



## Sépsis por fungos no recém-nascido de muito baixo peso – casuística de treze anos

Sónia Pimentel, José Nona, Teresa Costa, António Marques Valido

Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa

### Resumo

**Introdução.** A sépsis por fungos causa elevada morbidade e mortalidade em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN).

**Objectivo.** Determinar a incidência de casos de sépsis por fungos no recém-nascido de muito baixo peso à nascença (RNMBP), analisar a presença de factores de risco e a efectividade terapêutica.

**População e métodos.** Estudaram-se RNMBP admitidos numa UCIN de um hospital de apoio perinatal diferenciado entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 2002 (nascidos ou transferidos por prematuridade). Reviram-se processos clínicos de RNMBP com suspeita clínica de sépsis e uma hemocultura, cultura de *liquor* ou exame anatómico-patológico positivo para fungos. Dados referentes a variáveis contínuas apresentam-se como mediana (mínimo-máximo).

**Resultados.** Registaram-se 20 casos de sépsis por fungos, correspondendo a uma incidência de 1,05% (população total de RNMBP = 1901). Isolou-se *Candida albicans* em dezanove hemoculturas e dois exames anatómico-patológicos. A mediana da idade gestacional foi 26 semanas (24-32) e do peso de nascimento 835g (700-1450). Na altura do diagnóstico, a maioria dos recém-nascidos tinha catéteres centrais (100%) e tinha sido sujeita a ventilação mecânica (95%), alimentação parentérica total prolongada (100%) e antibioterapia de largo espectro (100%). A mediana da idade no diagnóstico foi 21 dias (10-80). Verificou-se atingimento de órgão em seis casos. A terapêutica efectuada foi predominantemente a anfotericina B (95%) com efectividade de 83% e taxa de toxicidade hepática de 20%. A taxa de letalidade foi 15%.

**Conclusões.** O principal grupo afectado foi o recém-nascido com menos de 1000g de peso à nascença e menos de 28 semanas de idade gestacional. A presença de factores de risco foi frequente. A anfotericina B foi o fármaco de eleição com boa efectividade e toxicidade moderada. O exame anatómico-patológico *post mortem* foi decisivo no diagnóstico etiológico de sépsis sem agente isolado, de atingimento de órgão e da causa de morte.

**Palavras-chave:** prematuridade, muito baixo peso, candidémia, sépsis por fungos, *Candida albicans*.

*Acta Pediatr Port* 2007;38(3):103-8

### Fungal sepsis in the very low birthweight neonate Abstract

**Introduction.** Fungal sepsis causes high morbidity and mortality in Neonatal Intensive Care Units (NICU).

**Aims.** To assess fungal sepsis incidence, risk factors and therapeutic effectivity in very low birthweight (VLBW) newborns.

**Population and methods.** VLBW newborns admitted to a Level III maternity NICU between January 1990 and December 2002 (born or transferred because of prematurity) were studied. Cases of clinical suspicion of sepsis and blood culture, *liquor* culture or autopsy positive for fungi were reviewed. Continuous variables are presented as median (minimum-maximum).

**Results.** Twenty cases of sepsis by *Candida albicans* were identified, which represents an incidence rate of 1,05% (among 1901 VLBW newborns). Nineteen cases were diagnosed by a positive blood culture and two by autopsy. Median gestational age and birthweight were 26 weeks (24-32) and 835g (700-1450), respectively. Most newborns had or had had central catheters (100%), invasive ventilation (95%), prolonged total parenteral nutrition (100%) and large spectrum antibiotherapy (100%) at the time of diagnosis. The median age at diagnosis was 21 days (10-80). There was organ disease in six cases. Amphotericin was the main antifungal used (95%) with 83% effectivity and 20% liver toxicity. Letality rate was 15%.

**Conclusions.** The main affected group was newborns with less than 1000g birthweight and less than 28 weeks gestational age. The risk factors were multiple and frequent. Amphotericin B was the preferred antifungal with good effectivity and moder-

**Recebido:** 23.08.2006

**Aceite:** 14.06.2007

### Correspondência:

José Nona  
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais  
Maternidade Dr. Alfredo da Costa  
Rua Viriato  
1050 Lisboa  
nona@net.sapo.pt

ate toxicity. Autopsy was decisive in diagnosing sepsis without identifiable agent, organ disease and cause of death.

