sepse fúngica e todos os outros, exceto o grupo com sepse por bactéria gram-negativa.

A análise através do modelo de regressão logística, avaliando a presença das variáveis em cada grupo e sua relação com o desenvolvimento de sepse fúngica, mostrou que cada dia de exposição do paciente a cateter venoso central, levou ao aumento do risco de sepse fúngica de 8,5%, pareando-se o grupo com sepse fúngica e o grupo sem qualquer infecção durante a internação. Quando a análise estatística foi baseada nas variáveis categorizadas, este risco aumentou para 9,3% nos recém-nascidos com PN \leq 1000g.

Frente ao exposto, concluímos que o uso de cateter venoso central em recém-nascidos de muito baixo peso constitui um fator de risco de grande importância para o desenvolvimento de sepse fúngica. Estes cateteres são compostos por materiais suscetíveis à formação de biofilme e à agregação de matriz protéica, o que facilita a adesão de microorganismos. A presença de um biofilme extra e intraluminal, formando uma bainha em torno do cateter e a existência de trombose, propiciam a colonização do local.

Estudos têm demonstrado que a transmissão da *C.parapsilosis* pode ocorrer através de fonte exógena, na presença de dispositivos invasivos, especialmente cateteres venosos centrais de longa permanência ^(31,34,40).

Chien et al, em 2002, identificaram o estafilococo coagulase negativa e a *Candida* spp como os principais microorganismos causadores de infecção relacionada a cateter em UTI neonatal ⁽⁴¹⁾. A colonização da ponta do mesmo é freqüente, podendo ocorrer embolia séptica ⁽⁴²⁾.

A importância da nutrição parenteral na sepse fúngica é bem estabelecida, sendo este um fator de risco apresentado por vários autores^(1,2,3,12,11,27,28,41,43). A nutrição parenteral constitui substrato nutricional para os microorganismos, devido à presença de carboidratos, proteínas e, principalmente, emulsões lipídicas. A contaminação durante seu preparo e manuseio pode ser de difícil controle. A hiperglicemia decorrente da infusão de glicose é considerada um fator predisponente à infecção fúngica ⁽⁴³⁾. Além disso, a má nutrição do paciente hospitalizado em uso de nutrição parenteral prolongada pode agravar a condição de imunodeficiência do mesmo.

Devido à importância da nutrição parenteral como fator de risco no desenvolvimento de sepse fúngica em Unidades de Terapia Intensiva de adultos, a mesma foi incluída nos itens que compõem o escore utilizado para discriminar entre colonização e infecção por *Candida* spp em pacientes não neutropênicos. Nesse escore, são pontuados: nutrição parenteral, procedimento cirúrgico, antecedente de colonização fúngica e quadro de sepse grave ⁽⁴⁴⁾.

Diante da tríade composta por jejum prolongado, nutrição parenteral e cateter venoso central, consideramos recomendável a implantação de protocolos de atendimento neonatal priorizando o uso mais precoce possível

de dieta enteral, com progressão da mesma sempre que as condições clínicas permitirem, mantendo-se a NPP e o cateter venoso central por tempo limitado.

5.4 Ventilação Pulmonar Mecânica

A proporção de recém-nascidos submetidos à VPM por tempo ≥ 14 dias em toda a casuística foi de 31,6%. No grupo que não apresentou infecção durante a internação, esta proporção foi de apenas 3,9%, enquanto no grupo com sepse fúngica foi de 84,6%.

Cada dia de VPM aumentou em 11,7% o risco de sepse fúngica, em relação ao grupo que não apresentou qualquer infecção durante a internação. Quando a análise estatística foi baseada nas variáveis categorizadas, este risco aumentou 36 vezes, nos neonatos com peso de nascimento $\leq 1000\text{g}$, quando a VPM foi mantida por período ≥ 14 dias.

