



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



FUNGEMIA NO PERÍODO NEONATAL:
Análise secundária de dados

Selma Amaral-Lopes

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2011



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



FUNGEMIA NO PERÍODO NEONATAL:

Análise secundária de dados

Selma Amaral-Lopes

Professor-orientador: José Tavares-Neto

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Salvador (Bahia), 2011

A485 Amaral-Lopes, Selma

Fungemia no período neonatal : análise secundária de dados / Selma Amaral-Lopes. – Salvador, 2011.

212 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. José Tavares-Neto.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina, 2011.

1.Fungemia neonatal. 2.Candidemia neonatal. 3. Fungos. 4. Neonatologia. I.Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. II. Tavares-Neto, José. III. Título.

CDU 616.648

SELMA AMARAL-LOPES

FUNGEMIA NO PERÍODO NEONATAL:

Análise secundária de dados

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde,
Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 21 de Dezembro de 2011.

Banca Examinadora

Luís Fernando Fernandes Adan

Professor Adjunto

Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia

Assinatura: Luís Fernando Fernandes Adan

Priscila Pinheiro Ribeiro Lyra

Professora Adjunta

Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia

Assinatura: Priscila Pinheiro Ribeiro Lyra

Regina Terse Trindade Ramos

Professora Adjunta

Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia

Assinatura: Regina Terse Trindade Ramos

Membro suplente:

José Tavares-Neto

Professor Livre-docente

Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal da Bahia

DEDICATÓRIA

À Deus, fonte de todo o conhecimento e sabedoria.

À Luis, Davi e Lael: por suplantarem as barreiras de minha ausência quase constante. Que privilégio ter vocês para amar!

À Maria Auxiliadora, minha mãe querida, meu pai Maurílio, e irmãos: Serginho Silvinho, Juninho, e Marquinho, e meu querido José Maria, quem teria pessoas mais especiais que vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor **José Tavares-Neto** pela orientação e direcionamento nos momentos decisivos deste mestrado.

Aos Professores do Departamento de Pediatria da FMB/UFBA: **Luis Fernando Fernandes Adan, Angelina Xavier Acosta, Regina Terse Trindade Ramos, Tereza Cristina Martins Vicente Robazzi, Vanda Maria Mota de Miranda e Isabel Carmen Fontes da Fonseca** pelo apoio durante este curso de pós-graduação.

Ao Coordenador do PPgCS Professor **Jamary de Oliveira Filho** pela compreensão e acolhida.

À **Martha Silvia Martínez Silveira Berbert**, Bibliotecária da Biblioteca de Ciências Biomédicas Eurydice Pires de Sant'Anna do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – CPqGM, Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ: pela orientação preciosa sobre as bases de dados referenciais.

Aos colegas do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde-FMB/UFBA pelo convívio tão enriquecedor.

Aos Professores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde-FMB/UFBA por direcionarem o caminho do aprendizado.

Ao Professor **Annibal Muniz Silvany Neto**, professor de Bioestatística do PPgCS e do Departamento de Medicina Preventiva e Social, FMB/UFBA, pela preciosa ajuda na construção do banco de dados.

À **Thalma Clívia de Melo Ferreira Moraes**, Médica Residente (R3) do Programa de Residência em Neonatologia da Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, pela coleta manual dos dados e sugestões valiosas.

Aos Acadêmicos dos Cursos de Medicina da FMB/UFBA: **Simone Rocha de Araújo, Duilho Pablo de Oliveira Leão, Ícaro Santos Oliveira e Sérgio Figueiredo Câmara** pela coleta eletrônica dos dados e conferência dos artigos selecionados.

À CAPES pela concessão da bolsa de pós-graduação.

*“A alma é divina e a obra imperfeita.
Este padrão sinala ao vento e aos céus.
Que, da obra ousada, é minha a parte feita:
O por-fazer é só com Deus.”*

Fernando Pessoa. Poema: Padrão.
Mensagens. Companhia das Letras: São
Paulo, 55p., 1998.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE GRÁFICOS	09
ÍNDICE DE QUADROS	10
ÍNDICE DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	15
I. RESUMO	17
II. ABSTRACT	18
III. OBJETIVOS	19
IV. INTRODUÇÃO	20
V. REVISÃO DA LITERATURA	23
V.1. UM POUCO SOBRE OS FUNGOS	23
V.2. DOENÇA FÚNGICA INVASIVA	25
V.3. AS CANDIDEMIAS NO PERÍODO NEONATAL	32
V.4. FUNGEMIAS CAUSADAS POR FUNGOS NÃO-CANDIDAS	38
V.5. ESTUDOS SOBRE DOENÇA FÚNGICA INVASIVA NO BRASIL E NO ESTADO DA BAHIA	39
VI. METODOLOGIA	41
VI.1. BASES DE DADOS REFERENCIAIS	42
VI.2. DEFINIÇÃO DE ANÁLISE SECUNDÁRIA DE DADOS	44
VI.3. AMOSTRAGEM	45
VII. ARTIGO	53
VIII. RESULTADOS	74
VIII.1. DADOS BIBLIOMÉTRICOS	74

VIII.2. ASPECTOS ÉTICOS DOS ARTIGOS	78
VIII.3. INFORMAÇÕES MATERNAS, DA GESTAÇÃO E DO PARTO	79
VIII.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS RECÉM-NASCIDOS	86
VIII.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS, TERAPÊUTICAS E EVOLUTIVAS DOS RECÉM-NASCIDOS, DURANTE O PERÍODO DA FUNGEMIA	98
VIII.6. INVESTIGAÇÕES MICROBIOLÓGICAS NOS RECÉM-NASCIDOS	103
VIII.7. COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA FUNGEMIA NEONATAL	121
VIII.8. TRATAMENTO DO RÉCEM-NASCIDO	123
VIII.9. OUTROS INDICADORES HOSPITALARES ASSOCIADOS À ASSISTÊNCIA AOS RECÉM-NASCIDOS	130
VIII.10. AVALIAÇÃO GLOBAL DA QUALIDADE DOS ARTIGOS E DOS RÉCEM-NASCIDO	133
IX. DISCUSSÃO	150
X. CONCLUSÕES	160
XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	162
XII. ANEXOS	176
<u>ANEXO I</u> : Ficha de Registro de Dados	177
<u>ANEXO 1</u> : Relação dos Periódicos com seus respectivos FI e ISSN	182
<u>ANEXO 2</u> : Referências Bibliográficas das publicações com os Relatos de Casos incluídos neste estudo	185
<u>ANEXO 3</u> : Referências Bibliográficas dos Artigos pré-selecionados e posteriormente excluídos, e as respectivas justificativas de exclusão	200
<u>ANEXO 4</u> Normas de Publicação – Jornal de Pediatria	206
<u>ANEXO 5</u> Carta ao Editor – Jornal de Pediatria	212

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1.	Distribuição temporal dos relatos de caso de fungemia neonatal associada ao FI/JCR do periódico onde foi publicado.	77
GRÁFICO 2.	Distribuição dos recém-nascidos segundo idade gestacional ao nascer.	87
GRÁFICO 3.	Distribuição dos recém-nascidos segundo peso ao nascer.	90
GRÁFICO 4.	Correlação entre idade de início dos sintomas e idade de início de tratamento dos casos de fungemia neonatal.	99
GRÁFICO 5.	Tempo de hospitalização em dias segundo o desfecho do caso de fungemia neonatal.	132
GRÁFICO 6.	Estimativa do risco de óbito pela associação das variáveis sexo masculino, presença de co-morbidades e isolamento de fungo não-candida.	149

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO I.	Divisão Ascomycota: classificação taxonômica.	26
QUADRO II.	Divisão Basidiomycota: classificação taxonômica.	29
QUADRO III.	Divisão Zigomycota: classificação taxonômica.	29
QUADRO IV.	Critérios para diagnóstico de doença fúngica invasiva comprovada, exceto micoses endêmicas.	30
QUADRO V.	Critérios para diagnóstico de doença fúngica invasiva provável, exceto micoses endêmicas.	31
QUADRO VI.	Critérios para o diagnóstico de micoses endêmicas.	32
QUADRO VII.	Estratégia hierarquizada de busca com descritores de caso de fungemia neonatal.	48
QUADRO VIII.	Critérios de classificação do artigo	51
<hr/>		
QUADRO 1.	Relação dos Periódicos com seus respectivos FI/JCR e ISSN.	182
QUADRO 2.	Atributos quantitativos de informações maternas para avaliação da qualidade do artigo e do caso clínico, descritos na Tabela 7.	81
QUADRO 3.	Condições de nascimento e variáveis biológicas do RN para cálculo da qualidade do artigo e do caso clínico.	94
QUADRO 4.	Avaliação sobre a qualidade do artigo concernente ao quadro de fungemia e da situação clínica e de investigação do recém-nascido.	113
QUADRO 5.	Avaliação sobre a qualidade do artigo concernente ao quadro de fungemia e da situação clínica e de investigação do recém-nascido.	118
QUADRO 6.	Quantificação das variáveis de tratamento para avaliação da qualidade do artigo e avaliação do tratamento.	127
QUADRO 7.	Conjunto das variáveis consideradas na avaliação global do artigo e seus escores esperados e observados.	135
QUADRO 8.	Escores de avaliação da qualidade da publicação e da situação clínico-assistencial do recém-nascido segundo variáveis mais preditoras de fungemia.	141

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1.	Frequência e média de distribuição dos casos relatados de Fungemia Neonatal por década de ocorrência.	74
TABELA 2.	Distribuição dos artigos segundo a base de dados pesquisada.	75
TABELA 3.	Distribuição dos casos por origem geográfica e ano de publicação.	76
TABELA 4.	Distribuição de caso por artigo segundo divisão geoeconômica de ocorrência do caso.	76
TABELA 5.	Comparação entre o FI e divisão geoeconômica de origem do caso.	78
TABELA 6.	Correlação entre o FI e número de casos por artigo.	78
TABELA 7.	Variáveis maternas: condições de gestação e do parto.	80
TABELA 8.	Frequência da pontuação da qualidade do artigo avaliada pelas informações maternas.	82
TABELA 9.	Qualidade do artigo avaliada pelas condições maternas segundo número de casos por artigo.	82
TABELA 10.	Qualidade do artigo avaliado pelas condições maternas segundo década de ocorrência do caso.	83
TABELA 11.	Frequência dos escores de avaliação para as informações maternas.	84
TABELA 12.	Qualidade das informações maternas segundo década de ocorrência do caso.	85
TABELA 13.	Frequência da idade gestacional ao nascer, em semanas.	86
TABELA 14.	Frequência de distribuição do peso ao nascer dos 224 recém-nascidos incluídos neste estudo.	89
TABELA 15.	Associação entre idade gestacional e peso ao nascer.	90
TABELA 16.	Causas de prematuridade dos casos relatados.	91
TABELA 17.	Co-morbidades mais comumente encontradas nos relatos de fungemia neonatal.	92
TABELA 18.	Outros medicamentos, que não-antibiótico ou quimioterápico antifúngico, relatados nos casos de fungemia neonatal.	93
TABELA 19.	Frequência da pontuação da qualidade do artigo avaliada pelas condições de nascimento e variáveis biológicas do RN.	95
TABELA 20.	Qualidade do artigo relacionada às informações sobre as condições dos recém-nascidos, segundo o período de publicação do caso de fungemia neonatal.	95

TABELA 21.	Frequência dos escores de avaliação das condições de nascimento e variáveis biológicas do RN.	97
TABELA 22.	Escore estratificado das condições de nascimento e variáveis biológicas do recém-nascido relacionadas ao desfecho.	97
TABELA 23.	Condições prévias dos recém-nascidos comparadas às condições maternas.	98
TABELA 24.	Relação entre o início precoce ou tardio do tratamento e o desfecho.	100
TABELA 25.	Sintomas e exames precedentes ao quadro de fungemia neonatal.	101
TABELA 26.	Condições clínicas dos recém-nascidos: fatores de risco descritos nos relatos de caso de fungemia neonatal.	102
TABELA 27.	Condições clínicas relacionadas ao relato de fungemia neonatal.	103
TABELA 28.	Procedimentos cirúrgicos descritos nos relatos.	103
TABELA 29.	Sítios pesquisados para investigação da colonização fúngica e de outros microorganismos patogênicos.	105
TABELA 30.	Identificação de fungos nas investigações de colonização.	106
TABELA 31.	Sítios de investigação de infecção bacteriana durante a evolução do quadro de fungemia neonatal.	107
TABELA 32.	Bactérias identificadas durante a evolução dos casos de recém-nascidos com fungemia neonatal.	107
TABELA 33.	Investigação da infecção fúngica.	108
TABELA 34.	Identificação dos fungos responsáveis pela fungemia neonatal.	109
TABELA 35.	Frequência dos escores de avaliação da qualidade do artigo de acordo com a situação clínica e de investigação do recém-nascido.	110
TABELA 36.	Qualidade do artigo em relação a situação clínica e de investigação do RN segundo número de casos por artigo, região geoeconômica, período e FI do periódico de publicação.	111
TABELA 37.	Frequência dos escores de qualidade do artigo avaliados pela pesquisa microbiológica.	112
TABELA 38.	Escores estratificados de qualidade do artigo segundo número de casos por artigo, desenvolvimento da região, período e fator de impacto da publicação.	116
TABELA 39.	Pontuação das complicações do quadro de fungemia para cálculo da qualidade do artigo e avaliação do quadro clínico.	121

TABELA 40.	Estratificação dos escores de qualidade do artigo para as complicações clínicas comparados ao desfecho do caso.	122
TABELA 41.	Qualidade do artigo em relação as complicações do caso segundo número de casos por artigo, região geoeconômica, período e fator de impacto do periódico de publicação.	123
TABELA 42.	Primeiro esquema terapêutico segundo dose, duração e ocorrência de falha terapêutica.	124
TABELA 43.	Esquemas de antifúngicos descritos nos relatos	124
TABELA 44.	Desfecho segundo a ocorrência ou não de falha terapêutica.	126
TABELA 45.	Frequência dos escores de qualidade do artigo avaliados pelo esquema de tratamento antifúngico.	126
TABELA 46.	Qualidade do artigo em relação ao tratamento antifúngico segundo número de casos por artigo, região geoeconômica, período e fator de impacto do periódico de publicação.	129
TABELA 47.	Desfecho do caso em relação a qualidade da publicação avaliada pelo tratamento antifúngico.	130
TABELA 48.	Desfecho do caso em relação as sequelas.	130
TABELA 49.	Tempo de hospitalização em dias segundo desfecho do caso de fungemia neonatal.	131
TABELA 50.	Qualidade do artigo em relação aos indicadores hospitalares segundo número de casos por artigo, região geoeconômica, período e fator de impacto do periódico de publicação.	133
TABELA 51.	Classificação final da qualidade do artigo.	136
TABELA 52.	Qualidade do artigo avaliada a partir do conjunto de todas as variáveis segundo número de casos por artigo, desenvolvimento da região, período e fator de impacto do periódico de publicação.	137
TABELA 53.	Classificação da situação clínica global do caso.	138
TABELA 54.	Desfecho em relação a situação clínico- assistencial global do paciente.	139
TABELA 55.	Desfecho do caso em relação ao tempo de hospitalização.	139
TABELA 56.	Avaliação da qualidade do artigo e da condição preditora de fungemia no recém-nascido, segundo as variáveis descritas na literatura.	140
TABELA 57.	Qualidade do artigo em relação as variáveis preditoras de fungemia comparadas ao número de casos por publicação.	142
TABELA 58.	Desfecho segundo condição clínica do recém-nascido.	143

TABELA 59. Análises univariadas da variável desfecho *versus* variáveis, com distribuição categórica, descritas na literatura como associadas à fungemia ou ao pior prognóstico do recém-nascido. **145**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIREME	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Anteriormente Biblioteca Regional de Medicina)
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNA	Candida não-albicans
CTU	Cateter umbilical
CVC	Cateter venoso central
DBP	Displasia broncopulmonar
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DFI	Doença Fúngica Invasiva
DHE	Distúrbio hidroeletrólítico
DVP	Derivação ventrículo-peritoneal
ECN	Enterocolite Necrotizante
FI	Fator de Impacto
ISSN	Número Internacional Normalizado para Publicações Seriadas
JCR	“Journal Citation Reports”
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
MEDLINE	“Medical Literature Analysis and Retrieval System Online”
MeSH	“Medical Subject Headings” [Cabeçalhos de Assuntos Médicos]
NLM	“National Library of Medicine” [Biblioteca Nacional de Medicina]
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCR/RFLP	“Polimerase Chain Reaction/Restriction Fragment Length Polymorphism”
PICC	Cateter central de inserção periférica
PubMed	“Biomedical Literature Citations and Abstracts”
RN	Recém-nascido
RNEBP	Recém-nascido de extremo baixo peso
RNMBP	Recém-nascido de muito baixo peso
RNPT	Recém-nascido pré-termo
SCAD	Serviço cooperativo “on line” de acesso a documentos
SciElo	“Scientific Electronic Library Online”
SDMO	Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos

sp.	Espécie
spp.	Espécies
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
Web	“World wide web” (Rede de alcance mundial)

I. RESUMO

FUNGEMIA NO PERÍODO NEONATAL: ANÁLISE SECUNDÁRIA DE DADOS. Introdução: No período neonatal, as infecções são frequentes causas de morbi-mortalidade. Por sua vez, aquelas de etiologia fúngica têm elevada taxa de letalidade, especialmente porque é nosocomial a maioria dos casos de fungemia. Não obstante, ainda na atualidade, há muitas controvérsias sobre o diagnóstico e o tratamento da infecção fúngica no recém-nascido (RN) ou faltam estratégias validadas de tratamento. Objetivos: Identificar as características clínico-epidemiológicas, terapêuticas e evolutivas dos pacientes com fungemia, no período neonatal. Metodologia: Análise secundária de dados de relato de caso publicados na literatura científica, indexada nas bases de dados *Medline*, *Scopus* e *LILACS*, a partir do ano de registro de textos completos até o ano de 2010. Resultados: de 1960 a 2010, foram 252 casos de fungemia neonatal, relatados em 178 artigos selecionados segundo critérios de inclusão, e distribuídos em 92 periódicos. O fator de impacto desses periódicos foi declinando com passar do tempo, a despeito do aumento do número de publicações no mesmo período. A maioria dos artigos descreveu de 1 a 2 casos (73,9%; n=178), e esse foi o indicador mais associado à melhor qualidade do artigo, considerada boa em 5,2%; regular em 59,9%; e ruim em 34,9% das publicações; quando exclusivamente consideradas as variáveis preditoras de fungemia, descritas na literatura, houve aumento da qualidade dos relatos publicados; sendo assim, 5,2% foram alocados na categoria de excelente qualidade. Os fungos do gênero *Candida* foram os mais relatados, com 50% de casos de *Candida albicans* e 27,5% por outras *candidas*, notadamente a *C. parapsilosis*. Os fungos não-levuduriformes corresponderam a 4,9% dos casos, e dentre esses, os fungos do gênero *Aspergillus* foram os agentes em 21% (11/52). Houve predominância de casos do sexo masculino, e recém-nascidos de extremo baixo peso. Os casos de fungemia foram tratados principalmente com anfotericina B nas diferentes apresentações, associada ou não (78,5%); e em geral a falha terapêutica foi de 39,8%(47/118) considerando o primeiro esquema terapêutico utilizado a anfotericina B. A taxa de letalidade foi de 38,5% (95/247). Na quase totalidade dos casos (98%; 247/252), não houve registro sobre avaliação ética para publicação do caso. Discussão: foi possível confirmar a predominância da *C. albicans* como agente fúngico mais frequente, embora a emergência de novos agentes se apresente em proporção considerável nos últimos anos (e.g., *C. parapsilosis* e *Aspergillus* spp., entre outros). Como descrito na literatura, foi elevada a taxa de letalidade. A predominância (94,8%) de casos com descrição avaliada como de qualidade regular ou inferior foi decorrente dos elevados percentuais de informações sem adequado registro, sendo essa ocorrência de menor frequência nas publicações com até 2 casos por artigo. Conclusão: Os registros estruturados dos relatos de casos forneceram informações relevantes sobre os quadros de fungemia neonatal; proporcionaram maior conhecimento sobre essa situação clínica; e também forneceram indicadores para futuros estudos ou ensaios clínicos.

Palavras-chaves: 1. Fungemia neonatal; 2. Sepses fúngica neonatal; 3. Candidemia neonatal; 4. Análise secundária de dados.

II. ABSTRACT

FUNGEMIA DURING NEONATAL PERIOD: SECONDARY DATA ANALYSIS.

Introduction: Infections are a common cause of morbidity and mortality during neonatal period. Fungal infections have elevated lethality rates, especially because most cases of fungemia are nosocomial. Nonetheless, still today, there are many controversies regarding the diagnosis and treatment of fungal infection in newborns, or there is a lack of validated strategies for treatment.

Objectives: to identify clinical, epidemiological, therapeutical and evolutionary characteristics of patients with fungemia during neonatal period.

Methods: Secondary data analysis of case reports published in scientific literature, indexed in *Medline*, *Scopus* and *LILACS*, from the year with a full-text record until 2010.

Results: from 1960 until 2010, there were 252 cases of neonatal fungemia, reported in 178 articles selected according to inclusion criteria, distributed in 92 journals. The impact factor of these journals was declining over time, despite the increase in number of publications in the same period. Most articles had described from 1 to 2 cases (73.9%; n=178), and this was the indicator most associated to the higher quality of the article, considered good in 5.2%; regular in 59.9%; and bad in 34.9% of publications. When predictive variables for fungemia were exclusively considered, described in literature, there was an increase in quality of reports published; so, 5.2% were put as excellent quality. Fungi of the genus *Candida* were the most reported, with 50% of cases of *Candida albicans* and 27.5% of other species of *Candida*. Non-yeast fungi correspond to 4.9% of cases and, among these, fungi of the genus *Aspergillus* were the agents in 21% (11/52). There was a predominance of cases in male newborns and in newborns with extremely low weight. Cases of fungemia were treated mostly with Amphotericin B in its different dosage forms, associated or not (78.5%); in general, therapeutical failure was of 39.7%, considering the first therapeutical regimen using Amphotericin B. Lethality rate was of 38.5% (95/247). In nearly all cases (98%; 247/252), there was no record of ethical positioning to publish the case.

Discussion: it was possible to confirm the prevalence of *C. albicans* as the most frequent fungal agent, although the emergence of new agents is present in considerable proportion in recent years (e.g., *C. parapsilosis* and *Aspergillus* spp., among others). As described in literature, lethality rate was high. Predominance (94.8%) of cases with its description evaluated as with regular or inferior quality was due to the high percentage of information with no proper record, this being the occurrence with lower frequency in publications, with up to 2 cases per article.

Conclusion: the structured records of case reports provided important information about profiles of neonatal fungemia; provided more knowledge on this clinical situation; and have also provided indicators for future studies or clinical trials.

Keywords: 1. Neonatal fungemia; 2. Neonatal fungal sepsis; 3. Neonatal candidemia; 4. Secondary data analysis.

III. OBJETIVOS

Principal

Identificar as características clínico-epidemiológicas, terapêuticas e evolutivas dos pacientes com fungemia, no período neonatal, descritos em relatos de casos publicados na literatura especializada.

Secundários

1. Identificar os agentes etiológicos mais frequentes nesses casos publicados de fungemia neonatal;
2. Verificar os fatores de risco descritos como relacionados à fungemia neonatal;
3. Descrever quais as características clínico-epidemiológicas mais frequentes nos casos de fungemia no período neonatal;
4. Avaliar quais os medicamentos antifúngicos mais utilizados nos casos de fungemia no período neonatal;
5. Buscar estimar a eficácia e a segurança dos antifúngicos no tratamento da fungemia neonatal;
6. Relacionar quais os indicadores mais associados ao desfecho óbito; e
7. Estimar a qualidade dos artigos incluídas as variáveis descritas na literatura e também aquelas descritas nos relatos de caso.

IV. INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas têm sido objeto de crescentes estudos por pesquisadores da ciência neonatal, muitos desses impulsionados pela gravidade e dificuldade de tratamento com que estas infecções se apresentam nesse período da vida. Aliado a esse fato, os estudos com novos antifúngicos são realizados quase que exclusivamente na população adulta e não conseguem responder questionamentos técnicos e científicos daqueles pesquisadores. No entanto, são realizados poucos ensaios comparativos de agentes antifúngicos em recém-nascidos e crianças, e aqueles existentes são de baixo poder científico (Blyth et al., 2007); dessa forma, grande parte das informações sobre o tratamento da sepse fúngica neonatal procede de relatos de caso, principalmente o que diz respeito as novas drogas (*e.g.*, ecnocandinas) (Venkatesh et al., 2010). Assim sendo, médicos-neonatologistas e pediatras dependem de informações extraídas de dados de ensaios clínicos realizados em adultos para o manejo de fungemia nas crianças; por sua vez, a falta de significativos estudos prospectivos clínicos, terapêuticos e ou epidemiológicos com população de neonatos e crianças torna muito difícil e até inadequada, pela maior exposição aos erros, a extrapolação de resultados obtidos em ensaios com populações de pessoas adultas. Isso é ainda mais relevante, porque nas crianças, especialmente nos neonatos, há distintas diferenças na apresentação clínico-epidemiológica, sobre as bases fisiopatológicas e, em particular, nessas faixas etárias da resposta farmacológica ou farmacocinética de certos agentes antifúngicos às infecções fúngicas (Blyth et al., 2009; Roilides & Walsh, 2010).

Os fungos do gênero *Candida*, pelas elevadas prevalência e incidência, além das peculiaridades da patogenicidade, são os agentes mais isolados em pesquisas sobre vigilância epidemiológica em infecções nosocomiais (Clark et al., 2004; Fridkin et al., 2006; Poikonen et al., 2010). A incidência da candidíase invasiva, particularmente a candidemia, tem aumentado acentuadamente nos últimos anos e a *Candida* spp. já é considerada o quarto patógeno mais comumente isolado em hemoculturas nos Estados Unidos da América do Norte (Downey et al., 2010); e nos países da Europa está entre os dez patógenos mais frequentemente isolados (Bouza et al., 1999; Mikulska et al., 2011). Em consonância com esse crescimento das espécies de *Candida*, nas infecções nosocomiais, as candidas não-albicans também estão, de

forma crescente, frequentemente implicadas nas infecções fúngicas na população em geral. Estudo conduzido em Recife (PE), de 2003 a 2006, mostrou que as candidas não-albicans, principalmente a *C. tropicalis*, foram os principais agentes isolados em neonatos, especialmente se portadores de doença hematológica. Também, em algumas casuísticas, a *C. parapsilosis* tem sido associada ao maior índice de letalidade (Hinrichsen et al., 2009; Parahym et al., 2009.). Apesar de todo esse interesse e importância, poucos estudos conseguem agrupar a casuística necessária à pesquisa da fungemia no período neonatal, e, quando incluídos outros fungos, a maior parte dos estudos se restringe há alguns relatos de caso, além da raridade de alguns desses patógenos.

Não obstante, a doença fúngica é causa muito frequente de morbimortalidade no período neonatal da vida (Benjamin et al., 2004), por ser mais de origem nosocomial, ter apresentação tardia e início frequentemente insidioso (Benjamin et al., 2003); fatores esses que em parte explicam as elevadas taxas de letalidade observadas em muitas casuísticas (Xavier et al., 2008). As chances de infecção nosocomial estão muito associadas às particularidades da unidade de internação neonatal, não observadas em outros setores hospitalares, bem como do hospedeiro, assim: a população assistida não foi exposta aos microorganismos do ambiente hospitalar ou qualquer outro microrganismo, além de apresentar sistema imunológico imaturo independente da idade gestacional (Stoll & Hansen, 2003; Segre et al., 2009). Por sua vez, a literatura relaciona a fungemia neonatal com a presença de fatores externos que propiciam meio favorável à proliferação fúngica, como uso de cateteres centrais, nutrição parenteral, antibioticoterapia prolongada, entre outros (Saiman et al., 2000; Rodriguez et al., 2006).

Trabalhos recentes têm registrado surgimento cada vez maior de sepses fúngicas por candidas não-albicans (Neu et al., 2009); e por outros fungos anemófilos (Martins-Diniz et al., 2005; Téllez-Castillo et al., 2008). Todavia, na atualidade, ainda há muitas controvérsias sobre o diagnóstico e o tratamento da infecção fúngica do recém-nascido ou mesmo faltam estratégias validadas de tratamento (Clerihew & McGuire, 2004; Blyth et al., 2007). Outro fator impactante é o custo financeiro desses tratamentos - estudo norte-americano mostrou a elevação no custo de tratamento de até \$28.000 (vinte e oito mil dólares) por internamento em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), resultado tanto do aumento do custo diário, quanto da maior permanência hospitalar (Smith et al., 2007).

Portanto, ao maior conhecimento da doença fúngica em neonatos há ainda muitas lacunas ou mesmo falta de informações. Todavia, no início dos anos 90 do Século XX, o desenvolvimento das bases de dados informatizadas, de acesso pela “web”, disponibilizou informações completas de grande número de publicações e permitiu a revisão de informações das mais variadas fontes. Com essa nova tecnologia da informação, um dos métodos desenvolvido de revisão da literatura científica foi o da análise secundária de dados, aplicado aos relatos de casos publicados (Figueiredo et al., 2001). Como os casos de fungemia no período neonatal, principalmente aqueles causados por fungos não-candida, pelas dificuldades diagnósticas (Fernandez et al., 2009), são pouco frequentes em publicações, especialmente aquelas com adequada metodologia e tamanho amostral, a análise secundária de dados pode ser método muito útil na avaliação dessa patologia. Obviamente, a compilação de dados de relatos de casos de variada procedência, critérios diagnósticos, forma de exposição, etc., poderá ter como viés a consequente heterogeneidade (Jadad et al., 1998; Grady et al, 2008.), do que procede então a necessidade de grande rigor nos critérios de inclusão e de exclusão dos casos, bem como a acurada análise dos artigos selecionados (Moher et al., 1998; Figueiredo et al., 2001; Yoo & Queluz, 2004).

Por estas razões e fundamentados nas suas limitações, este estudo se propôs a pesquisar a doença fúngica invasiva no período neonatal, com suas características clínico-epidemiológicas, utilizando metodologia de análise secundária de dados por intermédio dos relatos de casos encontrados na literatura médica indexadas nas principais bases de dados referenciais da atualidade.

V. REVISÃO DA LITERATURA

Os fungos e seus metabólitos interessam a Biologia e a Medicina sob vários aspectos, entre os quais: produção de substâncias de ampla utilização médica (*e.g.*, antibióticos) e comercial (Kurtzman, 1983; Lubertozzi & Keasling, 2009.); agentes de hipersensibilidade imediata ou tardia (Pepys, 1959; Wiszniewska et al., 2009); e agentes etiológicos bem definidos de infecções (Zaits et al., 2010). Não obstante, também são responsáveis por causar patologias de ampla penetrância e de espectro de gravidade, desde lesão cutânea superficial à doença invasiva ou sistêmica, e que pode provocar a morte do hospedeiro (Mikulska et al., 2011).

V.1. UM POUCO SOBRE OS FUNGOS

Os fungos foram inicialmente descritos em 1836, e em 1959 agrupados no reino Fungi (Whittaker, 1959 e 1969). Mais recentemente, em 1998, os fungos foram reclassificados como eucariotas (Cavalier-Smith, 1998). Como os fungos foram excluídos do reino vegetal, porque não produzem clorofila, são considerados heterotróficos, podendo ser uni ou pluricelulares e sua célula é constituída pelos principais componentes encontrados na maioria dos eucariotas (Loguercio-Leite et al., 2006).

A **parede celular** é responsável pela rigidez da célula fúngica, composta por glucanas, mananas, quitina, proteínas e lipídeos. As glucanas e mananas estão combinadas com proteínas e formam as glicoproteínas, manoproteínas e glicomanoproteínas. A parede celular pode apresentar variações em sua composição dependendo da espécie, da idade do fungo, da composição do substrato de crescimento, do pH e da temperatura. Nos fungos termodimórficos, a fase M (ou de bolor), obtida em cultivo a 25°C, tem na parede celular quantidade maior de α -glucana, enquanto na fase Y (ou de levedura), a 37°C, é maior a quantidade de β -glucana; diferenças que parecem estar ligadas à patogenicidade do fungo (Medoff et al., 1987; Latgé, 2007).

A **membrana plasmática** contém esteróis na forma de ergosterol, diferentemente da membrana citoplasmática dos animais que é constituída por colesterol. Essa diferença se constitui em importante estratégia à ação farmacológica dos antifúngicos, que atuam na síntese do ergosterol, pois dessa forma é menor a toxicidade às células do hospedeiro, pelo efeito mais seletivo contra o fungo (Lengeler et al., 2000).

A **cápsula**, presente em fungos como o *Criptococcus neoformans*, apresenta estrutura fibrilar composta de amilose e poliosídeo semelhante à goma arábica, diretamente relacionada à patogenicidade desse fungo por dificultar a fagocitose pelas células do Sistema Fagocítico-mononuclear (Lengeler et al., 2000).

Variações morfológicas

A maior parte dos fungos de interesse médico, inclusive as leveduras, reproduz-se de forma sexuada e esse processo é extremamente variado (Hsueh & Heitman, 2008.), o quê assegura a maior variabilidade gênica e melhor adaptação às condições adversas. A diversidade fúngica é diretamente relacionada às condições ambientais, as quais durante o seu ciclo de vida também interferem na diversidade dos mecanismos de reprodução. Por outro lado, grande parte dos fungos também utiliza a reprodução assexuada para sua manutenção e disseminação (Rooney & Klein, 2002), sendo essa dualidade de reprodução, inclusive responsável por alterações morfológicas, associada à classificação taxonômica (Zaitz et al., 2010; Ruggiero et al., 2011).

Taxonomia dos fungos

Até em razão da historicidade das classificações fúngicas, a especieização dos fungos é extremamente complexa, e também dinâmica, principalmente em relação aos fungos de interesse médico.

A base de classificação taxonômica dos fungos é o estágio sexual (Zaitz et al., 2010). No caso dos fungos de interesse médico, grande parte não apresenta a fase sexuada quando em meio de cultivo laboratorial ou não é conhecida essa forma de reprodução (como nos fungos anamorfos, correspondentes as espécies da micota decompositora no solo e presentes em vários ecossistemas). As leveduras, por sua

vez, por serem unicelulares, são identificadas principalmente por características fisiológicas o que dificulta a classificação taxonômica. Nos **Quadros I-III**, consta a distribuição taxonômica dos fungos de interesse médico citados neste trabalho, baseada nos trabalhos de Kirk et al. (2011). Várias informações sobre Micologia ou, mais especificamente sobre os fungos de interesse médico, podem ser encontradas nos seguintes “sites” institucionais: www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy; www.indexfungorum.org; www.mycobank.org; www.gbif.org; www.speciesfungorum.org; e www.catalogueoflife.org.

V.2. DOENÇA FÚNGICA INVASIVA

O termo Doença Fúngica Invasiva (DFI), tem sido adotado para refletir mais acuradamente a noção de que se está lidando com processo de doença causado pela infecção fúngica. Na atualidade, existem duas definições correntes de DFI, uma de natureza clínica, objetivando o diagnóstico e tratamento (Ascioglu et al., 2002); e outra de interesse investigativo-epidemiológico; todavia, ambas não são específicas para o período neonatal.

A definição de DFI de caráter investigativo-epidemiológico foi preconizada pelo grupo de estudo da Organização Européia para Pesquisa e Tratamento das Infecções Fúngicas Invasivas (EORTC/MSG) (Pauw et al., 2008), com o objetivo de uniformizar a definição dessa doença e melhorar a qualidade dos estudos clínicos, e aplicada ao suporte da pesquisa clínica nessa área. O grupo EORTC/MSG reviu as categorias de DFI (comprovada, provável ou possível), assim definidas: 1. DFI-comprovada (**Quadro IV**), quando há evidência de doença clínica ou dano celular associado à evidência micológica (pesquisa direta ou cultura em líquidos naturalmente estéreis), não sendo considerados os testes imunológicos indiretos (detecção dos antígenos ou componentes da parede celular do fungo, como a detecção sérica de β D-glucana); 2. DFI-provável (**Quadro V**), quando os critérios ao diagnóstico são características do hospedeiro, mas não necessariamente fatores de risco; manifestações clínicas; e evidência micológica, direta ou indireta; e 3. DFI-possível (**Quadro VI**), naqueles casos não-portadores de micose endêmica, sem exame micológico (direto ou indireto), mas com apropriada identificação de fatores do hospedeiro e suficiente(s) evidência(s) clínica(s) (Pauw et al., 2008).

QUADRO I. Divisão Ascomycota: classificação taxonômica.

DIVISÃO ASCOMYCOTA							
Filo	Classe	Ordem	Família	Gênero	Espécie		
Ascomycetos	Saccharomycetes	Saccharomycetales	Incertae sedis	<i>Candida</i>	<i>Candida albicans</i> ^{π∞}		
					<i>Candida dubliniensis</i> ^{π∞}		
					<i>Candida glabrata</i> ^{π∞} [<i>Totulopsis glabrata</i>] [<i>Cryptococcus glabratus</i>]		
					<i>Candida haemulonis</i> ^{π∞} [<i>Torulopsis haemulonis</i>]		
					<i>Candida parapsilosis</i> ^{π∞} [21 sinônimos]		
					<i>Candida pseudotropicalis</i> [∞] <i>Kluyveromyces marxianus</i> ^π [60 sinônimos]		
							<i>Candida tropicalis</i> ^π [60 sinônimos]
							<i>Candida guilliermondii</i> [∞] <i>Meyerozyma guilliermondii</i> ^π [50 sinônimos]
				Debaryomycetaceae		<i>Meyerozyma</i>	
				Incertae sedis		<i>Yarrowia</i>	<i>Candida lipolytica</i> [∞] <i>Yarrowia lipolytica</i> ^π [18 sinônimos]
				Metschnikowiaceae		<i>Clavispora</i>	<i>Candida lusitanae</i> [∞] <i>Clavispora lusitanae</i> ^π [<i>Candida obtusa</i>] [<i>Candida parapsilosis</i> var. <i>obtusa</i>] [<i>Saccharomyces carnosusae</i>]

[] → Quantitativo de sinônimos relatados na literatura especializada

∞ → Designação encontrada neste trabalho.

π → Nome científico aceito na literatura especializada.

Fonte: Bisby et al.(2011); Kirk et al. (2011); Offord et al. (2011); Ruggiero et al. (2011).

QUADRO I. continuidade.

DIVISÃO ASCOMYCOTA						
Filo	Classe	Ordem	Família	Gênero	Espécie	
Ascomycetes	Saccharomycetes	Saccharomycetales	Pichiaceae	<i>Issatchenkia</i>	<i>Candida krusei</i> [∞] <i>Issatchenkia orientalis Kudryavtsev</i> ^π [44 sinônimos]	
				<i>Pichia</i>	<i>Pichia sp.</i> [∞]	
			Incertae sedis	<i>Wickerhamomyces</i>	<i>Candida pelliculosa</i> [∞] <i>Wickerhamomyces anomalus</i> ^π <i>Hansenula anomala</i> [∞] [52 sinônimos]	
				<i>Wickerhamomyces</i>	<i>Pichia anomala</i> [∞] <i>Wickerhamomyces anomalus</i> ^π [54 sinônimos]	
			Incertae sedis	<i>Cyberlindnera</i>	<i>Pichia fabianii</i> [∞]	<i>Pichia fabianii</i> [∞]
					<i>Cyberlindnera fabianii</i> ^π [3 sinônimos]	<i>Cyberlindnera fabianii</i> ^π [3 sinônimos]
					<i>Pichia Jadinii</i> [∞] <i>Cyberlindnera jadinii</i> ^π	<i>Pichia Jadinii</i> [∞] <i>Cyberlindnera jadinii</i> ^π
			Incertae sedis	<i>Kodamaea</i>	<i>Kodamaea ohmeri</i> ^{π∞} [7 sinônimos]	
			Saccharomycetaceae	<i>Saccharomyces</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ^{π∞} [131 sinônimos]	
			Pleosporaceae	<i>Cochliobolus</i>	<i>Bipolaris spicifera</i> [∞] <i>Cochliobolus spicifer</i> ^π [11 sinônimos]	

[] → Quantitativo de sinônimos relatados na literatura especializada

∞ → Designação encontrada neste trabalho.

π → Nome científico aceito na literatura especializada.

Fonte: Bisby et al. (2011); Kirk et al. (2011); Offord et al. (2011); Ruggiero et al. (2011).

QUADRO I. continuidade.