**Keywords:** prematurity, very low birthweight, candidemia, fungal sepsis, *Candida albicans*.

Acta Pediatr Port 2007;38(3):103-8

### Introdução

A sépsis por fungos é causa de mortalidade e grave morbidade nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) <sup>1-9</sup>. A sua incidência varia entre 2,6% e 20% nos recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) <sup>4,5,10-12</sup>. Estes valores têm aumentado ao longo dos anos <sup>5,7,8,11,13</sup> e, actualmente, a *Candida* é o terceiro agente de sépsis tardia mais frequente neste grupo <sup>7,14</sup>.

A prematuridade e o muito baixo peso, a colonização fúngica, a dermatite fúngica extensa e a sépsis bacteriana são situações frequentemente associadas ao maior risco de candidemia <sup>4,5,9,10,12,15-18</sup>. Vários procedimentos habituais em UCIN (sobretudo se prolongados) também parecem associados ao aumento de risco para colonização por *Candida*<sup>15,19</sup> e infecção sistémica <sup>2,4,5,9,11,12,14,15,20,21</sup>.

Uma vez que os sinais de candidemia são inespecíficos <sup>2,5,11,13,15</sup> e a hemocultura pouco sensível, a presença de factores de risco é decisiva no diagnóstico determinando o início de terapêutica empírica <sup>4,22</sup>. A investigação laboratorial e imagiológica para excluir atingimento de órgão é obrigatória <sup>5,8,11,23</sup>.

O estudo dos casos de sépsis por fungos numa UCIN permite conhecer o contexto de apresentação de doença e a flora dominante. Desta forma podem-se diminuir os factores de risco, melhorar a suspeita diagnóstica e a efectividade terapêutica (e/ou profiláctica), melhorando o prognóstico.

O objectivo deste estudo foi determinar a incidência de sépsis por fungos no RNMBP na UCIN desta maternidade, analisar a presença dos factores de risco e a efectividade da terapêutica instituída.

### População e métodos

Local: UCIN de um hospital de apoio perinatal diferenciado.

Critérios de inclusão: RNMBP (peso à nascença <1500g) nascidos entre 1 de Janeiro de 1990 e 31 de Dezembro de 2002 (nascidos ou transferidos por prematuridade para este hospital).

Definição de caso:

- sinais clínicos de sépsis;
- uma hemocultura, uma cultura de *liquor* ou exame anatómopatológico positivo para fungos.

Desenho do estudo: Revisão casuística.

Parâmetros analisados:

- sexo, idade gestacional, peso à nascença;
- factores de risco para fungémia (tipo e duração): colonização por fungos, cateterismo central (cateterismo da artéria umbilical - CAU, cateterismo da veia umbilical - CVU, cate-

terismo epicutâneo-cava - EPC), ventilação mecânica, nutrição parentérica total, antibioterapia, patologia associada;

- método de diagnóstico: produto onde se isolou o agente, atingimento de órgão (exame citoquímico e cultural do *liquor*, urocultura por cateterismo vesical, exame oftalmológico, ecografia cardíaca, abdominal, renal, vesical e transfontanelar, autópsia);
- terapêutica: anti-fúngico administrado, duração da terapêutica, trombocitopénia, toxicidade renal (elevação de concentração plasmática de creatinina e ureia ou alteração do ionograma), toxicidade hepática (elevação da concentração plasmática de transaminases hepáticas, bilirrubina ou alteração das provas de coagulação) e efectividade terapêutica (percentagem de casos com resolução clínica e laboratorial de infecção após administração de anfotericina B durante um período de tempo adequado para obter efeito terapêutico <sup>23</sup>).
- letalidade da sépsis por fungos: proporção de óbitos atribuídos a infecção fúngica entre o número total de casos de infecção fúngica.

Análise estatística descritiva efectuada com o programa SPSS® for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). Os resultados referentes a variáveis contínuas são apresentados como mediana (mínimo-máximo).