Estes resultados mostram a importância da ventilação pulmonar mecânica como fator de risco para sepse fúngica em RN MBP. É possível que a colonização de trato respiratório por *Candida ssp* ocorra de maneira mais intensa no RN MBP sob ventilação mecânica. Para tanto, contribuem as manipulações frequentes para aspirações de secreção traqueal, que podem causar quebra de barreira epitelial, facilitando a invasão fúngica. A presença da cânula impede o mecanismo de limpeza mucociliar das vias aéreas e sua aspiração aumenta o risco de colonização do trato respiratório por patógenos ^(45,1).

A importância da VPM é maior na avaliação do recém-nascido de muitíssimo baixo peso, com capacidade limitada de manter uma mecânica respiratória adequada para sua sobrevivência, durante um período de tempo freqüentemente longo. Superadas as dificuldades iniciais, relacionadas à síndrome do desconforto respiratório e à adaptação à vida pós-natal, o RN MBP pode evoluir com complicações que aumentam a duração da VPM, como apnéia da prematuridade, fraqueza da musculatura respiratória ou displasia broncopulmonar. Estratégias para diminuir tempo de intubação nesses pacientes, assim como desenvolvimento de técnicas ventilatórias menos agressivas têm sido cada vez mais estudadas.

5.5 Uso de antibióticos

A análise estatística comparativa mostrou que o uso de antibióticos de amplo espectro favoreceu o crescimento de *Candida* sp. Com relação à penicilina cristalina, seu uso não resultou em interferência no desenvolvimento de sepse fúngica.

O uso de antibióticos de amplo espectro, como a vancomicina, as cefalosporinas de terceira e quarta geração e os carbapenêmicos têm sido frequentemente relacionados à infecção fúngica. Foi demonstrada associação estatística entre o uso destes antibióticos e sepse fúngica, na comparação entre o grupo com sepse fúngica e o restante da amostra. Na análise pareada, o uso de antibióticos não constituiu fator de risco

predisponente à fungemia, possivelmente porque a maioria dos neonatos recebeu estes medicamentos.

Stoll et al relataram o uso de vancomicina em 44% dos recém-nascidos de muito baixo peso com candidíase sistêmica, sendo o seu uso inversamente proporcional ao peso de nascimento⁽⁵⁾.

Os antibióticos analisados em nossa casuística foram aqueles usados rotineiramente no serviço, sob orientação da Comissão de Infecção Hospitalar, baseada no perfil de sensibilidade a antimicrobianos. O uso de cefalosporinas de terceira geração não foi recomendado durante o período do estudo. Alguns autores enfatizam o uso deste grupo de antibióticos no desenvolvimento de sepse fúngica. Benjamin et al demonstraram associação significativa entre o uso de cefalosporinas de 3ª geração ou carbapenem e candidemia. Estes autores recomendam a introdução de tratamento empírico com antifúngicos em RN MBP com suspeita de sepse e uso prévio de cefalosporinas de terceira geração^(46,47).

5.6 Tempo de Internação

A associação estatisticamente significativa entre a duração da internação e sepse fúngica era esperada, já que a doença leva ao prolongamento do tempo de internação. O seu tratamento é longo e as complicações ocorrem freqüentemente.

5.7 Alterações laboratoriais na contagem de plaquetas

Do ponto de vista laboratorial, observamos que 25% dos RN com sepse fúngica apresentavam contagem de plaquetas inferior a 100.000/ mm³ nas duas semanas que precederam o diagnóstico de sepse fúngica. No dia da positividade da hemocultura, 75% dos RN encontravam-se plaquetopênicos (plaquetas \leq 100.000/ mm³). A associação entre plaquetopenia e sepse fúngica no período neonatal tem sido descrita nos últimos anos ^(20,43,44,45). Gibelli et al relataram plaquetopenia associada significativamente à sepse fúngica e à sepse por bactéria gram-negativa em RN MBP admitidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal ⁽⁴⁸⁾.