DIVISÃO ASCOMYCOTA							
Filo	Classe	Ordem	Família	Gênero	Espécie		
Ascomycetes	Dothideomycetes	Pleosporales	Pleosporaceae	<i>Cochliobolus</i>	<i>Curvularia lunata</i> [∞] <i>Cochliobolus lunatus</i> ^π [4sinônimos]		
				<i>Bipolaris</i>	<i>Bipolaris</i> sp [∞]		
			Dothideales	Dothioraceae	<i>Aureobasidium</i>	<i>Aureobasidium pullulans</i> ^{π∞} [20 sinônimos]	
	Eurotiomycetes	Eurotiales	Trichocomaceae		<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus flavus</i> ^{π∞} <i>Aspergillus fumigatus</i> ^{π∞} [Neosartorya fumigata] <i>Aspergillus niger</i> [∞] <i>Aspergillus brasiliensis</i> ^π	
					<i>Paecilomyces</i>	<i>Paecilomyces lilacinus</i> ^{π∞} [<i>Penicillium lilacinum</i>]	
					<i>Histoplasma</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i> ^{π∞}	
					<i>Phialemonium</i>	<i>Phialemonium obovatum</i> ^{π∞}	
					<i>Acremonium</i>	<i>Acremonium strictum</i> ^{π∞} [3 sinônimos]	
	Sordariomycetes	Onygenales	Ajellomycetaceae				
	Sordariales						
	Hypocreales						

[] → Quantitativo de sinônimos relatados na literatura especializada

∞ → Designação encontrada neste trabalho.

π → Nome científico aceito na literatura especializada.

Fonte: Bisby et al. (2011); Kirk et al. (2011); Offord et al. (2011); Ruggiero et al. (2011).

QUADRO II. Divisão Basidiomycota: classificação taxonômica.

DIVISÃO BASIDIOMYCOTA					
Filo	Classe	Ordem	Família	Gênero	Espécie
Basidiomycetes	Incertae sedis	Malasseziales	Incertae sedis	<i>Malassezia</i>	<i>Malassezia furfur</i> [∞] [13 sinônimos]
					<i>Cryptococcus laurentii</i> [∞] [8 sinônimos]
	Tremellomycetes	Tremellales	Tremellaceae	<i>Trichosporon</i>	<i>Trichosporon asahii</i> [∞]
					<i>Trichosporon beigelii</i> [∞]
			Trichosporonaceae		<i>Trichosporon cutaneum</i> ^π [45 sinônimos]

[]→Quantitativo de sinônimos relatados na literatura especializada;[∞]→Designação encontrada neste trabalho.^π→Nome científico aceito na literatura especializada.

Fonte: Bisby et al.(2011); Kirk et al. (2011); Offord et al. (2011); Ruggiero et al. (2011).

QUADRO III. Divisão Zygomycota: classificação taxonômica.

DIVISÃO ZIGOMYCOTA					
Filo	Classe	Ordem	Família	Gênero	Espécie
Zygomycetes	Incertae sedis	Mucorales	Lichtheimiaceae	<i>Lichtheimia</i>	<i>Absidia corymbifera</i> [∞]
					<i>Lichtheimia corymbifera</i> ^π
			Mucoraceae	<i>Rhizopus</i>	<i>Rhizopus arrhizus</i> [∞]
<i>Rhizopus stolonifer</i> ^π [12 sinônimos]					
<i>Rhizopus indicus</i> [∞]					
					<i>Rhizopus homothallicus</i> var. <i>indicus</i> ^π
					<i>Rhizopus microsporus</i> ^{∞,π}

[]→Quantitativo de sinônimos relatados na literatura especializada

[∞]→Designação encontrada neste trabalho.

^π→Nome científico aceito na literatura especializada.

Fonte: Bisby et al.(2011); Kirk et al. (2011); Offord et al. (2011); Ruggiero et al. (2011).

QUADRO IV. Critérios para doença fúngica invasiva comprovada, exceto micoses endêmicas.

ANÁLISE E ESPÉCIME	BOLORES	LEVEDURAS
<p>• Análise microscópica –Material estéril</p>	<p>Exames (histopatológico, citopatológicos ou microscópico direto) de espécime(s) obtido(s) por aspiração por agulha ou biópsia, em que hifas ou formas leveduriformes melanizadas são vistas acompanhados por evidência de dano tecidual associado.</p>	<p>Exames (histopatológico, citopatológicos ou microscópico direto) de espécime(s) obtido(s) por aspiração por agulha ou biópsia de local normalmente estéril (que não sejam membranas ou mucosas), mostrando células na fase de levedura; por exemplo, espécies de <i>Cryptococcus</i> observadas como leveduras encapsuladas em brotamento; ou espécies de <i>Candida</i> mostrando pseudo-hifas ou hifas verdadeiras⁽¹⁾.</p>
<p>• Cultura de material estéril</p>	<p>Crescimento de bolor ou "levedura negra" pela cultura de espécime (excluídos lavado broncoalveolar, secreção sinusal e urina), obtido por procedimento estéril, partir de local normalmente estéril, de paciente com doença clínica ou radiologicamente anormal, fundamentando processo infeccioso.</p>	<p>Crescimento de levedura em cultura de amostra obtida em procedimento estéril (incluindo dreno recém-colocado ou a <24h), a partir de local normalmente estéril, estando o paciente com alguma anormalidade clínica ou radiológica, compatível com processo de doença infecciosa.</p>
<p>• Sangue</p>	<p>Hemocultura onde houve crescimento de bolor⁽²⁾ (por exemplo, <i>Fusarium</i> spp.) em situação clínica compatível com processo infeccioso.</p>	<p>Hemocultura onde houve crescimento de levedura (por exemplo, <i>Cryptococcus</i> sp., <i>Candida</i> spp., ou fungos leveduriforme (por exemplo, <i>Trichosporon</i> spp.).</p>
<p>• Triagem sorológica: líquido</p>	<p>Não se aplica.</p>	<p>Presença de antígenos de <i>Criptococcus</i> spp. no líquido, indica criptococose disseminada.</p>

(1). *Candida* spp., *Trichosporon* spp., *Blastoschizomyces capitatus* e espécies leveduriformes de *Geotrichum* spp., também podem formar hifas verdadeiras ou pseudo-hifas; (2) O crescimento de *Aspergillus* spp. em hemocultura, invariavelmente, representa contaminação do meio de cultura.

Fonte: modificado de Pauw et al. (2008).

QUADRO V. Critérios para a doença fúngica invasiva provável exceto micoses endêmicas.

<p>Fatores do Hospedeiro</p> <p>(A) História recente (≤ 10 dias) de neutropenia (< 500 neutrófilos/mm^3), temporalmente relacionada ao aparecimento da doença fúngica;</p> <p>(B) Uso prolongado de corticosteróides (excluindo os pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica),</p> <p>(C) Imunodeficiência congênita grave</p>
<p>Critérios Clínicos⁽¹⁾</p> <p>A). Doença do trato respiratório baixo⁽²⁾;</p> <p>B). Presença de um dos seguintes sinais na Tomografia computadorizada (TC) dos pulmões:</p> <ul style="list-style-type: none"> \Rightarrow Imagem densa, bem circunscrita com ou sem sinal do halo; \Rightarrow Sinal “do ar do crescente”; e ou \Rightarrow Cavitação. <p>C). Traqueobronquite;</p> <p>D). Ulceração traqueobrônquica, nodular, pseudomembrana, placa, ou escara vistas na análise broncoscópica;</p> <p>E). Infecção nasossinusal;</p> <p>F). Imagem mostrando sinusite e pelo menos um dos seguintes sinais:</p> <ul style="list-style-type: none"> \Rightarrow Dor localizada aguda (incluindo a dor que irradia para o olho); \Rightarrow Úlcera nasal com escara escura; e ou \Rightarrow Extensão a partir dos seios paranasais, através das barreiras ósseas, <p>G). Infecção do SNC, com 1 dos seguintes sinais:</p> <ul style="list-style-type: none"> \Rightarrow Lesões focais em imagens; e ou \Rightarrow Realce meníngeo na ressonância magnética ou TC. <p>H). Candidíase disseminada⁽³⁾;</p> <p>I). Pelo menos 1 dos seguintes achados após um episódio de candidemia nas últimas duas semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> \Rightarrow Pequenos abscesso semelhantes a alvo, no fígado ou baço; \Rightarrow Lesão progressiva exudativa da retina.
<p>Critério Micológico</p> <p>A). Exame direto (citologia, microscopia direta ou cultura)</p> <p>A.1) Bolor no escarro, lavado broncoalveolar, escovado brônquico, ou amostras de aspirado de seios da face, indicativo por uma das seguintes opções:</p> <ul style="list-style-type: none"> \Rightarrow Presença de elementos fúngicos indicando bolor; \Rightarrow Crescimento em cultura de bolor (por exemplo, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Zygomycetes</i>, ou <i>Scedosporium</i> spp.) <p>B). Exames indiretos (detecção de antígeno ou constituintes da parede celular)⁽⁴⁾;</p> <p>B.1) Aspergilose: Antígeno galactomanana, detectado no plasma, soro, lavado broncoalveolar ou CSF;</p> <p>B.2) DFI, que não criptococose e zigomicose: βD-glucana detectada no soro.</p>
<p>(1). Devem ser consistentes com os achados micológicos, se houver, e deve ser temporalmente relacionados ao atual episódio infeccioso; (2). Esforços devem ser feitos para excluir uma etiologia alternativa; (3) Presença de sinais e sintomas consistentes com síndrome séptica indica doença disseminada aguda, enquanto que sua ausência evidencia doença disseminada crônica; (4). Aplicável à aspergilose e à candidíase, mas não são úteis no diagnóstico de infecções causadas por espécies de <i>Cryptococcus</i> ou <i>Zygomycetes</i> (por exemplo, <i>Rhizopus</i>, <i>Mucor</i>, ou espécies <i>Absidia</i>). Indicados exames filo-genéticos, porque ainda não há método padronizado ou validado.</p>

Fonte: modificado de Pauw et al. (2008).

QUADRO VI. Critérios para o diagnóstico de Micoses Endêmicas.

Micose endêmica Comprovada
<ol style="list-style-type: none"> 1. Crescimento em cultura de espécime obtido a partir do local afetado ou do sangue; 2. Histopatológico ou microscopia direta, com demonstração de formas apropriadas com característica, verdadeiramente distinta e característica, de fungos dimórficos (<i>e.g.</i>, como esférulas de <i>Coccidioides spp.</i>; <i>Blastomyces dermatitidis</i> de paredes espessas; leveduras em brotamento; <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> com múltiplas células de levedura em brotamento; e, no caso de histoplasmose, a presença de leveduras intracelular em fagócitos de esfregaço do sangue periférico ou em macrófagos teciduais; 3. Coccidioomicose: presença de anticorpos coccidióidico no líquido cefaloraquidiano (LCR), ou aumento de 2 vezes nas medidas de diluição em duas amostras consecutivas de sangue, examinadas simultaneamente na vigência de doença; 4. Paracoccidioomicose: presença de banda de precipitação da paracoccidioidina em duas amostras séricas consecutivas simultaneamente, na vigência do processo de doença infecciosa.
Micose endêmica provável
<p>Presença de algum fator do hospedeiro, incluindo, mas não limitado aos especificados no Quadro V, além de quadro clínico compatível com micose endêmica e evidência micológica, como resultado positivo de teste para pesquisa de antígeno de <i>Histoplasma sp.</i>, em urina, sangue ou LCR.</p>
<p>NOTA: Micoses endêmicas incluem histoplasmose, blastomicose, coccidioomicose, paracoccidioomicose, esporotricose e infecção pelo <i>Penicillium marneffeii</i>; início dentro de 3 meses após a exposição ao agente etiológico, que define a infecção pulmonar primária. Não há nenhuma categoria da DFI-possível para micose endêmica, porque nem os fatores do hospedeiro nem características clínicas são suficientemente específicos; tais casos são considerados de valor muito limitado para serem incluídos nos ensaios clínicos, estudos epidemiológicos, ou avaliações de testes de diagnóstico.</p>

Fonte: modificado de Pauw et al. (2008).

V.3. AS CANDIDEMIAS NO PERÍODO NEONATAL

Os fungos do gênero *Candida* têm formas leveduriformes e são responsáveis pela maioria das infecções fúngicas de origem nosocomial em seres humanos (Fridkin, 2005). Na atualidade, os pacientes não-neutropênicos, adultos ou pediátricos, internados em UTI, apesar de ser população bastante heterogênea, têm maior risco para adquirirem candidíase invasiva (Pfaller & Diekema, 2007), sendo maior o risco se neutropênico e ou portador de imunodeficiência primária ou secundária (Dornbusch et al., 2010).

A morbidade e a mortalidade associada à candidemia são significantes em todo o mundo, e as pessoas portadoras de espécies emergentes de *Candida* não-

albicans têm apresentado mudanças nas características clínico-epidemiológicas, provavelmente induzidas pela grande exposição ao fluconazol (Poikonen et al., 2007); na população neonatal, esse antifúngico é amplamente usado na quimioprofilaxia contra a candidíase em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (RNMBP) internados em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) com elevada prevalência de DFI (Pappas et al., 2009; Rodriguez et al., 2010).

As doenças fúngicas invasivas ou infecções fúngicas sistêmicas (IFC), principalmente aquelas causadas por *Candida* spp., são a terceira causa mais frequente de sepse tardia em RNMBP internados em UTIN, sendo a prevalência estimada de 1,6% a 3% em RNMBP e de 15 a 20% nos recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer (RNEBP) (Kaufman & Fairchild, 2004). As DFI estão associadas com elevada gravidade, significativa morbidade, muito frequente comprometimento do desenvolvimento neurológico (atingindo até 57% dos sobreviventes aos 18 meses de idade), além de maior taxa de letalidade, sendo de 25 a 55% àquela atribuída à *Candida* sp. (Stoll et al., 2004; Benjamin et al., 2006).

Embora muitos fatores de risco para infecção invasiva por candida tenham sido relatados e vários antifúngicos estejam amplamente disponíveis, o manejo ideal da candidemia permanece grande desafio, especialmente nas unidades neonatais (Mikulska et al., 2011). Também, independente da idade e da doença primária, essas infecções têm diagnóstico difícil e resposta ao tratamento dependente do precoce diagnóstico e adequado tratamento (Groll & Tragiannidis., 2010).

Diagnóstico

As dificuldades diagnósticas da sepse em recém-nascidos, incluindo a de etiologia fúngica invasiva, são decorrentes do quadro clínico insidioso, muitas vezes sutil e inespecífico. Nesse contexto, a identificação rápida e específica do agente da fungemia é etapa fundamental, também na definição do tratamento clínico; contudo, em muitos casos a identificação por cultura convencional requer muito tempo e não é isenta de erros, quando não muitas vezes negativa. Essa baixa sensibilidade da hemocultura para fungos, é coerente com a observação de doença fúngica invasiva em pacientes autopsiados que tiveram culturas negativas (Dornbusch et al., 2010).

Como estratégia complementar, a pesquisa do 1,3 β -Glucana (BG) tem auxiliado no diagnóstico de fungemia em recém-nascidos (Mularoni et al., 2010);

mas, apesar das razoáveis sensibilidade e especificidade do BG, há significativo número de falsos-positivos e negativos (Mackay et al., 2011).

Outra alternativa complementar diagnóstica é o PCR/RFLP (“Polimerase Chain Reaction/Restriction Fragment Length Polymorphism”), com maior especificidade, mas de custo ainda muito elevado para ser implementada na rotina assistencial; no entanto, é de realização mais simples, facilmente reproduzível e pode oferecer vantagens sobre os métodos de fenotipagem para fungos (Dornbusch et al., 2010; Santos et al., 2010).

Contudo, em razão da indisponibilidade temporal, econômica ou técnica de métodos diagnósticos para DFI no período neonatal, principalmente em neonatos imunocomprometidos, o diagnóstico clínico deve ser fundamentado na acurada avaliação do risco (Dornbusch et al., 2010).

Fatores de risco

A elevada prevalência de candidíase em recém-nascidos com sepse tardia, gravemente enfermos, tem direcionado muitos estudos sobre fatores de risco. Assim, ao se verificar a presença dos fatores de risco é mandatório o suporte necessário aos casos suspeitos da infecção fúngica, devendo ser terapêutica empírica instituída de modo mais precoce (Garey et al., 2006).

Nos recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer (RNMBP), os principais fatores de risco relacionados à sepse fúngica são os seguintes procedimentos ou peculiaridades do hospedeiro: cateteres centrais (CVC), ventilação mecânica invasiva, nutrição parenteral, antibioticoterapia de amplo espectro, portador de cardiopatia congênita e aqueles submetidos a cirurgia abdominal (Wang et al., 2011).

A colonização prévia por fungo é outro relevante fator de risco ao desenvolvimento de sepse fúngica neonatal. Rodriguez et al. (2006), em estudo de *coorte* desenvolvido na Espanha, encontraram colonização prévia por fungos em 33% dos RNs com sepse fúngica. Borges et al. (2009), em estudo para avaliar fatores de risco para colonização por *Candida* em prematuros, encontraram como os principais fatores de risco: idade gestacional inferior a 30 semanas; uso prévio de antibióticos; e presença de CVC; nesse mesmo estudo, a prévia colonização fúngica não foi relacionada ao desfecho morte. Em recente estudo sobre fatores preditores de candidemia por candidas não-*albicans*, foi demonstrado serem significativamente diferentes os fatores de risco relacionados à candidemia por *C. albicans* versus não-

albicans (Wang et al., 2011): a admissão na UTIN, isoladamente, aumenta em quatro vezes o risco de candidemia por candida não-albicans, sendo a *C. parapsilosis* a espécie mais incidente nesse grupo; e isso atribuído ao extensivo uso de CVC em recém-nascidos. Por outro lado, não foi encontrada diferença na taxa de letalidade entre os neonatos com *C. albicans* vs. não-albicans, possivelmente pela menor patogenicidade da *C. parapsilosis*, bem como sua correlação com CVC e uniforme susceptibilidade ao fluconazol (Rodriguez et al., 2010); esses autores também correlacionaram a prévia exposição ao fluconazol como fator de risco de grande impacto à predisposição à fungemia por candida não-albicans, principalmente por selecionar espécies menos sensíveis (e.g., *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*).

A remoção do cateter venoso central, quando da suspeição diagnóstica da sepse fúngica ou da identificação da colonização do RN, é relevante procedimento médico ao melhor manejo e prognóstico de pacientes com sepse associada ao uso de cateter (Karlłowicz & Kelly, 2000). O estudo de Lewis et al. (2002), também evidenciou que nenhum regime terapêutico antifúngico mostrou-se eficaz para erradicar a colonização de *Candida* sp. associada ao prévio uso de cateter, o que reforça a recomendação de remover o CVC nos pacientes com candidemia (Pappas et al., 2009). Corroborando com esta orientação, recente metanálise do grupo Cochrane (Inglaterra), manteve a indicação de não-manutenção de CVC naquelas condições, mas esse estudo não conseguiu definir o real impacto desse procedimento na sepse fúngica neonatal (Vasudevan & McGuire, 2011).

Tratamento

A precoce indicação, com eficácia e eficiência, da antifungoterapia pode ser fundamental à evolução favorável. Os estudos de Morrel et al. (2005) e de Garey et al. (2006), evidenciaram que a terapêutica antifúngica empírica 12 ou mais horas após a suspeita clínica foi associada ao maior tempo de permanência na UTI e maior taxa de letalidade, que pode ser de até 20%.

Por isso mesmo, o adequado e o precoce uso das drogas antifúngicas disponíveis são muito associados ao índice de sucesso do tratamento, mesmo considerando que na faixa etária pediátrica há marcantes diferenças com população adulta, com respeito a biologia, as características predisponentes epidemiológicas e apresentações clínicas da infecção fúngica. Na atualidade dos serviços com prevalência de DFI superior a 10%, vários protocolos de tratamento da DFI

principiam pela quimioprofilaxia, e em concomitância com a investigação e a identificação dos fatores de risco (Groll & Tragiannidis, 2010).

Uma vez estabelecido diagnóstico da doença fúngica, com ou sem a prévia profilaxia, o antifúngico mais utilizado para tratamento das DFI no período neonatal é a anfotericina B deoxicolato ou suas apresentações lipídicas, devido principalmente ao maior poder fungicida (Brecht et al., 2009; Pappas et al., 2009). Todavia, não há estudos consistentes que subsidiem o uso de outros antifúngicos no tratamento empírico de primeira escolha em processo de DFI no período neonatal (Clerihew & McGuire, 2004).

A anfotericina B deoxicolato é preconizada na dose de 0,5 a 1mg/kg por dia; as formulações lipídicas de anfotericina podem ser usadas em doses mais elevadas de 3 a 5mg/kg/dia por serem menos deletérias aos rins, sendo esta a única vantagem sobre a anfotericina B deoxicolato. O fluconazol é preconizado na dose de 12mg/kg/dia e deve ser reservado para infecções fúngicas do trato urinário, para profilaxia, e para uso associado com anfotericina B quando órgãos alvo são acometidos. O período de tratamento das DFI em recém-nascidos deve ser de no mínimo 3 semanas (14 dias após negatização da hemocultura), devendo se estender a 6 semanas nos casos de meningite, endoftalmite, endocardite e abscessos viscerais, aguardando-se também a negatização da hemocultura por duas semanas. Quando ocorrer infecção do SNC a fluocitosina, na dose de 100mg/kg/dia, deve ser associada a anfotericina B, e esse esquema pode ser continuado por fluconazol. A função renal, hepática e os eletrólitos devem ser monitorizados até a finalização do tratamento. (Pappas et al., 2009; Cloherty et al., 2010)

O uso restrito e muito pontual de novas drogas fungicidas, como novos imidazólicos e as ecnocandinas (Frankenbusch et al., 2006; Kohli et al., 2008; Lopes et al., 2010), também fortalecem o argumento de que os novos antifúngicos ainda carecem de ensaios clínicos, que validem o uso no período neonatal, especialmente porque são drogas desenvolvidas durante a última década e foram introduzidas na assistência neonatal a partir de protocolos clínicos desenvolvidos em estudos realizados com indivíduos de outras faixas etárias (Groll & Tragiannidis, 2010).

Profilaxia

Alguns autores recomendam rígidos controles e protocolos terapêutico-assistenciais no manejo das doenças fúngicas (Zingg et al., 2008), bem como as

básicas medidas de controle e de biosegurança, como a lavagem de mãos dos cuidadores diretos do RN, pois são esses os principais implicados, em muitos surtos, na transmissão nosocomial de infecções fúngicas (Lupetti et al., 2002; Clark R et al., 2004; Clark TA et al., 2004; Granados et al., 2008). Entretanto, aqueles não são procedimentos de fácil implantação, e são dependentes da sustentação de continuado e eficaz processo de educação da equipe de saúde.

Embora os estudos sobre profilaxia da infecção fúngica encontrem árdios defensores, não há consenso na literatura médica sobre tal prática, e alguns autores têm chamado à reflexão sobre a instituição de barreira farmacológica como medida de prevenção da colonização e da infecção fúngica propriamente dita (Brecht et al., 2009; Reed et al., 2010). Dessa forma, alguns inconvenientes ao uso do antifúngico profilático devem ser considerados: relação custo-benefício; seleção de cepas resistentes; maior descuido com as medidas preventivas; e a efetividade propriamente dita da profilaxia. Clerihew et al. (2006) registraram a necessidade de se tratar até 125 RNMBP e 45 RNEBP para se prevenir um único caso de candidemia documentada, já Manzoni et al. (2007), Ganesan et al. (2009), Rueda et al. (2010) e Shieh et al. (2011) encontraram números mais modestos, mas não menos importantes, que variaram de 8 a 70 pacientes expostos ao antifúngico profilático para se prevenir um caso de fungemia. Obviamente, essas divergências devem estar relacionadas à diferença de incidência por um determinado período da DFI nas várias populações estudadas, fato esse que deveria ser considerado na instituição de qualquer protocolo de profilaxia. Outro inconveniente, já bem documentado, é o crescente surgimento de colonização ou mesmo DFI por cepas originalmente resistentes ao fluconazol (Brion et al., 2007; Rodriguez et al., 2010), bem como de grupos anteriormente susceptíveis que anos após a exposição ao fluconazol se tornaram resistentes (Sarvikivi et al., 2005).

Embora, esses questionamentos, na atualidade, não invalidem os protocolos que utilizam adequada estratificação de risco à profilaxia de colonização e prevenção da DFI; além disso, até o momento, nenhum dos estudos que defendeu o uso de antifúngicos profiláticos conseguiu comprovar qualquer impacto na redução da taxa de letalidade (McMorrow & Sweet, 2010).

No entanto, muitos pesquisadores têm concentrado esforços para demonstrar a eficácia da profilaxia contra fungos por meio de quimioterápicos ou antibióticos. Entre os antifúngicos preconizados, o fluconazol, imidazólico de 1ª geração, é o mais

utilizado e estudado agente na prevenção da sepse fúngica neonatal. A eficácia do uso profilático do fluconazol durante as primeiras 6 semanas de vida para prevenir a colonização por fungos e DFI em RNEBP, foi primeiramente relatada por Kaufman et al. (2001); posteriormente esses e outros autores demonstraram que a administração profilática de fluconazol em RNMBP durante os primeiros 28 dias de vida, na dose de 3mg/kg a cada três dias, é segura e resulta na diminuição do risco de colonização por *Candida* sp., bem como de DFI principalmente em RNs de elevado risco (Kaufman & Fairchild, 2004; Manzoni et al., 2006; McCrossan et al., 2007), e naqueles RN de idade gestacional abaixo de 26 semanas e peso inferior a 750gramas que estejam em uso de acesso venoso central (Weitkamp et al., 2008).

Outros antifúngicos foram estudados, como a nistatina (oral), diariamente nas primeiras 4 semanas de vida, que parece ser eficaz na redução da colonização e ocorrência de DFI em RN de alto risco (Ganesan et al., 2009). Dessa forma, Aydemir et al. (2009) sugeriram ser a profilaxia com nistatina, solução oral, prática melhor a que não se fazer profilaxia alguma.

V.4. FUNGEMIAS CAUSADAS POR FUNGOS NÃO-CANDIDA

Fungos não-candida são raros em casos de fungemia nos neonatos, além das dificuldades de identificação micológica nas regiões menos desenvolvidas, também sobre esses agentes não há incidência e prevalência bem definidas em seres humanos, principalmente em crianças e recém-nascidos (Sundaram et al., 2011). Todavia, na última década houve aparentemente aumento da incidência de casos com isolamento de fungos não-candida (Walsh et al., 2004; Roilides & Walsh, 2010).

Talvez por isso, não foi encontrado na literatura nenhum estudo que agrupasse o estudo desses fungos no período neonatal, sendo sempre publicados sob a forma série de casos ou relatos, justificando a consolidação desses resultados nos **Quadros I-III**, extraídos de vários autores, principalmente, do trabalho de Kirk et al. (2011).

V.5. ESTUDOS SOBRE DOENÇA FÚNGICA INVASIVA NO BRASIL E NO ESTADO DA BAHIA

A epidemiologia das infecções fúngicas invasivas é rotineiramente estudada nos Estados Unidos da América do Norte e Europa, ao contrário do observado na América Latina e no Brasil, mais especificamente, onde os dados sobre candidemia são limitados a poucos estudos retrospectivos, conduzidos em pequeno número de hospitais terciários, principalmente universitários. Esse fato foi evidenciado por Colombo et al. (2006) ao conduzir o único estudo do gênero sobre candidemia com amostra de representatividade nacional, o qual encontrou incidência 2,49 casos por 1.000 pacientes no período de Março de 2003 a Dezembro de 2004, sendo esta taxa muito superior às observadas em estudos europeus e norte-americanos. Esse estudo mostrou ainda que candidemia é causa significativa de morbidade, mortalidade e provavelmente implique em elevado custo assistencial (Colombo et al., 2006).

Entre os poucos estudos brasileiros sobre doença fúngica, especialmente em neonatos, Xavier et al. (2008) descreveram elevada taxa de letalidade relacionada à infecção fúngica no período neonatal; outro estudo encontrou a *Candida* spp. como o terceiro agente etiológico mais frequente relacionado às infecções em UTIN, sendo a *C. albicans* a espécie mais prevalente (Couto et al., 2007). Borges et al. (2005), encontraram risco quase três vezes maior, entre prematuros extremos¹, de colonização pela *Candida* spp., sendo a colonização associada aos procedimentos invasivos durante a internação, nutrição parenteral prolongada e antibioticoterapia de largo espectro, também descrita por Couto et al. (2007); sendo esses fatores de risco também descritos na literatura para a sepse fúngica ou fungemia neonatal (Saiman et al., 2000; Manzoni et al., 2006; Rodriguez et al., 2006).

Entre outros estudos, também originados em Estados das regiões Sul, Sudeste e ou Centro-oeste, o de Chang et al. (2008) encontrou frequência de 20% de infecção entre neonatos e um total acometimento da população pediátrica de 43%; nesse estudo a taxa de letalidade relacionada a infecção fúngica foi de 56%. Aquino et al. (2005), em Porto Alegre e com amostra neonatal de 3,8% do total de casos, observaram fatores de risco semelhantes aos descritos na literatura e com taxa de

¹ Idade gestacional ao nascer inferior a 30 semanas e aqueles com menos de 1.000 gramas de peso ao nascer (Tucker & McGuire, 2004).

letalidade global de 51%. França et al. (2008) encontraram frequência de sepse fúngica de 40% na população pediátrica atendida em hospital terciário do Estado do Paraná, onde taxa de letalidade foi de 56%. No Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Motta et al. (2010) observaram prevalência de 4,5% de fungemia, sendo 86,1% por candidemia, e a incidência de 1,8 casos de candidemia para 1.000 internações no período de Janeiro a Dezembro de 2006. Pedroso & Krebs (2008), em hospital universitário da cidade de São Paulo, encontraram taxa de letalidade de 33,3% e maior frequência de complicações de candidíase sistêmica no período neonatal, provavelmente associada a internação em UTIN. Na *coorte* de Couto et al. (2007), em Belo Horizonte, foi verificado ser a *Candida* sp. o quarto agente etiológico mais frequente nas sepses neonatais nas UTINs daquela cidade.

Na região Nordeste do Brasil, os estudos são ainda isolados. Na cidade do Salvador (Bahia), Barberino et al. (2006), em estudo conduzido em hospitais privados, encontraram elevada prevalência de infecção por candidas não-albicans, em especial a *C. tropicalis*, com taxa de letalidade relacionada à candidemia de 42%. No Estado do Ceará, Medrano et al. (2006) registraram a emergência de sepse fúngica pela *C. parapsilosis* em hospital terciário com taxa de letalidade e fatores de risco semelhantes aos encontrados na literatura. Parahym et al. (2009), verificaram na cidade do Recife (Pernambuco), a maior prevalência de candidemia em pacientes pediátricos com câncer e taxas de letalidade de 11% a 56%, sendo a *C. albicans* e a *C. parapsilosis* relacionadas as maiores taxas. Na cidade de Natal (Rio Grande do Norte), Fernandes et al. (2007) observaram colonização de 17,1% dos cateteres venosos umbilicais, com a frequência global de candidas não-albicans superior à de *C. albicans*.

Portanto, a exceção das taxas de letalidade e das frequências das infecções fúngicas, as quais são semelhantes, com tendência a maior morbidade pelas candidas não-albicans, os estudos brasileiros são ainda infrequentes e de anos mais recentes; por sua vez, esses estudos nacionais são muito heterogêneos e dificultam comparações e outras inferências, pois também tiveram objetivos e metodologias diferentes, sendo a maioria voltada à população geral e com limitada representatividade das faixas etárias pediátrica e neonatal.

VI. METODOLOGIA

Foi realizado estudo com dados secundários obtidos através da revisão sistemática de relato de caso de fungemia neonatal extraído de fonte indexada nas bases de dados (MEDLINETM, SCOPUSTM e LILACS) e as fontes da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Além dessas fontes, foi realizada a busca ativa nas referências bibliográficas da publicação do relato de caso recuperado.

A pesquisa das referências foi fundamentada em quatro fundamentos:

- a). Uso de vocabulário técnico-científico com termos MeSH¹ e DeCS², estabelecidos pelas bases de dados referenciais ou de texto completo;
- b). Estratégia de busca estruturada com uso de termos análogos, segundo os descritores de assunto;
- c). Busca sistematizada e hierarquizada; e
- d). Estratégia de Busca estruturada pelo emprego de operadores booleanos específicos da base de dados.

O DeCS é o vocabulário trilingue (português, espanhol e inglês), que representa a terminologia padrão utilizada para a indexação e navegação nas fontes de informação da BVS. A compatibilidade com a terminologia MeSH (Medical Subject Headings) da NLM (National Health of Medicine) e o compromisso com sua correspondente atualização e tradução dos termos ao português e ao espanhol, permitiram a cooperação efetiva nos últimos anos com o projeto UMLS (Unified Medical Language System, NLM).

O DeCS contém ainda a terminologia das áreas de Saúde Pública, Homeopatia, Ciência e Saúde e Vigilância Sanitária. O DeCS é um vocabulário dinâmico e atualmente totaliza 30.895 descritores, sendo 26.225 do MeSH e 4.670 exclusivamente do DeCS. Existem 2.032 códigos hierárquicos de categorias DeCS a 1.479 descritores MeSH. Por ser dinâmico, registra processo constante de

¹ <http://www.nlm.nih.gov/mesh> - MeSH, “Medical Subject Heading” (Caneçalhos de Assuntos Médicos).

² <http://www.desc.bvs.br> – DeCS, Descritores em Ciências da Saúde.

crescimento e mutação registrando a cada ano um mínimo de 1.000 interações na base de dados dentre alterações, substituições e criações de novos termos ou áreas.

VI.1. BASES DE DADOS REFERENCIAIS

A base de dado constitui em fonte de informação, onde são agrupados e organizados referências de documentos técnicos e científicos, selecionados por critérios muito bem definidos. O conceito de documento é amplo e inclui artigos, livros, teses, resumos de anais de congressos, publicações governamentais, entre outros. As bases de dados são: 1. Referenciais ou Bibliográficas - quando fornecem a referência para se encontrar o documento; 2. De Texto Completo - quando disponibilizam o documento na íntegra (BIREME, 2008; Amaral, 2009).

MEDLINE¹

É base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, produzida pela NLM (National Library of Medicine, USA). Contém referências bibliográficas e resumos de mais de 5.000 títulos de revistas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países. Contém referências de artigos publicados desde 1966 até o presente, que cobrem as áreas de: Medicina, Biomedicina, Enfermagem, Odontologia, Medicina Veterinária e ciências afins. A atualização dessa base de dados é mensal.

LILACS²

Corresponde ao índice bibliográfico da literatura relativa às ciências da saúde, publicada nos países da América Latina e Caribe, a partir de 1982, sendo o produto cooperativo da Rede BVS. Em 2009, o LILACS atingiu 500.000 mil registros bibliográficos de artigos publicados em cerca de 1.500 periódicos em ciências da saúde, das quais aproximadamente 800 são indexadas. O sistema LILACS também indexa outros tipos de literatura científica e técnica como teses, monografias, livros e capítulos de livros, trabalhos apresentados em congressos, relatórios e publicações

¹ Acessado via www.pubmed.org.

² Acessado via www.bireme.br.

governamentais, e pode ser acessada para pesquisa bibliográfica no Portal Global da BVS.

SCOPUS¹

SCOPUS² é uma marca registrada da Elsevier B.V.[®], lançado em novembro de 2004, é o maior banco de dados virtual e de citação contendo tanto literatura científica, revisada por seus pares, assim como fontes científicas virtuais de qualidade. Com mais de 18.500 títulos ativos de mais de 5.000 editoras internacionais, 17.500 revistas (incluindo 1.800 revistas de acesso aberto), 400 publicações comerciais, 300 séries de livros, 4,4 milhões de textos de conferências e de jornais científicos. Essa base tem 23 milhões de registros com referências anteriores a 1996 (dos quais 78% incluem referências), e 21 milhões de registros pré-1996 que remontam até o ano de 1823.

BVS³

Biblioteca virtual da BIREME, que tem por objetivo publicar em formato eletrônico a literatura produzida nos países da América Latina e Região do Caribe; abriga o LILACS e algumas fontes de referência e de texto completo como o SCIELO, além do sistema SCAD para acesso de baixo custo à cópia do documento completo.

SciElo⁴

Biblioteca eletrônica que abrange a coleção selecionada de periódicos científicos brasileiros e de outros países (esses com acessos eletrônicos específicos).

¹ Atualmente renomeado SciVerse Scopus[®] – www.scopus.br.

² Acessado via www.periodicos.capes.gov.br, pelo sistema VPN/UFBA. A rede VPN (Virtual Private Network) é a ferramenta que permite ao usuário remoto acessar periódicos e bases de dados do portal de periódicos CAPES utilizando seu computador pessoal, sem a necessidade de se estar próximo ou conectado à rede sem fio. Na UFBA, para acesso da rede VPN em computador pessoal, há necessidade de prévio registro e autorização do Centro de Processamento de Dados (CPD).

³ Acessado via www.bireme.br

⁴ Acessado via www.scielo.org.

Na pesquisa nessa base de dados, é fundamental o uso de descritores bem definidos (DeCS).

VI.2. DEFINIÇÃO DE ANÁLISE SECUNDÁRIA DE DADOS

A análise secundária de dados consiste na utilização de dados já existentes para investigar questões de pesquisa diferentes daquelas para os quais os dados foram originalmente coletados. Essa metodologia tem como principal vantagem a economia de tempo e de recursos financeiros principalmente para o pesquisador iniciante (Hulley et al., 2008). Os relatos de caso, por sua vez, são fontes de informações científicas, muitas vezes única, importantes na tomada de decisão clínica e esse tipo de estudo é considerado por muitos pesquisadores pilar na prática da Medicina Baseada em Evidências (Steffensmeier et al., 2006; Moore, 2007; Dias et al., 2010). Os relatos de casos, portanto, devem ser mantidos na perspectiva do contexto mais amplo da literatura científica, podendo estimular o interesse clínico com perspectivas às novas pesquisas, ou servir como uma ferramenta útil ao ensino da Medicina (Pierson, 2009).

A análise secundária de dados, a partir de relatos de caso, já foi utilizada para estudar as mais variadas patologias, como: desordem delusional (Trabert, 1995), doença granulomatosa de Wegener (Bajema et al., 1996), trombocitopenia induzida por drogas (George et al., 1998), patologia dental pediátrica (Morgan et al., 2008), efeitos cardíacos de drogas antipsicóticas (Tan et al., 2009) e doença de Hirschsprung (Doodnath & Puri, 2010). Nesses estudos, entretanto, além da descrição dos procedimentos de busca sistemática da literatura, não foi estabelecida ou discutida a abordagem padronizada para avaliar a qualidade dos estudos incluídos na análise.

Jadad et al. (1998) já discutiam a importância do pesquisador avaliar a qualidade da publicação com o intuito de minimizar os vieses desse tipo de estudo. Com esse conhecimento, Figueiredo & Tavares-Neto (2001) publicaram proposta de estruturação de banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou séries de caso e que também considerasse a avaliação da qualidade do estudo; nesse pioneiro trabalho, foi considerada na avaliação a quantidade e a qualidade das variáveis relativas à situação clínica de interesse, bem como a classificação qualitativa dos casos publicados. Outros estudos brasileiros com esta metodologia foram então utilizados para estudar diversas doenças infecciosas, pois em razão do

pequeno número de casos publicados seria de difícil estudo usando outra abordagem metodológica, tais como: artrite fúngica (Figueiredo et al., 2002), doença hidática policística (Siqueira et al., 2003), abscesso fúngico hepático (Santos & Tavares-Neto, 2004), osteoosteíte fúngica (Figueiredo et al., 2006), osteomielite vertebral por fungos (Figueiredo et al., 2007), avaliação de ensaios homeopáticos em doenças infecciosas (Silva et al., 2007), calazar pediátrico (Medeiros et al., 2007) e construção de instrumentos de avaliação sobre riscos ocupacionais na área de saúde (Amaral & Tavares-Neto, 2010).

VI.3. AMOSTRAGEM

Amostra

Foram selecionados por meio de busca sistematizada os estudos publicados de 1966 até 5 de Outubro de 2010, sob o formato de relato(s) de caso(s) de fungemia no período neonatal e escritos nas línguas portuguesa, espanhola ou inglesa.

Critérios de inclusão:

- 1). Relato de caso(s) de fungemia neonatal publicado em: revistas científicas; em teses, dissertações ou monografias; anais de evento científico; referências de artigos completos selecionados; ou “sites” com reconhecida vinculação institucional e acadêmica;
- 2). Publicações escritas nas línguas portuguesa, espanhola, ou inglesa; e
- 3). Estudos publicados a partir de 1966¹ até 5 de Outubro de 2010.

¹ Ano de informação do banco de dados (PUBMED) com registros mais antigos. Embora, artigos anteriores a este período possam ser ocasionalmente recuperados.

Critérios de exclusão:

- 1). Relatos de caso que não definiram se a infecção fúngica foi adquirida no período neonatal;
- 2). Estudos com o uso de outros métodos (série de casos, transversal ou de prevalência, *coorte*, caso-controle, ensaios clínicos, editoriais, etc.);
- 3). Publicações escritas em qualquer outra língua não-incluída entre aquelas citadas nos critérios de inclusão; e
- 4). Estudos publicados antes do ano de 1966 ou aqueles não-incluídos nas bases de dados até 5 de Outubro de 2010.

Definição de Fungemia neonatal

Como critério de inclusão, a fungemia, sepse fúngica ou DFI foi considerada quando a publicação indicava, clara e objetivamente, o preenchimento dos critérios definidores de doença, estabelecido pelo EORTC/MSG (Pauw et al., 2008), descritos no item V.2. desta Dissertação.