### Resultados

Registaram-se 20 casos de sépsis por fungos. A incidência de sépsis por fungos, no período estudado, foi de 1,05% em 1901 RNMBP e de 2,4% em 754 RN com peso à nascença <1000g. A distribuição dos casos ao longo do período estudado está ilustrada na Figura 1. No ano de 1998 ocorreram dois casos no mesmo mês e três em meses seguidos. Os casos diagnosticados em 2001 ocorreram aos pares em meses diferentes.

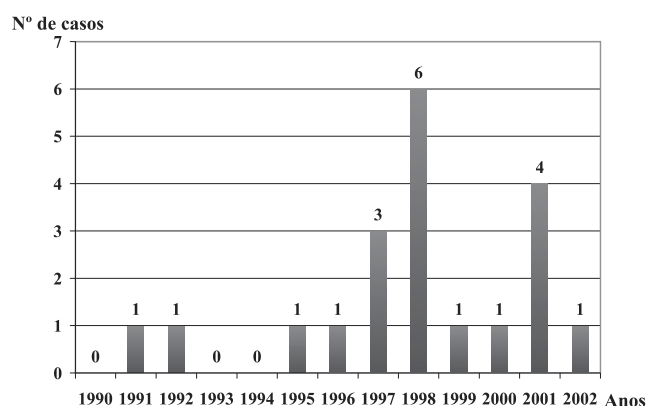


Figura 1 – Distribuição anual dos casos de sépsis por *Candida albicans*.

Os parâmetros estudados estão resumidos nos Quadros I a III.

A razão de masculinidade foi de 1,5 (12:8). A mediana da idade gestacional foi de 26 semanas (24-32 semanas) e a do peso de nascimento de 835g (700-1450).

Identificou-se colonização por *Candida albicans* em catorze casos (Quadro I). Na altura do diagnóstico, todos os recém-nas-

**Quadro I** – Factores de risco do prematuros estudados. Caso nº 20, entre parêntesis, tempo em relação a suspeita ecográfica de infecção fúngica.

Nº	Ano	Sexo	PN (g)	IG (S)	CAU (d)	CVU (d)	EPC (d)	VM (d)	NPT (d)	AB (nº)	AB (d)	Col
1	1991	m	815	25	9	5	28	31	16	5	19	-
2	1992	m	700	24	12	11	2	12	12	4	12	P
3	1995	m	1365	30	6	nf	4	9	6	2	13	UI
4	1996	f	860	26	nf	2	7	7	6	2	7	UI
5	1997	m	939	26	4	2	15	7	13	2	9	U,C
6	1997	m	890	26	11	6	29	31	31	5	34	-
7	1997	m	840	26	2	10	20	26	26	5	26	U,C,S
8	1998	f	695	27	5	5	9	13	10	5	13	P
9	1998	f	730	25	10	9	21	29	27	4	25	U,C
10	1998	f	848	26	3	3	17	26	10	4	24	UI
11	1998	f	880	25	11	11	32	13	21	4	24	U,C
12	1998	m	880	24	3	4	9	12	12	2	12	-
13	1998	m	1450	30	2	6	8	4	11	2	12	-
14	1999	f	694	26	8	7	12	9	16	2	11	-
15	2000	m	754	24	7	7	5	11	9	4	11	C,P
16	2001	m	673	24	8	8	10	18	17	4	19	-
17	2001	f	761	32	nf	3	9	nf	10	2	10	C
18	2001	f	830	27	10	7	18	24	14	4	13	U,C
19	2001	m	858	26	11	11	5	15	13	2	11	U,C
20	2002	m	751	25	8	5	38 (36)	80 (41)	47 (40)	7	80 (41)	P

AB - antibiótico; CAU - tempo de catéter na artéria umbilical (no diagnóstico); CVU - tempo de catéter na veia umbilical (no diagnóstico); Col - colonização/culturas positivas (C - catéter; P - pele; S - secreções brônquicas; U - urina; UI - leveduras na urina com cultura negativa); d - dias; EPC - tempo de catéter epicutâneo-cava (no diagnóstico); f - feminino; IG - idade gestacional; m - masculino; nº - número; nf - procedimento/exame não realizado; NPT - tempo de nutrição parentérica total (no diagnóstico); PN - peso à nascença; S - semanas; VM - tempo de ventilação mecânica (no diagnóstico).