Claveras et al consideraram a plaquetopenia o marcador mais importante de sepse fúngica. Os autores observaram esta alteração hematológica em 17,7% dos casos de sepse neonatal tardia, sendo significativamente maior no grupo com sepse fúngica (100%) do que no grupo com sepse não fúngica (5,9%, $p < 0,001$) ⁽⁴⁹⁾. Benjamin et al demonstraram que a trombocitopenia é um marcador de candidíase invasiva no período neonatal, tanto para o diagnóstico diferencial entre sepse fúngica e infecção por *S. coagulase negativo*, como também como na indicação de tratamento empírico com antifúngicos ^(46,47).

Há grande interesse em determinar a relação específica entre o microorganismo causador da sepse neonatal tardia e a presença de plaquetopenia, considerando-se que é um exame facilmente realizado. Estudos sobre o tema são recomendados.

5.8 Considerações finais

Pelo exposto, podemos afirmar que os fatores de risco para sepse fúngica no RNMBP são inerentes à prematuridade e aos procedimentos necessários no atendimento destas crianças, constituindo um conjunto de variáveis difíceis de prevenir ou modificar.

Evidentemente, uma das principais estratégias para o combate à infecção fúngica é a melhora da assistência perinatal, com prevenção da prematuridade e do nascimento de neonatos de muitíssimo baixo peso.

Políticas de saúde e educação visando minimizar a exposição a fatores de risco nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais provavelmente mostrarão efeitos positivos importantes na redução da mortalidade neonatal.

O estudo dos fatores de risco para fungemia em recém-nascidos de muito baixo peso nos permitiu chegar às seguintes conclusões:

- A incidência de sepse fúngica em RN MBP no Berçário Anexo à Maternidade do HC-FMUSP foi de 7%, com mortalidade de 69,2%.
- As espécies de fungo identificadas foram *C.albicans* (50%), *C.parapsilosis* (41,7%) e *C. não albicans* (8,3%). A elevada frequência de fungemia por *C.parapsilosis* sugere a emergência desta espécie de *Candida* em UTI neonatal em nosso meio.
- Os fatores de risco associados significativamente à fungemia foram:
 - peso de nascimento
 - idade gestacional
 - tempo de jejum
 - nutrição parenteral prolongada
 - cateter venoso central
 - ventilação pulmonar mecânica
 - uso de antibióticos de amplo espectro (vancomicina, cefepima, meropenem) ou amicacina.

-
- Comparando-se o grupo com sepse fúngica com o grupo sem qualquer infecção durante a internação, concluiu-se que:
 - o peso de nascimento inferior ou igual a 1000g aumentou o risco de sepse fúngica em 23 vezes; a cada aumento de 10 gramas no peso este risco diminuiu em 3%;
 - a idade gestacional foi significativamente menor no grupo com sepse fúngica (média=28,1 semanas *versus* 31,7 semanas);
 - cada dia de exposição a cateter venoso central provocou aumento do risco de sepse fúngica de 8,5%; nos neonatos com peso de nascimento inferior ou igual a 1000g este risco subiu para 9,3%;
 - cada dia de ventilação pulmonar mecânica provocou aumento do risco de sepse fúngica de 11,7%; nos neonatos com peso de nascimento inferior ou igual a 1000g, submetidos à ventilação pulmonar mecânica por período superior ou igual a 14 dias este risco aumentou 36 vezes.

 - A maior proporção de recém-nascidos que permaneceram em jejum por tempo igual ou superior a sete dias ocorreu no grupo com sepse fúngica (92,3%).

Anexo 1 – FICHA DE COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO:			
IG NASC=	PN=	APGAR=	SEXO=
AGENTE ISOLADO:			
DATA DA PRIMEIRA CULTURA POSITIVA:			

Hb
Ht
Leucócitos
Mielo
Metamielo
Bast
Seg
Neutrófilos
Linfócitos
Basófilos
Monócitos
Eosinófilos
IN
Plaquetas
PCR
Rodwell

SETOR DE ADMISSÃO	0 DIAS	<15 DIAS	>15 DIAS
VPM			
PENI			
AMICA			
VANCO			
CEFEPIME			
MEROPENEM			
JEJUM			
CVC 1			
CVC 2			
NPP			
PICC			