Estratégias de busca dos relatos de casos publicados

Estudo-piloto

Foi realizado prévio estudo-piloto com o objetivo de refinar quais as palavras-chaves (descritores – BIREME, 2010), mais definidoras dos estudos publicados sob o formato de relato de caso de fungemia no período neonatal, e quais os melhores indicadores booleanos¹ (“and”, “or”, “not”). Após esse estudo-piloto, as

¹ Método desenvolvido por George Boole, 1815-1864 (Grattan-Guinness, 2000), que emprega palavras de língua inglesa para representar as funções de adição (and), alternância (or) e de exclusão (not); em algumas ferramentas de busca (*e.g.*, Google) as palavras “and” e “not” são substituídas, respectivamente, pelos símbolos + (mais) e – (menos).

estratégias utilizadas estão descritas no **Quadro VII**, sendo exemplo a combinação na língua inglesa: “Case reports” AND Humans AND Fungemia AND Infant OR Newborn.

Bases de dados pesquisadas

- Banco de Teses da CAPES¹, período 1987 a 2009;
- COCHRANE², do período de 1980 a 2010;
- BIREME/LILACS³, do período de 1982 a 2010;
- PUBMED⁴, do período de 1966-2010;
- SCOPUS⁵, do período de 1966 a 2010; e
- Portal de Periódicos CAPES via metabusca⁶.

¹ www.capes.gov.br

² www.cochrane.org

³ www.bireme.br

⁴ www.pubmed.com

⁵ www.scopus.com - acessado via portal de periódicos CAPES www.periodicos.capes.gov.br via VPN/UFBA.

⁶ A Metabusca é uma interface de pesquisa do “site” de Periódicos da CAPES, que permite busca simultânea (Busca Integrada), federada ou cruzada em bases de dados, que significa busca a diversas bases de dados, de uma vez. A busca é transmitida a cada uma das bases de dados, e a lista de resultados integrada é exibida com os resultados de todas as bases de dados, organizados por relevância. A Busca Integrada fornece controle completo sobre quais bases de dados foram pesquisadas e também fornece variedade de opções para visualizar os resultados dessas bases de dados. Essa interface é potencializada pelo portal de bibliotecas denominado MetaLib, o qual fornece ao usuário final a interface personalizada, que inclui a Busca Integrada (busca simultânea) por informações de variedade de recursos eletrônicos, como: catálogos, bases de dados referenciais, repositórios digitais ou portais “web”. Após encontrar a informação de interesse, o MetaLib fornece ferramentas para salvar essas informações, para futuras referências, em pasta virtual, disco eletrônico ou enviar por e-mail.

QUADRO VII. Estratégia hierarquizada de busca com descritores de caso de fungemia neonatal.

LÍNGUA DE ORIGEM DA PUBLICAÇÃO		
Inglesa	Espanhola	Portuguesa
“Case Reports” ^(A)	“Informes de Casos”	“Relatos de Casos”
AND		
Humans	Humanos	Humanos
AND		
Fungemia	Fungemia	Fungemia
OR		
Candidemia	Candidemia	Candidemia
OR		
“Fungal infection”	“Infeccion fúngica”	“Infecção fúngica”
OR		
“Systemic candidiasis”	“Candidiasis sistêmica”	“Candidíasis sistêmica”
OR		
“Systemic mycoses”	“Micose sistêmica”	“Micose sistêmica”
OR		
“Fungal sepsis”	“Sepse fúngica”	“Sepse fúngica”
OR		
“Fungal septicaemia”	“Septicemia fúngica”	“Septicemia fúngica”
AND		
Infant	“Enfermedades del recién nacido”	“Doenças do recém-nascido”
OR		
Newborn	-	-
OR		
Neonate	-	-

(A) O uso de aspas nessa e noutras expressões deste quadro é indicado porque limita a busca às exatas palavras do descritor.

O fator de impacto (FI)¹ de cada periódico, onde foi realizada a publicação com relato(s) de caso(s), selecionado(s) neste trabalho, foi extraído do *Journal Citation Reports*² 2009 ou JCR (Journal Citations Report, 2009); e quando o FI/JCR³

¹ É a razão entre o número de vezes que uma revista foi citada e o número de artigos que esta revista publicou em um período de dois anos (citações recebida/artigos publicados)

² Journal Citation Reports[®] é publicação da Thomson Reuters[™] e está disponível no formato de banco de dados para assinantes do ISI Web of KnowledgeSM, como a CAPES. Permite avaliar e comparar periódicos a partir do fator de impacto utilizando dados de citações extraídas de periódicos acadêmicos e técnicos em mais de 80 países. O JCR inclui praticamente todas as áreas da ciência e tecnológicas. Esses periódicos podem ser buscadas por meio de: título completo; título abreviado, palavra do título e pelo ISSN.

³ Acessado via VPN/UFBA em www.periodicos.capes.gov.br – em coleções: ISI Web of Knowledge.

não era disponível nos registros do JCR, o FI foi obtido no site www.scimagojr.com, que calcula a taxa de impacto (FI) por citação por documento em 2 anos por meio da mesma fórmula usada pela revista do fator de impacto™ (Thomson Reuters).

Outras fontes de busca de relatos de casos publicados

- Busca ativa das referências bibliográficas dos artigos selecionados (texto completo);
- Busca nos livros textos especializados, entre as referências dos artigos relacionados à fungemia;
- “sites” especializados; e
- Consultas aos especialistas.

Etapas da seleção dos artigos

Foi realizada a seleção inicial, na respectiva base de dados ou de outra fonte, pela leitura do título e do resumo, quando disponível, para se avaliar se o artigo se tratava realmente de relato de caso. Quando essa conclusão não era possível, a partir dessas informações iniciais, o texto completo era solicitado via SCAD/BIREME¹ ou VPN/UFBA e então procedida à triagem inicial:

1. O arquivo da publicação selecionado foi avaliado especialmente para se observar os critérios de inclusão e de exclusão;
2. A solicitação do artigo, quando o texto completo não estava disponível para cópia *on line*, foi feita pelo sistema SCAD/BIREME ou pelo Portal de Periódicos CAPES via VPN/UFBA;
3. Leitura do artigo completo; e
4. Seleção ou não do artigo do artigo completo.

Análise do artigo selecionado

¹ Acessado via <http://scad.bvs.br>.

Para cada caso publicado no artigo, foi preenchida uma ficha de dados para esse caso (**ANEXO I**); portanto, quando o artigo tinha dois (2) ou mais casos de fungemia neonatal, foi preenchida uma ficha de dados específica para cada caso. Inicialmente, a busca e o registro dos dados foram realizados por dois pesquisadores de forma independente e depois verificadas as possíveis inconsistências, erros de coleta ou de registro, divergência de informações, perdas de dados e com posterior correção na ficha de coleta (**ANEXO I**).

Além das bibliotecas de referências locais (Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA; e do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ), quando o artigo não era localizado nessas e também na BIREME (São Paulo), foi adquirido pelo “site” www.pubgets.com - destinado a aquisição de artigos, com várias informações sobre os mais diversos periódicos.

Variáveis pesquisadas

Essas estão listadas no **ANEXO I**, bem como a operacionalização das mesmas. As variáveis preditoras de fungemia que foram consideradas no cálculo da qualidade da publicação compuseram os dados para o cálculo da variável “*Número de pontos obtidos nas variáveis relacionadas à fungemia?*” - destacadas no **ANEXO I**.

Plano de Análise estatística

A análise dos dados foi descritiva, mas, quando pertinente, foram usados, conforme o tipo de variável: testes estatísticos para dados não-paramétricos (qui-quadrado, com ou sem correção de Yates; ou teste exato de Fisher; teste de Mann-Whitney⁽¹⁾ ou de Kruskal-Wallis⁽¹⁾) ou se paramétricos, teste t de Student. Nesses testes estatísticos, os resultados foram considerados estatisticamente significantes se a probabilidade (p) do erro tipo I ou alfa (α) foi $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$), para o intervalo de confiança (IC) de 95%.

¹ Resultado pela média dos postos alcançados em cada grupo.

Para dados contínuos, os mesmos foram expressos pela média e desvio-padrão; ou se não havia distribuição pela moda e mediana, medidas de dispersão também aplicadas às variáveis discretas.

Neste estudo foram consideradas como variáveis mais preditoras de fungemia, fundamentadas na literatura (Benjamin et al., 2003): prematuridade, nutrição parenteral prolongada, acesso venoso central, antibioticoterapia de longo espectro, cirurgia abdominal, jejum prolongado e tempo de hospitalização.

O relato das variáveis mais associadas ou preditoras de fungemia descritas na literatura (relatadas ou não no caso) foi considerado como de qualidade da publicação. No conjunto dos casos, foi somada a pontuação (escore) dessas variáveis (cada uma recebeu a seguinte pontuação: 0-sem informação no relato; OU 1-com informação, mesmo se ausente no caso). Desse modo, foi estudada a distribuição dos casos quanto à qualidade da publicação. Preliminarmente e com base nesse modelo, os relatos foram distribuídos nas classes escalas intervalares descritas no **Quadro VIII**.

QUADRO VIII. Critérios de classificação do artigo.

QUALIDADE DA PUBLICAÇÃO DO CASO	Percentual (%) de pontos obtidos
●Excelente	≥ 90
●Boa	70 — 89
●Regular	50 — 69
●Ruim	≤ 49

De forma semelhante, para cálculo da qualidade global dos artigos através da avaliação dos registros sobre indicadores maternos e aqueles relacionados aos recém-nascidos; por esse modo de avaliação do artigo, foram construídas novas variáveis sobre critérios assistenciais, relacionadas à gravidade (clínica), ao diagnóstico, ao tratamento do caso, associadas ao desfecho (óbito) ou a parâmetros bibliométricos. Nessas estimativas, conforme a nova variável, foram atribuídos escores particularizados para cada variável (**ANEXO I**), com valores negativos (-1 ou

menos) para informações que poderiam comprometer a evolução clínica ou que foram negligenciadas nos relatos; e pontuação positiva (+1 ou mais), para fatores protetores ou que demonstrassem qualidade da descrição do caso de fungemia neonatal.

Aspectos éticos e deontológicos

Para este tipo de estudo não há necessidade de análise por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo o regramento estabelecido na Resolução CNS-MS nº 196 de 1996. Não obstante, na ficha de registro de dados foram anotadas informações relativas as questões de natureza Ética envolvidas nos relatos, como: (i) se houve ou não autorização de responsável legal pelo recém-nascido para a publicação do caso; (ii) se houve ou não, parecer favorável à publicação de parte de CEP ou outro organismo equivalente; (iii) e do diretor clínico da instituição onde esteve internado o recém-nascido do caso relatado na publicação.

VI. ARTIGO

“Fungemia no Período Neonatal: análise secundária de dados”. *Jornal de Pediatria* [submetido, *vide* Normas de Publicação - **ANEXO 4**, carta ao Editor - **ANEXO 5**].

**Etiologias de fungemias em neonatos: relatos de caso publicados de
1966 a 2010**

*Etiologies of fungemias in newborns: case reports published from
1966 to 2010*

Selma Amaral-Lopes¹, José Tavares-Neto²

1.Mestranda em Ciências da Saúde – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)/Universidade Federal da Bahia (UFBA).

2.Livre-docente – Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia(FMB)/Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Endereço para correspondência:

Selma Alves Valente do Amaral Lopes: Faculdade de Medicina da Bahia/Departamento de Pediatria, Largo do Terreiro de Jesus S/N, Bairro: Centro Histórico-Pelourinho, Salvador/Bahia, CEP:40025-010. Tel: (71)–3283-5581/30146945. Email: selma.lopes@ufba.br

Fonte financiadora: CAPES-Bolsa de Mestrado

RESUMO:

Objetivos: Comparar os grupos de agentes etiológicos de fungemia neonatal a partir dos relatos de casos da literatura em relação ao desfecho dos casos de fungemia.

Metodologia: Análise secundária de dados de relato de caso publicados na literatura científica, indexada nas bases de dados *Medline*, *Scopus* e *LILACS*, a partir do ano de registro de textos completos até o ano de 2010.

Resultados: Trinta e quatro espécies de fungos foram isolados em 252 casos relatados em um recorte histórico de 40 anos. A distribuição dos grupos de fungos segundo o grau de desenvolvimento da região de procedência do caso foi muito desigual ($p < 0,001$), com predomínio de *C. albicans* e de outros fungos (*Aspergillus* sp.) mais em países desenvolvidos, mas 73% do qui-quadrado total corresponde a diferenças observadas nas frequências de *Candida* sp. e de candidas não-albicans. Enquanto a frequência de candidemia pela *C. albicans* foi progressivamente menor no período de 1966 a 2010, os relatos de candidemias não-albicans e por outros fungos não-candida foram significativamente ($p < 0,00001$) mais frequentes ao longo do período estudado. Por sua vez, o desfecho óbito foi estatisticamente mais frequente ($p < 0,02$) nos casos com isolamento por *Candida* sp. e naqueles por fungos não-candida.

Conclusão: os fungos dos gêneros *Candida* e *Aspergillus* foram os agentes etiológicos mais frequentemente identificados nos casos publicados de fungemia neonatal; O desfecho óbito foi mais relacionado aos casos com isolamentos de candidas não-albicans e naqueles por fungos não-candidas.

Palavras-chaves: 1. Fungemia neonatal; 2. Sepses fúngica neonatal; 3. Análise secundária de dados.

ABSTRACT

Objectives: To compare groups of etiological agents of fungemia in newborns, from reports in literature, regarding the outcome of the disease.

Methods: Secondary data analysis of case reports published in scientific literature, indexed in *Medline*, *Scopus* and *LILACS*, from the year with a full-text record until 2010.

Results: Thirty-four species of fungi were isolated in 252 cases reported in a historical period of 40 years. Distribution of fungi groups according to the development stage of the region where the case came was very uneven ($p < 0.001$), with prevalence of *C. albicans* and other fungi (*Aspergillus* sp.) isolates in developed regions and countries, but 73% of total Chi-Squared distribution corresponds to differences observed in *Candida* sp. and non-albicans *Candida* frequencies. While candidemia by *C. albicans* was progressively lower from 1966 to 2010, reports of candidemia caused by non-albicans and other fungi was significantly ($p < 0,00001$) more frequent during this period. On the other hand, death as an outcome was statistically more frequent ($p < 0,02$) in cases with *Candida* sp. isolates and non-*Candida* fungi isolates.

Conclusion: yeast-like fungi of genus *Candida*, especially *C. albicans*, and fungi of genus *Aspergillus*, were the most frequent etiological agents identified in published cases of fungemia in newborns. The lethality rate found was as high as that recorded in literature, and death as outcome was more related to cases with non-albicans *Candida* and non-*Candida* fungi isolates.

Key words: neonatal fungemia; 2. Neonatal fungal sepsis; 3. Secondary data analysis

Introdução

A doença fúngica no período neonatal da vida tem apresentação clínica quase sempre grave, por ser mais de origem nosocomial, de início insidioso e com quadro clínico inespecífico, em hospedeiro imunologicamente imaturo ou imunodeficiente, além da falta, muitas vezes, de condições técnicas ao precoce diagnóstico etiológico¹⁻³. Associados a esses fatores, os avanços tecnológicos das últimas décadas permitiram significativos e crescentes resultados nos cuidados aos neonatos, especialmente aqueles com extremo baixo peso ao nascer⁴, mas essas estratégias também são facilitadoras da colonização e ou da infecção fúngica, como: internação em unidades de cuidados intensivos e uso de diversos procedimentos (*e.g.*, cateter venoso central, ventilação mecânica invasiva, nutrição parenteral, antimicrobianos por tempo prolongado e de largo espectro, entre outros), além da presença de co-morbidades^{5,6}. Também, Rodriguez et al. (2010)⁷ associaram o crescente uso profilático do fluconazol contra infecções como outro determinante a maior predisposição à fungemia por agentes do gênero *Candida* de espécies não-albicans, principalmente por selecionar espécies menos sensíveis (*e.g.*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*). Coerente à nova realidade da Neonatologia, a fungemia ou doença fúngica invasiva (DFI) tem merecido estudos mais abrangentes e novas sistematizações aplicadas aos estudos clínicos, como da Organização Européia para Pesquisa e Tratamento das Infecções Fúngicas Invasivas (EORTC/MSG)⁸, isso também decorrente das mudanças dos agentes etiológicos fúngicos nesses processos, em razão de vários autores terem observado isolamentos cada vez mais frequentes de fungos do gênero *Candida* de espécies não-albicans e por outros fungos não leveduriformes^{9,10}. No entanto, os fungos não-candida como causa de fungemia nos neonatos são considerados raros na literatura, também em decorrência das dificuldades de

identificação micológica, entretanto, na última década houve aparente aumento da incidência de casos com isolamento de fungos não-candida^{10,11}. Não obstante, a literatura não dispõe de estudo com a revisão das espécies fúngicas isoladas em casos de fungemia no período neonatal, daí o propósito deste estudo de rever os relatos de casos da literatura e comparar os grupos de etiologia fúngica com o desfecho dos casos de neonatos com fungemia.

Metodologia

Foram revistos os relatos de caso de fungemia no período neonatal de 1966 a Outubro de 2010, por meio do método de análise secundária de dados^{12,13}, publicados em fontes indexadas nas bases de dados pesquisadas (MEDLINE™, SCOPUS™, COCHRANE, SciElo, LILACS, Biblioteca Virtual em Saúde, Banco de Teses da CAPES, Portal de Periódicos CAPES via metabusca), bem como pela busca ativa de casos nas referências bibliográficas das publicações selecionadas; nos livros textos especializados; entre as referências dos artigos relacionados à fungemia; em “sites” especializados; e consultas aos especialistas.

Para isso, foi utilizado o vocabulário técnico-científico com termos MeSH (“Medical Subject Heading” do “National Health of Medicine/U. S. National Library of Medicine”, Bethesda) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde, BIREME, São Paulo), e busca estruturada com uso de termos análogos, segundo os descritores de assunto, de modo sistematizado e hierarquizado, pelo emprego de operadores booleanos específicos da base de dados¹⁴.

Entre os critérios de inclusão, o diagnóstico de fungemia, sepse fúngica ou DFI foi considerado quando a publicação preenchia os critérios definidores estabelecidos pelo EORTC/MSG⁸, e escritos nas línguas portuguesa, espanhola ou inglesa. Foram

excluídos os casos de publicações sem definição da doença fúngica adquirida no período neonatal, escritas em outras línguas ou metodologias (*e.g.*, série de casos, transversal ou de prevalência, *coorte*, caso-controle, ensaios clínicos, editoriais, entre outros), e também aqueles publicados antes do ano de 1966 ou não-incluídos nas bases de dados até 5 de Outubro de 2010.

Antes da pré-seleção dos artigos, foi realizado estudo-piloto na definição das palavras-chaves (MeSH; e DeCS), mais definidoras dos estudos publicados sob o formato de relato de caso de fungemia no período neonatal, e quais os melhores indicadores booleanos (“and”, “or”, “not”), conforme descrição em Amaral-Lopes (2011)¹⁵.

Na inicial seleção dos artigos, pela leitura do título e do resumo, era investigado se a publicação tratava de relato de caso. Em seguida, os artigos pré-selecionados desse modo e também aqueles sem definição de relato de caso, eram buscados ou adquiridos em sites que disponibilizam acesso aos textos completos.

De posse do artigo completo, eram revistos os critérios de inclusão e de exclusão, e, sendo o artigo selecionado, para cada caso de fungemia descrito no artigo era preenchida ficha de dados¹⁵, com informações: demográficas, clínico-epidemiológicas, laboratoriais, investigações microbiológicas (inclusive cultura, genotipagem ou outro teste de identificação, e pesquisa de sensibilidade aos antifúngicos), terapêuticas, indicadores hospitalares e sobre o desfecho (alta ou óbito). Inicialmente, a busca e o registro dos dados foram realizados por dois pesquisadores de forma independente e depois verificadas as possíveis inconsistências, erros de coleta ou de registro, divergência de informações ou perdas de dados.

Em Amaral-Lopes (2011)¹⁵ constam as referências bibliográficas de todos os artigos selecionados deste estudo, bem como daqueles excluídos, de onde foram extraídos os casos incluídos.

A análise dos dados foi descritiva, e quando indicado teste não-paramétrico (*e.g.*, qui-quadrado ou teste de Fisher), sendo considerado o resultado estatisticamente significativo quando a probabilidade (*p*) do erro tipo I foi inferior a 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Foram incluídos 178 artigos publicados em 92 periódicos, entre os anos de 1966 a 2010, e esses com 252 casos de neonatos com diagnóstico de fungemia. Do mesmo período, outros 59 artigos foram selecionados e posteriormente excluídos: 26 porque os casos estudados estavam fora do período neonatal; outros 16 com metodologia de estudo não-incluída neste estudo; 10 não recuperados; e mais 7 artigos com casos não-documentados do diagnóstico de fungemia.

Os 252 casos extraídos dos 178 artigos estavam assim distribuídos por período (em anos) de publicação: 10 (4%) de 1966 a 1979; 61 (24,2%) de 1980 a 1989; 74 (29,4%) de 1990 a 1999; e 107 (42,4%) de 2000 a 2010. A maioria dos casos, correspondente a 59,5% (150/252), procedeu dos Estados Unidos da América do Norte, Canadá ou de países da Europa. Os 8 (3,2%) casos procedentes do Brasil foram todos publicados a partir do ano 2000.

O 252 casos foram distribuídos considerando se procedentes de país ou região mais desenvolvida (América do Norte [exceto México], Europa [exceto Turquia], Japão, Austrália e Nova Zelândia) ou em desenvolvimento (Ásia, Brasil, outros países das Américas e África), sendo as frequências, respectivamente, de 65,1% ($n=164$) e 34,9% ($n=88$).

Os 178 artigos tinham de 1 a 8 casos, mas a maioria (73,9%; n=185) dos 252 casos foram em publicações com 1 a 2 casos de recém-nascidos com diagnóstico de sepse fúngica. Em 18 (7,1%) dos casos não foi registrado o sexo do recém-nascido; e naqueles com informação (n=234) a maioria (58,1%; n=136) era do sexo masculino. No total de relatos de casos (n=252) de neonatos com fungemia, de 5 (2%) não houve registro do tipo desfecho, se vivo ou morto. A taxa de letalidade global foi de 38,5% (95/247). Foram 230 (91,3%) casos válidos com ambas as informações (sexo e tipo de desfecho) e entre esses foi estatisticamente significativa ($p < 0,04$) a maior frequência de óbitos entre os meninos (59/133) do que nas meninas (30/97), respectivamente 44,4% vs. 30,9%.

Na investigação micológica após a suspeita do diagnóstico de fungemia: em 7 (2,8%) dos 252 casos não houve registro do isolamento de qualquer espécie fúngica, enquanto em 16 (6,4%) casos não houve isolamento (resultado descrito como negativo); portanto, em 229 (90,9%) houve registro de isolamento de fungo no curso da fungemia, mas de 2 casos sem registro do gênero ou da espécie; e em outros 7 (3,1%) casos foram isolados dois fungos de gêneros diferentes. Aqueles 227 casos com informação do gênero ou da espécie estão citados na **Tabela 1**, considerando a espécie fúngica citada pelo(s) autor(es) como sendo a principal; por esse modo, foi encontrado um total de 34 espécies de fungos nos relatos de fungemia no período neonatal, distribuídos em 19 gêneros (**Tabela 1**). Entre essas espécies, a maioria (76,2%; 173/227) corresponde a espécies do gênero *Candida*, inclusive aquelas (n=7) antes classificadas como *Torulopsis glabrata*. Nos 173 casos com isolamento de fungo do gênero *Candida* houve a seguinte distribuição: 19 (11%) casos sem registro da espécie fúngica; 118 (68,2%) com *C. albicans*; e 36 (20,8%) não-*albicans*. Nos 54

(23,8%) casos com isolados de espécies não-candida, 11 casos tinham fungos do gênero *Aspergillus* e 9 com fungos do gênero *Trichosporon* (**Tabela 1**).

Na investigação da espécie fúngica, a genotipagem ou outro teste de identificação não-morfotintorial só foi utilizado em 26 (10,3%) dos casos, todos após o ano de 1995; e em 35 (13,9%) casos houve o registro da não realização da genotipagem ou de teste de identificação não-morfotintorial, esses publicados entre os anos de 1968 a 2010. Portanto, na maioria (n=191; 75,8%) dos relatos não houve registro sobre estudo dessa natureza.

Na maioria dos casos (n=192; 76,2%) não houve registro se foi realizada ou não a pesquisa de sensibilidade do(s) fungo(s) isolado(s) aos antibióticos ou aos quimioterápicos antifúngicos. Só de 6 (2,4%) casos houve o registro sobre a não realização desse teste, realizado em 54 (21,4%) dos casos e entre esses 45 (83,3%) foram sensíveis à anfotericina B e em 9 (16,7%) resistentes: *C. albicans* (n=2), *C. parapsilosis* (n=2), *C. haemulonii* (n=1), *C. krusei* (n=1), *C. lusitaniae* (n=1), *C. tropicalis* (n=1) e *T. asahii* (n=1).

Excluídos os 5 casos sem descrição do tipo de desfecho, aqueles sem identificação ou sem registro do gênero ou da espécie do fungo (n=30) apresentaram distribuição semelhante ($p>0,55$) entre saídos-vivos (17/152) ou óbito (13/95), respectivamente 11,2% (17/152) e 13,7% (13/95); mas foi estatisticamente muito desigual ($p<0,009$) a distribuição desses casos ao longo das 4 décadas, nos seguintes períodos: 1966 a 1979 (5/10); 1980 a 1989 (5/61); 1990 a 1999 (14/74); e 2000 a 2010 (6/107), com frequências respectivamente de 50%, 8,2%, 18,9% e 5,6%.

Os 7 casos com infecção fúngica mista (**Tabela 2**) estavam distribuídos sem significado estatístico (teste de Fisher, $p>0,53$), entre os casos de óbito (3/82) e vivos (4/135) e com frequências, respectivamente, de 3,7% e 3%.

Na **Tabela 2** só foram considerados os casos válidos em cada análise, e os fungos agrupados em 4 categorias: *C. albicans*, *Candida* sp., candida não-*albicans* e fungos de outros gêneros. Como mostra a **Tabela 2**, nessas 4 categorias foi semelhante à distribuição do sexo do neonato ($p>0,53$); enquanto a distribuição segundo o grau de desenvolvimento da região de procedência do caso foi muito desigual ($p<0,001$), com predomínio do isolamento de *C. albicans* e de outros fungos mais nas regiões ou países desenvolvidos (**Tabela 2**), mas 73% do qui-quadrado total correspondeu as frequências de *Candida* sp. e de candidas não-*albicans*. Todavia, a frequência de candidemia pela *C. albicans* foi progressivamente menor no período de 1966 a 2010, sendo significativamente mais frequentes ($p<0,00001$) os relatos de candidemias não-*albicans* e por outros fungos não-*candida*. O desfecho óbito foi estatisticamente mais frequente ($p<0,02$) nos casos com isolamento de *Candida* sp. e naqueles com outros fungos não-*candida*.

Discussão

A DFI neonatal, mais facilmente reconhecida na forma de fungemia neonatal, ainda na atualidade é pouco compreendida. Neste estudo, foi pesquisada essa doença no período neonatal por meio de metodologia que possibilitou agrupar as características da entidade e os agentes relacionados, como fungos não-*candidas*, os quais dificilmente poderiam ser estudados por qualquer outra metodologia. Não obstante, neste modelo de estudo uma das limitações metodológicas, a ser considerada na interpretação dos resultados, é decorrente da elevada falta de registro de dados pelos autores das publicações, mas é muito útil para evidenciar as características dos casos descritos na literatura e as principais lacunas nesses relatos, as quais podem servir como fundamentos aos futuros estudos ou ensaios clínicos.

Neste estudo, os 178 artigos incluídos, selecionados em recorte histórico de 40 anos, também permitiram caracterizar a evolução dessas publicações nessas quatro décadas, sendo observado aumento do número de publicações de relatos de caso de fungemia neonatal, principalmente a partir da década de 90 do século XX e mais frequentes (65,1% vs. 34,9%) de países ou das regiões mais desenvolvidas do mundo. Esse achado é semelhante ao descrito por Figueiredo et al. (2006 e 2007)^{16,17}, e justificado possivelmente pelo maior número de periódicos nos países mais desenvolvidos, maior facilidade linguística, maior desenvolvimento científico-tecnológico, entre outros fatores determinantes.

Quanto à etiologia da doença fúngica nos casos selecionados, foram relatados diferentes gêneros ou espécies de fungos, responsáveis pelos processos de colonização¹⁵ e de infecção nos recém-nascidos descritos neste estudo. As 34 espécies de fungos isoladas nos casos estudados estavam distribuídas em 19 gêneros e em 9 ordens taxonômicas¹⁸.

Não foi encontrado na literatura estudo semelhante, e cabe ressaltar que o número de isolamentos provavelmente seria bem maior se na totalidade dos relatos houvesse registro(s) do(s) resultado(s) da pesquisa da colonização fúngica ou essa tivesse sido realizada¹⁵. Também, embora a maioria das hemoculturas registradas tivesse resultado positivo (isolamento fúngico), os outros possíveis focos de infecção foram pouco investigados¹⁵. Além das dificuldades do diagnóstico micológico, ainda para a maioria das unidades terciárias de atenção à saúde, a inexistência de protocolo específico à investigação da DFI no período neonatal, também é outro fator para explicar essas lacunas da literatura especializada. No entanto, este estudo permitiu, talvez pela primeira vez, a descrição mais completa das etiologias fúngicas nos casos de fungemia neonatal.

A elevada frequência (76,2%) observada de casos de fungemia por fungos do gênero *Candida* foi semelhante aos atuais registros da literatura^{5,11}, contudo chama atenção a frequência observada neste estudo, de 23,8%, de DFI neonatal com etiologia por fungo não-candida, como aqueles do gênero *Aspergillus* e outros bolores. Embora, na literatura seja descrita como bastante rara a ocorrência de DFI neonatal por fungos do gênero *Aspergillus*⁹, esse aparente equívoco é possivelmente decorrente dos registros mais em publicações sob a forma de relatos de caso, e, por esse modo, ainda sem divulgação em revisões ou textos acadêmicos. Portanto, é o tipo de lacuna que pode ser bem preenchida por meio da metodologia aplicada neste estudo, que mostrou o aumento da casuística de fungos não-candida e candidas não-albicans, bem como o aumento de casos na última década, possivelmente como consequência das melhorias ao apoio diagnóstico e também pelo aumento da exposição dos hospedeiros.

Também, os resultados deste estudo sobre a etiologia fúngica não-candida são coerentes com o estudo de Gniadek et al. (2010)¹⁹, que encontraram elevada frequência de contaminação ambiental e de colonização em trabalhadores de unidade de terapia intensiva infantil e neonatal por cepas citotóxicas de *Aspergillus* spp., principalmente *A. fumigatus*, como 20% de colonização em mãos de profissionais de saúde. No futuro, é possível que o maior desenvolvimento de novos métodos diagnósticos permita a identificação desses agentes fúngicos mais incomuns para o período neonatal^{3,9}, mas também a identificação taxonômica dessas e das outras espécies fúngicas por métodos mais sensíveis. Nos casos estudados neste estudo, apenas em 10,3% houve a genotipagem e ou outros estudos que melhor caracterizaram a espécie fúngica, mas considerando a grande complexidade da taxonomia dos fungos¹⁸. Clark et al. (2004)¹ mostraram que embora a taxa de sepse, adquirida em ambiente nosocomial, aumente com o maior grau de prematuridade e

do menor baixo peso ao nascer, nenhum procedimento de auxílio ao diagnóstico, mais sensível, é útil em demonstrar ou melhorar a habilidade dos profissionais de saúde em detectar se verdadeiramente há infecção na corrente sanguínea; portanto, essa atual realidade pode ter associação com maior número de tratamentos desnecessários, atraso no diagnóstico da sepse e aumento da taxa de letalidade.

A maioria dos casos de DFI foi considerada comprovada pela identificação do patógeno em sítios naturalmente estéreis, mas pouquíssimos estudos avaliaram a sensibilidade dos fungos isolados aos antimicrobianos antifúngicos. No entanto, há necessidade de alterar essa prática incompatível com o uso cada vez mais frequente de antifúngicos profiláticos^{20,21}, e o surgimento de cepas resistentes aos antifúngicos mais utilizados, mas também em razão do aumento da incidência das doenças fúngicas e o crescente número infecções por espécies não-candida.

Neste estudo, dos poucos casos estudados (n=54) em 16,7% foi detectada resistência à anfotericina B pelos fungos isolados. Mais recentemente, Yildiran et al. (2010)²² descreveram diferentes padrões de resposta à terapêutica correlacionados ao peso ao nascer do recém-nascido e, por isso, destacaram a necessidade, cada vez mais emergente, da pesquisa da sensibilidade do fungo aos medicamentos antifúngicos, objetivando não só o adequado planejamento do tratamento, mas também a correta e precoce detecção de cepas mais resistentes ao fluconazol, por ser esse o principal medicamento utilizado na profilaxia contra DFI e também como esquema alternativo em associação com outras drogas²³. Ainda assim, a anfotericina B foi o antifúngico mais utilizado pelos casos deste estudo, durante as últimas quatro décadas¹⁵, a despeito do surgimento de vários novos antifúngicos²⁴, o que converge com a atual proposta de tratamento da DFI no período neonatal²³.

A taxa de letalidade (38,5%) relacionada DFI nos relatos deste estudo foi bem maior que os achados nos estudos de Saiman et al. (2000)²⁵ e Rodriguez et al. (2006)²⁶, respectivamente 22% e 20%, mas esses também divergentes de outros estudos com taxas de 41% a 76%^{2,5-7}; porém, nesses últimos trabalhos as taxas foram relacionadas à fungemia e não atribuída à mesma.

A maior taxa de letalidade relacionadas aos casos com fungos não-candidas e as candidas não-albicans podem estar relacionadas aos mecanismos de patogenicidade desses fungos^{7,27}, mas também à demora na identificação dos mesmos²⁸, com consequente retardo de início do tratamento e aumento da letalidade²⁹.

Mesmo considerando a elevada taxa de mortalidade global observada entre prematuros⁴, não pode ser desconsiderada a hipótese que os recém-nascidos incluídos neste estudo com óbito mais precoce tivessem doenças associadas mais graves, próprias do período neonatal, e, em consequência, a sepse fúngica seria mais outro agravante de todo o processo mórbido. Todavia, a maior taxa de letalidade entre os neonatos do sexo masculino (44,4% vs. 30,9%), nos casos deste estudo, independente da ocorrência de co-morbidades ou de óbito precoce, é semelhante aos relatos da literatura a qualtem sido relacionada ao maior número de nascimentos de meninos prematuros e a aparente desvantagem biológica a qual ainda demandada elucidação científica^{1-4,30}.

Conclui-se, portanto que, os fungos leveduriformes do gênero *Candida*, principalmente a *C. albicans*, e os fungos do gênero *Aspergillus*, foram os agentes etiológicos mais frequentemente identificados nos casos publicados de fungemia neonatal; e a taxa de letalidade encontrada foi tão elevada quanto à registrada na literatura, sendo o desfecho óbito mais relacionado aos casos portadores de candidas não-albicans e naqueles por fungos não-candidas.

Agradecimentos:

À *Thalma Clívia de Melo Ferreira Moraes*, Médica Residente (R3) do Programa de Residência em Neonatologia da Maternidade de Referência Professor José Maria de Magalhães Netto, pela coleta manual dos dados e sugestões valiosas.

Aos Acadêmicos do Cursos de Medicina da FMB/UFBA: *Simone Rocha de Araújo*, *Duilho Pablo de Oliveira Leão*, *Ícaro Santos Oliveira* e *Sérgio Figueiredo Câmara* pela coleta eletrônica dos dados e conferência dos artigos selecionados.

Referências bibliográficas

1. Clark R, Powers R, With R, Blom B, Sanchez P, Benjamin DK. Nosocomial infection in the NICU: a medical complication or unavoidable problem? *J Perinatol.* 2004;24:382-8.
2. Benjamin Junior DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2006;117:84-92.
3. Blyth CC, Chen SCA, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics.* 2009;123:1360-68.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126:443-56.
5. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W. Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:188-92.
6. Wang M, Tran T, Tran V, Padilha L, Le J. Case-Control study of risk and outcomes associated with neonatal candidiasis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2011;4:39-43.
7. Rodriguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, et al. Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: result of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1666-82.
8. Pauw BD, Walch TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infection Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.

9. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilidies E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:48-66.
10. Roilides E, Walsh TJ. Invasive fungal infection in paediatric patient. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:1319-20.
11. Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, Saiman L. Epidemiology of candidemia at a Children' s hospital, 2002 to 2006. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:806-9.
12. Figueiredo GC, Tavares-Neto J. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou séries de casos. *Rev Bras Ortop.* 2001;36:407-11.
13. Hulley S, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica, uma abordagem epidemiológica.* 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008. 384p.
14. Amaral PM, Tavares-Neto J. Exposição ocupacional a material biológico por pessoal de saúde: construção e proposição de instrumentos avaliativos. *Rev Bras Saúde Ocup.* 2010;35:131-47.
15. Amaral-Lopes S. *Fungemia no período neonatal: análise secundária de dados [Dissertação].* [Salvador]: Programa de Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia/Universidade Federal da Bahia; 2011. 184p.
16. Figueiredo GC, Figueiredo ECQ, Medeiros AK, Costa FA, Maia Junior JR, Tavares-Neto J. Osteomielite fúngica: análise secundária de dados. *Rev Bras Ortop.* 2006; 41:200-10.
17. Figueiredo GC, Figueiredo ECQ, Tavares-Neto J. Aspectos clínicos e terapêuticos da osteomielite vertebral por fungos - Análise secundária de dados. *Rev Bras Reumatol.* 2001;47:34-41.
18. Kirk PM. *Species Fungorum* (version 9.0, Sep 2010). In: *Species 2000 & ITIS Catalogue of Life*, 26th July 2011 (Bisby F.A., Roskov Y.R., Orrell T.M., Nicolson D., Paglinawan L.E., Bailly N., Kirk P.M., Bourgoin T., Baillargeon G., Ouvrard D., eds). Digital resource at <http://www.catalogueoflife.org/col>. Species 2000: Reading, UK.
19. Gniadek A, Macura AB, Twarużek M, Grajewski J. Cytotoxicity of *Aspergillus* strains isolated from the neonatal intensive care unit environment. *Adv Med Sci.* 2010;55:242-9.

20. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll DR, Pujol C, Pfaller MA, Richardson M, et al. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2729-35.
21. Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Rizzollo S, Franco C, Stronati M, Mostert M, Farina D. Antifungal prophylaxis in neonates. *Early Hum Dev.* 2011;87:59-60.
22. Yildiran A, Belet N, Gunaydin M, Kuçuköduk S. Comparison of antifungal susceptibilities in candidemic newborns according to their body weights. *Balkan Med J.* 2010;27:234-7.
23. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Junior DK, Calandra TF, Edwards, JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
24. Brecht M, Clerihew L, McGuire. Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:65-9.
25. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin T, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis J. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:319–24.
26. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, Gene A, Xercavins M, Fontanals D, Rodriguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A. Candidemia in neonatal intensive care units Barcelona, Spain. *The Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:224-229.
27. Moran G, Coleman DC, Sullivan DJ. Comparative genomics and the evolution of pathogenicity in human pathogenic fungi. *Eukaryotic Cell.* 2011;10: 34-42.
28. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for *Candida* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64:402-7.
29. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:24-31.

30. Cho J, Holditch-Davis D, Miles MS. Effects of gender on the health and development of medically at risk infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010;39:536-49.

TABELA 1. Fungos identificados responsáveis pela fungemia neonatal em casos publicados na literatura (1966-2010).

Espécie	N	%
<i>Absidia corymbifera</i>	1	0,5
<i>Acremonium strictum</i>	1	0,5
<i>Aspergillus flavus</i>	1	0,5
<i>Aspergillus fumigatus</i>	7	3,2
<i>Aspergillus niger</i>	1	0,5
<i>Aspergillus sp.</i>	2	0,9
<i>Aureobasidium pullulans</i>	1	0,5
<i>Bipolaris sp.</i>	1	0,5
<i>Bipolaris spicifera</i>	1	0,5
<i>Candida albicans</i>	111	50
<i>Candida dubliniensis</i>	1	0,5
<i>Candida glabrata</i>	3	1,4
<i>Candida guilhermondii</i>	2	0,9
<i>Candida haemulonii</i>	4	1,8
<i>Candida krusei</i>	1	0,5
<i>Candida lipolytica</i>	1	0,5
<i>Candida lusitanae</i>	3	1,4
<i>Candida parapsilosis</i> [*]	18	8,1
<i>Candida pilliculosa</i>	1	0,5
<i>Candida pseudotropicalis</i>	1	0,5
<i>Candida sp.</i>	19	8,6
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,5
<i>Cryptococcus laurentii</i> [†]	3	1,4
<i>Curvularia lunata</i>	1	0,5
<i>Hansenula anomala</i>	2	0,9
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1	0,5
<i>Kodamaea ohmeri</i>	1	0,5
<i>Malassezia furfur</i>	6	2,7
<i>Paecilomyces lilacinus</i>	1	0,5
<i>Phialemonium obovatum</i>	1	0,5
<i>Pichia anomala</i> [‡]	3	1,4
<i>Pichia fabiani</i>	2	0,9
<i>Rhizopus arrhizus</i>	1	0,5
<i>Rhizopus indicus</i>	1	0,5
<i>Rhizopus sp.</i>	3	1,4
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> [§]	3	1,4
<i>Torulopsis glabrata</i>	7	3,2
<i>Trichosporon asahii</i>	3	1,4
<i>Trichosporon beigeli</i> [¶]	5	2,3
<i>Trichosporon sp.</i>	1	0,5
Total	227	100

(*) um caso com *Rhizopus sp.*; (†) um caso associado com *R. indicus* e outro com *C. albicans*; (‡) um caso misto com *C. parapsilosis*; (§) dois casos com *C. albicans*; (||) sinônimo de *C. glabrata*; e (¶) um caso com *C. albicans*.