cidos tinham ou tinham tido cateter central, tinham feito nutrição parentérica total (16 ainda mantinham na altura do diagnóstico), 19 tinham sido sujeitos a ventilação mecânica invasiva (Quadro II). Os antibióticos previamente administrados foram: ampicilina (n=19), cefotaxime (n=17), vancomicina (n=11), ceftazidima (n=8), gentamicina (n=6), ampicacina (n=6), flucloxacilina (n=2), metronidazol (n=2), clindamicina (n=1). A maioria dos casos (17/20 casos, 85%) tinha ou tinha tido outras patologias associadas, nomeadamente, sepsis precoce (n=1 *Escherichia coli*), sepsis tardia (n=8, n=3 *Staphylococcus aureus*, n=2 *Staphylococcus epidermidis*, n=1 *Escherichia coli*, n=2 sem agente isolado), doença de membrana hialina de grau igual ou superior a III (n=7), hipertensão pulmonar grave com necessidade de óxido nítrico (n=1), enterocolite necrosante com necessidade de cirurgia (n=1), persistência do canal arterial (n=14), insuficiência renal transitória (n=2).

A hemocultura foi positiva para *Candida albicans* em dezasseis recém-nascidos (Quadro II). A mediana do intervalo entre a colheita de hemocultura e o resultado foi de três dias (1-6). O diagnóstico foi obtido por autópsia no caso 20, no qual as hemoculturas foram persistentemente negativas.

Pesquisou-se atingimento de órgão por exame oftalmológico (n=18), por estudo ecográfico transfontanelar (n=17), abdominal (n=8), renal e vesical (n=10), cardíaco (n=8), por urocultura (n=20) e por exame do *liquor* (n=5). Diagnosticou-se atingimento de órgão nos seguintes casos:

- 1 e 8, infecção urinária (isolamento de *Candida albicans* em duas uroculturas para cada caso);

- 2, microabscessos cardíacos, pulmonares, cerebrais e cerebelosos (autópsia);
- 6, meningite sem agente isolado, no contexto de sepsis por *Candida*, interpretada como meningite por *Candida*;
- 18, múltiplos abscessos hepáticos (ecografia);
- 20, infecção urinária (duas uroculturas positivas aos 16 dias de vida), vegetação intra-cardíaca e intra-vesical (ecografia aos 41 dias), atingimento multi-orgânico (autópsia).

Não houve nenhum caso de isolamento de *Candida albicans* no *liquor*.

A terapêutica predominante foi a anfotericina B endovenosa, com mediana de duração de 23 dias (22-60). No caso 20 realizou-se um primeiro ciclo de anfotericina B por infecção urinária (21 dias de terapêutica) e um segundo ciclo aos 41 dias de vida por vegetação intra-cardíaca e intra-vesical. Neste doente foi feita também irrigação intra-vesical com anfotericina B (três dias), com aparente resolução ecográfica da lesão. O caso 5, por uma urocultura positiva cinco dias após terminar anfotericina B, fez um ciclo de 21 dias com fluconazol. No caso 18 associou-se flucitosina por manter hemocultura positiva e evidência ecográfica de abscessos intra-hepáticos (após 25 dias de anfotericina B).

Retirou-se o catéter central após o diagnóstico de candidemia em todos os casos com a exceção do caso 1 (no caso 20 após o aparecimento de alterações ecográficas) <sup>9,24</sup>.

O intervalo entre a hemocultura negativa após o início da terapêutica e o fim da terapêutica variou entre dois e 30 dias. No

**Quadro II** – Estudo e tratamento dos prematuros estudados. Caso nº 20, entre parêntesis, tempo em relação a suspeita ecográfica de infecção fúngica.