Tabela 20 - Dosagem de Proteína C-reativa em infecções causadas por fungos 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva

	PCR (mg/L) 14 dias antes	PCR (mg/L) ¹ 7 dias antes	PCR (mg/L) dia da cultura positiva
1	72,2	–	222
2	27,3	–	27,7
3	–	2,83	40,8
4	4,97	0,58	34,8
5	1,16	17,8	43,2
6	0,16	0,81	9,08
7	5,7	–	7,7
8	0,82	68	18,7
9	25,7	21,6	139
10	1,04	20,5	0,97
11	1,26	1,59	130
12	0,3	0,16	26
13	6,51	9,31	21,2
Per 25	0,82	1,2	18,7
Per 50	1,26	3,87	27,7
Per 75	6,51	19,15	43,2

Gráfico 23 - Dosagem de PCR no grupo com sepse fúngica

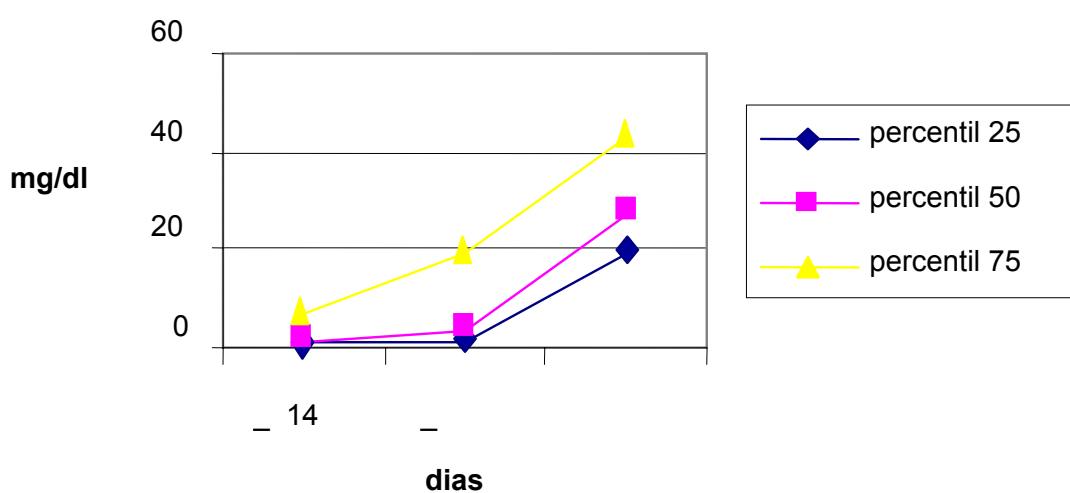


Tabela 21 - Dosagem de Proteína C-reativa na sepse causada por bactéria G+ 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva

	PCR (mg/L) 14 dias antes	PCR (mg/L) ¹ 7 dias antes	PCR (mg/L) dia da cultura positiva
1	--	--	2,27
2	0,21	--	39,7
3	--	1,19	21,4
4	--	65,6	129
5	8,88	0,72	2,97
6	3,95	0,18	61,2
7	17,9	--	15,9
8	7,83	9,5	81,9
9	--	3,71	128
10	--	--	68,7
11	--	--	3,05
12	--	--	132
13	--	0,55	46,5
14	--	--	0,49
15	8,31	--	85,8
16	--	--	124
17	2,75	--	47,5
18	0,16	--	144
19	6,07	0,43	58,8
20	0,17	6,86	--
21	--	2,43	15,1
22	0,2	--	95,6
23	--	--	--
24	--	--	1,7
Per 25	0,205	0,5925	15,3
Per 50	3,95	1,81	53,15
Per 75	8,07	6,0725	93,15