Tabela 2. Distribuição dos grupos de fungos isolados, segundo sexo, região de origem, ano de publicação e desfecho.

VARIÁVEL		Grupos de Fungos – n (%)				Total
		<i>C. albicans</i>	<i>Candida</i> sp.	<i>Candida</i> não- <i>albicans</i>	Outros fungos não- candida	
SEXO	Feminino	37 (42,5)	8 (9,2)	18 (20,7)	24 (27,6)	87 (100)
	Masculino	62 (52,6)	9 (7,6)	18 (15,2)	29 (24,6)	118 (100)
	Estatística	$\chi^2=2,21$; g.l=3; p>0,53				
REGIÃO DE ORIGEM DO CASO	Não-desenvolvida	31 (38,3)	12 (14,8)	23 (28,4)	15 (18,5)	81 (100)
	Desenvolvida	76 (53,9)	7 (5)	18 (12,8)	40 (28,3)	141 (100)
	Estatística	$\chi^2=17,26$; g.l=3; p<0,001				
ANO DE PUBLICAÇÃO	1966-1979	4 (80)	1 (20)	0	0	5 (100)
	1980-1989	39 (69,6)	6 (10,7)	4 (7,1)	7 (12,5)	56 (100)
	1990-1999	31 (51,7)	6 (10)	11 (18,3)	12 (20)	60 (100)
	2000-2010	33 (32,7)	6 (5,9)	26 (25,7)	36 (35,6)	101 (100)
	Estatística	χ^2 distribuição linear=18,54; g.l=1; p<0,00001				
		Óbito	34 (41,5)	11 (13,4)	11 (13,4)	26 (31,7)
DESFECHO	Vivo	72 (53,3)	7 (5,2)	30 (22,2)	26 (19,3)	135 (100)
	Estatística	$\chi^2=11,03$; g.l=3; p<0,02				

VIII. RESULTADOS

VIII.1. DADOS BIBLIOMÉTRICOS

Duzentos e cinquenta e dois casos foram relatados em um total de 178 artigos publicados em 92 periódicos (**Quadro 1: ANEXO 1**). Além dos 178 (75,1%) artigos incluídos (**ANEXO 2**), outros 59 (24,9%) foram também pré-selecionados e posteriormente excluídos, a partir da prévia seleção de 237 artigos. Entre aqueles 59 artigos excluídos, 26 (44,1%) porque os casos estudados estavam fora do período neonatal; outros 16 (27%), com metodologia de estudo não-aplicada neste estudo; 10 (17%) artigos em decorrência da não recuperação nas bibliotecas de referência; e mais 7 (11,9%), com diagnóstico de fungemia não-documentado. Esses 59 artigos excluídos foram listados no **ANEXO 3**.

Os 178 artigos incluídos foram dos anos de 1966 a 2010, sendo a maioria (73,9%; n=185) com 1 a 2 casos de recém-nascidos com diagnóstico de sepsé fúngica. Na **Tabela 1**, é mostrada a distribuição dos 252 casos de fungemia em recém-nascidos nas quatro décadas estudadas; na **Tabela 1**, também foram registradas as médias de postos (teste de Kruskal-Wallis) do fator de impacto (FI)/JCR (**Quadro1: ANEXO 1**) dos periódicos onde os 252 casos foram publicados, sendo progressivamente menor o FI (JCR) com o passar do tempo, de modo estatisticamente significativo ($p < 0,00001$).

TABELA 1. Frequência e média de distribuição dos casos relatados de Fungemia Neonatal por década de ocorrência.

PERÍODO (ano)	n casos (%)	Médias de postos (teste de Kruskal-Wallis)
1966 — 1979	10 (4)	209,80
1980 — 1989	61 (24,2)	151,98
1990 — 1999	74 (29,4)	119,08
2000 — 2010	107 (42,4)	109,32
TOTAL	252 (100)	-

Na **Tabela 2**, consta a distribuição daqueles 178 artigos segundo a base de dados (BIREME + LILACS, PubMed, Scopus e busca ativa da autora), bem como o período de publicação, sendo mais frequente (56,8%) o encontro concomitante de artigos nas três bases de dados e também daqueles publicados na última década (2000 — 2010), com 46,1% dos 178 artigos. A estratégia da busca ativa resultou na recuperação de 26,4% (47/178) dos artigos.

TABELA 2. Distribuição dos artigos segundo a base de dados pesquisada.

PERÍODO (ano)	PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS – n (%)						TOTAL ^(A)
	A: BIREME*	B: PubMed	C: Scopus	A* + B	A* + B + C	Busca ativa	
1966 — 1979	0	0	0	1	6	0	7 (3,9)
1980 — 1989	0	1	0	4	24	13	42 (23,6)
1990 — 1999	0	1	0	6	29	11	47 (26,4)
2000 — 2010	2	0	5	10	42	23	82 (46,1)
TOTAL	2 (1,1)	2 (1,1)	5 (2,8)	21 (11,8)	101 (56,8)	47 (26,4)	178 (100)

(*) incluída a base de dados LILACS. (A) Não houve seleção de publicação nas outras bases de dados.

Na **Tabela 3**, foi registrada a origem dos casos, por região do mundo, relacionada ao ano da publicação. A maioria dos casos, correspondente a 59,5% (150/252), procedeu dos Estados Unidos da América do Norte, Canadá e de países da Europa. Os 8 (3,2%) casos procedentes do Brasil foram todos publicados a partir do ano 2000.

Nas publicações incluídas neste estudo, o número de casos de fungemia em recém-nascido por artigo variou de 1 a 8 casos (**Tabela 4**), sendo a moda de 1 e a mediana de 2 e quase dois terços ou 73,4% (185/252) dos artigos tinham 1 (n=120) a 2 (n=65) casos. Também a **Tabela 4** mostra a distribuição do número de casos por publicação, considerando se procedente de região mais desenvolvida (América do Norte, Europa, Japão e Austrália) ou em desenvolvimento (Ásia, Brasil, Países das Américas e África); e pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney não houve diferença estatisticamente diferente ($p > 0,21$) do número de casos por publicação entre essas duas procedências, respectivamente, com as seguintes médias de postos:

122,56 e 133,85; e as proporções observadas também não diferiram pelo teste do qui-quadrado de Mantel-Haenszel ($\chi^2=2,31 - p>0,13$).

TABELA 3. Distribuição dos casos por origem geográfica e ano de publicação.

REGIÃO DE ORIGEM DO CASO	PERÍODO (década) DA PUBLICAÇÃO				TOTAL
	n (%)				
	1966 ┌──┐ 1979	1980 ┌──┐ 1989	1990 ┌──┐ 1999	2000 ┌──┐ 2010	
América do Norte (exceto México)	8 (80,0)	27 (44,3)	22 (29,7)	25 (23,3)	82 (32,3)
Europa	1(10,0)	19 (31,1)	26 (35,1)	22 (20,6)	68 (27,0)
Ásia (exceto Japão) + Turquia	0	7 (11,5)	21 (28,4)	35 (32,7)	63 (25,0)
Países da América do Sul (exceto Brasil)	1(10,0)	2 (3,3)	0	13 (12,1)	16 (6,3)
Japão + Oceania (Austrália + N. Zelândia)	0	5 (8,2)	5 (6,8)	4 (3,7)	14 (5,6)
Brasil	0	0	0	8 (7,5)	8 (3,2)
África	0	1 (1,6)	0	0	1 (0,4)
TOTAL	10 (100)	61 (100)	74 (100)	107 (100)	252 (100)

TABELA 4. Distribuição de caso por artigo segundo divisão geoeconômica de ocorrência do caso.

Número de casos por artigo	Desenvolvimento da região de origem do caso – n (%)		TOTAL
	Não	Sim	
1	40 (45,5)	78 (48,8)	120 (47,6)
2	15 (17)	52 (30,5)	65 (25,8)
3	13 (14,8)	5 (3)	18 (7,1)
4	9 (10,2)	18 (11)	27 (10,7)
5	10 (11,4)	6 (3,7)	16 (6,4)
7	0	5 (3)	5 (2)
8	1 (1,1)	0	1 (0,4)
TOTAL	88 (100)	164 (100)	252 (100)

Considerando a hipótese das publicações com até 2 casos sejam mais consistentes, porque em tese são mais detalhadas, ao comparar a origem dos casos 1 + 2 casos *versus* 3 ou mais casos, naqueles de países em desenvolvimento houve

significativamente mais publicações ($\chi^2=21,36 - p<0,000004$) com 3 ou mais casos (48,9% vs. 20,7%).

O fator de impacto, FI (JCR), dos periódicos variou de 0,001 a 47,050 (**Quadro 1: ANEXO 1**). Além dos resultados observados na **Tabela 1**, no **Gráfico 1**, o FI/JCR do periódico, onde foi publicado cada caso, foi associado ao ano de publicação do artigo e mostra o predomínio daqueles com $FI<1$ após o ano de 1980. Na **Tabela 5**, o FI/JCR foi estudado em escala intervalar, associada ao desenvolvimento da região de origem do caso; e mostra que houve excesso de casos publicados em periódicos com $FI<1$ procedentes de regiões não-desenvolvidas, sendo este achado responsável por aproximadamente 50% do qui-quadrado total ($\chi^2=37,46$; $p<0,00001$ (g.l.=2)).

GRÁFICO 1. Distribuição temporal dos relatos de caso de fungemia neonatal associada ao FI/JCR do periódico onde foi publicado.

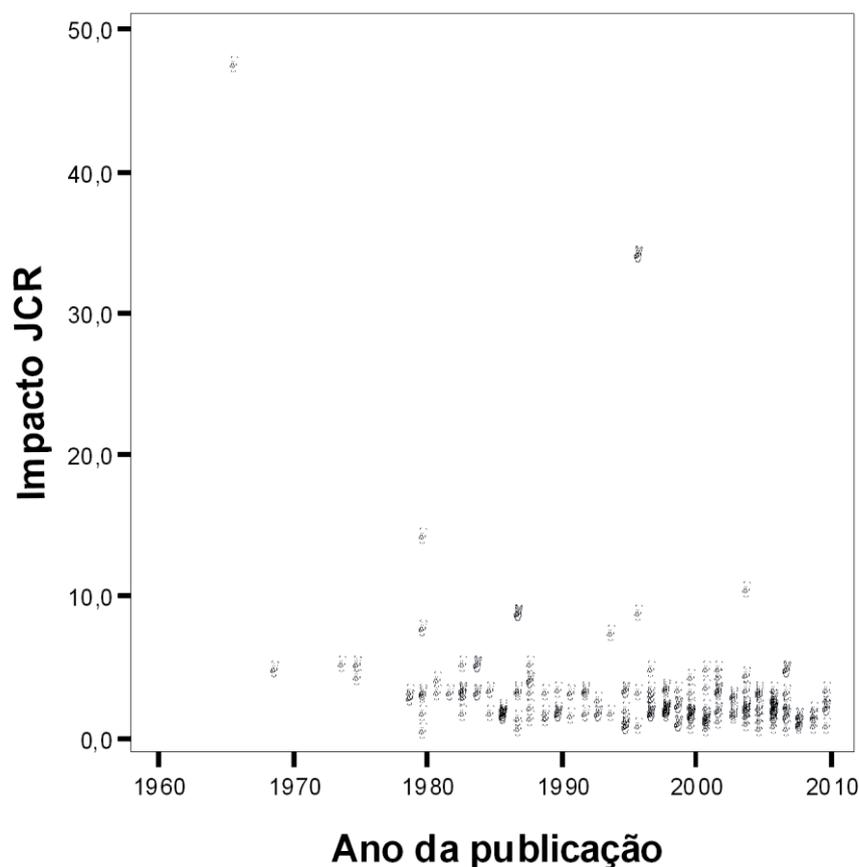


TABELA 5. Comparação entre o FI e divisão geoeconômica de origem do caso.

Países por divisão geoeconômica	FI (JCR) – n(%)			TOTAL
	<1	1 — 3	>3	
Não-desenvolvidos	36 (40,9)	44 (50)	8 (9)	88 (100)
Desenvolvidos	15 (9,1)	112 (68,3)	37 (22,6)	164 (100)
TOTAL	51 (20,2)	156 (61,9)	45 (17,9)	252 (100)

$\chi^2=37,46$; $p<0,00001$ (g.l.=2)

Ao comparar o FI (JCR) das publicações com 1 + 2 *versus* ≥ 3 casos, as médias de postos pelo teste de Mann-Whitney foram respectivamente 123,99 e 133,43, sendo a diferença estatisticamente não significativa ($p>0,36$). Na **Tabela 6**, semelhante comparação foi realizada, usando as três categorias do FI (JCR), e desse modo também não houve diferença significativa ($p>0,10$).

TABELA 6. Correlação entre o FI e número de casos por artigo.

Fator de Impacto	Número de casos – n (%)			Total
	1 — 2	≥ 3		
<1	36 (19,5)	15 (22,4)	51 (20,2)	
1 — 3	121 (65,4)	35 (52,2)	156 (61,9)	
>3	28 (15,1)	17 (25,4)	45 (17,9)	
Total	185 (100)	67 (100)	252 (100)	

$\chi^2=4,47$; $p>0,10$ (g.l.=2)

VIII.2. ASPECTOS ÉTICOS DOS ARTIGOS

Na quase totalidade dos casos não houve registro sobre a prévia autorização dos pais ou de responsável legal para publicação do caso do recém-nascido (98%: 247/252). Também, em quase 100% dos artigos (99,6%: 251/252) não houve consulta à Comissão de Ética em Pesquisa ou órgão equivalente, bem como em 98,8% (249/252) faltou registro de autorização pela direção clínica responsável pela instituição de saúde, onde estava internado o recém-nascido com fungemia.

No conjunto, só no artigo de Pereira et al. (2009), publicado no *Jornal de Pediatria* (Rio de Janeiro), houve o registro daqueles três aspectos (prévio consentimento dos pais ou de responsável legal para publicação pelo recém-nascido;

consulta à Comissão de Ética em Pesquisa; e autorização pela direção clínica responsável pela instituição de saúde).

Outros 4 artigos (Tuck, 1980; Carmo et al., 2007; Korhonen et al., 2007; Lopes et al., 2010), referiram até 1 daqueles três indicadores sobre os cuidados ético-legais dos autores; nenhum desses do Brasil ou de publicação brasileira.

Ou seja, em 246 (97,6%) casos publicados os autores não referiram nenhum daqueles três cuidados ético-legais. Considerando a referência a algum desses cuidados ético-legais (escore=1) ou se não registrado (escore=0), só um (0,4%) caso obteve 3 pontos, outros 6 (2,4%) com 1 ponto; e a quase totalidade (97,2%; n=245) não pontuou ($\Sigma=0$), sendo, portanto, muito baixa a qualidade dos artigos sobre os três cuidados ético-legais estudados.

Em outras partes dos artigos, em 8 casos houve o registro de não haver conflito de interesse, mas um número superior (n=12) constava o registro de existir algum conflito de interesse. Nos artigos com a negativa ou afirmação de conflito de interesse, não houve registro(s) sobre qual(is) ocorrência (s) motivou (ram) esse tipo de declaração. Questões semelhantes ou correlatas (e.g., pedido de autorização para fotos; pedido de consentimento para o trabalho; autorização de pesquisa de anticorpos anti-HIV; pedido de autorização para necropsia, entre outros), foram registradas nos relatos de 26 casos. No entanto, em 79,4% (200/252) dos relatos dos casos, ou na discussão do artigo, não constou algum registro desse tipo.

VIII.3. INFORMAÇÕES MATERNAS, DA GESTAÇÃO E DO PARTO

Só em 23% (58/252) dos relatos de casos houve o registro da idade materna, nesses a idade variou de 14 a 44 anos ($27,8 \pm 6,3$ anos; e mediana de 28 anos).

O relato de pré-natal foi registrado só em 8,7% (22/252) dos casos e, entre esses, 19 com seis ou mais consultas. Não obstante, em 77 casos (30,6%) houve relato de duas ou mais intercorrências mórbidas durante a gestação, mas só em 21 desses há registro que as mães tiveram acompanhamento pré-natal (completo ou incompleto).

Na **Tabela 7**, estão descritos os achados nas variáveis desse grupo, incluídos os elevados percentuais de dados não-registrados nos relatos de casos. Com as variáveis listadas na **Tabela 7**, mais a idade materna, foram construídas as variáveis (i) qualidade da publicação sobre as variáveis maternas; e (ii) informações sobre as

variáveis maternas – ambas calculadas pelo somatório dos escores descritos no **Quadro 2**.

Como mostra a **Tabela 8**, um terço dos casos (34,1%; n=86) não tinha informação sobre nenhuma ($\Sigma=0$) das 8 variáveis pesquisadas (**Quadro 2**), e só 1,2% (n=3) dos casos tinham informações daquelas 8 variáveis (**Quadro 2**). Para esta variável, a moda foi zero e a mediana igual a 2. Quando comparada pelo teste de Mann-Whitney a pontuação da qualidade dos artigos sobre as informações maternas *versus* a procedência do caso, se de países de região não-desenvolvida vs. desenvolvida, a média de postos dos primeiros foi de 110,63 e entre os desenvolvidos de 135,02 ($p<0,01$). Os dados da **Tabela 8**, distribuídos <5 vs. ≥ 5 pontos e comparados com a região de origem do caso, mostrou as seguintes frequências de casos com ≥ 5 pontos: 19,5% (32/164) naqueles procedentes de países desenvolvidos; e de 10,2% (9/88) se não-desenvolvido – esta diferença ficou no limite da significância estatística ($\chi^2=3,61$; $p>0,05$).

TABELA 7. Variáveis maternas: condições de gestação e do parto.

VARIÁVEL	Distribuição	N	%
• Paridade	Primípara	20	7,9
	Múltipara	28	11,1
	Sem registro	204	81
• Antecedentes maternos mórvidos	Saudável	11	4,4
	Algum estado mórvido	8	3,1
	Sem registro	233	92,5
• Acompanhamento pré-natal	Sim	22 ^a	8,7
	Sem registro	230	91,3
• Intercorrências maternas durante a gestação	Não houve	9	3,6
	Sim (1 ou mais)	77	30,5
	Sem registro	166	65,9
• Via de parto	Vaginal	76	30,2
	Vaginal com fórceps	1	0,4
	Cesáreo	65	25,8
	Sem registro	110	43,6
• Local de ocorrência do parto	Sem assistência	4	1,6
	Com assistência	115	45,6
	Sem registro	133	52,8
• Intercorrências maternas durante o parto	Não houve	8	3,2
	Sim (1 ou mais)	28	11,1
	Sem registro	216	85,7

(a) 19 com 6 ou mais consultas.

QUADRO 2. Atributos quantitativos de informações maternas para avaliação da qualidade do artigo e do caso clínico, descritos na Tabela 7.

Variáveis utilizadas	Escore sobre informações maternas	
	Qualidade da publicação	Avaliação das informações maternas
Idade materna	0 = idade não-registrada; +1 = idade registrada	-1 = idade não-registrada; 0 = idade registrada e <18 anos; +1 = idade registrada e ≥18 anos.
Paridade	0 = sem registro +1 = Primípara ou Multípara	-1 = sem registro; 0 = Primípara; +1 = Multípara.
Antecedentes mórvidos maternos	0 = Sem registro; +1 = Com registro (algum estado mórvido ou registro de saudável)	-1 = Algum estado mórvido; 0 = Sem registro; +1 = Saudável.
Acompanhamento pré-natal	0 = Sem registro; +1 = Com registro (qualquer número de consultas)	-1 = Sem registro; 0 = Sim, mas inadequado (menos de 6 consultas); 1 = Sim, adequado (seis ou mais consultas).
Intercorrências maternas durante a gestação	0 = Sem registro; +1 = Com registro	-1 = Sim; 0 = Sem registro; +1 = Não houve
Via de parto	0 = Sem registro; +1 = Com registro	-1 = Cesáreo; 0 = Sem registro; +1 = Vaginal (com ou sem fórceps)
Local de ocorrência do parto	0 = Sem registro; + 1 = Com registro	-1 = Sem assistência; 0 = Sem registro; +1 = Com assistência
Intercorrências maternas durante o parto	0 = Sem registro; +1 = Com registro (Sim ou quando descrito que não houve)	-1 = Sim (1 ou mais); 0 = Sem registro; +1 = Não houve
LIMITES POSSÍVEIS	0 — 8	-8 — +8

Também os dados sobre a pontuação relativos à qualidade do artigo relacionada às informações maternas (**Tabela 7; Quadro 2**), foi comparada com o número de casos por artigo ([1 a 2 casos] vs. 3 ou mais casos) pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney, sendo a média de postos naqueles artigos com até 2 casos de 138,91 e de 92,23 entre os artigos com 3 ou mais casos; esta diferença foi estatisticamente muito significativa ($p < 0,0001$). Na **Tabela 9**, estes mesmos resultados são mostrados de outra forma, e com resultado semelhante ($\chi^2 = 9,32$; $p < 0,002$) ao observado no anterior teste não-paramétrico.

TABELA 8. Frequência da pontuação da qualidade do artigo avaliada pelas informações maternas.

Pontuação	Frequência	Percentual
0	86	34,1
1	33	13,1
2	39	15,5
3	32	12,7
4	21	8,3
5	20	7,9
6	11	4,4
7	7	2,8
8	3	1,2
TOTAL	252	100

TABELA 9. Qualidade do artigo avaliada pelas condições maternas segundo número de casos por artigo.

Pontuação do artigo, quanto as variáveis maternas	N casos/artigo – n (%)		
	1	2 casos	≥ 3 casos
<5	147 (79,5)	64 (95,5)	211 (83,7)
≥ 5	38 (20,5)	3 (4,5)	41 (16,3)
TOTAL	185 (100)	67 (100)	252 (100)

Pelo teste não-paramétrico de Kruskal Wallis, a pontuação sobre a qualidade do artigo relacionada às informações maternas foi comparada nas três categorias estudadas do fator de impacto do periódico, FI (JCR), com as seguintes médias de postos: $FI < 1$ de 116,20 (n=51); FI de 1 – 3 (n=156) com 130,15; e $FI > 3$ (n=45) de 125,53 – sendo a diferença observada estatisticamente não-significante ($p > 0,47$).

Como mostra a **Tabela 10**, a pontuação sobre a qualidade do artigo relacionada às informações maternas foi comparada nas respectivas décadas da publicação do artigo, pelo teste não-paramétrico de Kruskal Wallis, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,005$), sendo aqueles publicados de 1966 a 1979 correspondente ao período com média de postos mais elevada (=178,95). No entanto, ao comparar os grupos com pontuação < 5 vs. ≥ 5 pontos a diferença não foi significativa ($p > 0,42$); todavia, ao comparar o período de 1966 – 1979 (n=10) vs.

1980 ── 2010 (n=242), as publicações mais antigas (1966 ── 1979) tiveram significante maior pontuação ≥ 5 (60% vs. 15,9%) (teste exato de Fisher, $p < 0,002$).

TABELA 10. Qualidade do artigo avaliado pelas condições maternas segundo década de ocorrência do caso.

PERÍODO (ano)	Pontuação sobre a qualidade do artigo relacionada às informações maternas			TOTAL
	Média de postos (teste de Kruskal Wallis)	Escala intervalar- n (%)		
		<5	≥ 5	
1966 ── 1979	178,95	4 (40)	6 (60)	10 (100)
1980 ── 1989	104,92	56 (91,8)	5 (8,2)	61 (100)
1990 ── 1999	137,03	61 (82,4)	13 (17,6)	74 (100)
2000 ── 2010	126,62	90 (84,1)	17 (15,9)	107 (100)
TOTAL	-	211 (83,7)	41 (16,3)	252 (100)
Estatística	$p < 0,005$	$\chi^2 = 0,637^A$; $p > 0,42$ (g.l.=1)		

^(A) Como 1 célula tinha $n_c < 5$, foi utilizado o qui-quadrado pelo método da associação linear.

Considerando a variável sobre as condições maternas, a pontuação (escores), listada no **Quadro 2**, na **Tabela 11** consta a distribuição encontrada, sendo esperados valores entre -8 a +8. A maioria dos casos (79,6%; n=201) tinha uma ou mais condições maternas relacionadas negativamente ao caso (de -6 a -1); outros 15 (5,8%) casos não pontuaram ($\Sigma=0$); e só 14,3% (n=36) tinham uma ou mais condições favoráveis ou positivas (≥ 1). Os casos procedentes das regiões mais desenvolvidas do mundo (Estados Unidos da América do Norte, Canadá, países da Europa, Japão, Austrália e Nova Zelândia), pelo teste de Mann-Whitney apresentaram média de postos de 135,04 (n=164); enquanto aqueles das demais regiões ou países em desenvolvimento foi de 110,58 (n=88) - esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,007$). Todos os 8 casos publicados em periódicos brasileiros, obtiveram pontuação negativa (1 caso com -5 pontos; e 7 casos com -3 pontos).

TABELA 11. Frequência dos escores de avaliação para as informações maternas.

Pontuação	Frequência	Percentual
-6	1	0,4
-5	11	4,4
-4	18	7,1
-3	115	45,5
-2	41	16,3
-1	15	6
0	15	6
1	18	7,1
2	9	3,6
3	5	2
4	3	1,2
5	1	0,4
Total	252	100

Na **Tabela 12**, em cada década do período de 1966 a 2010 a pontuação sobre a qualidade das informações maternas dos 252 casos foi estimada pela média de postos, estabelecida pelo teste de Kruskal-Wallis, sendo a mais elevada (=186,75) nos 10 casos de 1966 a 1979 ($p < 0,03$). Quando a pontuação dessa variável foi dicotomizada ($-6 \leq 0$; e ≥ 1) aquela associação não alcançou significância estatística ($p > 0,12$), mas os casos de 1966 a 1979 foram os mais pontuados, ≥ 1 (50%) e quando essa frequência foi comparada ao conjunto do período estudado (12,8%), a diferença foi significativa (teste exato de Fisher: $p < 0,007$).

Por sua vez, as pontuações sobre a condição materna (com variação de -6 a +5) alcançou as seguintes médias de postos (teste de Kruskal-Wallis), conforme a categoria do FI (JCR) do periódico onde o caso foi publicado: FI < 1 de 104,20; FI 1 \leq 3 de 130,89; e FI > 3 de 136,54 ($p < 0,04$).

Nos artigos com 1 ou 2 casos, as informações maternas foram significativamente de maior pontuação ($p < 0,008$), com média de postos de 133,60 (teste de Mann-Whitney), enquanto naqueles com ≥ 3 casos foi de 106,89. Quando a variável sobre as condições maternas foi dicotomizada nas classes intervalares $-6 \leq 0$ e ≥ 1 , aqueles com até 2 casos ($n = 185$) a frequência da pontuação ≥ 1 foi de 17,3% (32/185), sendo na outra classe de 6% (4/67) - essa diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 5,15$; $p < 0,03$).

TABELA 12. Qualidade das informações maternas segundo década de ocorrência do caso.

PERÍODO (ano)	Pontuação sobre as informações das condições maternas			TOTAL
	Média de postos (teste de Kruskal Wallis)	n casos (%)		
		-6 — 0	≥1	
1966 — 1979	186,75	5 (50)	5 (50)	10 (100)
1980 — 1989	121,19	56 (91,8)	5 (8,2)	61 (100)
1990 — 1999	133,02	59 (79,7)	15 (20,3)	74 (100)
2000 — 2010	119,39	96 (89,7)	11 (10,3)	107 (100)
TOTAL	-	216 (85,7)	36 (14,3)	252 (100)
Estatística	p<0,03	$\chi^2=2,36^A$; p>0,12 (g.l.=1)		

^(A) Como 1 célula tinha $n_e < 5$, foi utilizado o qui-quadrado pelo método da associação linear.

Os 2 grupos de recém-nascidos conforme o tipo de saída ou de desfecho¹, óbito *versus* vivo, não apresentaram diferentes médias de postos (respectivamente, 128,43 vs. 121,23), com significado estatístico ($p > 0,41$), relacionadas à pontuação (-6 a +5, **Tabela 7**) sobre a qualidade das informações maternas.

(1)

Nos 252 casos pesquisados, a distribuição do desfecho ou tipo de saída do recém-nascido foi: 135 casos (54,7%) considerados curados; 80 (32,4%), óbitos relacionados à fungemia; 17 (6,9%) ainda em acompanhamento quando da publicação do caso; 15 (6,1%), óbitos descritos como não-relacionados à fungemia; e 5 (2%) sem registro sobre o desfecho do caso. Após a exclusão dos 5 casos sem registro, considerando aqueles (n=17) em seguimento como vivos, juntamente com os curados (n=135), e os casos de óbito no mesmo grupo (n=80 + 15=95), com ou sem relação com a fungemia. Portanto, 95 casos foram a óbito e 152 considerados saídos-vivos, no total de 247 casos com registro do tipo de saída.

VIII.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS RECÉM-NASCIDOS

Do total de recém-nascidos estudados (n=252), em 18 (7,1%) não foi registrado sexo fenotípico ou se havia genitália ambígua. Daqueles com informação sobre o sexo (n=234), a maioria (58,1%; n=136) era do sexo masculino, sendo as meninas correspondentes a 41,9% (n=98) da casuística publicada.

Sobre a idade gestacional ao nascer dos recém-nascidos, de 15 (6%) não houve registro. Entre aqueles 237 recém-nascidos com registro na publicação, o número de semanas variou de 23 a 38 (**Tabela 13**), com mediana de 28, moda de 25 e média de 29,2 ($\pm 4,7$) semanas.

TABELA 13. Frequência da idade gestacional ao nascer, em semanas.

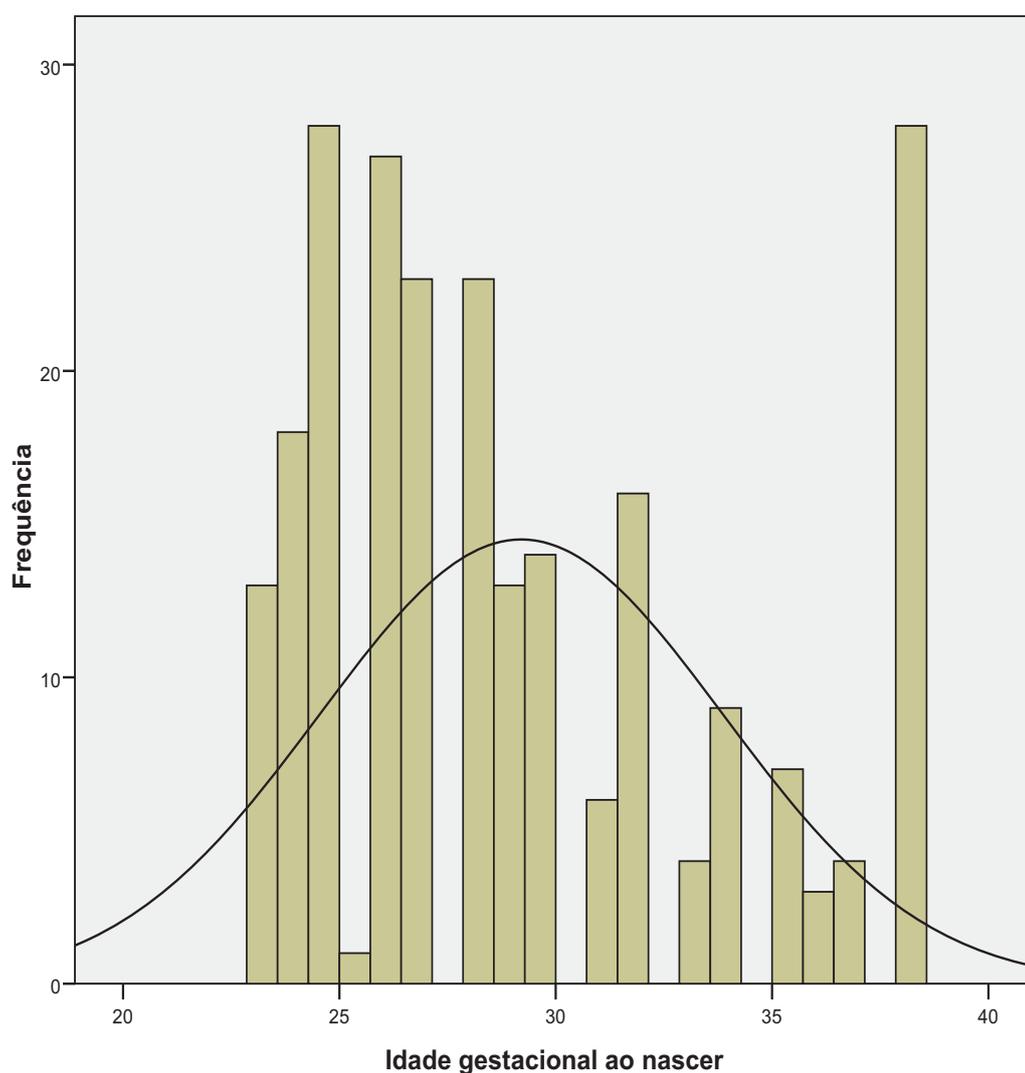
Número de semanas gestacional	Frequência	Percentual (%)
23	13	5,5
24	18	7,6
25	29	12,2
26	27	11,4
27	23	9,7
28	23	9,7
29	13	5,5
30	14	5,9
31	6	2,5
32	16	6,8
33	4	1,7
34	9	3,8
35	7	3
36	3	1,3
37	4	1,7
≥ 38	28	11,8
Total	237	94
Não-informado	15	6

Portanto, nos 237 casos com informação, a maioria (70,1%; n=166) era de prematuros extremos ou muito prematuros (<32 semanas de idade gestacional); 12,2% (n=29) de prematuros moderados (de 32 — 34 semanas); 14 (5,9%) de RN

pré-termos tardios (de 34 \leq 37 semanas); e 28 (11,8%) eram nascidos a termo (RNT).

No **Gráfico 2**, é mostrada a distribuição dos resultados apresentados na **Tabela 13**, e qual seria a curva de distribuição normal da idade gestacional ao nascer dos 237 casos estudados.

GRÁFICO 2. Distribuição dos recém-nascidos, segundo idade gestacional ao nascer.



Nos 252 casos, o peso ao nascer não foi informado para 28 (11,1%) casos. Naqueles 224 com informação do peso ao nascer a variação foi de 430 a 4.870g,

sendo a mediana de 999g, moda de 680g e média de 1.341,2 (\pm 891,1)g. Na **Tabela 14** e **Gráfico 3**, são apresentados os resultados sobre o peso ao nascer, relatados para os 224 recém-nascidos os quais foram distribuídos nas seguintes categorias de classes intervalares: extremo baixo peso (EBP) (<1.000g), 113 casos (44,8%); muito baixo peso ao nascer (MBP) (1.000 — 1.500g), 53 casos (21,0%); baixo peso (BP) (1.501 — 2.499g), 29 casos (12,8%); e aceitável ou normal (\geq 2.500g), 29 casos (12%).

Na **Tabela 15**, foi associada idade gestacional, distribuída em classes intervalares, ao peso ao nascer, também distribuído em classes intervalares. Nesta análise, foram incluídos 216 (85,7%) casos, porque de 36 (14,3%) casos não houve registro de uma ou de ambas as informações. Houve o predomínio de casos nas situações extremas, RNPTe com <1.000g de peso e de casos com \geq 2.500g com \geq 35 semanas, sendo esses últimos responsáveis por aproximadamente 66% do qui-quadrado total ($\chi^2=141,99$; $p<0,0000001$).

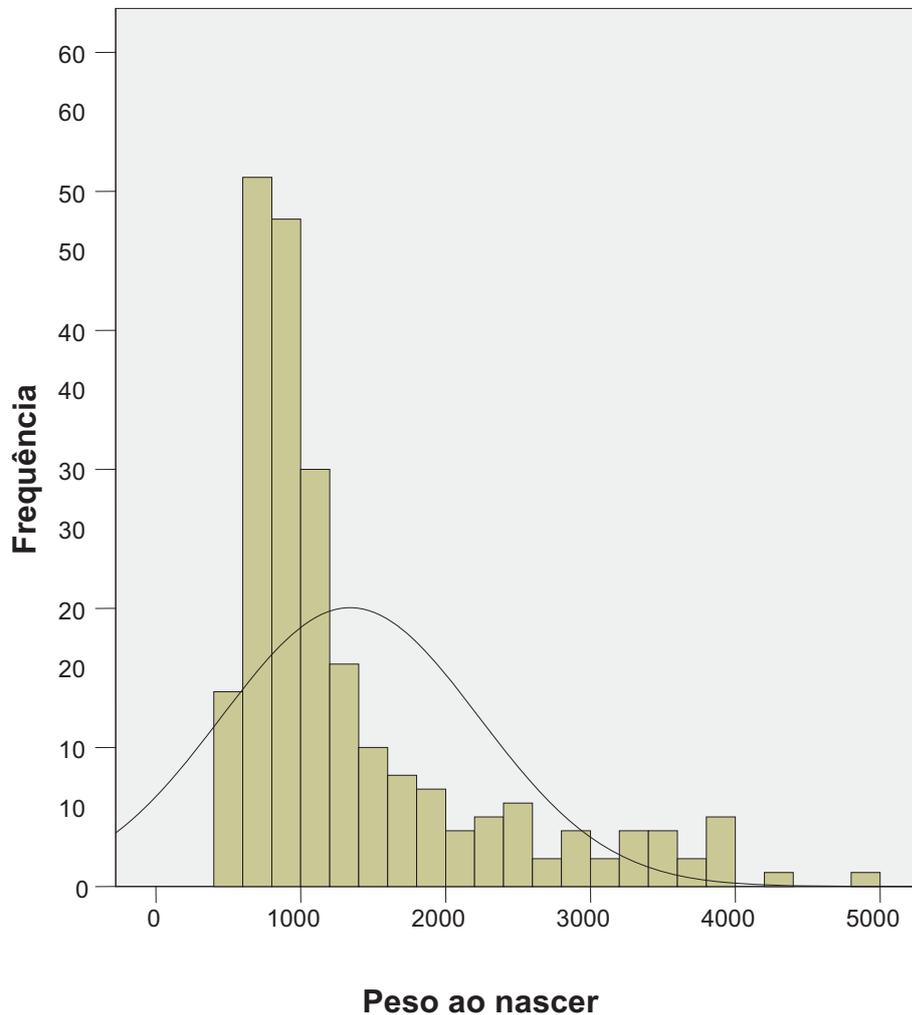
O indicador Apgar no 5º minuto não foi registrado nas publicações da maioria dos casos (n=164; 65,1%); naqueles com essa informação (n=88), houve a seguinte distribuição: 32 casos (36,4%) com Apgar <7 no 5º minuto; e 56 (63,6%) no mesmo tempo com Apgar \geq 7.

Nos relatos publicados dos 252 casos, foi descrito que 32 (13,5%) dos casos não eram prematuros (4 RNs de 37 semanas; e 28 com 38 semanas ou mais), e naqueles considerados pelos autores como prematuros (n=220; 87,3%), não houve o registro da causa da prematuridade em 141 relatos (64,1%). Na **Tabela 16**, foram descritas as causas relatadas de prematuridade dos 79 (35,9%) casos com registro dessa informação, sendo as causas mais frequentes a rotura prematura de membranas (22,8%) e infecções maternas (22,8%).

TABELA 14. Frequência de distribuição do peso ao nascer dos 224 recém-nascidos incluídos neste estudo.