Nº	HC	HC (d)	IDg (d)	OG	Tp (tipo)	Tp (d)	Tx	DI (d)	Ób
1	+	31	4	R	AC	18	H	149	-
2	+	13	3	Mt	AC	2	-	16	+
3	+	14	6	-	AC	19	H	168	-
4	+	7	3	-	AL	28	-	81	-
5	+	20	3	-	AL FZ	23, 21	-	81	-
6	+	34	2	M	-	0	-	36	+
7	+	29	1	-	AL	22	H	89	-
8	+	13	3	R	ACL	27	-	76	-
9	+	29	2	-	ACL	25	-	76	-
10	+	26	3	-	AL	44	-	85	-
11	+	33	3	-	AL	24	H	87	-
12	+	12	4	-	ACL	22	-	110	+
13	+	13	3	-	ACL	22	-	51	-
14	+	18	3	-	ACL	26	-	122	-
15	+	11	1	-	AL	31	-	82	-
16	+	18	2	-	ACL	22	-	90	-
17	+	11	2	-	ACL	22	-	76	-
18	+	24	3	H	ACL/FT	39	-	93	-
19	+	15	5	-	ACL	23	-	128	-
20	-	-	-(41)	Mt	ACL	60 (21,39)	-	80	+

d - dias; DI - duração do internamento; HC - hemocultura; HC(d) - dias de vida quando a hemocultura foi positiva; IDg - dias entre a colheita de hemocultura e o diagnóstico; nº - número; Ób - óbito; OG - atingimento de órgão (H - fígado; M - meninges; Mt - múltiplos órgãos; R - rim); Tp - terapêutica (AC - anfotericina B clássica; ACL - anfotericina B complexo lipídico; AL - anfotericina B lipossômica; FT - flucitosina; FZ - fluconazol); Tx - toxicidade (H - hepática).

**Quadro III** – Duração das intervenções realizadas e idade na realização da hemocultura diagnóstica [mediana (mínimo-máximo)].

	Duração (dias)
Cateterismo da artéria umbilical	8 (2-12)
Cateterismo da veia umbilical	6 (2-11)
Catéter epicutâneo-cava	11 (2-38)
Ventilação mecânica invasiva	13 (4-80)
Nutrição parentérica total	13 (6-47)
Antibioterapia	13 (7-80)
	Idade (dias)
Hemocultura positiva	18 (7-34)

caso 20 ocorreu resolução imagiológica das lesões após 29 dias de terapêutica e após irrigação intra-vesical. Optou-se por manter a anfotericina B endovenosa tendo em conta a gravidade do quadro.

Ocorreu toxicidade hepática em quatro casos, correspondendo a uma taxa de toxicidade hepática de quatro em 20 casos (20%) para a anfotericina B em geral, de dois em três casos para a forma clássica e de dois em seis casos para a forma lipossômica. Os valores máximos de AST e ALT foram de 330 e 234 UI/L (caso 1), 470 e 182 UI/L (caso 3), 385 e 275 UI/L (caso 7), 75 e 94 UI/L (caso 11), com valores de GGT de 103 UI/L (caso 3) e 211 UI/L (caso 11). Não se verificaram casos de trombocitopenia nem toxicidade renal.

Ocorreram quatro óbitos, dos quais três foram associados a infecção por *Candida*. No caso 12 a morte foi associada a complicação cirúrgica de ileostomia. A taxa de letalidade da sepsis por fungos foi de 15%.

Todos os casos falecidos foram sujeitos a autópsia, tendo mostrado atingimento de órgão por *Candida* em dois casos (2 e 20) e tendo sido negativa para um caso (3). No doente 2 detectaram-se microabscessos cardíacos, pulmonares, cerebelosos e cerebrais e no 20 demonstraram-se hifas intra-cardíacas, pulmonares, hepáticas e no interior dos vasos da serosa da bexiga.

Tendo em conta que ocorreram três óbitos associados a infecção fúngica, dos quais apenas um tinha uma duração de terapêutica adequada, e houve necessidade de alterar ou associar outro anti-fúngico em dois casos, a efectividade ou sucesso terapêutico da anfotericina B (considerando as três formulações) foi de 83% (15 em 18 casos).