Gráfico 24 - Dosagem de PCR no grupo com sepse por bactéria G+

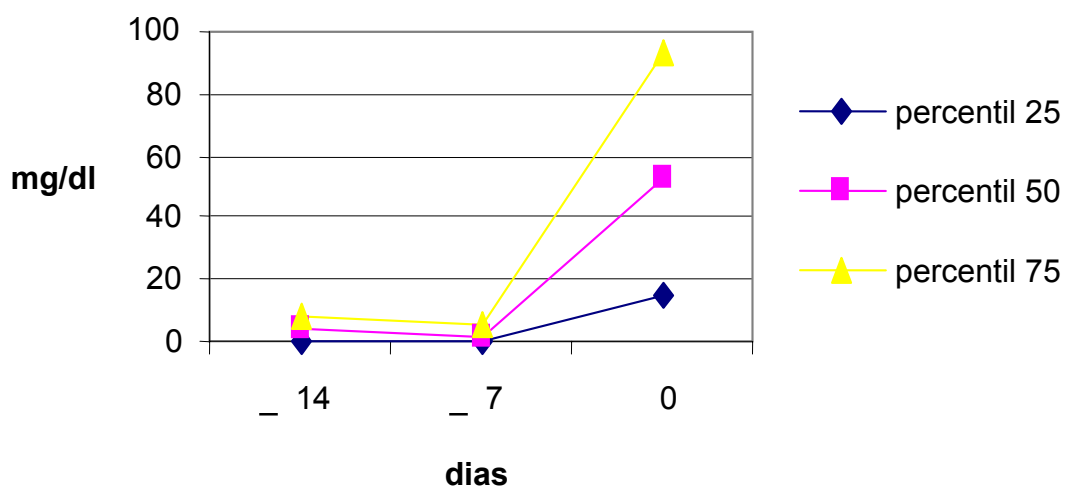
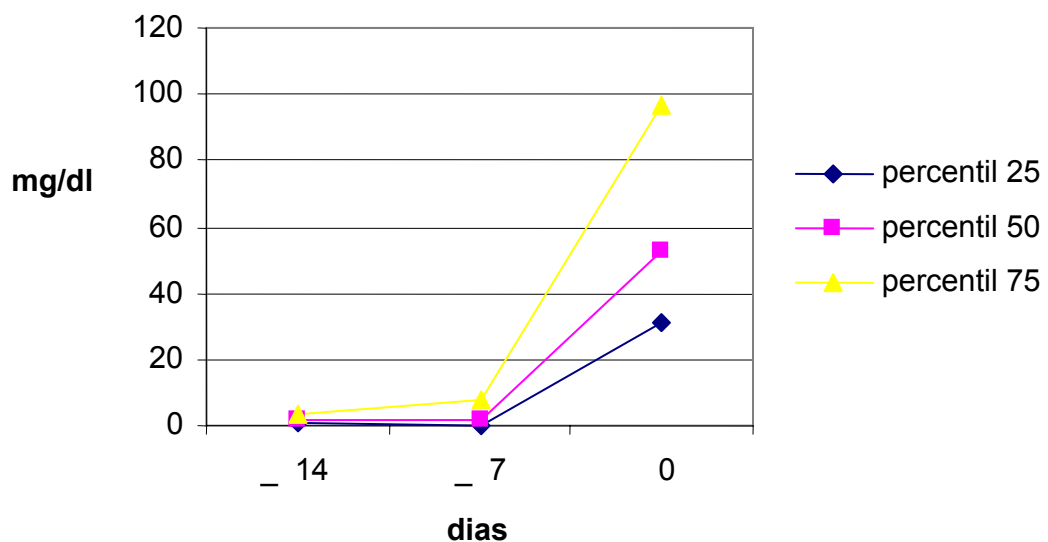


Tabela 22 - Dosagem de Proteína C-reativa na sepse causada por bactérias G - 14 dias antes, 7 dias antes e no dia da hemocultura positiva