Peso	N	%	Peso	N	%	Peso	N	%	Peso	N	%	Peso	N	%
430	1	0,4	737	1	0,4	960	3	1,2	1.395	1	0,4	2.570	1	0,4
440	1	0,4	750	4	1,6	975	1	0,4	1.430	1	0,4	2.600	1	0,4
490	1	0,4	770	2	0,8	982	1	0,4	1.440	1	0,4	2.736	1	0,4
520	1	0,4	775	1	0,4	986	1	0,4	1.460	1	0,4	2.800	1	0,4
525	1	0,4	780	3	1,2	997	1	0,4	1.485	1	0,4	2.880	1	0,4
530	3	1,2	790	1	0,4	999	3	1,2	1.500	3	1,2	2.900	1	0,4
540	2	0,8	795	1	0,4	1.000	3	1,2	1.520	1	0,4	2.930	1	0,4
545	1	0,4	800	4	1,6	1.020	1	0,4	1.530	2	0,8	3.000	1	0,4
552	1	0,4	803	1	0,4	1.030	2	0,8	1.600	3	1,2	3.050	1	0,4
560	1	0,4	804	1	0,4	1.035	1	0,4	1.620	1	0,4	3.270	1	0,4
567	1	0,4	805	1	0,4	1.040	2	0,8	1.680	1	0,4	3.317	1	0,4
600	3	1,2	815	2	0,8	1.050	3	1,2	1.694	1	0,4	3.345	1	0,4
605	1	0,4	820	3	1,2	1.070	2	0,8	1.730	1	0,4	3.390	1	0,4
614	1	0,4	825	1	0,4	1.080	2	0,8	1.740	1	0,4	3.400	1	0,4
615	1	0,4	840	1	0,4	1.090	1	0,4	1.800	2	0,8	3.405	1	0,4
628	1	0,4	850	3	1,2	1.100	5	1,9	1.830	1	0,4	3.470	1	0,4
635	1	0,4	855	1	0,4	1.104	1	0,4	1.900	3	1,2	3.500	1	0,4
640	3	1,2	860	1	0,4	1.118	1	0,4	1.928	1	0,4	3.640	1	0,4
650	2	0,8	870	2	0,8	1.130	1	0,4	2.000	1	0,4	3.650	1	0,4
660	2	0,8	875	1	0,4	1.134	1	0,4	2.012	1	0,4	3.800	2	0,8
675	1	0,4	880	2	0,8	1.170	2	0,8	2.070	1	0,4	3.820	1	0,4
680	5	1,9	885	1	0,4	1.180	1	0,4	2.150	1	0,4	3.950	2	0,8
685	1	0,4	890	2	0,8	1.185	1	0,4	2.225	1	0,4	4.365	1	0,4
700	5	1,9	895	1	0,4	1.200	4	1,6	2.280	1	0,4	4.870	1	0,4
709	2	0,8	900	1	0,4	1.240	1	0,4	2.295	1	0,4	Total=224*		
710	2	0,8	910	1	0,4	1.300	5	1,9	2.300	1	0,4			
715	2	0,8	915	1	0,4	1.315	1	0,4	2.395	1	0,4			
720	2	0,8	919	1	0,4	1.330	1	0,4	2.430	1	0,4			
730	1	0,4	930	1	0,4	1.355	1	0,4	2.450	1	0,4			
733	1	0,4	940	1	0,4	1.380	1	0,4	2.510	1	0,4			
735	1	0,4	950	2	0,8	1.390	1	0,4	2.540	2	0,8			

(*) De mais 28 casos não houve o registro do peso ao nascer.

GRÁFICO 3. Distribuição dos recém-nascidos segundo peso ao nascer.**TABELA 15.** Associação entre idade gestacional e peso ao nascer.

PESO AO NASCER (g)	IDADE GESTACIONAL, em semanas – n (%)			TOTAL
	<32 (RNPTE)	32 – 34 (RNPTM)	≥34 (RNPT e RNT)	
<1.000 (extremo baixo peso)	105 (96,4)	2 (1,8)	2 (1,8)	109 (100)
1.000 – 1.500 (muito baixo peso)	49 (94,3)	1 (1,9)	2 (3,8)	52 (100)
>1.500 – 2.499 (baixo peso)	4 (14,8)	16 (59,3)	7 (25,9)	27 (100)
≥2.500	0	2 (7,1)	26 (92,9)	28 (100)
TOTAL	158 (73,2)	21(9,7)	37 (17,1)	216(100)

$\chi^2=141,99$; $p<0,0000001$ (4 células com $n_e<5$: utilizado qui-quadrado pelo método da associação linear).

TABELA 16. Causas de prematuridade dos casos relatados.

Causa descrita da prematuridade	n	%
Rotura prematura de membranas	18	22,8
Infecção Materna: coriamnionite, infecção do trato urinário e outras	18	22,8
Trabalho de parto prematuro sem causa aparente	17	21,5
Descolamento prematuro de placenta/placenta prévia	8	10,1
Doença hipertensiva específica da gravidez	8	10,1
Sofrimento fetal agudo	5	6,3
Restrição do crescimento intrauterino/Insuficiência placentária	2	2,5
Hidropsia fetal	1	1,3
Lupus eritematoso (materno)	1	1,3
Incompetência istimo cervical	1	1,3
TOTAL	79	100

O parto gemelar foi descrito em 25 (10,2%) casos dos 224 com essa informação; em 5,6% (14/252) casos não houve registro dessa informação. Dos 25 casos nascidos de partos gêmeares, a ordem de nascimento foi descrita em 15 (60%) e não-informada em 10 (40%).

Na **Tabela 17**, estão descritas quais as co-morbidades observadas ao nascimento ou nos primeiros dias de observação clínica em 190 (75,3%) dos casos; houve o registro de 10 RNs (4%) previamente hígidos (9 nascidos com idade gestacional ≥ 32 semanas; e 1 sem registro da idade gestacional ao nascer); e em 52 (20,6%) casos não houve relato da existência ou não de co-morbidades. Em 51,6% desses relatos a Síndrome de desconforto respiratório (SDR) estava presente, isolada ou associada com outras patologias próprias ou relacionadas ao período neonatal, como: persistência do canal arterial (PCA) em 18,4%; e enterocolite (ENC) em 10% desses relatos.

Antes do início do quadro de fungemia, houve registros do uso de medicamentos ou algum procedimento como fototerapia em 109 (43,2%) casos, descritos na **Tabela 18**. Para 8 (3,2%) casos houve registro do não-uso prévio de medicamentos: n=1 com 27 semanas de idade gestacional; n=6 com ≥ 32 semanas; e n=1 sem registro da idade gestacional. Em 135 (53,6%) casos não houve esse registro pelos autores da publicação. Dos 109 casos com prévios medicamentos ou procedimentos, o uso de surfactante foi descrito em 47 (43,1%) recém-nascidos, de forma isolada (n=30) ou associada em 17 casos.

TABELA 17. Co-morbidades mais comumente encontradas nos relatos de fungemia neonatal.

Co-morbidades	N	%
Síndrome do desconforto respiratório/Doença de membranas hialinas	97	51,6
Persistência do canal arterial	35	18,4
Enterocolite necrotizante	19	10
Displasia broncopulmonar	16	8,4
Apnéia da prematuridade	15	7,9
Hemorragia perintraventricular	15	7,9
Má formação do trato digestório	15	7,0
Icterícia neonatal	10	5,3
Cardiopatía congênita	7	3,7
Má formação do trato urinário	6	3,2
Hérnia diafragmática	5	2,6
Asfixia	5	2,6
Retinopatia da prematuridade	4	2,1
Pneumotórax	3	1,6
Hipertensão pulmonar persistente	2	1,1
Polimalformado	2	1,1
Síndrome de aspiração de mecônio	2	1,1
Insuficiência Renal	2	1,1
Taquipnéia transitória do recém-nascido	2	1,1
Hipotireoidismo	2	1,1
Hidrocefalia	1	0,5
Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético	1	0,5
Hidropsia por incompatibilidade do grupo sanguíneo Rh	1	0,5
Síndrome de prune-belly	1	0,5
Hemangioma	1	0,5
Síndrome de DiGeorge	1	0,5
Ictiose	1	0,5
Síndrome nefrótica	1	0,5
Xipófago	1	0,5
Hérnia inguinal	1	0,5
Tuberculose	1	0,5

TABELA 18. Outros medicamentos que não-antibiótico ou quimioterápico antifúngico relatados nos casos de fungemia neonatal.

Medicamentos ou procedimento	Frequência	Percentual %
Surfactante	47 ^(A)	35,3
Corticosteróide	28	21
Drogas vasoativas	12	9
Indometacina	13	9,8
Hemoderivados	10	7,5
Xantinas	6	4,5
Diuréticos	3	2,2
Digoxina	3	2,2
Fototerapia	3	2,2
Insulina	2	1,5
Filgrastina ^(B)	2	1,6
Repositor de flora intestinal	1	0,8
Albumina	1	0,8
Tiroxina	1	0,8
Ranitidina	1	0,8
TOTAL	133^(C)	100

^(A) em 17 casos estava associadas aos seguintes medicamentos: indometacina; corticóide; imunoglobulina; ou corticóide + indometacina; ^(B) fator estimulador de colônias de granulócitos humanos; ^(C) entre os 109 casos com informação, em 24 h ou o uso de 2 ou mais medicamentos.

Para a avaliação qualitativa do relato do caso, quanto às variáveis associadas à caracterização geral do recém-nascido e sobre as prévias condições do recém-nascido ao diagnóstico de fungemia, no **Quadro 3** estão descritas os escores (pontuações) das informações das variáveis descritas neste capítulo, sobre a caracterização geral dos recém-nascidos estudados.

Sobre a qualidade do relato no artigo publicado, relacionada as variáveis biológicas do caso ou anteriores ao diagnóstico de fungemia, a pontuação variou de 0 — 8, com moda e mediana de 5; e na **Tabela 19** são referidas as frequências observadas, sendo a mediana e a moda de 5 pontos. Essa mesma pontuação analisada nas três categorias de fator de impacto (FI/JCR) dos periódicos com casos incluídos neste estudo alcançou as seguintes médias de postos pelo teste de Kruskal-Wallis: FI<1 – de 131,97 (n=51 casos); FI 1 — 3 – de 126,27 (n=156); e FI>3 – de 121,10 (n=45); essas médias de postos não diferiram entre si (p>0,67). Nessas categorias de

FI/JCR, aqueles com ≥ 5 pontos foram, respectivamente: 68,6% (35/51); 64,1% (100/156); e 60% (27/45); as quais, pela análise das proporções também não houve diferença com significado estatístico ($\chi^2=0,78 - p>0,67$; g.l.=2).

QUADRO 3. Condições de nascimento e variáveis biológicas do RN para cálculo da qualidade do artigo e do caso clínico.

VARIÁVEL	Escores sobre condições de nascimento e variáveis biológicas	
	Qualidade da Publicação	Avaliação dos dados do RN
Sexo (fenotípico)	0 – sem informação; 1 – com informação	-
Idade gestacional ao nascer	0 – sem informação; 1 – com informação	-2 - <32 semanas de idade gestacional; -1 - 32  34 semanas; 0 – sem registro; 1 - ≥ 35 semanas
Peso ao nascer	0 – sem informação; 1 – com informação	-3 - <1.000g; -2 - 1.000  1.500g; -1 - 1.501  2.499g; 0 – sem registro; 1 - ≥ 2.500 g
Apgar no 5º minuto	0 – sem informação; 1 – com informação	-1 - <7; 0 – sem registro; 1 - ≥ 7
Relato da causa (ou suspeita) da prematuridade	0 – sem informação; 1 – com informação (+ se houve registro que a causa não foi definida)	-1 – sim; 0 – sem registro; 1 – não houve ou causa não-definida
Gemelaridade	0 – sem informação; 1 – com informação	-1 – sim; 0 – sem registro; 1 – não
Relato de co-morbidade(s) anteriore(s) ao diagnóstico ou suspeita de fungemia	0 – sem informação; 1 – com informação (+ se houve relato de ser previamente hígido)	-1 – sim; 0 – sem registro; 1 – não ou relato de previamente hígido
Uso de medicamento(s) anterior ao diagnóstico ou suspeita de fungemia	0 – sem informação; 1 – com informação (+ se houve relato do não-uso)	-1 – sim; 0 – sem registro; 1 – não ou relato de não-uso
LIMITES POSSÍVEIS	0  8	-10  7

TABELA 19. Frequência da pontuação da qualidade do artigo avaliada pelas condições de nascimento e variáveis biológicas do RN.

PONTUAÇÃO	Frequência	Percentual
0	2	0,8
1	1	0,4
2	3	1,2
3	25	9,9
4	59	23,4
5	83	32,9
6	60	23,8
7	15	6
8	4	1,6
Total	252	100

O mesmo teste não-paramétrico aplicado nas 4 categorias referentes ao período da publicação, mostrou as seguintes médias de postos: 133,70 (n=10) para o período de 1966 – 1979; 128,12 (n=61) de 1980 – 1989; 128,93 (n=74) de 1990 – 1999; e 123,22 (n=107) da década período de 2000 – 2010 – essas médias de postos foram estatisticamente semelhantes ($p>0,89$). Todavia, em razão da maior média de postos da década de 1966 – 1979, os casos (n=10) foram comparados ao conjunto dos demais períodos estudados, sendo a pontuação categorizada em ≤ 4 e ≥ 5 pontos, como mostra a **Tabela 20**; todavia, as frequências foram também estatisticamente semelhantes ($p>0,49$).

TABELA 20. Qualidade do artigo relacionada às informações sobre as condições dos recém-nascidos, segundo o período de publicação do caso de fungemia neonatal.

PERÍODO	Pontuação sobre a qualidade do relato no artigo publicado – n(%)		TOTAL
	0 – 4	5 – 8	
1966 – 1979	3 (30)	7 (70)	10 (100)
1980 – 1989	21 (34,4)	40 (65,6)	61 (100)
1990 – 1999	25 (33,8)	49 (66,2)	74 (100)
2000 – 2010	41 (38,3)	66 (61,7)	107 (100)
TOTAL	90 (35,7)	162 (64,3)	252 (100)

$\chi^2=0,47$; $p>0,49$ (como houve 4 células com $n_e<5$, foi utilizado o qui-quadrado pelo método da associação linear).

Também não houve diferença com significado estatístico ($p > 0,67$), se a procedência do caso foi de região ou país desenvolvido *versus* não-desenvolvido, com média de postos pelo teste de Mann-Whitney, respectivamente: 127,88 (n=162 casos) e 123,93 (n=90); sendo as frequências com ≥ 5 pontos na região desenvolvida de 67,9% (n=110) e de 60% (n=54) na não-desenvolvida ($\chi^2=1,59$; $p > 0,20$).

Nos artigos com até 2 casos (n=185), a frequência da pontuação ≥ 5 pontos foi de 69,2% (128/185); enquanto naqueles artigos com 3 ou mais casos foi de 50,8% (34/67), sendo essa diferença com significado estatístico ($\chi^2=7,29$; $p < 0,008$).

Quanto à variável sobre as prévias condições do recém-nascido ao diagnóstico de fungemia, a variação da pontuação foi de -9 a + 7 (**Tabela 21**), sendo a moda -5 e a mediana -4.

Após a exclusão dos 5 (2%) casos sem registro sobre o desfecho do caso, se vivo ou óbito, a pontuação da variável sobre as prévias condições do recém-nascido foi comparada pelo teste de Mann-Whitney, sendo as seguintes as médias de postos: óbito (n=95) com 115,36; e nos vivos (n=152) de 129,40 – essa diferença não alcançou significado estatístico ($p > 0,12$). Essa mesma análise, mas usando três categorias da supracitada pontuação (≤ -5 ; $-4 \text{ — } 0$; e ≥ 1), é mostrada na **Tabela 22** e também não houve diferença com significado estatístico ($p > 0,42$) da pontuação em cada tipo de desfecho (óbito vs. vivo).

Aquelas três categorias da pontuação (**Tabela 22**), relacionada à variável sobre as prévias condições do recém-nascido ao diagnóstico de fungemia, foram comparadas na **Tabela 23** as 2 categorias da variável sobre as informações das condições maternas, mas as diferenças não alcançaram significado estatístico ($p > 0,93$).

Pelo teste de Mann-Whitney, naqueles artigos com até 2 casos descritos a média de postos da pontuação sobre as prévias condições dos recém-nascidos foi 129,91 (n=185); e quando relatados 3 ou mais casos de 117,08 (n=67), sendo a diferença sem significância estatística ($p > 0,21$). Nas classes intervalares sobre as prévias condições dos recém-nascidos ($-9 \text{ — } -5$; $-4 \text{ — } 0$; e $1 \text{ — } 7$), as frequências de artigos com até 2 casos foram respectivamente: 68,4% (80/117); 78,6% (77/98); e 75,7% (28/37) – sendo essas diferenças sem significado estatístico ($\chi^2=2,95$; $p > 0,22$; g.l.=2).

TABELA 21. Frequência dos escores de avaliação das condições de nascimento e variáveis biológicas do RN.

Pontuação	Frequência	Percentual
-9	4	1,6
-8	12	4,8
-7	16	6,3
-6	42	16,7
-5	43	17,1
-4	40	15,9
-3	19	7,5
-2	18	7,1
-1	16	6,3
0	5	2,0
1	4	1,6
2	17	6,7
3	9	3,6
4	2	0,8
5	3	1,2
6	1	0,4
7	1	0,4
Total	252	100

TABELA 22. Escore estratificado das condições de nascimento e variáveis biológicas do recém-nascido relacionados ao desfecho.

Pontuação	Desfecho do caso – n(%)		Total
	óbito	Vivo	
-9 -5	48 (50,5)	67 (44,1)	115 (46,6)
-4 0	36 (37,9)	59 (38,8)	95 (38,4)
1 7	11 (11,6)	26 (17,1)	37 (15)
Total	95 (100)	152 (100)	247 (100)

$\chi^2=1,73$; $p>0,42$ (g.l=2)

TABELA 23. Condições prévias dos recém-nascidos comparadas às condições maternas.

Pontuação das condições prévias dos recém-nascidos	Pontuação sobre as informações das condições maternas – n(%)		Total
	-6 — 0	≥1	
-9 — -5	97 (82,9)	20 (17,1)	117 (100)
-4 — 0	83 (84,7)	15 (15,3)	98 (100)
1 — 7	31 (83,8)	6 (16,2)	37 (100)
Total	211 (83,7)	41 (16,3)	252 (100)

$\chi^2=0,12$; $p>0,93$ (g.l.=2)

VIII.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS, TERAPÊUTICAS E EVOLUTIVAS DOS RECÉM-NASCIDOS, DURANTE O PERÍODO DA FUNGEMIA

A idade (em dias) do início do quadro clínico suspeito da fungemia foi descrita em 173 (68,7%) casos; e em aproximadamente um terço (31,4%) dos casos (n=79) não houve registro dessa informação. Nos 173 casos com registro, essa idade variou de 0 a 112 dias, com mediana de 14 dias, moda de 1 dia e média de 19,4 (\pm 18,6) dias.

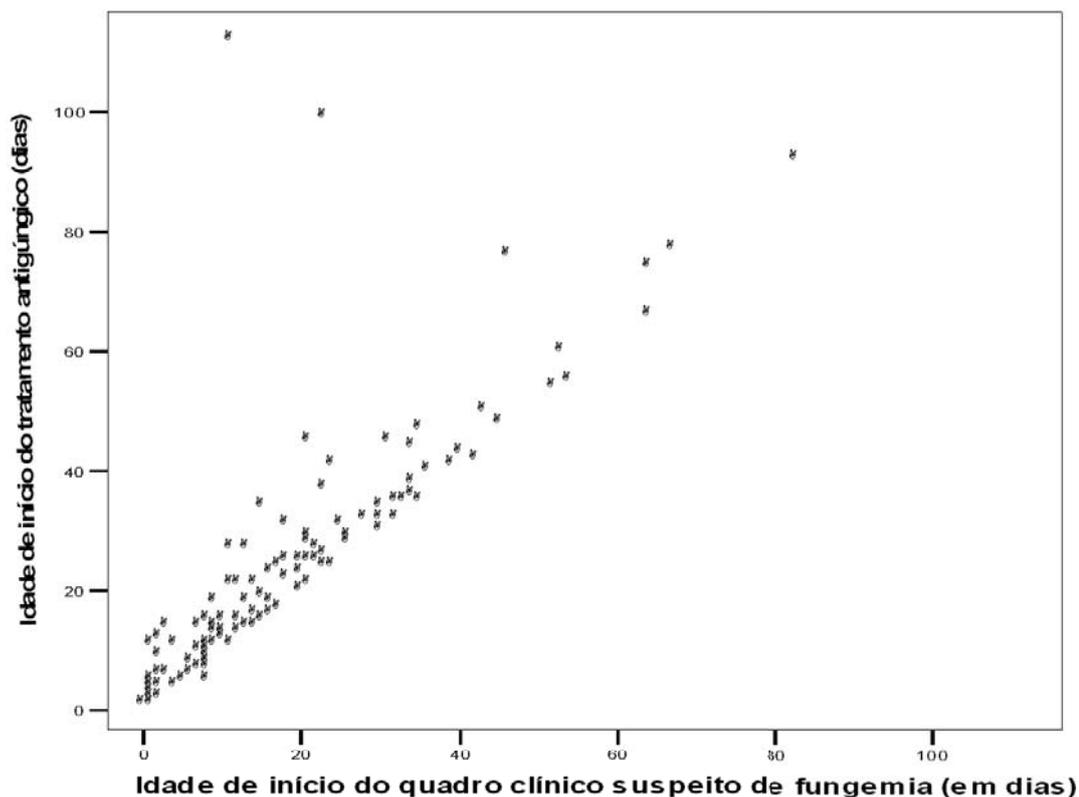
Sobre a idade de início do tratamento específico contra a fungemia, em 50 (19,8%) casos não houve registro dessa informação; e 22 (8,7%) não receberam tratamento antifúngico. Portanto, naqueles 180 (71,4%) recém-nascidos com informação sobre a idade de início do tratamento específico, essa variou de 1 a 112 dias, com moda de 1 dia, mediana de 18,5 dias e média de 22,6 (\pm 19,2) dias.

As idades sobre ambos os momentos, idade de início do quadro clínico suspeito de fungemia e de início do tratamento específico, foram registradas em apenas 52,0% (131/252) dos casos. No **Gráfico 4**, foi realizada a plotagem de cada caso relacionado a esses dois momentos, o qual demonstra uma elevada correlação entre esses dois eventos ($r_{\text{Spearman}}=0,943$; $p<0,0001$).

Além dos 121 casos (48%) sem registro de um ou ambos os momentos, outros dois (0,8%) casos tinham idades com equívoco de registro, porque a idade (em dias) do início do tratamento (Y) era menor do que aquela registrada como de início do quadro suspeito de fungemia (X). Assim, nos 129 casos, descritos no **Gráfico 4**, a

diferença entre Y e X foi inferior ou igual a três (3) dias em 78 (60,5%), e entre esses em 35 (44,9%) casos o tratamento foi iniciado no mesmo dia da suspeita clínica de fungemia; em outros 18 (14%) casos o tratamento foi iniciado entre o 4º e 6º dias; mais 22 (17%) casos entre o 7º e 10º dias; e 13 (10%) casos o tratamento específico só foi iniciado entre os dias 11º e 101º dias após quadro clínico suspeito de fungemia. Nesses 129 casos, de 127 houve registro sobre o tipo de desfecho (cura ou óbito) e na **Tabela 24** é mostrada a distribuição semelhante ($p>0,88$) daqueles tratados precocemente ou não.

GRÁFICO 4. Correlação entre idade de início dos sintomas e idade de início de tratamento dos casos de fungemia neonatal.



Além dos 121 casos (48%) sem registro de um ou ambos os momentos, outros dois (0,8%) casos tinham idades com equívoco de registro, porque a idade (em dias) do início do tratamento (Y) era menor do que aquela registrada como de início do quadro suspeito de fungemia (X). Assim, nos 129 casos, descritos no **Gráfico 4**, a

diferença entre Y e X foi inferior ou igual a três (3) dias em 78 (60,5%), e entre esses em 35 (44,9%) casos o tratamento foi iniciado no mesmo dia da suspeita clínica de fungemia; em outros 18 (14%) casos o tratamento foi iniciado entre o 4° e 6° dias; mais 22 (17%) casos entre o 7° e 10° dias; e 13 (10%) casos o tratamento específico só foi iniciado entre os dias 11° e 101° dias após quadro clínico suspeito de fungemia. Nesses 129 casos, de 127 houve registro sobre o tipo de desfecho (cura ou óbito) e na **Tabela 24** é mostrada a distribuição semelhante ($p>0,87$) daqueles tratados precocemente ou não.

TABELA 24. Relação entre o início precoce ou tardio do tratamento e o desfecho.

Duração (em dias) entre a suspeita de fungemia e o tratamento	Desfecho do caso – n (%)		
	Óbito	Vivo	Total
0	11 (25,6)	22 (26,2)	33 (26)
1 — 3	14 (32,6)	28 (33,3)	42 (33,1)
4 — 6	6 (13,9)	11 (13,1)	17 (13,4)
7 — 10	9 (20,9)	13 (15,5)	22 (17,3)
≥11	3 (7)	10 (11,9)	13 (10,2)
Total	43 (100)	84 (100)	127 (100)

$\chi^2=1,19$; $p>0,87$ (g.l.=1: qui-quadrado pelo método da associação linear, porque $1n^e<5$).

Na **Tabela 25**, foram descritas as variáveis associadas ao quadro clínico e a investigação clínica dos 252 casos publicados; e mostra os elevados percentuais de casos sem registro, respectivamente 33,7% a 55,6%.

Entre os dados clínicos mais associados ao quadro de fungemia, foram descritos: instabilidade térmica, hipoatividade, icterícia, distensão abdominal, sangramento digestivo, hematúria, hepatoesplenomegalia, ascite, apnéia, bradicardia, piora respiratória, redução da hemoglobina, plaquetopenia, hiperglicemia e “piora” radiológica pulmonar.

Nas **Tabelas 26** e **27** foram descritos os principais procedimentos ou ocorrências relacionados à fungemia e anteriores à essa suspeição diagnóstica.

TABELA 25. Sintomas e exames precedentes ao quadro de fungemia neonatal.

VARIÁVEL	Dados	n	%
Quadro clínico associado à fungemia	Assintomático	4	2,4
	Indicativos	121	72,5
	Presentes, mas não-indicativos	42	25,1
	Total	167	66,3
	Não-registrados	85	33,7
Exames relacionados diretamente à investigação da fungemia	Não-realizados	2	1,8
	Indicativo	89	79,5
	Não-indicativo	21	18,8
	Total	112	44,4
	Não-registrados	140	55,6

Nos 11 indicadores pesquisados (**Tabelas 26 e 27**), a falta de registro da informação variou de 17,9% (antibioticoterapia prévia) a 71% (tempo de permanência do CVC).

Nos 65 casos (**Tabela 27**) com relato de procedimento(s) cirúrgico(s), em 11 (16,9%) não houve registro sobre o tipo da cirurgia ou sobre qual o porte do mesmo. Os 54 casos com registros das cirurgias realizadas estão listados na **Tabela 28** e as cirurgias do trato digestório responderam por 57,4% (n=31) de todas as cirurgias.

TABELA 26. Condições clínicas dos recém-nascidos: fatores de risco descritos nos relatos de caso de fungemia neonatal.

VARIÁVEL	Dados	N	%
Prévio uso de cateter venoso central (CVC)	Não	15	8,8
	Sim	155	91,2
	Total	170	67,5
	Não-registrado	82	32,5
Tempo (dias) de uso do CVC	≤13 dias	21	37,5
	14 — 23	19	33,9
	≥24 dias	16	28,6
	Total	56	22,2
	Não usado	15	6
	Não-registrado	181	71,8
Tempo (em dias) de hospitalização até o início do antifúngico	≤9 dias	47	26
	10 — 18	45	24,9
	≥19 dias	89	49,2
	Total	181	71,8
	Antifúngico não-usado	19	7,5
	Não-registrado	52	20,6
Período de jejum prolongado (>5dias)	Não	18	24,7
	Sim	55	75,3
	Total	73	29
	Não-registrado	179	71
Nutrição parenteral prolongada (>5dias)	Não	18	13,4
	Sim	116	86,6
	Total	134	53,2
	Não-registrado	118	46,8
Antibióticoterapia prévia prolongada (>7dias)	Não	50	24,2
	Sim	157	75,8
	Total	207	82,1
	Não-registrado	45	17,9
Relato de antibioticoterapia profilática	Não	108	69,2
	Sim	48	30,8
	Total	156	61,9
	Não-registrado	96	38,1
Uso de antifúngico profilático	Não	151	94,4
	Sim	9	5,6
	Total	160	63,5
	Não-registrado	92	36,5

TABELA 27. Condições clínicas relacionadas ao relato de fungemia neonatal.

VARIÁVEL	Dados	n	%
Ventilação mecânica invasiva	Não	36	20,6
	Sim	139	79,4
	Total	175	69,4
	Não-registrado	77	30,6
Prévio(s) procedimento(s) cirúrgico(s)	Não	79	54,9
	Sim	65	45,1
	Total	144	57,1
	Não-registrado	108	42,9
Diagnóstico de cardiopatia congênita	Não	83	82,2
	Sim	18	17,8
	Total	101	40,1
	Não-registrado	151	59,9

TABELA 28. Procedimentos cirúrgicos descritos nos relatos.

TIPO DE CIRURGIA	n
Enteroanastomose (Enterocolite necrotizante)	17
Fechamento do canal arterial	8
Nefrostomia/ureterostomia/Biópsis renal	6
Drenagem torácica	4
Cirurgia cardiovascular (que não fechamento do canal arterial)	3
Gastrosquize	3
Esofagoplastia	3
Gastrorrafia	2
Hérnia diafragmática	2
Diálise peritoneal	2
Implante marcapasso	1
Onfalocele	1
Herniorrafia inguinal	1
Derivação ventrículo peritoneal	1
Volvo	1

VIII.6. INVESTIGAÇÕES MICROBIOLÓGICAS NOS RECÉM-NASCIDOS

Na **Tabela 29**, constam as variáveis associadas à investigação de colonização fúngica ou por microorganismos patógenos; e cabe destaque os elevados percentuais de casos sem registro dessa investigação ($\geq 66,7\%$), sem isolamento (72,1%) ou sem registro se houve ou não a identificação de microorganismos patógenos (45,2%).

Na pesquisa de colonização por fungos, em 15 (6%) casos houve registro da ausência de crescimento desses agentes; em outros 2 (0,8%) casos, houve registro de isolamento, mas a espécie fúngica não foi registrada; e em 107 (42,5%) não houve registro de qualquer informação. Nos 128 (50,8%) casos com isolamento fúngico, 18 espécies foram identificadas e estão registradas na **Tabela 30**, e entre essas a maioria (77,3%; 99/128), foi do gênero *Candida*¹.

Na **Tabela 31**, foram descritos os relatos das investigações bacteriológicas durante a evolução dos 252 casos. Em 78,3% (n=170) dos casos, foi positivo o resultado da hemocultura, e em 13,5% (n=34) não houve registro dessa informação. No entanto, em 45,2% ou mais dos casos ocorreu falta de registro para os resultados de urocultura, cultura do líquido ou de outros espécimes biológicos.

Nas culturas citadas na **Tabela 31**, as bactérias identificadas ou outros resultados das mesmas estão na **Tabela 32**. Em 22,6% dos casos, houve isolamento de 1 ou mais bactérias, mas da maioria dos casos não houve isolamento (39,3%) ou esse não foi registrado (38,1%). Entre os 57 casos com isolamento bacteriano, o grupo mais isolado (36,8%) foi de bacilo Gram-negativo.

Não houve registro do isolamento de qualquer espécie fúngica, em 7 (2,8%) dos 252 casos, enquanto em 16 (6,4%) casos não houve isolamento. Na **Tabela 33**, são apresentados estes resultados gerais sobre a investigação de fungos após a suspeita clínica de fungemia neonatal, isolados em 90,9% dos casos.

Foi encontrado um total de 40 espécies diferentes como agentes etiológicos dos relatos de fungemia no período neonatal. Dessas espécies 75,8% (166/222) correspondem a *Candida* spp. Os **Quadros I-III**, mostrados no capítulo V, descrevem esses patógenos segundo a atual taxonomia.

¹ Na atualidade, alguns fungos alocados no gênero *Candida* pertencem a outros gêneros; nos **Quadros I-III**, foi registrada a atual classificação taxonômica dos fungos encontrados neste estudo, bem como as atuais nomenclaturas e os respectivos sinônimos.

TABELA 29. Sítios pesquisados para investigação da colonização fúngica e de outros microorganismos patogênicos.

VARIÁVEL	Dados	n	%
Pesquisa de colonização de pele e ou de mucosas	Negativa	5	6
	Positiva	75	89,3
	Não-realizada	4	4,8
	Total	84	33,3
	Não-registrada	168	66,7
Colonização de sondas e ou tubos	Negativa	11	15,7
	Positiva	55	78,6
	Não-realizada	4	5,7
	Total	70	27,8
	Não-registrada	182	72,2
Cultura da ponta do cateter venoso central (CVC)	Negativa	14	19,7
	Positiva	53	74,6
	Não-realizada	4	5,6
	Total	71	28,2
	Não-registrada	181	71,8
Pesquisa de colonização de outro sítio	Negativa	11	29,7
	Positiva ^(*)	24	64,9
	Não-realizada	2	5,4
	Total	37	14,7
	Não-registrada	215	85,3
Identificação de colonização bacteriana	• Não houve isolamento	102	73,2
	• Estafilococos coagulase-negativo	16	11,6
	• Bacilo Gram-negativo	8	5,8
	• <i>Staphilococcus aureus</i>	7	5,1
	• Estafilococos coagulase-negativo + Bacilo Gram-negativo	3	2,2
	• Estafilococos coagulase-negativo + <i>Enterococcus ssp.</i>	1	0,7
	• <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	0,7
	• Sim, sem identificação	1	0,7
	Total	138	54,8
	Não-registrada	114	45,2

^(*) Placenta (n=2); pele lesada (n=2); gástrica (n=8); e de outros sítios não-especificados (n=12).

TABELA 30. Identificação de fungos nas investigações de colonização.

Espécie	n	Percentual
<i>Absidia corymbifera</i>	1	0,8
<i>Aspergillus fumigatus</i>	4	3,1
<i>Candida albicans</i>	71	29,4
<i>Candida glabrata</i>	2	1,6
<i>Candida krusei</i>	1	0,8
<i>Candida lipolytica</i>	1	0,8
<i>Candida lusitaniae</i>	2	1,6
<i>Candida parapsilosis</i>	8	6,2
<i>Candida ssp.</i>	13	10,1
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,8
<i>Curvularia lunata</i>	1	0,8
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1	0,8
<i>Malassezia furfur</i>	8	6,2
<i>Pichia fabiani</i>	1	0,8
<i>Pichia jadinii</i>	1	0,8
<i>Pichia ssp.</i>	1	0,8
<i>Rhizopus microsporus</i>	4	3,1
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	2	1,6
<i>Torulopsis glabrata</i>	1	0,8
<i>Trichosporon beigeli</i>	5	3,9
<i>Trichosporon asahii</i>	4	3,2
Total	128	100

TABELA 31. Sítios de investigação de infecção bacteriana durante a evolução do quadro de fungemia neonatal.

VARIÁVEL	Dados	n	%
Hemocultura(s)	Negativa	47	21,7
	Positiva	170	78,3
	Total	217	86,1
	Não-realizada	1	0,4
	Não-registrada	34	13,5
Urocultura	Negativa	50	36,5
	Positiva	87	63,5
	Total	137	54,4
	Não-realizada	1	0,4
	Não-registrada	114	45,2
Cultura do líquido	Negativa	79	73,8
	Positiva	28	26,2
	Total	107	42,4
	Não-realizada	6	2,4
	Não-registrada	139	55,2
Culturas de outros espécimes biológicos	Negativa	18	17
	Positiva ^(*)	88	83
	Total	106	42,1
	Não-registrada	146	57,9

^(*) líquidos: sinovial (n=1), peritoneal (n=4); e pleural (n=2); abscessos de pele (n=9); ulceração ocular (n=2); sem descrição do foco ou do espécime (n=69); e 1 caso o isolamento foi no complexo alimentar a ser administrado na nutrição parenteral.

TABELA 32. Bactérias identificadas durante a evolução dos casos de recém-nascidos com fungemia neonatal.

Bactérias identificadas	Frequencia	Percentual
Estafilococos coagulase-negativa	19	33,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	14
Bacilo Gram-negativo	21	36,8
<i>Enterococcus ssp.</i>	2	3,5
Estafilococos coagulase-negativa + Bacilo Gram-negativo	4	7
Estreptococos B + <i>Staphylococcus ssp.</i>	1	1,8
Sim, sem identificação	2	3,5
Total	57	22,6
não houve isolamento	99	39,3
não informado	96	38,1
TOTAL	252	100

TABELA 33. Investigação da infecção fúngica.

RESULTADO DA PESQUISA DE	
FUNGOS	n (%)
Não houve isolamento	16 (6,4)
Fungo identificado	222 (88,1)
Fungo isolado e não-identificado	7 (2,8)
Sem registro para sítios estéreis ^(*)	7 (2,8)
TOTAL	252 (100)

(*)Quirke et al. (1979) isolaram *Totulopsis glabrata* de peças de necrópsia; Sung et al. (1979) isolaram *C. albicans* de secreção endotraqueal e do cateter em artéria umbilical; Khan (1983) isolou *C. albicans* de peça de necrópsia; Bos (1993) isolou *Candida* sp. do CVC; Yoo & Namkoong (1995) isolaram *C. albicans* de cultura do CVC; Mitchell et al. (1996) isolaram *Rhizopus microsporus* em lesão de pele e depois em peças de necrópsia; Singer et al. (1998) isolaram *Aspergillus fumigatus* de “swab” de pele e do CVC.

Os 222 casos com fungos isolados em sítios estéreis (**Tabela 33**), durante a fungemia neonatal, tiveram as espécies descritas na **Tabela 34**, sendo a maioria (50%) da espécie *C. albicans*. As espécies de *candida* não-*albicans* corresponderam a 27,5% das identificações, e outros fungos não-*candidas* contribuíram com 25,2%, dentre esses, é importante destacar a elevada frequência dos fungos *Aspergillus* spp., os quais foram infectantes em 4,9% dos casos (21% dos fungos não-*candidas*). Em 3,1% (n=7) dos casos houve o crescimento de dois ou mais fungos.

Na investigação da espécie fúngica, a genotipagem ou outro teste de bio-molecular só foi utilizado em 26 (10,3%) casos; e em 35 (13,9%) houve o registro que esse tipo de teste não foi realizado. Portanto, na maioria (n=191; 75,8%) dos relatos não houve registro sobre estudo dessa natureza.

Também, da maioria dos casos (n=192; 76,2%) não houve registro se foi realizado ou não a pesquisa de sensibilidade do(s) fungo(s) isolado(s) aos antibióticos ou aos quimioterápicos antifúngicos. Só de 6 (2,4%) casos houve o registro da não realização desse teste, realizado em 54 (21,4%) dos casos e entre esses 45 (83,3%) foram sensíveis e em 9 (16,7%) resistentes.

TABELA 34. Identificação dos fungos responsáveis pela fungemia neonatal.

Espécie	n	%
<i>Absidia corymbifera</i>	1	0,5
<i>Acremonium strictum</i>	1	0,5
<i>Aspergillus flavus</i>	1	0,5
<i>Aspergillus fumigatus</i>	7	3,2
<i>Aspergillus niger</i>	1	0,5
<i>Aspergillus sp.</i>	2	0,9
<i>Aureobasidium pullulans</i>	1	0,5
<i>Bipolaris sp.</i>	1	0,5
<i>Bipolaris spicifera</i>	1	0,5
<i>Candida albicans</i>	111	50
<i>Candida dubliniensis</i>	1	0,5
<i>Candida glabrata</i>	3	1,4
<i>Candida guilhermondii</i>	2	0,9
<i>Candida haemulonii</i>	4	1,8
<i>Candida krusei</i>	1	0,5
<i>Candida lipolytica</i>	1	0,5
<i>Candida lusitaniae</i>	3	1,4
<i>Candida parapsilosis</i>	18	8,1
<i>Candida pilliculosa</i>	1	0,5
<i>Candida pseudotropicalis</i>	1	0,5
<i>Candida sp.</i>	19	8,6
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,5
<i>Cryptococcus laurentii</i>	3	1,4
<i>Curvularia lunata</i>	1	0,5
<i>Hansenula anomala</i>	2	0,9
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1	0,5
<i>Kodamaea ohmeri</i>	1	0,5
<i>Malassezia furfur</i>	6	2,7
<i>Paecilomyces lilacinus</i>	1	0,5
<i>Phialemonium obovatum</i>	1	0,5
<i>Pichia anomala</i>	3	1,4
<i>Pichia fabiani</i>	2	0,9
<i>Rhizopus arrhizus</i>	1	0,5
<i>Rhizopus indicus</i>	1	0,5
<i>Rhizopus sp.</i>	3	1,4
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	1,4
<i>Torulopsis glabrata¹</i>	7	3,2
<i>Trichosporon asahii</i>	3	1,4
<i>Trichosporon beigelii</i>	5	2,3
<i>Trichosporon spp</i>	1	0,5
Total de culturas	222	100

⁽¹⁾ Sinônimo de *C. glabrata*.

Com as variáveis listadas nas **Tabelas 25 e 26**, duas outras variáveis foram construídas no **Quadro 4**: (1) Qualidade do artigo concernente à situação clínica e de investigação do recém-nascido; e (2) Situação clínica e de investigação da fungemia no recém-nascido - ambas por meio do somatório (Σ) dos respectivos escores ou pontos listados no **Quadro 4**, respectivamente com variações possíveis de -1 | 16 e -20 | 19, respectivamente.

A variável sobre a “qualidade do artigo concernente à situação clínica e de investigação do recém-nascido”, com o somatório dos escores das 16 variáveis listadas no **Quadro 4**, teve pontuação com limites de 0 | 15, sendo a mediana de 9,50, a moda de 12 e a distribuição descrita na **Tabela 35**.

TABELA 35. Frequência dos escores de avaliação da qualidade do artigo de acordo com a situação clínica e de investigação do recém-nascido.