## Discussão

A incidência de sepsis por fungos no período estudado foi inferior à descrita por outras unidades e não aumentou ao longo do tempo<sup>5,8,12,13,25</sup>. A leitura da incidência não parece dar indicações para estabelecer medidas profiláticas nesta unidade<sup>23</sup>. Nos anos de 1998 e 2001 houve suspeita de transmissão horizontal de *Candida*. No entanto, esta suspeita não foi investigada usando técnicas de ADN molecular.



A única espécie de *Candida* isolada foi a *albicans*, o principal colonizador do tracto genital materno<sup>12,15</sup>. A idade pós-natal no diagnóstico é compatível com transmissão vertical e com o predomínio desta espécie.

Na população estudada, 90% dos recém-nascidos tinha um peso à nascença inferior a 1000g e 85% idade gestacional inferior a 28 semanas<sup>4,5,7,9,10,13,15,20,25</sup>.

Encontrou-se colonização na maioria dos doentes, estando esta potencialmente associada a doença<sup>9,10,12,15-17</sup>, sobretudo se adicionada a administração de antibióticos de largo espectro. A presença de candidúria em RN sintomáticos ou de candidíase mucocutânea extensa em RNMBP é indicação para início de terapêutica endovenosa<sup>23</sup>.

Os procedimentos descritos como de risco<sup>2,4,5,9,11,12,14,15,18-21</sup> foram frequentes. Observou-se maior uso de cefotaxime mas menor uso de gentamicina, ampicacina, ceftriaxone, vancomicina e imipenem, com maior duração do período de antibioterapia, menor tempo de duração de nutrição parentérica e maior isolamento de *Candida* em catéteres centrais do que num estudo anterior<sup>5</sup>. Cerca de metade dos doentes tinha diagnóstico anterior de sepsis bacteriana justificando os antibióticos administrados. Os restantes casos em que se administrou antibioterapia foram justificados por um contexto de infecção pulmonar, abdominal ou renal (com critérios clínicos e laboratoriais). A presença de patologia cardiopulmonar justificou também necessidade de ventilação mecânica. A cirurgia abdominal foi também um factor de risco presente, previamente descrito pela frequente colonização do intestino por *Cândida*<sup>18,21</sup>.

O diagnóstico de infecção sistémica por *Candida* é difícil pela baixa sensibilidade e demora das hemoculturas<sup>4,11</sup>. A maioria dos resultados demorou três dias, destacando-se um caso em que a hemocultura nunca foi positiva (apesar de doença multissistémica).

A autópsia teve um papel imprescindível, estabelecendo o diagnóstico de infecção fúngica num caso em que todos os exames microbiológicos foram negativos e permitindo o diagnóstico de atingimento de órgão. Este exame deve ser obrigatório em todos os casos fatais de suspeita de sepsis sem agente isolado ou em casos com aparente falência de terapêutica dirigida.

O atingimento de órgão foi menos frequente do que o descrito<sup>5,6,11,22</sup> embora não se tivesse seguido um protocolo rígido de pesquisa de doença de órgão. O rim foi o órgão mais frequentemente afectado. No doente 20, a infecção urinária parece ter sido a porta de entrada para candidémia, tendo ocorrido um mês antes das alterações ecográficas. A presença de vegetações ou abscessos nas localizações descritas deve levantar a suspeita de infecção fúngica e início de terapêutica. A trombocitopenia foi um factor limitante na realização de punções lombares.

A anfotericina B foi o fármaco de eleição sendo usada em monoterapia<sup>2,11,13,16,23,25-28</sup>. O uso inicial de formas lipídicas de anfotericina B tem sido aconselhado em RN em UCIN, pelo maior risco de intolerância à forma clássica<sup>23</sup>. A eliminação renal das formas lipídicas parece ser menor em relação à clássica<sup>23</sup>, podendo discutir-se a sua utilização nos casos 8 e 20

(sobretudo neste último, em que se recorreu a terapêutica intra-vesical por dificuldade na resolução da massa vesical). Houve suspeita de falência de anfotericina B em dois casos, sendo substituída por fluconazol num e associando-se flucitosina noutra, com sucesso. A associação de anti-fúngicos está recomendada em casos graves ou persistentes<sup>23,27</sup>. Segundo a literatura, a anfotericina B é eficaz e bem tolerada em recém-nascidos, sobretudo nas formas lipídicas<sup>5,11,16,23,25,26,28-30</sup>. De facto, apenas se detectou toxicidade hepática em quatro casos (sendo dois com a forma clássica). Tendo em conta a gravidade do quadro infeccioso e a forma relativamente ligeira a moderada de toxicidade descrita neste estudo, esta pode ser considerada como aceitável. Embora permaneçam as incertezas quanto à duração da terapêutica, esta foi sobreponível à de outros estudos<sup>2,12,16,23</sup>.