	PCR (mg/L) 14 dias antes	PCR (mg/L) 7 dias antes	PCR (mg/L) dia da cultura positiva
1	0,64	0,18	96,1
2	--	14,3	33,1
3	7,58	--	107
4	--	8,49	35,1
5	--	--	123
6	--	4,54	29,4
7	--	0,16	48,3
8	--	--	31,1
9	--	0,24	100
10	--	--	116
11	3,19	--	71,8
12	--	0,56	56,5
13	--	9,29	11,7
14	0,16	--	13
15	--	2,29	6,59
16	1,33	0,23	87,7
p25	0,64	0,2325	30,675
p50	1,33	1,425	52,4
p75	3,19	7,5025	97,075

Gráfico 25 - Dosagem de PCR no grupo com sepse por bactérias G –





COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 14.06.06, **APROVOU** Protocolo de Pesquisa nº **441/06** intitulado: **"Fatores de risco para sepse fúngica em recém-nascidos com peso <ou= 1500g em berçário de alta complexidade"**, apresentando pelo Departamento de Pediatria .

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Profa. Dra. Vera Lucia Jornada Krebs
Pesquisador(a) Executante : Maria Augusta Bento Cicaroni Gibelli

CAPPesq, 14 de Junho de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

1. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W; The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:319-24.
2. Saiman L, Ludington E, Dawson J, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Blumberg HM, Pfaller M, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W; The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:119-24.
3. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J infect Control*. 2007;35:177-82.
4. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer C, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verter J, Wright LL. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of child health and human development neonatal research network. *J Pediatr*. 1996;29:63-71.
5. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285-91.

6. Chapman RL, Candida Infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15:97-102.
7. Kossof EH, Buescher S, Karlowicz G. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:504-8.
8. Brasil TB. *Transferência transplacentária de anticorpos anti-Streptococcus B nos recém-nascidos de termo e pré-termo.* (Dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008.
9. Cotton CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin D Jr. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;118:717-22.
10. Gibelli MABC, Batista GCM, Paula CR, Calil VMLT, Krebs VLJ, Vaz FAC. Comparação entre colonização fúngica e fungemia em unidade de terapia Intensiva Neonatal. XIXº Congresso Brasileiro de Perinatologia, XVI Reunião de Enfermagem Perinatal, I Reunião Multidisciplinar Perinatal, em Fortaleza, CE, de 25 a 28 de novembro de 2007.
11. Batista GCM, Ruiz LS, Matsumoto FE, Da Silva RG, Khouri S, Viani PRC, Krebs VLJ, Gibelli MABC, Paula CR. Molecular characterization of *Candida* spp. isolates from neonates (oral colonization and sepsis). In: 3rd ed. Trends in Medical Mycology, Florença, Itália, 2007.
12. Batista GCM, Ruiz LS, Matsumoto FE, Da Silva RG, Khouri S, Viani PRC, Krebs VLJ, Gibelli MABC, Paula CR. Frequency of the oral colonization of yeasts in neonatal unit intensive care from tertiary hospital In: 3rd ed. Trends in Medical Mycology, Florença, Itália, 2007.

13. Kaufman DA, Gurka MJ, Hazen KC, Boyle R, Robinson M, Grossman LB. Patterns of fungal colonization in preterm infants weighing less than 1000 grams at birth. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:733-7.
14. Fay EM, Neal TJ, Subhedar NV. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr.* 2002;91:198-202.
15. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric Sepsis consensus Conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8.
16. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:S45-S49.
17. Viera S. *Introdução à bioestatística.* 3a ed. Rio de Janeiro: Campus; 1998.
18. Siegel S, Castellan NJ. *Non parametric statistics.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1988.
19. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* New York: John Wiley & Sons; 1989.
20. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ; National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics.* 1996;98:357-61.
21. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, Tamir A, Sujov P. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. *Pediatrics.* 2001;107:61-6.
22. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics.* 2003;111:1411-5.