Somatório da pontuação	Frequência	Percentual (%)
0	1	0,4
1	2	0,8
2	4	1,6
3	8	3,2
4	13	5,2
5	17	6,8
6	18	7,1
7	8	3,2
8	20	7,9
9	35	13,9
10	22	8,7
11	19	7,5
12	36	14,3
13	16	6,3
14	21	8,3
15	12	4,8
TOTAL	252	100

Na **Tabela 36**, a variável qualidade do artigo concernente à situação clínica e de investigação do recém-nascido foi relacionada ao número de casos e origem do artigo, década da publicação e fator de impacto (FI)/JCR do periódico onde o artigo foi publicado. A maior pontuação da variável qualidade do artigo concernente à

situação clínica e de investigação do recém-nascido só foi associada, significativamente (**Tabela 36**), aos artigos com 2 ou menos casos por artigo.

TABELA 36. Qualidade do artigo em relação a situação clínica e de investigação do recém-nascido segundo número de casos por artigo, região geoeconômica, período e fator de impacto do periódico de publicação.

VARIÁVEL	Distribuição	Média de postos	Σ Qualidade do artigo		TOTAL
			n(%)		
Nº casos por artigo	1 2	134,46	85 (46)	100 (54)	185 (100)
	≥3	104,51	41 (61,2)	26 (38,8)	67 (100)
	Estatística	p<0,005 ^(a)	χ ² =4,57 – p <0,04		
Desenvolvimento da região do caso	Não	122,26	51 (58)	37 (42)	88 (100)
	Sim	128,78	75 (45,7)	89 (54,3)	164 (100)
	Estatística	p>0,49 ^(a)	χ ² =3,42 – p>0,06		
Período de publicação do artigo	1966 1979	124,90	6 (60)	4 (40)	10 (100)
	1980 1989	129,33	30 (49,2)	31 (50,8)	61 (100)
	1990 1999	121,47	37 (50)	37 (50)	74 (100)
	2000 2010	128,51	53 (49,5)	54 (50,5)	107 (100)
	Estatística	p>0,91 ^(b)	χ ² =0,43 – p>0,93 (g.l.=3)		
Fator de Impacto, FI (JCR)	<1	116,86	30 (58,8)	21 (41,2)	51 (100)
	1 3	133,36	71 (45,5)	85 (54,5)	156 (100)
	>3	113,64	25 (55,6)	20 (44,4)	45 (100)
Estatística	p>0,15 ^(b)	χ ² =3,40 – p>0,18 (g.l.=2)			

(a) teste de Mann-Whitney; (b) teste de Kruskal-Wallis.

Sobre a variável “situação clínica e de investigação da fungemia no recém-nascido”, a variação observada foi de -10 | 14, sendo 101 (40,1%) dos casos com pontuação ≤-1; outros 38 (15,1%) com pontuação igual a zero; e 113 (44,8%) com pontuação ≥+1. As médias de postos dos somatórios não variaram (p>0,74), pelo teste de Mann-Whitney, entre os 152 casos saídos-vivos (=125,18) e 95 de óbito (=122,11). Em quatro classes intervalares (-10 | -1 vs. 0 vs. 1 | 5 vs. 6 | 14), as taxas de casos de óbito foram respectivamente: 37,8% (37/98); 44,7% (17/38); 39,5% (34/86); e 28% (7/25) – sendo essas diferenças sem significado estatístico (χ²=1,85; p>0,60; g.l.=3), mesmo quando aqueles casos da classe de menor taxa de letalidade e maior pontuação (6 | 14) *versus* o conjunto das 3 outras classes, também a diferença não teve significado estatístico (χ²=1,29; p>0,25).

Com as variáveis listadas nas **Tabelas 28 e 30**, e outras informações, foi construída no **Quadro 5** duas variáveis: (1) Qualidade do artigo sobre as variáveis da pesquisa microbiológica; e (2) Pesquisa microbiológica no recém-nascido - ambas pelo somatório (Σ) dos respectivos escores ou pontos listados no **Quadro 5**, respectivamente, com variações possíveis de 0 |—| 14 e -29 |—| 12.

A variável “Qualidade do artigo sobre as variáveis da pesquisa microbiológica” obteve limites de 0 |—| 11, sendo mediana e moda de 5, e a distribuição da pontuação mostrada na **Tabela 37**.

TABELA 37. Frequência dos escores de qualidade do artigo avaliados pela pesquisa microbiológica.

Pontuação da qualidade do artigo sobre as variáveis da pesquisa microbiológica	Frequência	%
0	2	0,8
1	1	0,4
2	10	4
3	25	9,9
4	44	17,5
5	50	19,8
6	38	15,1
7	29	11,5
8	31	12,3
9	16	6,3
10	5	2
11	1	0,4
TOTAL	252	100

QUADRO 4. Avaliação sobre a qualidade do artigo concernente ao quadro de fungemia e da situação clínica e de investigação do recém-nascido.

VARIÁVEL	Qualidade do artigo concernente à situação clínica e de investigação do recém-nascido		Situação clínica e de investigação da fungemia no recém-nascido	
Idade (dias) do início do quadro clínico	0	Sem informação	-1	<14dias
	1	Com informação	0	Sem informação
Idade (dias) do início do tratamento antifúngico			+1	≥14dias
	0	Sem informação	-2	Sem tratamento
			-1	≤19dias
	1	Com informação	0	Sem registro
Diferença entre a idade do início do tratamento e da idade do diagnóstico ou da suspeita de fungemia	-1	Alguma informação contraditória	1	≥20dias
			-2	Tratamento após 20 dias
	0	Sem registro de 1 ou ambas as informações	-1	Tratamento entre 11° ao 20° dia após a suspeita ou diagnóstico
Quadro clínico associado à fungemia			0	Sem registro ou alguma informa'ção contraditória
	1	Com informação	+1	Tratamento entre 4° ao 10° dia após a suspeita ou diagnóstico
			+2	Tratamento entre 1° ao 3° dia após a suspeita ou diagnóstico
			+3	Tratamento no mesmo dia da suspeita ou do diagnóstico
	0	Sem informação	-1	Sem indicadores ou não-indicativo de sepse
Exames complementares aplicados à investigação da fungemia	1	Com informação	0	Sem registro
			+1	Indicativo de sepse
Exames complementares aplicados à investigação da fungemia			-1	Não-realizados
	0	Sem informação	0	Não registrados
			+1	Não-indicativo
	1	Com informação	+2	Indicativo ou confirmatório

QUADRO 4. Continuação (1/2).

VARIÁVEL	Qualidade do artigo concernente à situação clínica e de investigação do recém-nascido		Situação clínica e de investigação da fungemia no recém-nascido
Tempo de hospitalização (em dias) antes do início do tratamento antifúngico	0	Sem informação	-1
	1	Com informação	0
Uso prévio de cateter venoso central	0	Sem informação	+1
	1	Com informação	-1
	0	Sem informação	0
	1	Com informação	+1
Tempo (em dias) de uso prévio de cateter venoso central	0	Sem informação	-3
	1	Com informação	-2
	0	Sem informação	-1
	1	Com informação	0
	0	Sem informação	+1
Período de jejum prolongado	0	Sem informação	-1
	1	Com informação	0
Nutrição parenteral prolongada	0	Sem informação	+1
	1	Com informação	-1
	0	Sem informação	0
Prévia antibioticoterapia prolongada	0	Sem informação	+1
	1	Com informação	-1
Relato de antibioticoterapia profilática	0	Sem informação	0
	1	Com informação	+1
	0	Sem informação	-1
Uso de antifúngico profilático	0	Sem informação	0
	1	Com informação	+1

Na **Tabela 38**, a pontuação obtida na variável “Qualidade do artigo sobre as variáveis da pesquisa microbiológica”, foi distribuída nas classes intervalares 0 | 5 e 6 | 11, segundo número de casos e origem do artigo, década da publicação e fator de impacto (FI)/JCR do periódico onde o artigo foi publicado. Houve a tendência dos mais pontuados serem aqueles artigos com até 2 casos e publicados em países ou regiões mais desenvolvidas. A distribuição por período de publicação não alcançou significado estatístico, bem como em relação ao fator de impacto (**Tabela 38**).

TABELA 38. Escores estratificados de qualidade do artigo segundo número de casos por artigo, desenvolvimento da região, período e fator de impacto da publicação.

VARIÁVEL	Distribuição	Média de postos	Σ Qualidade do artigo		TOTAL
			n(%)		
			0 5	6 11	
Nº casos por artigo	1 2	131,44	89 (48,1)	96 (51,9)	185 (100)
	≥3	112,85	43 (64,2)	24 (35,8)	67 (100)
	Estatística	p>0,07 ^(a)	$\chi^2=5,09$; p<0,03		
Desenvolvimento da região do caso	Não	115,95	52 (59,1)	36 (40,9)	88 (100)
	Sim	132,16	80 (48,8)	84 (51,2)	164 (100)
	Estatística	p>0,08 ^(a)	$\chi^2=2,44$; p>0,11		
Período de publicação do artigo	1966 1979	145,10	3 (30)	7 (70)	10 (100)
	1980 1989	133,25	29 (47,5)	32 (52,5)	61 (100)
	1990 1999	135,43	35 (47,3)	39 (52,7)	74 (100)
	2000 2010	114,73	65 (60,8)	42 (39,8)	107 (100)
	Estatística	p>0,15 ^(b)	$\chi^2_{\text{linear associação}}=5,22$; p<0,03 (g.l.=1)		
Fator de Impacto, FI (JCR)	<1	107,20	30 (58,8)	21 (41,2)	51 (100)
	1 3	132,48	80 (51,3)	76 (48,7)	156 (100)
	>3	127,63	22 (48,9)	23 (51,1)	45 (100)
Estatística	p>0,09 ^(b)	$\chi^2=1,14$; p>0,56 (g.l.=2)			

(a) teste de Mann-Whitney; (b) teste de Kruskal-Wallis.

Na variável “Pesquisa microbiológica no recém-nascido”, os escores relacionados à positividade do exame microbiológico ou identificação do agente recebeu valores negativos (entre -3 a -1, de acordo com a variável incluída no **Quadro 5**), bem como a não realização do exame (escore= -1), enquanto a negatividade, a identificação ou tipagem recebeu o escore +1. Desse modo, sendo esperada variação de -29 | 12, foram encontrados limites de -18 | 3, sendo a mediana de -6,50; a moda de -5; e as frequências de casos com 0 a 3 pontos foram respectivamente: 0 de 1,2% (3/252); 1 de 2,4% (6/252); 2 de 0,8% (2/252); e de 3 de

0,4% (1/252); ou seja, 240 (95,2%) dos casos tiveram pontuação negativa, entre -18 a -1, indicando que na quase totalidade houve resultados microbiológicos, entretanto estes não foram realizados em todos os sítios de investigação avaliados no estudo.

Pelo teste de Mann-Whitney, a média de postos da “Pesquisa microbiológica no recém-nascido” não foi estatisticamente diferente ($p > 0,96$), entre recém-nascidos saídos vivos (=124,16) ou mortos (=123,74). Nesses 247 casos com resultados de saída ou desfecho (95 mortos; e 152 vivos), a distribuição em classe intervalar da variável “Pesquisa microbiológica no recém-nascido” também teve resultados semelhantes ($\chi^2_{\text{linear associação}} = 0,06$; $p > 0,81$; g.l.=1): escores “Mais resultados microbiológicos positivos ou presentes” (-18 — -7), a proporção de vivos: mortos foi de 77 : 47 e frequência de 50,2% (124/247); naqueles com “menos resultados microbiológicos positivos ou presentes” (-6 — -1) a mesma proporção foi de 68 : 43, sendo a frequência dessa classe de 44,9% (111/247); e na classe de 0 — 3 pontos de 7 : 5, com frequência de 4,9% (12/247).

QUADRO 5. Avaliação sobre a qualidade do artigo concernente ao quadro de fungemia e da situação clínica e de investigação do recém-nascido.

VARIÁVEL	Qualidade do artigo sobre as variáveis da pesquisa microbiológica		Pesquisa microbiológica no recém-nascido	
Pesquisa de colonização de pele e ou de mucosas	0	Sem informação	-2	Positiva
			-1	Não realizada
Colonização de sondas e ou tubos	1	Com informação	0	Sem registro
			+1	Negativa
	0	Sem informação	-2	Positiva
			-1	Não realizada
Cultura da ponta do cateter venoso central (CVC)	1	Com informação	0	Sem registro
			+1	Negativa
	0	Sem registro de 1 ou ambas as informações	-2	Positiva
			-1	Não realizada
Pesquisa de colonização de outro sítio	1	Com informação	0	Sem registro
			+1	Negativa
	0	Sem informação	-2	Positiva
			-1	Não realizada
Identificação de colonização bacteriana	1	Com informação	0	Sem registro
			+1	Negativa
	0	Sem informação	-2	Positiva
			-1	Positiva, sem identificação
Pesquisa de colonização por fungos	1	Com informação	0	Sem registro
			+1	Negativa
	0	Sem informação	-2	Positiva
			-1	Positiva, sem identificação
	1	Com informação	0	Sem registro
		+1	Negativa	

QUADRO 5. Continuação (1/2).

VARIÁVEL	Qualidade do artigo sobre as variáveis da pesquisa microbiológica		Pesquisa microbiológica no recém-nascido
Hemocultura(s)	0	Sem informação	-2 Positiva(s)
			-1 Não realizada(s)
Urocultura	1	Com informação	0 Sem registro
			+1 Negativa
	0	Sem informação	-2 Positiva(s)
			-1 Não realizada(s)
Cultura do líquido	1	Com informação	0 Sem registro
			+1 Negativa
	0	Sem informação	-2 Positiva(s)
			-1 Não realizada(s)
Culturas de outros espécimes biológicos	1	Com informação	0 Sem registro
			+1 Negativa
	0	Sem informação	-2 Positiva(s)
			-1 Não realizada(s)
Identificação bacteriana	1	Com informação	0 Sem registro
			+1 Negativa
	0	Sem informação	-2 Identificada
			-1 Isolada, mas não-identificada
Identificação fúngica	1	Com informação	0 Sem registro
			+1 Negativa
	0	Sem informação	-2 Identificado
			-1 Isolado, mas não-identificado

QUADRO 5. Continuação (2/2).

VARIÁVEL	Qualidade do artigo sobre as variáveis da pesquisa microbiológica	Pesquisa microbiológica no recém-nascido
Pesquisa da sensibilidade fúngica aos antimicrobianos	0 Sem informação	-3 Resistente
	1 Com informação	-2 Sensível
Genotipagem ou pesquisa biomolecular para identificação fúngica	0 Sem informação	-1 Não-realizada
	1 Com informação	0 Sem registro
	0 Sem informação	-2 Realizada
	1 Com informação	-1 Não fez
LIMITES POSSÍVEIS	0 14	-29 12

VIII.7. COMPLICAÇÕES DECORRENTES DA FUNGEMIA NEONATAL

Na **Tabela 39**, foram descritas as complicações relatadas nos 252 casos estudados, durante ou após o diagnóstico da fungemia; também nesta tabela foram descritos os escores ou pontos para estimativa da qualidade do relato e avaliação do caso segundo quantificação dessas complicações.

TABELA 39. Pontuação das complicações do quadro de fungemia para cálculo da qualidade do artigo e avaliação do quadro clínico.

COMPLICAÇÃO	Distribuição (escore ou ponto)		Pontuação para estimativa sobre a qualidade do artigo		
		n(%)			
Endoftalmite	Não (+1)	40 (70,2)	+1	Com informação	
	Sim (-1)	17 (29,8)			
	Total	57 (100)	0	Sem informação	
	Sem registro	196 (77,8) ⁽¹⁾			
Endocardite	Não (+1)	49 (62)	+1	Com informação	
	Sim (-1)	30 (38)			
	Total	79 (100)	0	Sem informação	
	Sem registro	173 (68,6)			
Comprometimento renal	Não (+1)	54 (47,4)	+1	Com informação	
	Sim (-1)	60 (52,6)			
	Total	114 (100)	0	Sem informação	
	Sem registro	138 (54,8)			
Meningite, encefalite e ou abscesso no sistema nervoso central	Não (+1)	69 (63,9)	+1	Com informação	
	Sim (-1)	39 (36,1)			
	Total	108 (100)	0	Sem informação	
	Sem registro	144 (57,1)			
Outras complicações ⁽²⁾	Não (+1)	40 (31)	+1	Com informação	
	Sim (-1)	129 (76,3)			
	Total	169 (100)	0	Sem informação	
	Sem registro	83 (32,9)			
LIMITES POSSÍVEIS	-5	5	-	0	5

⁽¹⁾ no relato de 1 caso, houve o registro da não realização do exame; ⁽²⁾ dermatite (n=23); abscessos pele (n=19); pneumonia/pneumonite (n=19); corpo estranho (bezoar) nas vias áreas superiores (n=12); peritonite (n=11); osteoartrite (n=9); mucormicose (n=7)^(A); tromboembolismo (n=6); celulite (n=5); abscesso hepático (n=4); miocardite (n=4); hidrocefalia hemorrágica (n=3); ventriculite/abscesso no sistema nervoso central (n=3); funiculite (n=2); methahemoglobinemia (n=1); e reação leucemóide (n=1).

^(A) Nesses casos foram isolados: em 4 casos *Rhizopus* spp. (em 1 houve a caracterização da espécie: *R. arrhizus*); em 1 caso o fungo *Absidia corymbifera*; e em 3 casos houve isolamento do fungo, mas não identificada a espécie no relato.

Nas 5 categorias de complicações, mostradas na **Tabela 39**, as frequências de casos sem registro variaram de 32,9% a 77%, mas apenas em 7 (2,8%) casos não houve registro das complicações descritas na **Tabela 39** – entre esses, dois casos de óbitos, ambos nascidos com 26 semanas de idade gestacional e pesos ao nascer de 560g e 875g; enquanto os 5 casos vivos tinham idades gestacionais de 25, 29, 34 e 38 (2 casos) semanas; e pesos ao nascer, respectivamente, de 660g, 1.104g, 2.600g, 3.000g e 3.800g.

Na análise do conjunto das variáveis descritas na **Tabela 39**, com escore negativo (-1) para a presença de alguma das complicações, a variação foi de -4 a +5, sendo a mediana de zero e a moda de -1. Pelo teste de Mann-Whitney, os casos saídos de alta tiveram menos complicações (média de postos=136,94), de modo estatisticamente significante ($p < 0,0001$), enquanto nos casos falecidos essa média foi de 103,29. Na **Tabela 40**, o somatório dos escores do conjunto das variáveis listadas na **Tabela 39**, foi distribuído em duas classes intervalares -4 | -1 e 0 | 5, sendo a distribuição mostrada na **Tabela 40** em relação ao desfecho (vivo vs. óbito) e os casos saídos-vivos tiveram, significativamente ($p < 0,03$), menos complicações.

TABELA 40. Estratificação dos escores de qualidade do artigo para as complicações clínicas comparados ao desfecho do caso.

Pontuação do conjunto das complicações	Tipo de saída – n(%)		TOTAL
	óbito	vivo	
-4 -1 (1 ou mais complicações)	53 (55,8)	63 (41,4)	116 (47)
0 5 (nenhuma complicação)	42 (44,2)	89 (58,6)	131 (53)
TOTAL	95 (100)	152 (100)	247 (100)

$$\chi^2=4,83; p<0,03.$$

A qualidade dos artigos, avaliada pelo somatório dos escores do conjunto das variáveis listadas na **Tabela 39** (escores: 1-com informação; 0-sem informação), teve pontuação com valores de 0 a 5, sendo a mediana de 2 e moda de 1, com a seguinte distribuição: 35 (13,9%) com $\Sigma=0$; 68 (27%) com $\Sigma=1$; 62 (24,6%) com $\Sigma=2$; 39 (15,5%) com $\Sigma=3$; 22 (8,7%) com $\Sigma=4$; e 26 (10,3%) com $\Sigma=5$. Essa distribuição nas classes intervalares ≤ 2 e 3 | 5 foi, respectivamente: 165 (65,5%); e 87 (34,5%).

Na **Tabela 41**, a qualidade do artigo sobre a descrição das complicações foi estudada associada ao número de casos e origem do artigo, década da publicação e fator de impacto (FI)/JCR do periódico onde o artigo foi publicado. Mais uma vez, houve a tendência dos artigos com 1 ou 2 casos apresentarem maior pontuação ($p < 0,04$), não obstante, quando analisados em escala intervalar a mesma diferença não teve significado estatístico ($p > 0,34$). A maior ou menor descrição das complicações não variou, estatisticamente, em relação ao desenvolvimento de procedência do artigo, mas houve a tendência dos artigos mais recentes terem descrições mais detalhadas das complicações e naquelas de menor fator de impacto/JCR (**Tabela 41**).

TABELA 41. Qualidade do artigo em relação às complicações do caso segundo número de casos por artigo, região geoeconômica, período e fator de impacto do periódico de publicação.

VARIÁVEL	Distribuição	Média de postos	Σ Qualidade do artigo			TOTAL
			n(%)			
			≤2	3 5		
Nº casos por artigo	1 2	132,30	118 (63,8)	67 (36,2)	185 (100)	
	≥3	110,48	47 (70,2)	20 (29,8)	67 (100)	
	Estatística	$p < 0,04^{(a)}$	$\chi^2 = 0,88; p > 0,34$			
Desenvolvimento da região do caso	Não	129,73	52 (59,1)	36 (40,9)	88 (100)	
	Sim	124,77	113 (68,9)	51 (31,1)	164 (100)	
	Estatística	$p > 0,59^{(a)}$	$\chi^2 = 2,44; p > 0,11$			
Período de publicação do artigo	1966 1979	66,95	9 (90)	1 (10)	10 (100)	
	1980 1989	123,87	41 (67,2)	20 (32,8)	61 (100)	
	1990 1999	133,87	46 (62,2)	28 (37,8)	74 (100)	
	2000 2010	128,47	69 (64,5)	38 (35,5)	107 (100)	
	Estatística	$p < 0,05^{(b)}$	$\chi^2_{\text{linear associação}} = 1,06; p > 0,30 \text{ (g.l.=1)}$			
Fator de Impacto, FI (JCR)	<1	124,75	32 (62,7)	19 (37,2)	51 (100)	
	1 3	136,19	96 (61,5)	60 (38,5)	156 (100)	
	>3	94,90	37 (82,2)	8 (17,8)	45 (100)	
	Estatística	$p < 0,003^{(b)}$	$\chi^2 = 6,82; p < 0,04 \text{ (g.l.=2)}$			

(a) teste de Mann-Whitney; (b) teste de Kruskal-Wallis.

VIII.8. TRATAMENTO DO RÉCEM-NASCIDO

Em 209 (82,9%) dos 252 casos houve registro dos medicamentos usados no 1º tratamento, sendo a anfotericina B a mais utilizada (63,2%; 132/209) – isolada em 79

(37,8%) casos ou 53 (25,4%) associada com outros medicamentos. Quando também considerados os casos tratados com anfotericina B liposomal, isolada (n=22) ou associada (n=7), ou sob a forma do complexo lipídico da anfotericina B (ABLC), isolada (n=2) ou associada (n=1), esse antibiótico poliênico foi usado por 164 (78,5%) dos 209 casos tratados, como mostra a **Tabela 42**. Nesse 1º tratamento, em um caso (0,4%; 1/252) não houve registro de qual(is) droga(s) antifúngica(s) foi(ram) usada(s); outros 29 casos (11,5%) não foram tratados e em 13 (5,2%) casos não houve registro sobre o tratamento.

A dose, a duração (em dias) e a frequência da falha terapêutica da anfotericina B (n=79) e anfotericina B + fluocitosina (n=40) foram também estudadas na **Tabela 42**, por serem os antifúngicos mais usados nos casos relatados.

TABELA 42. Primeiro esquema terapêutico segundo dose, duração e ocorrência de falha terapêutica.

INDICADORES DO TRATAMENTO	ESQUEMAS TERAPÊUTICOS	
	Anfotericina B	Anfotericina B + fluocitosina ^(A)
n casos	78 ^(B)	40
dose (mg/kg/dia), venosa	0,25 — 2	0,25 — 15
moda (n casos)	1 (n=26)	1 (n=10)
duração (dias)	2 — 103	2 — 90
moda (n casos)	28 (n=13)	42 (n=9)
falha terapêutica – n (%)	Não	41 (52,6)
	Sim	31 (39,7)
	Sem registro	6 (7,7)

(A) Flucitosina, limites das doses de 10 a 150mg/kg/dia, com moda de 100 mg/kg/dia (n=11);

(B) + 1 caso de uso tópico.

Nos 209 casos com 1º tratamento, de 73 (34,9%) com falha terapêutica foi usado o 2º tratamento; nessa ocasião, a anfotericina B [isolada (n=10) ou associada (n=24)] ou sob a forma liposomal [isolada (n=4) ou associada (n=7)] ou de complexo lipídico (n=4), foi também a mais usada nesse 2º tratamento por 67,1% (n=49) dos 73 casos retratados (**Tabela 43**).

Nos casos tratados (n=283), as complicações associadas ao uso do antifúngico foram (n casos): disfunção hepática (n=6), disfunção renal (n=5), disfunção hepática + trombocitopenia (n=3), DHE (n=3), flebite (n=2), hipertrigliceridemia (n=2), trombocitopenia

(n=2), taquicardia + febre (n=1) e taquicardia + tromboflebite (n=1). Todavia, entre aqueles 283 casos de 165 (58,3%) não houve registro de complicações associadas ao uso do antifúngico; ou seja, entre aqueles com registro (sim ou não), no total de 118 casos-tratados, o conjunto (n=25) daquelas complicações teve frequência de 21,2% (25/118).

Na **Tabela 44** é mostrada a falha terapêutica *versus* o desfecho (vivo ou óbito) e muito mais casos de óbito foram observados, de forma altamente significativa ($\chi^2=44,71$; $p<0,00000001$), nos casos de falta de resposta terapêutica ao esquema inicial.

No **Quadro 6**, foram listadas as variáveis incluídas para a construção de duas novas variáveis: (i) Qualidade do artigo sobre as variáveis do tratamento antifúngico; e (ii) Avaliação global do tratamento antifúngico.

TABELA 43. Esquemas de antifúngicos descritos nos relatos.

TERAPÊUTICA ESPECÍFICA (quiomioterápico ou antibiótico)	TRATAMENTO	
	1°	2°
	n Casos (%)	n Casos (%)
Anfotericina B	79 (37,8)	10 (13,7)
Anfotericina B + caspofungin	1 (0,5)	1 (1,4)
Anfotericina B + clotrimazol	1 (0,5)	0
Anfotericina B + flucitosina	40 (19,1)	17 (23,3)
Anfotericina B + fluconazol	6 (2,9)	3 (4,1)
Anfotericina B + fluocitosina + fluconazol	0	1 (1,4)
Anfotericina B + itraconazol	1 (0,5)	0
Anfotericina B + miconazol	1 (0,5)	2 (2,7)
Anfotericina B + nistatina	3 (1,4)	0
Anfotericina B liposomal	22 (10,5)	4 (5,5)
Anfotericina B liposomal + caspofungin	0	3 (4,1)
Anfotericina B liposomal + fluocitosina	2 (1)	3 (4,1)
Anfotericina B liposomal + fluconazol	3 (1,4)	1 (1,4)
Anfotericina B liposomal + itraconazol	2 (1)	0
Anfotericina B/ABLC (complexo lipídico)	2 (1)	0
Anfotericina B/ABLC (complexo lipídico) + fluconazol	1 (0,5)	4 (5,5)
Caspofungin	0	1 (1,4)
Caspofungin + fluconazol	0	1 (1,4)
Cetoconazol	3 (1,4)	6 (8,2)
Cetoconazol + fluocitosina	0	1 (1,4)
Fluconazol	15 (7,2)	9 (12,3)
Fluocitosina	6 (2,9)	0
Itraconazol	2 (1)	0
Miconazol	11 (5,3)	2 (2,7)
Miconazol + nistatina	1 (0,5)	0
Nistatina	7 (3,3)	0
Voriconazol	0	4 (5,5)
Total	209 (82,9)	73 (28,9)
Tratamento, mas sem registro do antifúngico	1 (0,4)	0
Não-tratado	29 (11,5)	167 (66,3)
Sem informação	13 (5,2)	12 (4,8)
TOTAL	252 (100)	252 (100)

TABELA 44. Desfecho segundo a ocorrência ou não de falha terapêutica.

FALHA TERAPÊUTICA	DESFECHO – n		TOTAL
	(%)		
	Óbito	Vivo	
NÃO	16 (22,2)	100 (70,4)	116 (54,2)
SIM	56 (77,8)	42 (29,6)	98 (45,8)
TOTAL	72 (100)	142 (100)	214 (100)
Sem registro (n)	23	10	33

$\chi^2=44,71$; $p<0,00000001$ (g.l.=1)

A variável “qualidade do artigo sobre as variáveis do tratamento antifúngico”, criada a partir dos escores ou pontos descritos no **Quadro 6**, teve pontuação com variação de -1 a 10, e moda e mediana de 9, e com a distribuição nos 252 casos mostrada na **Tabela 45**.

TABELA 45. Frequência dos escores de qualidade do artigo avaliados pelo esquema de tratamento antifúngico.

Pontuação	n casos	%
0	5	2
1	1	0,4
2	1	0,4
3	4	1,6
4	4	1,6
5	3	1,2
6	24	9,5
7	25	9,9
8	44	17,5
9	74	29,4
10	67	26,6
Total	252	100

QUADRO 6. Quantificação das variáveis de tratamento para avaliação da qualidade do artigo e avaliação do tratamento.

VARIÁVEL	Qualidade do artigo sobre as variáveis do tratamento antifúngico		Avaliação global do tratamento antifúngico	
Esquema terapêutico 1	-1	Uso, sem especificação do(s) antifúngico(s)	-1	Não usado
	0	Sem registro	0	Sem registro
	1	Com informação	+1	1 ou 2 drogas antifúngicas
Dose do medicamento 1 do esquema terapêutico 1	0	Sem informação	-1	Não usou
	1	Com informação	0	Sem registro
	0	Sem registro de 1 ou ambas as informações	+1	Dose registrada
Dose do medicamento 2 do esquema terapêutico 1	0	Com informação	0	Sem registro
	1	Sem informação	+1	Dose registrada (os casos do grupo não-uso, só foram computados na variável dose do medicamento 1)
Duração (em dias) do esquema terapêutico 1	0	Sem informação	0	Sem registro
	1	Com informação	+1	Duração registrada (os casos do grupo não-uso, só foram computados na variável dose do medicamento)
Falha terapêutica do esquema terapêutico 1	0	Sem informação	-1	Positiva: registro da falha
	1	Com informação	0	Sem registro
	0	Sem informação	+1	Não
Esquema terapêutico 2	0	Sem informação	-1	Sim, prescrito
	1	Com informação	0	Sem registro
	0	Sem informação	+1	Não- prescrito
Dose do medicamento 1 do esquema terapêutico 2	0	Sem informação	-1	Sim, registrada
	1	Com informação	0	Sem registro
	0	Sem informação	+1	Não foi prescrito
Dose do medicamento 2 do esquema terapêutico 2	0	Sem informação	-1	Sim, registrada
	1	Com informação	0	Sem registro
	0	Sem informação	+1	Não foi prescrito

QUADRO 6. continuação.

VARIÁVEL	Qualidade do artigo sobre as variáveis do tratamento antifúngico		Avaliação global do tratamento antifúngico	
Duração do esquema terapêutico 2	0	Sem registro	-1	Duração registrada
	1	Com informação	0	Sem registro
			+1	Não usado
Efeitos colaterais ou complicações, associados ao tratamento antifúngico	0	Sem informação	-1	Sim, descritos
	1	Com informação	0	Sem registro ou para os casos não-tratados pelo esquemas 1 ou 2
			+1	Não
LIMITES POSSÍVEIS		-1 10	-10 10	

A **Tabela 46** mostra que a “qualidade do artigo sobre as variáveis do tratamento antifúngico” não teve associação significativa com o número de casos por artigo, região de procedência e fator de impacto/JCR, mas houve significância estatística a redução da pontuação na última década, mais recente (2000 — 2010).

A pontuação encontrada dos escores da variável “avaliação global do tratamento antifúngico” variou de -3 — 10, com moda e mediana de 6, sendo 20 (8%) casos com $\Sigma=0$ e outros 27 (10,7%) casos com valores ≤ -1 ; mais 59 (23,4%) casos com 1 — 5 pontos; e 146 (57,9%) com 6 ou mais pontos. Com valores igual ou abaixo a mediana (≤ 6) foram 146 (57,9%).

TABELA 46. Qualidade do artigo em relação ao tratamento antifúngico segundo número de casos por artigo, região geoeconômica, período e fator de impacto do periódico de publicação.

VARIÁVEL	Distribuição	Média de postos	Σ Qualidade do artigo		TOTAL
			n(%)		
			≤ 2	3 — 5	
Nº casos por artigo	1 — 2	130,64	133 (71,9)	52 (28,1)	185 (100)
	≥ 3	115,06	52 (77,6)	15 (22,4)	67 (100)
	Estatística	$p > 0,12^{(a)}$	$\chi^2 = 0,82$; $p > 0,36$		
Desenvolvimen to da região do caso	Não	123,53	69 (78,4)	19 (21,6)	88 (100)
	Sim	128,09	116 (70,7)	48 (29,3)	164 (100)
	Estatística	$p > 0,62^{(a)}$	$\chi^2 = 1,73$; $p > 0,18$		
Período de publicação do artigo	1966 — 1979	153,10	6 (60)	4 (40)	10 (100)
	1980 — 1989	131,14	41 (67,2)	20 (32,8)	61 (100)
	1990 — 1999	137,83	44 (59,5)	30 (40,5)	74 (100)
	2000 — 2010	113,53	94 (87,8)	13 (12,2)	107 (100)
	Estatística	$p > 0,06^{(b)}$	$\chi^2_{\text{linear associação}} = 11,93$; $p < 0,001$ (g.l.=1)		
Fator de Impacto, FI (JCR)	< 1	127,35	39 (76,5)	12 (23,5)	51 (100)
	1 — 3	129,21	110 (70,5)	46 (29,5)	156 (100)
	> 3	116,13	36 (80)	9 (20)	45 (100)
	Estatística	$p > 0,55^{(b)}$	$\chi^2 = 1,91$; $p > 0,38$ (g.l.=2)		

(a) teste de Mann-Whitney; (b) teste de Kruskal-Wallis.

A média de postos da “avaliação global do tratamento antifúngico”, pelo teste de Mann-Whitney, foi de 105,50 nos 95 casos de óbitos e de 135,56 naqueles saídos-vivos, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A “avaliação global do tratamento antifúngico” distribuída nas categorias ≤ 6 e ≥ 7 pontos é mostrada na

Tabela 47, em relação ao desfecho, e houve muito significativa ($p < 0,0000001$) proporção de casos de óbitos entre aqueles com pontuação ≤ 6 . Nos 19 casos com a maior pontuação (=10), as proporções de óbitos e vivos foram, respectivamente, 1% (1/95) e 11,8% (18/152).

TABELA 47. Desfecho do caso em relação a qualidade da publicação avaliada pelo tratamento antifúngico.

Pontuação da avaliação global do tratamento antifúngico	DESFECHO – n(%)		TOTAL
	óbito	vivo	
≤ 6	75 (79)	71 (46,7)	146 (57,9)
≥ 7	20 (21)	81 (53,3)	101 (40,1)
TOTAL	95 (100)	152 (100)	247 (100)

$$\chi^2=25,14; p<0,0000001$$

VIII.9. OUTROS INDICADORES HOSPITALARES ASSOCIADOS À ASSISTÊNCIA AOS RECÉM-NASCIDOS

Em 94 (37,3%) casos não ocorreu sequelas relacionadas à fungemia, mas entre esses recém-nascidos, 20 foram casos de óbito, como mostra a **Tabela 48**.

TABELA 48. Desfecho do caso em relação às sequelas.

SEQUELAS	Recode DESFECHO		Total
	óbito	vivo	
Não	20 (87)	74 (74)	94 (76,4)
Sim	3 (13) ^(A)	26 (26) ^(B)	29 (23,6)
Total	23 (24,2)	100 (65,8)	123 (49,8)
Sem registro	72 (75,8)	52 (34,2)	124 (50,2)
TOTAL	95 (100)	152 (100)	247 (100)

^(A) hidrocefalia + DVP (n=1); ^(B) amputação de podáctilos (n=1); diminuição acuidade visual (n=1); hidrocefalia + DVP (n=1); disfunção renal (n=3); disfunção neurológica (n=2); e 2 casos sem especificação da sequela.

Nos 95 casos de óbito, de 30 (31,6%) não houve registro da causa do óbito; naqueles 65 (68,4%) casos com esse registro, as causas foram: insuficiência respiratória (n=12; 12,6%); sepse fúngica (n=12; 12,6%); SDMO (n=7; 7,4%); “retirada de suporte” (n=6; 6,3%); DBP (n=4; 4,2%); insuficiência renal (n=4; 4,2%); sepse bacteriana (n=4; 4,2%); trombo intracardíaco (n=4; 4,2%); choque séptico (n=3; 3,2%); ECN fulminante (n=3; 3,2%); “pós-operatório” (n=2; 2,1%); coagulação intravascular disseminada (n=1; 1,1%); insuficiência cardíaca congestiva (n=1; 1,1%); hemorragia pulmonar (n=1; 1,1%); e trombose de grandes artérias (n=1; 1,1%).

Nos 95 casos de óbito, foi realizada a necrópsia em 54 (56,8%); em outros 28 (29,5%) casos esse procedimento não foi realizado; e de 13 (13,7%) não houve o registro dessa informação. Nos 54 casos necropsiados, a fungemia foi confirmada em 48 (88,9%), mas não confirmada em 5 (9,3%) e sem registro dessa informação em 1 (1,8%) caso.

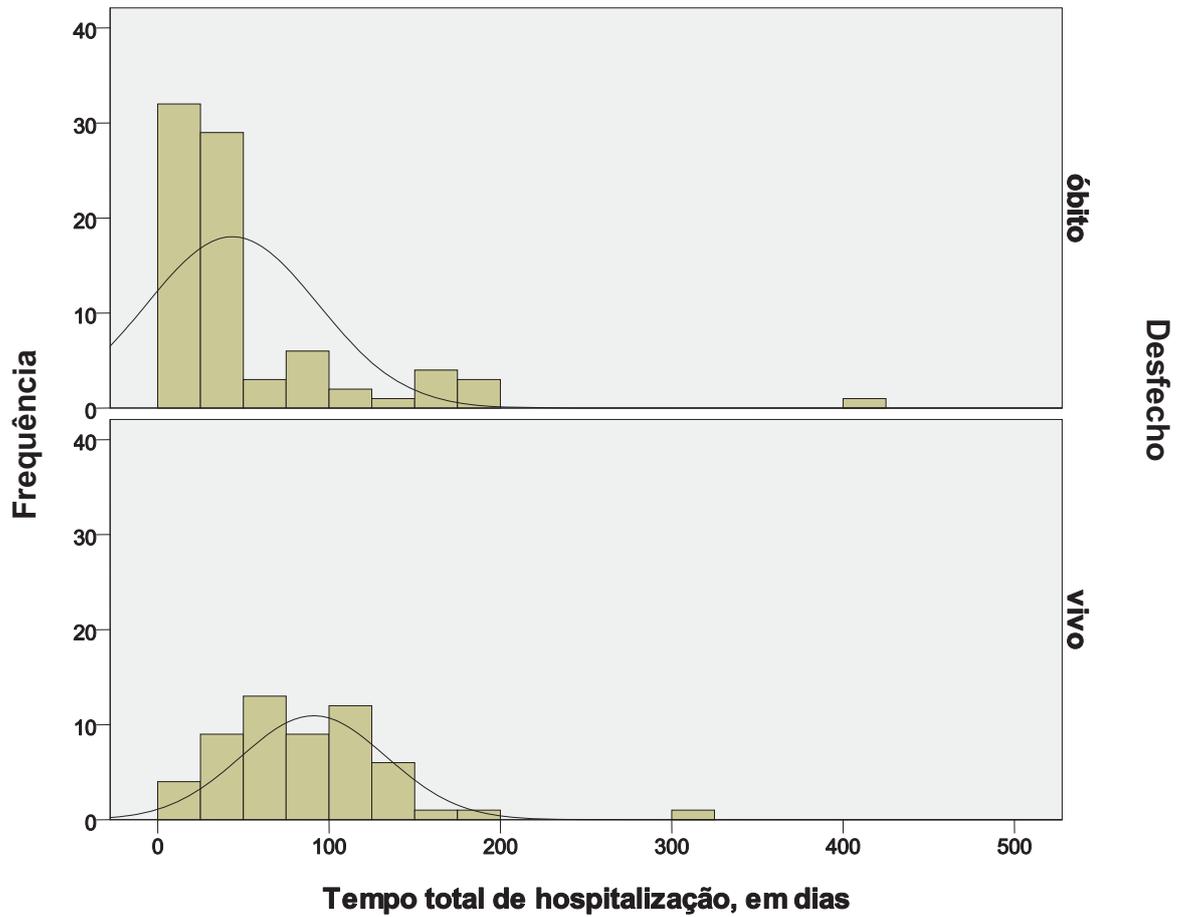
O tempo de hospitalização não foi registrado em 114 (45,2%) casos; naqueles 54,8% com registro (n=138) desse tempo, que variou de 1 a 420 dias, a moda e a mediana foram de 45 dias, sendo a média de 65,6 (\pm 59,5). Dos 138 casos com informação do tempo de hospitalização, de 137 houve registro do tipo de saída (óbito vs. vivo) e entre esses foi muito diferente ($t_{135}=3,66$; $p<0,0001$) aquele tempo entre os casos de óbito (n=81) e saídos-vivos (n=56), respectivamente de 51,02 (\pm 61,88) e 87,34 (\pm 49,29); mas em razão da ampla variação dos valores dos casos de óbito, foi mostrado na **Tabela 49** a maior concentração de casos de óbitos com 20 dias ou menos de tempo de hospitalização, como também mostrado no **Gráfico 5**, sendo esta concentração de modo estatisticamente significativa ($\chi^2=13,91$; $p<0,0001$).