A letalidade de sepsis por fungos neste estudo teve valores mais baixos do que na maioria dos estudos<sup>2-4,13,14,26,28</sup>. O atingimento de múltiplos órgãos foi mais frequente nos casos de óbito, aparentemente associado a mau prognóstico, pelo que na suspeita de infecção fúngica deve ser pesquisada doença de órgão de forma sistemática (por exame citoquímico e cultural do *liquor*, urocultura, exame oftalmológico, ecografia cardíaca, abdominal, renal, vesical e transfontanelar e eventual autópsia).

### Conclusão

O principal grupo afectado foi o recém-nascido com menos de 1000g de peso à nascença e menos de 28 semanas de idade gestacional. Os factores de risco associados a infecção fúngica foram frequentes. O atingimento de órgão, indicativo de maior gravidade de doença, foi raro. A anfotericina B foi o fármaco de eleição com boa efectividade e efeitos secundários moderados. O exame anatomico-patológico *post mortem* (obrigatório) permitiu esclarecer quanto à etiologia de sepsis clínica, verificar a existência de atingimento de órgão e a causa de morte.

### Referências

1. Lee BE, Cheung PY, Robinson JL, Evanochko C, Robertson CM. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight, < 1250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:559-65.
2. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000; 106:712-8.
3. Friedman S, Richardson SE, Jacobs SE, O'Brien K. Systemic *Candida* infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long term neurodevelopmental outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:499-504.
4. Saiman L, Ludington E, Pfaller M. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
5. 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.

6. Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1018-23.
7. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
8. Benjamin D, Poole C, Steinbach W, Rowen J, Walsh T. Neonatal candidemia and end-organ damage: A critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634-40.
9. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD et al, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84-92.
10. Huang YC, Li CC, Lin TY, Lien RI, Chou YH, Wu JL et al. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:819-22.
11. Chapman RL. Candida infections in the neonate. *Curr Opin Paediatr* 2003;15:97-102.
12. Kaufman D, Fairchild K. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microb Rev* 2004;17:638-80.
13. Kossoff EH, Buescher ES, Karlowicz MG. Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:504-8.
14. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002;109:34-9.
15. Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225-32.
16. Rowen JL, Tate JM. Management of neonatal candidiasis. Neonatal Candidiasis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1007-11.
17. Witek-Janusek L, Shareef MJ, Mathews HL. Reduced lymphocyte-mediated antifungal capacity in high-risk infants. *J Infect Dis* 2002;186:129-33.
18. Feja KN, Wu F, Roberts K, Loughrey M, Nesin M, Larson E et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Paediatr* 2005;147:156-61.
19. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT et al, National Epidemiology of Mycoses Study Group. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119-24.
20. Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillett RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *Pediatr Infect Dis* 1987;6:190-6.
21. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS et al. The epidemiology of hospital-acquired candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999;29:1164-70.
22. Benjamin D, DeLong E, Steinbach W, Cotton C, Walsh T, Clark R. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:543-7.
23. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ et al, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
24. Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:99-104.
25. Sastre JB, Cotallo GD, Colomer B. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003;20:153-63.
26. Scarcella A, Pasquariello MB, Giuliano B, Vendemmia M, de Lucia A. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:146-8.
27. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
28. Leibovitz E. Neonatal candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 Suppl 1:S69-73.
29. Kingo AR, Smyth JA, Waisman D. Lack of evidence of amphotericin B toxicity in very low birth weight infants treated for systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1002-3.
30. Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, Amitay M, Flidel-Rimon O, Even-Tov S et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000;28:223-6.