23. Pedroso C, Krebs VLJ, Vaz FAC. Complications of Systemic Candidiasis in Neonatal Intensive Care Unit: A 10-Year Study. Pediatric Academy Societies- 2005 Annual Meeting. San Francisco, USA, de 29 de abril a de 01 de maio de 2006.
24. Benjamin D Jr, Garges H, Steinbach W. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol*. 2003;27:357-63.
25. Critchley IA, Douglas LJ. Differential adhesion of pathogenic *Candida* species to epithelial and inert surfaces. *FEMS Microbiol Lett*. 1985;28:199-203.
26. Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics*. 2006;117:1680-7.
27. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W. Invasive fungal infection in very low birth weight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91:F188-92.
28. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA, Taylor T, Mirza S, Schmidt AB, Sanza LT, Shutt KA, Fridkin SK. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998-2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:601-4.
29. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterm Investigators. Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection. *Pediatrics*. 2009;123:313-8.
30. Stoll B, Hansen N. Infections in VLBW infants: Studies from the NICHD neonatal research network. *Semin Perinatol*. 2003;27:293-301.

31. Bendel C. Colonization and epithelial adhesion in the pathogenesis of neonatal candidiasis. *Semin Perinatol.* 2003;27:357-64.
32. Luz JH, Pereira MR. *Programa de Atualização em Neonatologia (PRORN) Ciclo 2- Módulo 4.* Porto Alegre: Artmed/ Panamericaca Editora; 2004. p.9-42.
33. Kaufman D. Fungal infection in the very low birth weight infant. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:253-9.
34. Miranda LN, van der Heidjen IM, Costa SF, Sousa AP, Sierra RA, Gobara S, Santos Cr, Lobo RD, Pessoa VP Jr, Levin AS. Candida colonisation as a source for candidemia. *J Hosp Infect.* 2009;72:9-16.
35. Härtel C, Haasse B. Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:397-8.
36. Mizhari A, Barlow B, Berdon W, Blanc W, Silverman W. Necrotizing Enterocolitis in premature infants. *J Pediatr.* 1965;66:697-706.
37. Lucas A, Cole T. Breastmilk and neonatal enterocolitis. *Lancet.* 1990;336:1519-23.
38. Kverka M, Burianova J, Lodinova-Zadnikova R, Kocourkova I, Cinova J, Tuckova L, Tlaskalova-Hogenova H. Cytokine profiling in human colostrum and milk by protein array. *Clin Chem.* 2007;53:955-62.
39. Kobata R, Tsukahara H, Ohshima Y, Ohta N, Tokuriti S, Tamura S, Mayumi M. High levels of growth factors in human breast milk. *Early Hum Dev.* 2008;84:67-9.

40. Levin AS, Costa SF, Mussi NS. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of health-care workers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998;30:243-9.
41. Chien L, Macnab Y, Aziz K, Andrews W, McMillan DD, Lee SK; The Canadian Neonatal Network. Variations in central venous catheter-related infection risks among Canadian neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:505-11.
42. Salzman BM, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis*. 1993;167:487-90.
43. Opilla M. Epidemiology of bloodstream infection associated with parenteral nutrition. *Am J Infect Control*. 2008;36:S173.e58.
44. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vasquez A, Gonzales de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, Lopez MJ, Charles PE, Martin E, Hernandez-Vieira MA, Cava Study Group. Usefulness *Candida* score for discrimination between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non neutropenic ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009;37:1624-33.
45. Rowen JL, Rench MA, Kazinetz CA, Adams Jr JM, Baker CJ. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 1994;124:789-94.
46. Benjamin DK Jr, DeLong ER, Steinback WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical Therapy for Neonatal Candidemia in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2003;112:543-7.

-
47. Benjamin DK Jr, Ross K, Mc Kinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates :clinical comparison of *Candida parapsilosis* fungemia with Coagulase negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2000;106:712-8.
 48. Gibelli MABC, Krebs VLJ. Comparison of infection indicators in fungal infection and bacterial sepsis in very low birth weight infant. 48th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research. Praga, República Checa, de 6 a 8 de outubro de 2007.(apresentação oral).
 49. Claveras ST, Arenaz MD, Delgado RP, Mazas YA, Moises VR. Infecciones nosocomiales por *Candida* y trombocitopenia em recién-nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:544-7.