TABELA 49. Tempo de hospitalização em dias segundo desfecho do caso de fungemia neonatal.

TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO (em dias)	DESFECHO – n (%)		Total
	óbito	vivo	
1 — 20	28 (34,6)	4 (7,1)	32 (23,4)
\geq 21	53 (65,4)	52 (92,9)	105 (76,6)
TOTAL	81 (100)	56 (100)	137 (100)

$$\chi^2=13,91; p<0,0001$$

GRÁFICO 5. Tempo de hospitalização em dias segundo desfecho do caso de fungemia neonatal.



Com a soma dos indicadores (0-sem registro; 1-com informação) de 6 variáveis (tempo de hospitalização; sequelas; causa de óbito; necrópsia; achados de necrópsia; e desfecho), foi criada a variável sobre a qualidade do artigo relacionada a esses indicadores, com limites possíveis de 0 — 6, sendo também observada essa mesma variação (0 — 6), sendo a moda e a mediana igual a 4. A **Tabela 50** mostra maior qualidade do artigo nas publicações com até 2 casos e, considerando o maior poder dos testes não-paramétricos de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis, também naqueles procedentes dos países desenvolvidos e desigual conforme o período de estudo.

TABELA 50. Qualidade do artigo em relação aos indicadores hospitalares segundo número de casos por artigo, região geoeconômica, período e fator de impacto do periódico de publicação.

VARIÁVEL	Distribuição	Média de postos	Σ Qualidade do artigo		TOTAL
			n(%)		
			≤3	4 6	
Nº casos por artigo	1 2	131,75	25 (13,5)	160 (86,5)	185 (100)
	≥3	111,99	18 (26,9)	49 (73,1)	67 (100)
	Estatística	P<<0,05 ^(a)	$\chi^2=6,20$; p<0,02		
Desenvolvimento da região do caso	Não	110,48	18 (20,4)	70 (79,6)	88 (100)
	Sim	135,09	25 (15,2)	139 (84,8)	164 (100)
	Estatística	P<0,009 ^(a)	$\chi^2=1,10$; p>0,29		
Período de publicação do artigo	1966 1979	155,50	0	10 (100)	10 (100)
	1980 1989	116,80	15 (24,6)	46 (75,4)	61 (100)
	1990 1999	146,82	4 (5,4)	70 (94,6)	74 (100)
	2000 2010	115,27	24 (22,4)	83 (77,6)	107 (100)
	Estatística	P<0,009 ^(b)	$\chi^2_{\text{linear associação}}=0,71$; p>0,39 (g.l.=1)		
Fator de Impacto, FI (JCR)	<1	121,95	6 (11,8)	45 (88,2)	51 (100)
	1 3	128,08	28 (18)	128 (82)	156 (100)
	>3	126,17	9 (20)	36 (80)	45 (100)
	Estatística	p>0,86 ^(b)	$\chi^2=1,37$; p>0,50 (g.l.=2)		

(a) teste de Mann-Whitney; (b) teste de Kruskal-Wallis.

VIII.10. AVALIAÇÃO GLOBAL DA QUALIDADE DOS ARTIGOS E DO QUADRO CLÍNICO GERAL DOS RÉCEM-NASCIDOS

No **Quadro 7**, foram listadas as variáveis utilizadas para avaliar a qualidade dos artigos incluídos neste estudo, por meio dos indicadores dos 252 casos, bem como daqueles clínico-laboratoriais, de tratamento, entre outros, de cada recém-nascido. Também no **Quadro 7**, foram registrados os limites, mínimos e máximos, esperados e observados.

A avaliação global da qualidade do artigo sobre as informações cabíveis de descrição nas publicações, foi construída a partir do somatório dos valores das 8 variáveis descritas anteriormente e também listadas no **Quadro 7**; a nova variável teve limites observados de 17 | 55, com moda e mediana de 37, sendo os limites esperados de -2 | 70. Considerando 70 pontos como 100% da pontuação máxima possível e os valores estimados para qualidade do **Quadro VIII**, na **Tabela 51** foram

apresentados os valores observados e as respectivas classes de qualidade (**Quadro VIII**).

Como mostra a **Tabela 51**, nenhum caso foi de artigo com qualidade **excelente** (≥ 63 pontos ou $\geq 90\%$ do total de pontos esperados); enquanto a qualidade **boa** (49 $\mid\mid$ 62 pontos ou de 70% $\mid\mid$ 89% do total) foi obtida pelos artigos¹ de 13 (5,2%) casos, sendo a qualidade **regular** (35 $\mid\mid$ 48 ou de 50% $\mid\mid$ 69% do total de pontos) verificada nos artigos de 151 (59,9%). A qualidade **ruim** foi classificação dos artigos de 88 (34,9%) casos ou aproximadamente um terço do total de casos.

A pontuação global, pelo teste de Mann-Whitney, foi significativamente ($p < 0,0001$) superior nos artigos publicados com até 2 casos; e entre aqueles com 3 ou mais casos/artigos predominaram ($\chi^2_{\text{linear associação}} = 14,71$; $p < 0,00001$; g.l.=1) os classificados nas categorias ruim e regular (**Tabela 52**). Essas mesmas análises não tiveram diferenças com significado estatístico segundo o grau de desenvolvimento de origem do caso, do período da publicado e do FI/JCR (**Tabela 52**).

¹ Os artigos desses 13 casos são dos seguintes autores: Baetz-Greenwalt et al. (1988); Swanson et al. (1996); Evdoridou et al. (1997); Arishi et al. (1998); Pradeepkumar et al. (1998); Knoppert et al. (2001); Dutta & Narang (2003); Maheshwari et al. (2004); Adler et al. (2005); Aldana-Valenzuela et al. (2005); Hawkes et al. (2005); Carmo et al. (2007).

QUADRO 7. Conjunto das variáveis consideradas na avaliação global do artigo e seus escores esperados e observados.

VARIÁVEL (Σ)	LIMITE DA PONTUAÇÃO (mínimo máximo)				
	Esperados	Observados	Esperados	Observados	
Avaliação global da qualidade do artigo sobre as informações cabíveis de descrição nas publicações	1. Cuidados éticos	0	3	0	3
	2. Relacionada às variáveis maternas	0	8	0	8
	3. Conjunto das condições dos recém-nascidos ao nascer	0	8	0	8
	4. Relacionada às características dos recém-nascidos durante a evolução clínica	-1	16	0	15
	5. Sobre as investigações microbiológicas do caso	0	14	0	11
	6. Complicações apresentadas pelos recém-nascidos	0	5	0	5
	7. Tratamento	-1	10	0	10
	8. Indicadores hospitalares	0	6	0	6
AVALIAÇÃO GLOBAL	-2	70	17	55	
Avaliação global sobre as informações pertinentes ao caso clínico publicado de fungemia neonatal	1. Condições maternas	-8	8	-6	5
	2. Condições do recém-nascido ao nascer	-10	7	-9	7
	3. Evolução clínica do recém-nascido, após a suspeita de fungemia	-20	19	-10	14
	4. Investigações microbiológicas	-29	12	-18	3
	5. Complicações apresentadas	-5	5	-4	5
	6. Tratamentos prescritos	-10	10	-3	10
AVALIAÇÃO GLOBAL	-82	57	-30	25	

TABELA 51. Classificação final da qualidade do artigo.

PONTUAÇÃO	n	%	CLASSE INTERVALAR
17	2	0,8	RUIM (≤ 34) ($\leq 49\%$)
18	3	1,2	
19	5	2	
20	1	0,4	
21	1	0,4	
22	1	0,4	
23	3	1,2	
24	3	1,2	
25	4	1,6	
26	4	1,6	
27	7	2,8	
28	12	4,8	
29	10	4	
30	8	3,2	
31	8	3,2	
32	6	2,4	
33	5	2	
34	5	2	
35	13	5,2	REGULAR (35 48) (50% 69%)
36	11	4,4	
37	17	6,7	
38	13	5,2	
39	11	4,4	
40	15	6	
41	10	4	
42	11	4,4	
43	9	3,6	
44	10	4	
45	7	2,8	
46	12	4,8	
47	4	1,6	BOA (49 62) (70% 89%)
48	8	3,2	
49	5	2	
50	4	1,6	
51	2	0,8	
54	1	0,4	
55	1	0,4	
TOTAL	252	100	-

TABELA 52. Qualidade do artigo avaliada a partir do conjunto de todas as variáveis segundo número de casos por artigo, desenvolvimento da região, período e fator de impacto do periódico de publicação.

VARIÁVEL	Distribuição	Média de postos	Σ Qualidade do artigo			TOTAL
			n(%)			
			RUIM	REG ^(*)	BOA	
Nº casos por artigo	1 — 2	135,93	51 (27,6)	123 (66,5)	11 (5,9)	185 (100)
	≥3	100,46	37 (55,2)	28 (41,8)	2 (3)	67 (100)
	Estatística	p<0,0001 ^(a)	χ^2 linear associação=14,71; p<0,00001 (g.l.=1)			
Desenvolvimento da região do caso	Não	120,70	36 (40,9)	46 (52,3)	6 (6,8)	88 (100)
	Sim	129,61	52 (31,7)	105 (64)	7 (4,3)	164 (100)
	Estatística	p>0,28 ^(a)	χ^2 linear associação=0,81; p>0,36 (g.l.=1)			
Período de publicação do artigo	1966 — 1979	149,75	2 (20)	8 (80)	0	10 (100)
	1980 — 1989	117,22	27 (44,3)	33 (54,1)	1 (1,6)	61 (100)
	1990 — 1999	135,86	20 (27)	49 (66,2)	5 (6,8)	74 (100)
	2000 — 2010	123,14	39 (36,5)	61 (57)	7 (6,5)	107 (100)
	Estatística	p>0,32 ^(b)	χ^2 linear associação=0,51; p>0,47 (g.l.=1)			
Fator de Impacto, FI (JCR)	<1	113,77	20 (39,2)	30 (58,8)	1 (2)	51 (100)
	1 — 3	134,41	47 (30,1)	98 (62,8)	11 (7,1)	156 (100)
	>3	113,50	21 (46,7)	23 (51,1)	1 (2,2)	45 (100)
	Estatística	p>0,08 ^(b)	χ^2 linear associação=0,26; p>0,61 (g.l.=1)			

(*) Reg=regular; (a) teste de Mann-Whitney; (b) teste de Kruskal-Wallis.

Como a variável “avaliação global sobre as informações pertinentes ao caso clínico publicado de fungemia neonatal” tinha pontuação máxima esperada de 57 pontos e esse valor considerado 100%, nenhum (0%) caso teve pontuação superior a pontuação da categoria ruim (≤ 28 pontos); ou seja, 100% dos casos tinham descrições classificadas na categoria **ruim** (Tabela 53), equivalente a pior situação clínica, pois a pontuação variou de -30 |—| 25 e com mediana de -7 e moda de -3.

A pontuação da variável “avaliação global sobre as informações pertinentes ao caso clínico publicado de fungemia neonatal” teve média de postos pelo teste de Mann-Whitney entre os casos de óbito de 112,89 (n=95), enquanto nos 152 casos saídos-vivos de 130,94, sendo essa diferença muito próxima ao limite da significância estatística (p>0,053). Considerando o valor da mediana (= -7), essa pontuação foi distribuída em outras três classes intervalares: Gravíssimo (-30 |—| -7 pontos); Muito grave (-6 |—| 0); e Grave (1 |—| 25). Nessas três classes a distribuição de óbito *versus* vivo foi desigual ($\chi^2=8,48$; p<0,02; g.l.=2), como mostra a Tabela 54, em razão dos piores indicadores serem proporcionalmente nos casos de óbito.

TABELA 53. Classificação da situação clínica global do caso.

PONTUAÇÃO	n	%	CLASSE INTERVALAR
-30	1	0,4	
-28	1	0,4	
-26	1	0,4	
-25	1	0,4	
-24	2	0,8	
-23	2	0,8	
-22	1	0,4	
-21	3	1,2	
-20	6	2,4	
-19	3	1,2	
-18	8	3,2	
-17	4	1,6	
-16	5	2	
-15	8	3,2	
-14	11	4,4	
-13	8	3,2	
-12	13	5,2	
-11	12	4,8	
-10	10	4	
-9	10	4	
-8	10	4	
-7	14	5,6	
-6	9	3,6	
-5	12	4,8	
-4	12	4,8	
-3	16	6,3	
-2	6	2,4	
-1	9	3,6	
0	9	3,6	
1	6	2,4	
2	3	1,2	
4	4	1,6	
5	8	3,2	
6	3	1,2	
8	2	0,8	
9	1	0,4	
10	2	0,8	
11	2	0,8	
12	3	1,2	
13	2	0,8	
14	1	0,4	
15	1	0,4	
16	1	0,4	
17	1	0,4	
18	1	0,4	
19	2	0,8	
21	1	0,4	
25	1	0,4	
TOTAL	252	100	RUIM, situação clínica (≤ 28 pontos) (ou $\leq 49\%$ da pontuação máxima)

TABELA 54. Desfecho do caso em relação à situação clínico-assitencial global do paciente.

Pontuação da variável sobre situação clínico-assitencial global do paciente	TIPO DE SAÍDA		TOTAL
	n (%)		
	óbito	vivo	
Gravíssimo (-30 -7 pontos)	61 (64,2)	69 (45,4)	130 (52,6)
Muito grave (-6 0)	22 (23,2)	50 (32,9)	72 (29,2)
Grave (1 25)	12 (12,6)	33 (21,7)	45 (18,2)
TOTAL	95 (100)	152 (100)	247 (100)

$\chi^2=8,48; p<0,02$ (g.l.=2)

Nas três classes intervalares, utilizadas na **Tabela 54**, foi estudado o tempo total de hospitalização (em dias) dos 138 casos com essa informação, sendo maior nos casos gravíssimos (média de postos=71,96; n=78) e muito graves ($x_p=82,15$; n=37), em comparação ao grupo grave ($x_p=40,80$), sendo essa diferença muito significativa ($p<0,00001$). Observado de outro modo, na **Tabela 55**, essas classes intervalares foram vistas nas duas classes do tempo de hospitalização (1 | 20 dias; e ≥ 21 dias), sendo também muito desigual a distribuição ($\chi^2=13,48$; $p<0,001$; g.l.=2), porque os casos com maior tempo de hospitalização apresentaram piores indicadores (**Tabela 55**). Por sua vez, nessas duas classes do tempo de hospitalização, 1 | 20 dias vs. ≥ 21 dias, a média de postos pelo teste de Mann-Whintney foram respectivamente de 83,84 e 65,17, sendo essa diferença também estatisticamente significativa ($p<0,02$), mostrando que os casos com menor tempo de hospitalização obtiveram menor pontuação ou foram menos graves.

TABELA 55. Tempo de hospitalização em relação situação clínico-assitencial global do paciente.

Pontuação da variável sobre situação clínico-assitencial global do paciente	Tempo de hospitalização (dias)		TOTAL
	n (%)		
	1 20	≥ 21	
Gravíssimo (-30 -7 pontos)	15 (46,9)	63 (59,4)	78 (56,5)
Muito grave (-6 0)	5 (15,6)	32 (30,2)	37 (26,8)
Grave (1 25)	12 (37,5)	11 (10,4)	23 (16,7)
TOTAL	32 (100)	106 (100)	138 (100)

$\chi^2=13,48; p<0,001$ (g.l.=2)

Como descreve a literatura, as variáveis mais preditoras da fungemia foram listadas no **Quadro 8**, conforme a estimativa para a avaliação da qualidade do artigo e, como outros escores ou pontos, na descrição da situação do recém-nascido. Na **Tabela 56**, foram descritos os resultados dessas duas variáveis. Desse modo, houve 13 (5,2%) casos publicados em artigos¹ na categoria de excelente ($\geq 90\%$ pontos = 7), enquanto outros 113 (44,8%) casos foram de artigos de qualidade boa (**Tabela 56**).

Por sua vez, a maioria (52,8%) dos casos obteve baixa pontuação (≤ 3 pontos) associada a predição de fungemia, sendo mais preditiva nos casos considerados como muito provável (27,4%) e de elevado risco (0,8%).

TABELA 56. Avaliação da qualidade do artigo e da condição preditora de fungemia no recém-nascido, segundo as variáveis descritas na literatura.

CONJUNTO DAS VARIÁVEIS DESCRITAS NO QUADRO 7				
DISTRIBUIÇÃO	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO ARTIGO	AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO DO RÉCEM-NASCIDO COMO PREDITORA DE FUNGEMIA		
Moda	5	3		
Mediana	4,50	3		
n total	252	252		
Frequência da pontuação, n (%)	-	-		
0	0	10 (4)		
1	8 (3,2)	31 (12,3)		
2	19 (7,5)	36 (14,3)		
3	42 (16,7)	56 (22,3)		
4	57 (22,6)	48 (19)		
5	66 (26,2)	48 (19)		
6	47 (18,6)	21 (8,3)		
7	13 (5,2)	2 (0,8)		
Categories (limites) → n (%)	-	-		
0 — 3	Ruim	69 (27,4)	Menos Provável	133 (52,8)
4	Regular	57 (22,6)	Provável	48 (19)
5 — 6	Boa	113 (44,8)	Muito provável	69 (27,4)
7	Excelente	13 (5,2)	Elevado risco	2 (0,8)

¹ Esses casos foram publicados nos seguintes artigos: Heckmatt et al. (1979); Walter et al. (1990); Glick et al. (1993); Pradeepkumar et al. (1998); Wong et al. (2000); Cheng et al. (2001); Gavin et al. (2002); Belet et al. (2005); Jackson et al. (2006); Paula et al. (2006); Ozkiraz et al. (2007); Wang et al. (2008); e Pereira et al. (2009).

QUADRO 8. Escores de avaliação da qualidade da publicação e da situação clínico-assistencial do recém-nascido segundo variáveis mais preditoras de fungemia.

VARIÁVEL PREDITORA DE FUNGEMIA (*)	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO ARTIGO	AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO DO RÉCÉM-NASCIDO COMO PREDITORA DE FUNGEMIA
PREMATURIDADE	0 – sem registo ou sem informação 1 – registrada, como presente ou como ausente	0 – sem registo ou sem informação; e não-prematuro (idade gestacional ≥ 38 semanas) 1 - Prematuro (idade gestacional ≤ 37 semanas)
NUTRIÇÃO PARENTERAL	0 – sem registo ou sem informação 1 – registrada: sim ou não	0 – sem registo ou sem informação; e não-uso de nutrição parenteral 1- Uso de nutrição parenteral
ACESSO VENOSO CENTRAL	0 – sem registo ou sem informação 1 – registrada: sim ou não	0 – sem registo ou sem informação; e não-uso de acesso venoso central 1- Uso de acesso venoso central
ANTIBIOTICOTERAPIA PROLONGADA (>7 dias)	0 – sem registo ou sem informação 1 – registrada: sim ou não	0 – sem registo ou sem informação; e não-uso de antibioticoterapia prolongada 1- Uso de antibioticoterapia prolongada
CIRURGIA ABDOMINAL	0 – sem registo ou sem informação 1 – registrada: sim (+ outros tipos de cirurgias) ou não	0 – sem registo ou sem informação; caso não-cirúrgico; outras cirurgias 1- Cirurgia abdominal
JEJUM PROLONGADO	0 – sem registo ou sem informação 1 – registrado: sim ou não	0 – sem registo ou sem informação; não houve jejum prolongado 1- Sim, jejum prolongado
TEMPO DE INTERNAÇÃO OU DE HOSPITALIZAÇÃO PROLONGADA (≥ 10 dias)	0 – sem registo ou sem informação 1 – registrado o tempo de internação	0 – sem registo ou sem informação; internação <10 dias 1- Sim, tempo de internação ≥ 10 dias
LIMITES POSSÍVEIS	0 7	0 7

(*) Fontes: Rodriguez et al. (2006); Borges et al. (2009); Rodriguez et al. (2010); e Wang et al. (2011).

As publicações com até 2 casos alcançaram média de postos (=126,53) dessa nova variável de qualidade, pelo teste de Mann-Whitney, muito semelhante ($p>0,98$) daquelas com 3 ou mais casos ($n=126,41$). Quando essa nova variável de qualidade do artigo, foi distribuída nas classes intervalares descritas na **Tabela 56**, também não houve diferença com significado estatístico ($p>0,80$), como mostra a **Tabela 57**. Os casos da categoria excelente vs. o conjunto das demais categorias, não alcançaram diferença com significado estatístico ($p>0,09$) pelo teste exato de Fisher.

TABELA 57. Qualidade do artigo em relação às variáveis predictoras de fungemia comparados ao número de casos por publicação.

QUALIDADE DO ARTIGO	N CASOS POR PUBLICAÇÃO		TOTAL
	1	2	
Ruim	51 (27,6)	18 (26,9)	69 (27,4)
Regular	42 (22,7)	15 (22,3)	57 (22,6)
Boa	80 (43,2)	33 (49,3)	113 (44,8)
Excelente	12 (6,5)	1 (1,5)	13 (5,2)
TOTAL	185 (100)	67 (100)	252 (100)

$$\chi^2_{\text{linear associação}}=0,06; p>0,80 \text{ (g.l.=1)}$$

Quanto à pontuação da variável “avaliação da condição do recém-nascido como preditora de fungemia”, os casos óbito ($n=95$) obtiveram média de postos ($n=135,96$) significativamente superior ($p<0,04$) aos casos saídos-vivos (116,53). Na **Tabela 58** foram distribuídas as classes intervalares descritas na **Tabela 56**, e também comparadas ao tipo de saída (óbito vs. vivo), sendo os piores indicadores mais associados ($p<0,02$) aos casos de óbito.

Sendo a variável dependente o tipo de saída (0-óbito; e 1-vivo), foi aplicada a análise da regressão logística com as variáveis independentes, aquelas descritas no **Quadro 8**, para o cálculo da variável “avaliação da condição do recém-nascido como preditora de fungemia” e com os mesmos escores descritos no **Quadro 8**. No entanto, devido aos elevados números de casos sem registro (“missing”), só foram incluídos 11 casos e, portanto, esse tipo de análise foi excluída.

TABELA 58. Desfecho segundo condição clínica do recém-nascido.

AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO DO RÉCEM-NASCIDO COMO PREDITORA DE FUNGEMIA	DESFECHO		
	n (%)		
	Óbito	Vivo	TOTAL
Elevado risco	2 (2,1)	0	2 (0,8)
Muito provável	31 (32,6)	36 (23,7)	67 (27,1)
Provável	20 (21,1)	26 (17,1)	46 (18,6)
Menos provável	42 (44,2)	90 (59,2)	132 (53,5)
TOTAL	95 (100)	152 (100)	247 (100)

$$\chi^2_{\text{linear associação}}=5,94; p<0,02 \text{ (g.l.=1)}$$

Em vista disso, na **Tabela 59** o desfecho (vivo vs. óbito) foi estudado em análises univariadas nas variáveis descritas na literatura ou neste trabalho como preditoras da fungemia ou ao pior prognóstico. Essas variáveis foram todas transformadas com distribuição dicotômica, bem como a variável dependente (desfecho), como também mostra a **Tabela 59**.

Os resultados das análises univariadas, apresentados (**Tabela 59**), não mostraram associação, estatisticamente significativa ($p>0,05$) do desfecho com as variáveis: peso ao nascer ($p>0,51$), prematuridade ($p>0,87$), colonização por fungo ($p>0,19$), quimioprofilaxia antifúngica ($p>0,49$), uso de cateter venoso central ($p>0,09$), jejum prolongado ($p>0,87$), nutrição parenteral ($p>0,86$), antibioticoterapia prolongada prévia ao diagnóstico da fungemia ($p>0,16$), prévio(s) procedimentos cirúrgicos ($p>0,16$), cirurgia abdominal ($p>0,56$), ventilação mecânica ($p>0,29$), cardiopatia congênita ($p>0,96$), outras complicações, não-relacionadas aos sistemas cardíaco, renal ou nervoso central ($p>0,17$), isolamento do fungo associado ao diagnóstico da fungemia ($p>0,64$) e sequelas relacionadas à fungemia ($p>0,18$).

No entanto, outras características, de variáveis apresentadas na **Tabela 59**, foram significativamente associadas ao algum tipo de desfecho, tais como:

- Os casos de óbitos predominaram entre os casos do sexo masculino ($p<0,04$); com alguma co-morbidade ($p<0,03$); quando houve colonização por alguma bactéria ($p<0,008$); cultura positiva do espécime líquido cefalorraquidiano ($p<0,008$); com infecção no sistema nervoso central ($p<0,004$); nos casos portadores de endocardite ($p<0,0001$) ou naqueles com comprometimento do sistema renal ($p<0,005$); quando houve isolamento por fungo não-candida ($p<0,04$); e nos casos com falha terapêutica ao 1º tratamento antifúngico ($p<0,000000001$).

- Os casos saídos-vivos foram aqueles significativamente predominantes no grupo dos tratados com 1º esquema ($p < 0,000001$) ou o 2º tratamento ($p < 0,04$), bem como aqueles com tempo de internação mais prolongada ($p < 0,0000001$).

Exceto a variável “prematuridade”, como também mostra a **Tabela 59**, em nenhuma das análises o número de casos válidos (ou incluídos) foi igual ao total de casos com desfecho registrado ($n=247$: 95 óbitos; e 152 vivos). Nas outras 26 variáveis (**Tabela 59**), os números de casos válidos variaram de 69 a 240. Ou seja, a quase totalidade das variáveis incluídas nesta parte do estudo, mostradas na **Tabela 59**, tinha muitos casos sem informações sobre as mesmas. Sendo assim, como antes já informado, ficou impeditiva a análise multivariada tendo o desfecho (óbito; ou vivo) como variável dependente.

Mesmo assim, considerando duas variáveis significativamente associadas ao desfecho óbito (sexo masculino; e presença de co-morbidades), por serem ambas mais facilmente reconhecidas, se também houver o isolamento de fungo não-candida o risco de óbito é maior como mostra o **Gráfico 6**. Ou seja, a presença de uma daquelas características, ou ambas, se houver o isolamento de fungo não-candida expõe o recém-nascido ao maior risco de morrer.

TABELA 59. Análises univariadas da variável desfecho *versus* variáveis, com distribuição categórica, descritas na literatura como associadas à fungemia ou ao pior prognóstico do recém-nascido.

VARIÁVEL (número de casos válidos)	Distribuição dicotômica (escore 0 ou 1)	DESFECHO ^(A) – n (%)		Estatística (probabilidade do erro α)
		VIVO	ÓBITO	
SEXO (n=230)	Feminino (0)	67 (47,5)	30 (33,7)	$\chi^2=4,27$ (p<0,04)
	Masculino (1)	74 (52,5)	59 (66,3)	
	Total	141 (100)	89 (100)	
PESO AO NASCER ⁽¹⁾ (n=220)	Normal ou Aceitável (0)	19 (13,9)	9 (10,8)	$\chi^2=0,43$ (p>0,51)
	Muito baixo ou Elevado (1)	118 (86,1)	74 (89,2)	
	Total	137 (100)	83 (100)	
PREMATURIDADE ⁽²⁾ (n=247)	Não (0)	26 (17,1)	17 (17,9)	$\chi^2=0,02$ (p>0,87)
	Sim (1)	126 (82,9)	78 (82,1)	
	Total	152 (100)	95 (100)	
RN COM PRÉVIA(S) COMORBIDADE(S) (n=196)	Não (0)	10 (8,5)	0	χ^2 correção Yates=5,32 (p<0,03)
	Sim (1)	108 (91,5)	78 (100)	
	Total	118 (100)	78 (100)	
FUNGO ISOLADO (colonização) (n=140)	Não (0)	7 (8)	8 (15,1)	$\chi^2=1,71$ (p>0,19)
	Sim (1)	80 (92)	45 (84,9)	
	Total	87 (100)	53 (100)	
QUIMIOPROFILAXIA ANTIFÚNGICA (n=158)	Não (0)	90 (92,8)	59 (96,7)	χ^2 correção Yates=0,47 (p>0,49)
	Sim (1)	7 (7,2)	2 (3,3)	
	Total	97 (100)	61 (100)	
BACTÉRIA ISOLADA (colonização) (n=133)	Não (0)	67 (80,7)	30 (60)	$\chi^2=6,79$ (p<0,008)
	Sim (1)	16 (19,3)	20 (40)	
	Total	83 (100)	50 (100)	

^(A) vivo, escore zero (0); e óbito, escore 1; ⁽¹⁾Peso ao nascer: Normal ou Aceitável (>2.500g até 4.365g); e Muito baixo ou Elevado (<2.500g ou >4.800g); ⁽²⁾Idade Gestacional ao nascer: Não-prematuro (≥ 38 semanas); e Prematuro (<37 semanas);

TABELA 59. continuação 1/3.

VARIÁVEL (número de casos válidos)	Distribuição dicotômica (escore 0 ou 1)	DESFECHO ^(A) – n (%)		Estatística (probabilidade do erro α)
		VIVO	ÓBITO	
USO DE CATERET VENOSO CENTRAL (n=166)	Não (0)	12 (12)	3 (4,5)	$\chi^2=2,69$ (p>0,09)
	Sim (1)	88 (88)	63 (95,5)	
	Total	100 (100)	66 (100)	
JEJUM PROLONGADO (n=69)	Não (0)	12 (26,7)	6 (25)	$\chi^2=0,02$ (p>0,87)
	Sim (1)	33 (73,3)	18 (75)	
	Total	45 (100)	24 (100)	
NUTRIÇÃO PARENTERAL (n=130)	Não (0)	11 (14,3)	7 (15,2)	$\chi^2=0,03$ (p>0,86)
	Sim (1)	66 (85,7)	46 (86,8)	
	Total	77 (100)	53 (100)	
ANTIBIOTICOTERAPIA PROLONGADA ^(*) (n=205)	Não (0)	29 (23,8)	21 (25,3)	$\chi^2=0,06$ (p>0,79)
	Sim (1)	93 (76,2)	62 (74,7)	
	Total	122 (100)	83 (100)	
PROCEDIMENTO(S) CIRÚRGICO(S) (n=143)	Não (0)	44 (50,6)	35 (62,5)	$\chi^2=1,96$ (p>0,16)
	Sim (1)	43 (49,4)	21 (37,5)	
	Total	87 (100)	56 (100)	
CIRURGIA ABDOMINAL (n=143)	Não (0)	68 (78,2)	46 (82,1)	$\chi^2=0,33$ (p>0,56)
	Sim (1)	19 (21,8)	10 (17,9)	
	Total	87 (100)	56 (100)	
VENTILAÇÃO MECÂNICA (n=173)	Não (0)	24 (23,5)	12 (16,9)	$\chi^2=1,12$ (p>0,29)
	Sim (1)	78 (76,5)	59 (83,1)	
	Total	102 (100)	71 (100)	

^(A) vivo, escore zero (0); e óbito, escore 1; ^(*) prévia ao diagnóstico da fungemia.

TABELA 59. continuação 2/3.

VARIÁVEL (número de casos válidos)	Distribuição dicotômica (score 0 ou 1)	DESFECHO ^(A) – n (%)		Estatística (probabilidade do erro α)
		VIVO	ÓBITO	
CARDIOPATIA CONGÊNITA (n=100)	Não (0)	46 (82,1)	36 (81,8)	$\chi^2=0,002$ (p>0,96)
	Sim (1)	10 (17,9)	8 (18,2)	
	Total	56 (100)	44 (100)	
CULTURA LCR⁽¹⁾ (n=105)	Negativa (0)	55 (82,1)	22 (57,9)	$\chi^2=7,26$ (p<0,008)
	Positiva (1)	12 (17,9)	16 (42,1)	
	Total	67 (100)	38 (100)	
INFECÇÕES NO SNC⁽²⁾ (n=108)	Não (0)	50 (74,6)	19 (46,3)	$\chi^2=8,82$ (p<0,004)
	Sim (1)	17 (25,4)	22 (53,7)	
	Total	67 (100)	41 (100)	
ENDOCARDITE (n=79)	Não (0)	33 (80,5)	16 (42,1)	$\chi^2=12,34$ (p<0,0001)
	Sim (1)	8 (19,5)	22 (57,9)	
	Total	41 (100)	38 (100)	
ACOMETIMENTO RENAL (n=114)	Não (0)	42 (57,5)	12 (29,3)	$\chi^2=8,41$ (p<0,005)
	Sim (1)	31 (42,5)	29 (70,7)	
	Total	73 (100)	41 (100)	
OUTRAS COMPLICAÇÕES (n=167)	Não (0)	29 (27,4)	11 (18)	$\chi^2=1,85$ (p>0,17)
	Sim (1)	77 (72,6)	50 (82)	
	Total	106 (100)	61 (100)	
ISOLAMENTO DE FUNGO (n=240)	Não (0)	9 (6,1)	7 (7,6)	$\chi^2=0,21$ (p>0,64)
	Sim (1)	139 (93,9)	85 (92,4)	
	Total	148 (100)	92 (100)	

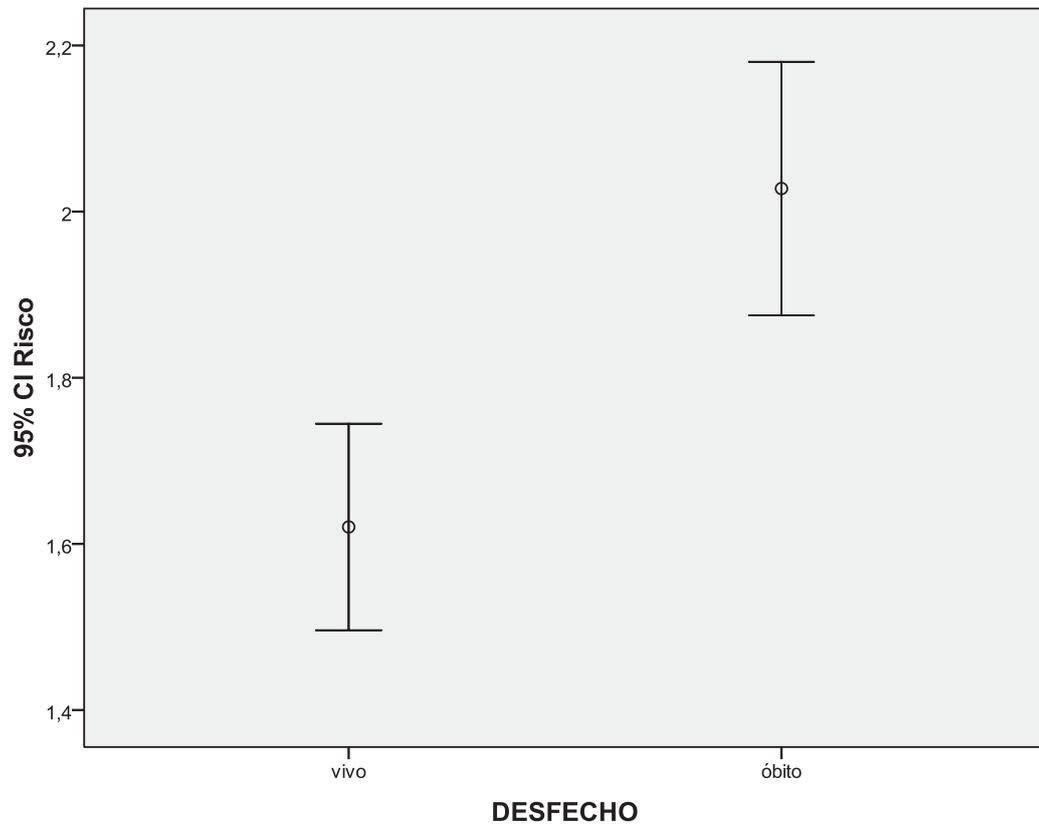
^(A) vivo, score zero (0); e óbito, score 1; ⁽¹⁾ LCR, líquido cefalorraquidiano; e ⁽²⁾ SNC, sistema nervoso central.

TABELA 59. continuação 3/3.

VARIÁVEL (número de casos válidos)	Distribuição dicotômica (score 0 ou 1)	DESFECHO ^(A) – n (%)		Estatística (probabilidade do erro α)
		VIVO	ÓBITO	
ISOLAMENTO DE FUNGO NÃO-CANDIDA (n=224)	Não (0)	117 (84,2)	61 (71,8)	$\chi^2=4,61$ (p<0,04)
	Sim (1)	22 (15,8)	24 (28,2)	
	Total	139 (100)	85 (100)	
1º TRATAMENTO ANTIFÚNGICO (n=235)	Não (0)	5 (3,3)	22 (25,9)	$\chi^2=27,13$ (p<0,0000001)
	Sim (1)	145 (96,7)	63 (74,1)	
	Total	150 (100)	85 (100)	
FALHA TERAPÊUTICA (1º tratamento) (n=214)	Não (0)	100 (70,4)	16 (22,2)	$\chi^2=44,72$ (p<0,000000001)
	Sim (1)	42 (29,6)	56 (77,8)	
	Total	142 (100)	72 (100)	
2º TRATAMENTO ANTIFÚNGICO (n=238)	Não (0)	96 (64,4)	69 (77,5)	$\chi^2=4,50$ (p<0,04)
	Sim (1)	53 (35,6)	20 (22,5)	
	Total	149 (100)	89 (100)	
TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO (em dias) (n=137)	≤45 (0)	12 (21,4)	57 (70,4)	$\chi^2=31,72$ (p<0,0000001)
	≥46 (1)	44 (78,6)	24 (29,6)	
	Total	56 (100)	81 (100)	
SEQUELAS RELACIONADAS À FUNGEMIA (n=123)	Não (0)	74 (74)	20 (87)	$\chi^2=1,74$ (p>0,18)
	Sim (1)	26 (26)	3 (13)	
	Total	100 (100)	23 (100)	

^(A) vivo, score zero (0); e óbito, score 1.

GRÁFICO 6. Estimativa do risco de óbito pela associação das variáveis sexo-masculino, presença de co-morbidades e isolamento de fungo não-candida.



IX. DISCUSSÃO

A DFI neonatal, mais facilmente reconhecida na forma de fungemia neonatal, ainda na atualidade é pouco compreendida. Neste estudo, foi pesquisada essa doença no período neonatal por meio de metodologia que possibilitou agrupar as características da entidade e os agentes relacionados, como fungos não-candidas, os quais dificilmente poderiam ser estudados por qualquer outra metodologia.

Neste estudo, os 178 artigos incluídos, selecionados em recorte histórico de 40 anos, também permitiram caracterizar a evolução do fator de impacto dos periódicos e correlacioná-los com vários aspectos bibliométricos dessas publicações. Nessas quatro décadas, embora, se observe aumento do número de publicações de relatos de caso de fungemia neonatal, principalmente a partir da década de 90 do século XX, os relatos passaram a ser publicados com maior frequência nos jornais de menor impacto (FI/JCR). Todavia, os relatos de caso são publicações frequentes em muitas revistas e jornais científicos; Kuroki et al. (2009), por exemplo, encontraram publicações no formato de relatos de caso em 11% dos periódicos de moderado FI (FI>2) e em 17% naqueles de elevado fator de impacto (FI>23). Não obstante a valorização, por muitos, do fator de impacto (FI) dos periódicos, não podem ser menosprezadas as crescentes e fortes críticas sobre esse modelo de aferição da suposta Boa Ciência, inclusive como uma das representações do “colonialismo científico”, pela criação de forte poder político, bem como origem de vieses contrários à Boa Ciência (Alves, 2010).

Nesse atual contexto, portanto, é relevante ressaltar a observação neste estudo do maior número de publicações, de modo significativo, em jornais de maior FI procedentes de países desenvolvidos em relação aos não-desenvolvidos. Esse achado é semelhante ao descrito por Figueiredo et al. (2006; e 2007); mas justificado possivelmente pelo maior número de periódicos, maior facilidade linguística, maior formação científica ou também em razão daquele poder político denunciado por Alves (2010), entre outros.

No Brasil, foi observada publicação de casos de fungemia neonatal apenas a partir do ano 2000, o que pode ser atribuído tanto ao crescimento da produção científica nacional quanto à evolução tecnológica do diagnóstico e do tratamento aplicados à Neonatologia. Mesmo assim, essa interpretação deve ser cautelosa

devido à possibilidade de relatos publicados em momentos anteriores ao ano de 2000 não terem sido indexados nas bases de dados pesquisadas.

Outro dado bibliométrico deve ser destacado, com referência à hipótese de publicações não-incluídas em razão da falta da busca dos artigos em outras fontes de informação científica, pouco usadas ou de uso mais restrito; essa possibilidade de viés de seleção já foi alertada nos trabalhos de Figueiredo & Tavares-Neto (2001), Siqueira et al. (2003) e Amaral et al. (2009). Esses autores em sua busca sistemática também encontraram não mais de 60% de semelhança nos levantamentos de artigos entre as várias fontes de busca, o que reforça a tese que o uso de base única, por mais completa que seja, é insuficiente para compor estudo de revisão sistemática (Jadad et al., 1998). A justificativa possível para esse fato seriam as pequenas diferenças de organização dos campos de busca simples e avançada e hierarquização própria de cada base, com formas diferentes de alocar os limites de pesquisa, bem como o momento em que esta publicação é indexada na base de dados, e se essa publicação está realmente indexada na base de dados pesquisada. Por isso mesmo, o levantamento deve buscar o maior número possível de bases de dados e também incluir a busca ativa de publicações entre as referências bibliográficas dos trabalhos selecionados, bem como naqueles excluídos do estudo; seguindo esse procedimento, da busca ativa, neste trabalho foram encontrados 26,4% dos 178 artigos selecionados.

Por outro lado, a qualidade de qualquer artigo publicado deve ser consistentemente avaliada, com o intuito de minimizar não só o viés de interpretação, mas também para se obter o melhor nível de evidência na tomada de decisão que porventura inclua o tema de investigação. Por isso, um dos escopos deste trabalho foi avaliar a qualidade de cada relato a partir do registro de informações pertinentes a doença em estudo.

A avaliação da qualidade dos artigos incluídos neste estudo, de modo geral, sobre as características de natureza clínico-epidemiológica maternas e dos recém-nascidos, entre outras, relacionadas ao quadro de fungemia, tendeu a não diferir em relação ao FI da publicação, da região de procedência ou década de publicação do caso, mas, de modo consistente, foram de pior qualidade nos relatos dos artigos que publicaram três ou mais casos. Este resultado se manteve uniforme em todos os grupos de variáveis estudadas, inclusive na avaliação final do caso. Também, estes resultados foram semelhantes aos encontrados por Santos & Tavares-Neto (2004), ao

estudarem o abscesso hepático fúngico por meio da mesma metodologia de estudo; esses autores argumentaram que o pouco espaço editorial, destinado aos relatos de casos, nos periódicos especializados, poderia contribuir para pior qualidade do artigo, principalmente quando mais de três relatos são descritos em uma só publicação. Todavia, independente de onde, quando e em que jornal seja publicado um caso, espera-se que a caracterização anterior ao evento de interesse e conseqüentemente o próprio caso, seja uniforme e abrangente. Por outro lado, também é possível que artigos com menos casos descrevam com mais detalhes seus relatos; ao contrário, a publicação com 3 ou mais casos tende a agrupar os dados por semelhança e assim, desconsidera a especificidade de cada paciente ou evento em estudo.

Outro fato a ser ponderado é que algumas revistas limitam muito o número de palavras que podem ser usados para descrever relato de caso. O periódico *The Lancet*, por exemplo, periódico de elevado FI, delimita em 650 palavras e não mais que cinco referências para publicação sob a forma de relato de caso. Talvez por esta tendência, os artigos mais antigos, neste trabalho, relataram com mais detalhes as informações. Por sua vez, os artigos de países desenvolvidos continham menor número de casos por artigo - um exemplo de jornal com esse tipo de abordagem é do periódico *The New England Journal of Medicine*, que limita no máximo três casos por artigo, embora, a despeito do elevado FI, seja menos restritivo no quantitativo de palavras e referências para relatos de caso.

A observada diminuição, neste estudo, da qualidade dos artigos na última década, quando esta foi avaliada a partir das variáveis de tratamento, diverge do trabalho de Silva et al. (2007) que tiveram metodologia semelhante, entretanto com uso de ensaios clínicos homeopáticos; todavia, Santos & Tavares-Neto (2004) observaram semelhante tendência temporal.

As informações sobre as questões de natureza ética envolvendo a publicação foram negligenciadas pela quase totalidade dos relatos. Parte disso pode ser explicada porque o início a normatização sobre pesquisa envolvendo seres humanos, de forma mais sistematizada, foi a partir da Declaração de Helsinque de 1966 (Azevêdo, 2008). No Brasil, assim como em várias partes do mundo, somente em meados da década 90 do Século passado, houve a normativa sobre o assunto por meio da Resolução CNS nº 196/1996 (Azevêdo, 2008). Outro fator a ser considerado é a ausência de exigência deste tipo de informação pelo periódico, embora na atualidade essa irreflexão tenha cada vez menor oportunidade de ocorrer. O periódico

Archives of Disease in Childhood, por exemplo, jornal de moderado FI com maior número de casos publicados neste estudo, disponibiliza na página de submissão um formulário próprio para consentimento dos pacientes dos casos relatados, assim como tantos outros jornais. De toda forma, independente da revista solicitar ou não a informação, é coerente e elegante registrar algum cuidado ético na publicação do caso como, por exemplo, a autorização do diretor clínico da unidade onde o relato foi obtido.

As informações sobre a gestação dos recém-nascidos descritos, apesar da elevada frequência de dados não registrados, sugerem que os cuidados de pré-natal ainda são pouco considerados na patogênese de doenças do recém-nascido - isso de forma significativa neste estudo; principalmente naqueles casos procedentes de países com menor desenvolvimento econômico, sendo que nesses, a hipótese da dificuldade de acesso ao pré-natal não deva ser desconsiderada.

A maioria dos artigos selecionados (94,8%) tinha qualidade global regular ou ruim, e só 5,2% classificada como boa; semelhante frequência (5,2%) na categoria de excelente foi observada quando consideradas exclusivamente as variáveis mais preditoras de fungemia. A baixa qualidade das publicações está relacionada à falta de registro de condições que poderiam melhor descrever o caso; essa constatação é reforçada pelo achado de maior pontuação de qualidade quando foram consideradas as variáveis preditoras de fungemias, descritas na literatura. Portanto, neste estudo a qualidade das publicações alcançou maior pontuação quando incluídas exclusivamente as variáveis preditoras da fungemia descritas na literatura; e, assim sendo, pode ser outra fonte de viés, considerando que essas variáveis preditoras foram descritas em estudos com limitações amostrais (Rodriguez et al., 2006; Xavier et al., 2008; Poikonen et al., 2010) e ou mais descritoras de realidades de regiões mais desenvolvidas do mundo (Fridkin et al., 2006; Neu et al., 2009; Zaoutis et al., 2010). Todavia, Figueiredo et al. (2006; e 2007) também verificaram que a avaliação da qualidade dos artigos estava fortemente associada com aquelas variáveis descritas na literatura como mais associadas a doença estudada.

A evolução e o desenvolvimento tecnológico experimentados pela Neonatologia, nas últimas quatro décadas, explicam em grande parte a maior sobrevivência de recém-nascidos prematuros (Fanaroff et al., 2007), e, conseqüentemente, maior possibilidade de exposição aos patógenos circulantes nas unidades de cuidados semi ou intensivos (Stoll et al., 2004). Nesse sentido, é

coerente o encontro neste estudo da maior frequência de DFI em prematuros, sendo entre esses os de sexo masculino os mais afetados (Fanaroff et al., 2007).

Todavia, é importante salientar o pequeno número de registros sobre presença ou não de infecção materna nos casos dos recém-nascidos relatados, principalmente entre os prematuros. Nos relatos com esta informação presente, quase dois terços dos casos de DFI remetiam a possibilidade de infecção materna que poderia se estender ao concepto (Stoll & Hansen, 2003), como: amniorrexe precoce; trabalho de parto prematuro sem causa aparente; ou mesmo indicações, diretas ou indiretas, de infecção materna.

A elevada frequência observada de síndrome do desconforto respiratório, isoladamente ou associada com outras patologias características da prematuridade (*e.g.*, persistência do canal arterial; e enterocolite necrotizante), bem como as medicações relacionadas ao tratamento dessas patologias (*e.g.*, surfactante, indometacina, corticosteróides, xantinas e drogas vasoativas), é condizente com esse estágio de vida dos casos relatados (Stoll et al., 2004; Rodriguez et al., 2006; Cloherty et al., 2010). Entretanto, em apenas um relato foi registrado o uso de inibidor H₂, embora esse achado possa estar relacionado ao viés de registro; no entanto, é fato interessante, pois em vários estudos é sustentada a hipótese do mecanismo de alcalinização gástrica como fator de risco à colonização fúngica e desenvolvimento de DFI (Saiman et al., 2000; Clerhew et al., 2006).

O quadro clínico-laboratorial que antecedeu ao quadro de fungemia foi pouco relatado nos casos estudados; entretanto, cabe destacar o achado de 25% dos RNs com quadros clínicos diversos daqueles esperados em casos com diagnóstico de seps neonatal, e exames laboratoriais normais quando do isolamento fúngico por meio de cultura ou do início do tratamento antifúngico; contudo, esses achados também podem indicar as características peculiares da DFI, sem contar o quadro clínico muitas vezes insidioso nesse período da vida (Brecht et al., 2009).

O início precoce do tratamento, três dias ou menos, foi instituído na maioria (59,1%) dos RNs avaliados neste estudo; entretanto, o tratamento precoce não foi associado à sobrevivência, como enfatiza a literatura (Morrell et al., 2005; Garey et al., 2006). A possível justificativa para esse achado controverso, além da perda de informações por falta de registro, seria de muitos relatos fazerem mais referência ao desfecho favorável quando usado uma droga nova ou intervenção com sucesso,

sendo esta uma das características dos desfechos de relatos de caso (Dias et al., 2009; Pierson, 2009).

Com frequência variável foram registrados os principais fatores de risco relacionados à DFI neonatal, sendo mais frequentes na literatura os relatos sobre uso prévio de CVC, ATB prolongada, jejum prolongado, nutrição parenteral prolongada e ventilação mecânica prolongada (Benjamin et al., 2006; Clerihew et al., 2006; Rodriguez et al., 2006; Blyth et al., 2009; Borges et al., 2009; Segre et al., 2009; Cloherty et al., 2010; Rodriguez et al., 2010; e Wang et al., 2011). Todavia, nas análises univariadas deste estudo o desfecho do caso (vivo *versus* óbito) não apresentou associação, com: peso ao nascer; prematuridade; colonização por fungo; quimioprofilaxia antifúngica; uso de cateter venoso central; jejum prolongado; nutrição parenteral; antibioticoterapia prolongada prévia ao diagnóstico da fungemia; prévio(s) procedimentos cirúrgicos; cirurgia abdominal; ventilação mecânica; cardiopatia congênita; outras complicações, não-relacionadas aos sistemas cardíaco, renal ou nervoso central; isolamento do fungo associado ao diagnóstico da fungemia; e sequelas relacionadas à fungemia.

Contudo outras variáveis foram, significativamente, associadas neste estudo aos casos de óbito, como: (i) sexo masculino ($p < 0,04$); (ii) presença de co-morbidade ($p < 0,03$); (iii) colonização por alguma bactéria ($p < 0,008$); (iv) cultura positiva do espécime líquido cefalorraquidiano ($p < 0,008$); (v) com infecção no sistema nervoso central ($p < 0,004$); (vi) nos portadores de endocardite ($p < 0,0001$) ou (vii) naqueles com comprometimento do sistema renal ($p < 0,005$); (viii) isolamento de fungo não-candida ($p < 0,04$); e falha terapêutica ao 1º tratamento antifúngico ($p < 0,00000001$). Enquanto entre os saídos-vivos foi a oportunidade de usar tratamento antifúngico ($p < 0,000001$) ou o 2º tratamento ($p < 0,04$), bem como naqueles com tempo de internação mais prolongada ($p < 0,0000001$).

Com base nos resultados deste estudo, deve ser cautelosa a aplicação de alguma estimativa de risco associado a óbito, porque muitas variáveis tiveram elevados percentuais de falta de registro pelos autores das publicações. Não obstante, duas variáveis significativamente associadas ao desfecho óbito (sexo masculino; e presença de co-morbidades), por serem ambas mais facilmente reconhecidas, se também houver o isolamento de fungo não-candida o risco de óbito é maior. Contudo, essa ou outra proposta de avaliação de risco ainda carece de validação

fundamentada em estudo de *coorte* prospectiva, por exemplo, e esse baseado em protocolo criteriosamente avaliado.

Portanto, os fatores de risco descritos na literatura ou em clássicos livros textos de Neonatologia (Benjamin et al., 2006; Clerihew et al., 2006; Rodriguez et al., 2006; Blyth et al., 2009; Borges et al., 2009; Segre et al., 2009; Cloherty et al., 2010; Rodriguez et al., 2010; e Wang et al., 2011), como preditores de fungemia, de gravidade ou do risco de morrer, ainda carecem de avaliação mais rigorosa e usando outra metodologia de estudo.

Quanto à etiologia da doença fúngica nos casos selecionados, foram relatados diferentes gêneros ou espécies de fungos, responsáveis pelos processos de colonização e de infecção dos RN descritos. Não foi encontrado na literatura levantamento semelhante, e cabe ressaltar que o número de isolamentos provavelmente seria bem maior se na totalidade dos relatos houvesse registro(s) do(s) resultado(s) da pesquisa da colonização fúngica ou essa tivesse sido realizada. Também, embora a maioria das hemoculturas registradas tivesse resultado positivo (isolamento fúngico), os outros possíveis focos de infecção foram pouco investigados. Além das dificuldades do diagnóstico micológico ainda para a maioria das unidades terciárias de atenção à saúde, a inexistência de protocolo específico à investigação da DFI no período neonatal, também é outro fator para explicar essa lacuna da literatura especializada.

No entanto, este estudo permitiu, talvez pela primeira vez, a descrição mais completa das etiologias fúngicas nos casos de fungemia neonatal.

A elevada frequência (77,5%) observada de casos portadores ou infectados por fungos do gênero *Candida* foi semelhante aos atuais registros da literatura (Saiman et al., 2000; Neu et al., 2009), contudo, chama atenção a frequência observada neste estudo, de 25,2%, de DFI neonatal com etiologia por fungo não-candida, como aqueles do gênero *Aspergillus* e outros bolores. Embora, na literatura seja descrita como bastante rara a ocorrência de DFI neonatal por fungos do gênero *Aspergillus* (Walsh et al., 2004; Mularoni et al., 2010); esse falso conhecimento possivelmente esteja associado ao registro mais em publicações sob a forma de relatos de caso, e, por esse modo, ainda sem divulgação em revisões ou textos acadêmicos. Portanto, é o tipo de lacuna que pode ser bem preenchida por meio da metodologia aplicada neste estudo, que mostrou a casuística com etiologia não-candida, bem como o aumento de casos na última década, decorrente, talvez, das

melhorias ao suporte diagnóstico e também pelo aumento de exposição dos hospedeiros.

Também os resultados deste levantamento sobre a etiologia fúngica não-candida são coerentes com o estudo de Gniadek et al. (2010), que encontraram elevada frequência de contaminação em ambientes e trabalhadores de UTIN por cepas citotóxicas de *Aspergillus* spp., principalmente *A. fumigatus*, como 20% de colonização em mãos de profissionais de saúde. No futuro, é possível o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos para esses tipos de infecções, mais incomuns, e assim sejam mais frequentemente identificadas (Walsh et al., 2004).

A maioria dos casos de DFI foi considerada comprovada pela identificação do patógeno em sítios naturalmente estéreis, mas pouquíssimos estudos selecionados avaliaram a sensibilidade dos fungos isolados aos antimicrobianos antifúngicos. Isso coincide com a atual prática assistencial, mesmo em unidades mais desenvolvidas e entre nós (Barberino et al., 2006). No entanto, apesar dessa realidade, há necessidade de alterar essa má prática, também em razão do aumento da incidência das doenças fúngicas e o crescente número de espécies não-candida. Afora isso, mais recentemente, Yildiran et al. (2010) descreveram diferentes padrões de resposta à terapêutica correlacionados ao peso do RN.

Neste estudo, foi marcante a frequência (39,7%) de falha terapêutica com o uso da anfotericina B, usada pela maioria dos casos de modo isolado ou associado a outros antifúngicos. Este achado coincide com a recomendação de Yildiran et al. (2010) da necessidade, cada vez mais emergente, da pesquisa da sensibilidade do fungo aos medicamentos antifúngicos, objetivando não só o adequado planejamento do tratamento, mas também a correta e precoce detecção de cepas mais resistentes ao fluconazol, por ser esse o principal medicamento utilizado na profilaxia contra DFI e também como esquema alternativo em associação com outras drogas (Aydemir et al., 2011; Manzoni et al., 2011).

Apesar das controvérsias na literatura sobre a quimioprofilaxia da infecção fúngica (Blyth et al., 2007; Brion et al., 2007; Aydemir et al., 2011), nos casos incluídos foram elevados os percentuais da falta de registro ($\geq 66,7\%$) sobre os critérios de avaliação e mesmo se houve ou não a profilaxia e/ou a identificação de fungo colonizador (45,2%). Portanto, aparentemente a quimioprofilaxia, quando realizada, foi prescrita com fundamentos bastante empíricos e aquela controvérsia será ainda mais duradoura, em razão da fragilidade dos dados registrados na

literatura até o presente, baseados mais em opiniões sem sustentação em adequada investigação e acompanhamento.

O achado de associação entre a gravidade (estratificado entre casos graves, muito graves e gravíssimos - $p < 0,05$) do caso e o desfecho óbito corrobora com dados da literatura sobre a elevada morbidade da DFI (Benjamin et al., 2006; Blyth et al., 2009; Neu et al., 2009); o que diferencia este estudo daqueles, foi que esta análise de dados secundários proporcionou quantificar, como variável de qualidade da gravidade do caso, dados relativos a morbidade, o que torna a análise muito mais objetiva. Benjamin et al. (2003), usando metanálise sobre lesões em órgãos-alvo de recém-nascidos com sepse fúngica, não puderam fazer esse tipo de análise pela falta de informação nos ensaios avaliados.

A taxa de letalidade (37,7%) relacionada DFI nos relatos deste estudo foi bem maior que os achados nos estudos de Saiman et al. (2000) e Rodriguez et al. (2006), respectivamente 22% e 20%, mas esses também divergentes de outros estudos com taxas de 44% a 76% (Xavier et al., 2008; Zaoutis et al., 2010); porém, nesses últimos trabalhos as taxas foram relacionadas à fungemia e não atribuída à mesma. Neste estudo, a frequência de 19,1% dos casos confirmados de DFI por necrópsia é semelhante ao descrito por Rodriguez et al. (2006).

A maioria dos RNs que sobreviveu também teve maior duração de internação hospitalar e não apresentou as usuais sequelas do quadro de fungemia. Este achado, por sua vez, pode estar relacionado à exposição mais prolongada ao patógeno, e como especula Schelonka et al. (2011), aumentaria as chances do RN desenvolver algum grau de resposta imunológica enquanto estava sendo colonizado. Schelonka et al. (2011), em estudos sobre imunidade no RNPTE, sustentam que níveis mais elevados de citocinas são encontrados nos primeiros dias de vida, favorecendo a supressão imunológica, o que pode desempenhar papel crítico na deficiência da função imune no início da vida. Mesmo considerando a elevada taxa de letalidade global observada entre prematuros (Fanaroff et al., 2007), não pode ser desconsiderada a hipótese que os RNs incluídos neste estudo com óbito mais precoce tivessem patologias associadas mais graves, próprias do período neonatal, e, em consequência, a sepse fúngica seria mais agravante de todo o processo mórbido.

Apesar deste estudo apresentar limitações metodológicas que devem ser consideradas na interpretação destes resultados, principalmente em decorrência da elevada falta de registro de dados, a metodologia da análise secundária de dados foi

muito útil para evidenciar as características dos casos descritos na literatura, mas também quais as deficiências desses relatos, as quais podem servir como fundamentados para futuros estudos ou ensaios clínicos.

X. CONCLUSÕES

1. Os fungos leveduriformes do gênero *Candida*, principalmente a *C. albicans*, e os fungos do gênero *Aspergillus*, foram os agentes etiológicos mais frequentemente identificados nos casos publicados de fungemia neonatal;
2. Nos casos publicados neste estudo, exceto o menor tempo de hospitalização nenhum outro fator de risco descrito na literatura foi associado à fungemia neonatal;
3. Os casos de fungemia neonatal foram mais frequentes em meninos pré-termos moderados a extremos, filhos de mães com pré-natal inadequadamente registrado, os quais desenvolveram grande número de co-morbidades, mas todas próprias do período neonatal em prematuros;
4. Na grande maioria dos casos, o diagnóstico de DFI foi realizado considerando, a hemocultura, principalmente, mas houve pouca concomitância de investigação de outros sítios estéreis como recomenda a literatura;
5. A anfotericina B, em sua apresentação deoxicolato, foi o antifúngico mais utilizado isoladamente, bem como nas formulações lipídicas ou em associação com a fluocitosina ou o fluconazol;
6. A falha terapêutica, para o uso de anfotericina B e anfotericina B+ fluocitosina, teve frequência relativamente alta (39,8% - 47/118), devendo se considerar as graves condições dos casos incluídos neste estudo e a qualidade ruim e regular dos relatos;
7. Poucos foram os registros de complicações relacionadas ao uso de medicamentos antifúngicos;
8. A taxa de letalidade encontrada foi tão elevada quanto a registrada na literatura;

9. O desfecho óbito foi mais relacionado às co-morbidades, complicações de DFI e ao maior tempo de hospitalização;
10. A qualidade dos casos relatados variou de ruim a regular, quando todos os grupos de variáveis propostas foram considerados, entretanto a qualidade atingiu melhor avaliação quando consideras apenas as variáveis preditoras de fungemia;
11. A maioria dos casos de fungemia neonatal foi relatada nas décadas mais recentes (2000 a 2010), enquanto as publicações em periódicos de maior impacto predominaram nas duas primeiras décadas de registro (1966 a 1979; e 1980 a 1989), e mais provenientes de países desenvolvidos; e
12. A qualidade dos casos relatados foi maior naqueles artigos com até 2 casos.

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves RJV. Impactos do fator de impacto: o darwinismo aplicado ao formato à ciência. Sociedade Brasileira Para o Progresso da Ciência: *Jornal da Ciência*, de 18 de Agosto de 2010.
2. Amaral PM, Tavares-Neto J. Exposição ocupacional a material biológico por pessoal de saúde: construção e proposição de instrumentos avaliativos. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional* 35: 131-47, 2010.
3. Amaral PM. Exposição ocupacional a material biológico: proposição de instrumento à avaliação formativa do pessoal de saúde. Salvador. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal da Bahia, 200p., 2009.
4. Aquino VR, Lunardi LW, Goldani ZL, Bath AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 9: 411-8, 2005.
5. Ascioğlu S, Rex JH, Pauw BD, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere F, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clinical Infectious Disease* 34: 7-14, 2002.
6. Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA, Melek A, Yusuf US, Sibel S, Omer E, Ugur D. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 96: 164-8, 2011.
7. Azevêdo E. Desafios da bioética no século XXI. *Gazeta Médica da Bahia* 78: 37-40, 2008.
8. Bajema IM, Hagen EC, van der Woude FJ, Bruijn JA. Wegener's granulomatosis: a meta-analysis of 349 literary case reports. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 129: 17-22, 1997.

9. Barberino MG, Silva N, Rebouças C, Barreiro K, Alcântara AP, Netto EM, Albuquerque L, Brites C. Evaluation of blood stream infections by *Candida* in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: a case-control study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 10: 36-40, 2006.
10. Benjamin Junior DK, Garges H, Steinbach W J. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Seminars in Perinatology* 27: 375-83, 2003.
11. Benjamin Junior DK, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 112: 634-40, 2003.
12. Benjamin Junior DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *Journal of Perinatology* 24:175–180, 2004
13. Benjamin Junior DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, Scott AM, William Oh, Rosemary DH, Shahnaz D, Kenneth P, Abbot L, Ronald G. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 117: 84-92, 2006.
14. BIREME, Biblioteca Regional de Medicina, Acesso às fontes de informação da Biblioteca Virtual em Saúde. BIREME. São Paulo, Março de 2008.
15. BIREME, Biblioteca Regional de Medicina, Grupo de Trabalho para Avaliação da BVS. Informe de Avaliação da BVS em seus 10 anos. São Paulo, Setembro de 2008.
16. BIREME, Biblioteca Regional de Medicina. Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em <<http://decs.bvs.br>>, acesso em 24 de Julho de 2010.
17. Bisby FA, Roskov YR, Orrell TM, Nicolson D, Paglinawan LE, Bailly N, Kirk PM, Bourgoïn T, Baillargeon G, Ouvrard D, eds (2011). Species 2000 & ITIS Catalogue of Life, 26th July 2011. Digital resource at www.catalogueoflife.org/col/. Species 2000: Reading, UK, 2011.
18. Blyth CC, Hale K, Palasanthiran P, O'Brien T, Bennett MH. Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1. Art. No.: CD006343. DOI: 10.1002/14651858. CD006343, 2007.

19. Blyth CC, Chen SCA, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, Ellis D, Meyer W, Sorrell TC. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics* 123: 1360-68, 2009.
20. Borges RM, Soares LR, Brito CS, Brito DD, Abdallah VO, Gontijo-Filho PP. Fatores de risco associados à colonização por *Candida* spp. em neonatos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal brasileira. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42: 431-5, 2009.
21. Bouza E, Perez-Molina J, Muñoz P. Report of ESGNI01 and ESGNI02 studies. Bloodstream infections in Europe. *Clinical Microbiology and Infection* 5: 2-12, 1999.
22. Brecht M, Clerihew L, McGuire. Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 94: 65-9, 2009.
23. Brion LP, Uko SE, Goldman DL. Risk of resistance associated with fluconazole prophylaxis: Systematic review. *Journal Infection* 54: 521-9, 2007.
24. Cavalier-Smith T. A revised six-kingdom system of life. *Biological Reviews* 73: 203-66, 1998.
25. Chang MR, Correia FP, Costa LC, Xavier PCN, Palhares DB, Taira DL, Paniago AMM, Pontes ERJC, Machado VE. *Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 50: 265-8, 2008.
26. Clark R, Powers R, With R, Blom B, Sanchez P, Benjamin DK. Nosocomial infection in the NICU: a medical complication or unavoidable problem? *Journal of Perinatology* 24: 382-8, 2004.
27. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, Lott T, Arthington-Skaggs BA, Brant ME, Webb RM, Currier M, Flowers RH, Fridkin SK, Hajjeh RA. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *Journal of Clinical Microbiology* 42: 4468-72, 2004.
28. Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W. Invasive fungal infection in very low birthweight infants: national prospective surveillance study. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 91: 188-92, 2006.

29. Clerihew L, McGuire W. Systemic antifungal drugs for invasive fungal infection in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003953. DOI: 10.1002/14651858.CD003953.pub2.
30. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual de Neonatologia*. 6. ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 639p., 2010.
31. Colombo AL, Guimarães T, Silva LBRF, Monfardini LPA, Cunha AKB, Rady P, Alves T, Rosas RC. Prospective observational study of candidemia in São Paulo, Brazil: incidence rate, epidemiology, and predictors of mortality. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 28: 570-6, 2007.
32. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Noue'r SA, Arthington-Skaggs B, Matta DD, Warnock D. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *Journal of Clinical Microbiology* 44: 2816-23, 2006.
33. Couto RC, Carvalho EAA, Pedrosa TMG, Pedroso ER, Castro-Neto M, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units Minas Gerais, Brazil. *American Journal of Infection Control* 35: 183-9, 2007.
34. Dias A, Casserly P, Fenton J. E. 'Case reporting of rare adverse events in otolaryngology': can we defend the case report? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 267: 1477-81, 2010.
35. Doodnath R, Puri P. A systematic review and meta-analysis of Hirschsprung's disease presenting after childhood. *Pediatric Surgery International* 26: 1107-10, 2010.
36. Dornbusch HJ, Groll A, Walsh TJ. Diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised children. *Clinical Microbiology and Infection* 16: 1328-34, 2010.
37. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK. Risk factors and prevention of late onset sepsis in premature infants. *Early Human Development* 86: 7-12, 2010.
38. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole K. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 196:147-55, 2007.

39. Fernandes ACS, Souza Junior FC, Oliveira SA, Calich L, Milan EP. Prevalence of *Candida* species in umbilical catheters implanted in newborns in Natal, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* 38: 104-7, 2007.
40. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for *Candida* bloodstream infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 64: 402-7, 2009.
41. Figueiredo GC, Tavares-Neto J. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou séries de casos. *Revista Brasileira de Ortopedia* 36: 407-11, 2001.
42. Figueiredo GC, Figueiredo ECQ, Tavares-Neto J. Artrite fúngica: análise secundária de dados. *Revista Brasileira de Ortopedia* 37: 259-69, 2002.
43. Figueiredo GC, Figueiredo ECQ, Medeiros AK, Costa FA, Maia Junior JR, Tavares-Neto J. Osteomielite fúngica: análise secundária de dados. *Revista Brasileira de Ortopedia* 41: 200-10, 2006.
44. Figueiredo GC, Figueiredo ECQ, Tavares-Neto J. Aspectos clínicos e terapêuticos da osteomielite vertebral por fungos - Análise secundária de dados. *Revista Brasileira de Reumatologia* 47: 34-41, 2007.
45. França JCB, Ribeiro CEL, Queiroz-Telles F. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 41: 23-8, 2008.
46. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clinical Infectious Disease* 41: 1455-60, 2005.
47. 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* 117: 1680-7, 2006.
48. Ganesan K, Harigopal S, Neal T, Yoxall CW. Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks' gestation decreases fungal colonization and invasive fungaemia. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 94: 275-8, 2009.
49. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clinical Infectious Diseases* 43: 24-31, 2006.

50. George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, Vondracek T. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Annals of Internal Medicine* 129: 886-90, 1998.
51. Gniadek A, Macura AB, Twarużek M, Grajewski J. Cytotoxicity of *Aspergillus* strains isolated from the neonatal intensive care unit environment. *Advances in Medical Sciences* 55: 242-9, 2010.
52. Grady D, Hearst N. Usando Bases de Dados Existentes. In: Hulley S, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3. ed., Artmed: Porto Alegre: 225-40p., 2008.
53. Granados CAD, Martinez A, Deaza C, Valderrama S. An outbreak of *Candida* spp. bloodstream infection in a tertiary care center in Bogotá, Colombia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 12: 390-4, 2008.
54. Grattan-Guinness I. *The search for mathematical roots, 1870 -1940: logics, set theories and the foundation of mathematics from Cantor through Russell to Gödel*. Princeton University Press: Princeton (NY), 690p., 2000.
55. Groll AH, Tragiannidis A. Update on antifungal agents for paediatric patients. *Clinical Microbiology Infection* 16: 1343-53, 2010.
56. Hinrichsen SL, Falcão E, Vilella TAS, Rêgo L, Lira C, Almeida L, Martins M, Araújo C, Duarte M, Lopes G. *Candida* isolates in tertiary hospitals in northeastern Brazil. *Brazilian Journal of Mycology* 40: 325-328, 2009.
57. Hsueh YP, Heitman J. Orchestration of sexual reproduction and virulence by the fungal mating-type locus *Current Opinion in Microbiology* 11: 517-24, 2008.
58. Hulley S, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica, uma abordagem epidemiológica*. 3. ed., Artmed: Porto Alegre, 384p., 2008.
59. Jadad AR, Moher D, Klassen TP. Guides for reading and interpreting systematic reviews: II. How did the authors find the studies and assess their quality? *Archives Pediatrics and Adolescent Medicine* 152: 812-7, 1998.
60. Journal of Citation Report – *JCR science 2009*. Disponível em <http://buscador.periodicos.capes.gov.br.ez10.periodicos.capes.gov.br/V/UMF7X74IMRRQ7RSJ9XECAE5TB9PYAYR11VXI4A6VEN7ELSYL->

[25694?func=native-link&resource=CAP02665>](#). Acesso em: 22de agosto de 2011.

61. Karlowicz LN, Kelly Junior, B. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 106: 63-5, 2000.
62. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *New England Journal of Medicine* 345: 1660–66, 2001.
63. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clinical Microbiology Reviews* 17: 638–80, 2004.
64. Kirk PM. Species Fungorum (version 9.0, Sep 2010). In: Species 2000 & ITIS Catalogue of Life, 26th July 2011 (Bisby FA, Roskov YR, Orrell TM, Nicolson D, Paglinawan LE, Bailly N, Kirk PM, Bourgoin T, Baillargeon G, Ouvrard D, (eds). Digital resource at <http://www.catalogueoflife.org/col>. Species 2000: Reading, UK, 2011.
65. Kuroki LM, Allsworth JE, Peipert JF. Methodology and analytic techniques used in clinical research: associations with jornal impact factor. *Obstetrics & Gynecology* 114: 877-84, 2009.
66. Kurtzman CP. Fungi-sources of food, fuel, and Biochemicals. *Mycologia* 75: 374-82, 1983.
67. Latgé JP. The cell wall: a carbohydrate armour for the fungal cell. *Molecular Microbiology* 66: 279–90, 2007.
68. Lengeler KB, Davidson RC, D’Souza C, Harashima T, Shen WC, Wang P, Pan X, Waugh M, Heitman J. Signal transduction cascades regulating fungal development and virulence. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 64: 746–85, 2000.
69. Lewis RE, Kontoyiannis DP, Darouiche RO, Raad II, Prince RA. Antifungal activity of amphotericin B, fluconazole and voriconazole in an in vitro model of *Candida* catheter-related bloodstream infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 46: 3499–3505, 2002.
70. Loguercio-Leite C, Groposo C, Dreschler-Santos ER, Figueiredo NF, Godinho PS, Abrão RL. A particularidade de ser um fungo – I. Constituintes celulares. *Biotemas* 19: 17-27, 2006.

71. Lubertozzi D, Keasling JD. Developing *Aspergillus* as a host for heterologous expression. *Biotechnology Advances* 27: 53-75, 2009.
72. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi, E, Corsini V, Merusi I, Boldrini A, Campa M, Senesi, S. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *Journal of Clinical Microbiology* 40: 2363-9, 2002.
73. Mackay CA, Ballot DE, Perovic O. Serum 1,3- β D-Glucan assay in the diagnosis of invasive fungal disease in neonates. *Pediatric Reports* 3: 45-8, 2011.
74. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, Leonessa ML, Farina D, Latino MA, Gomirato G. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 117: 22-32, 2006.
75. Manzoni P, Farina D, Leonessa ML, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, Miniero R, Gomirato G. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 118: 2359-64, 2006.
76. Manzoni P, Stolfi I, Pagni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, Tridapalli E, Corona G, Giovannozzi C, Farina D, Arisio R, Merletti F, Maule M, Mosca F, Pedicino R, Stronati M, Mostert M, Gomirato G. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *New England Journal of Medicine* 356: 2483-95, 2007.
77. Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Rizzollo S, Franco C, Stronati M, Mostert M, Farina D. Antifungal prophylaxis in neonates. *Early Human Development* 87: 59-60, 2011.
78. McCrossan B, McHenry E, O'Neill F, Ong G, Sweet DG. Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 92: 454-8, 2007.
79. McMorrow A, Sweet DG. Antifungal prophylaxis in the preterm infant. *Current Pediatric Review* 6: 204-9, 2010.
80. Medeiros FS, Tavares-Neto J, Oliveira Junior, AD, Paraná R. Alteraciones hepáticas en la Leishmaniasis visceral (Kalazar) en niños: revisión sistemática de la literatura. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana* 37: 150-7, 2007.
81. Medoff G, Kobayashi GS, Painter A, Travis S. Morphogenesis and pathogenicity of *Histoplasma capsulatum*. *Infection and Immunity* 55: 1355-8, 1987.

82. Medrano DJA, Brilhante RSN, Cordeiro RA, Rocha MFG, Rabenhorst SHB, Sidrim JJC. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 48: 17-20, 2006.
83. Mikulska M, Basetti M, Ratto S, Viscoli C. Invasive candidiasis in non-hematological patients. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 3: 7, 2011.
84. Moher D, Jadad AR, Klassen TP. Guides for reading and interpreting systematic reviews: III. How did the authors synthesize the data and make their conclusions? *Archives of Pediatrics And Adolescent Medicine* 152: 915-20, 1998.
85. Moore PA. A case for the lowly Case Report. *Anesthesia Progress* 54: 175-7, 2007.
86. Morgan AG, Owens J, Marshman Z, Rodd HD. The case report in the 21st century child dental literature. *European Journal of Paediatric Dentistry* 9: 145-8, 2008.
87. Morrell M, Frase VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49: 3640-5, 2005.
88. Motta AL, Almeida GMD, Almeida Júnior JN, Burattini MN, Rossi F. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. *Brazilian Journal of Infectious Disease* 14: 441-8, 2010.
89. Mularoni A, Furfaro E, Faraci M, Francheschi A, Mezzano P, Bandettini R, Viscoli C, Castagnola E. High levels of β D-Glucan in immunocompromised children with proven invasive fungal disease. *Clinical and Vaccine Immunology* 17: 882-3, 2010.
90. Neu N, Malik M, Lunding A, Whittier S, Alba L, Kubin C, Saiman L. Epidemiology of candidemia at a Children's hospital, 2002 to 2006. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 28: 806-9, 2009.
91. NIH, National Institutes of Health, National Library of Medicine. PubMed, disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>, em 24 de Julho de 2010.

92. Offord LC & Kirk PM. Saccharomycetes (version 1.0, Sep 2010). In: Species 2000 & ITIS Catalogue of Life, 26th July 2011 (Bisby FA, Roskov YR, Orrell TM, Nicolson D, Paglinawan LE, Bailly N, Kirk PM, Bourgoin T, Baillargeon G, Ouvrard D, (eds). Digital resource at <http://www.catalogueoflife.org/col>. Species 2000: Reading, UK, 2011.
93. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Junior DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Disease Journal* 48: 503-35, 2009.
94. Parahym AMRC, Melo LRB, Morais VLL, Neves RP. Candidiasis in pediatric patients with cancer interned in a university hospital. *Brazilian Journal of Microbiology* 40: 321-4, 2009.
95. Pauw BD, Walch TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infection Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus group. *Clinical Infectious Disease* 46: 1813-21, 2008.
96. Pedroso CP, Krebs VLJ. Complications of systemic candidiasis in NICU. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* 7: 280-7, 2008.
97. Pepys J. Allergic Hypersensitivity to Fungi. *Postgraduate Medical Journal* 35: 436-40, 1959.
98. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews* 20: 133–163, 2007.
99. Pierson DJ. How to read a Case Report (or Teaching Case of the Month). *Respiratory Care* 54: 1372-8, 2009.
100. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Koivula I, Lumios J, Kotilainen P, Syrjälä H, Ruutu P. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BioMed Central Infectious Diseases* 10: 312, 2007.

101. Reed NB, Claude KE, Rogers PD. Fluconazole profilaxis in high risk neonates. *The Annals of Pharmacotherapy* 44: 178-84, 2010.
102. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Sanchez F, Gene A, Xercavins M, Fontanals D, Rodriguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A. Candidemia in neonatal intensive care units Barcelona, Spain. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 25: 224-229, 2006.
103. Rodriguez D, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL, Mensa J, Ayats J, Sanchez F, Pahissa A. Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: result of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clinical Microbiology Infectious* 16: 1666-82, 2010.
104. Roilides E, Walsh TJ. Invasive fungal infection in paediatric patient. *Clinical Microbiology and Infection* 16: 1319-20, 2010.
105. Rooney PJ, Klein BS. Linking fungal morphogenesis with virulence. *Cellular Microbiology* 4: 127–137, 2002.
106. Rueda K, Moreno MT, Espinosa M, Saéz-Llorens X. Impact of routine fluconazole prophylaxis for premature infants with birth weights of less than 1250 grams in a developing country. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 29: 1050-2, 2010.
107. Ruggiero M, Gordon D, Bailly N, Kirk P, Nicolson D. The Catalogue of Life Taxonomic Classification, Edition 2, Part A. In: Species 2000 & ITIS Catalogue of Life: 2011 Annual Checklist (Bisby FA, Roskov YR, Orrell TM, Nicolson D, Paglinawan LE, Bailly N, Kirk PM, Bourgoin T, Baillargeon G, Ouvrard D, [eds]. DVD; Species 2000: Reading, UK, 2011.
108. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, Rangel-Frausto S, Wiblin T, Dawson J, Blumberg HM, Patterson JE, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis J. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 19: 319–24, 2000.
109. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Soll DR, Pujol C, Pfaller MA, Richardson M, Koukila-Kahkola P, Luukkainen P, Saxén H. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *Journal of Clinical Microbiology* 43: 2729-35, 2005.
110. Schelonka RL, Maheshwari AT, Carlo WA, Taylor S, Hansen NI, Schendel DE, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM, Higgins RD. T cell cytokines and

- the risk of blood stream infection in extremely low birth weight infants. *Cytokine* 53: 249-55, 2011.
111. Segre CAM Candidíase no Recém-Nascido. In: Segre CAM, Costa HPF, Lippi UG (ed.) *Perinatologia, Fundamentos e Prática*. 2. ed., Savier: São Paulo, 282-5p., 2009.
112. Shieh HH, Ibidi SM, Gilio AE. Number needed to treat in fluconazole prophylaxis in neonatal intensive care unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 30: 449, 2011.
113. Silva EFRC, Tempesta AS, Ribeiro TF, Leal OS, Martinez-Silveira M, Tavares-Neto J. Avaliação dos ensaios clínicos homeopáticos na área das doenças infecciosas e parasitárias. *Cultura Homeopática* 20: 6-14, 2007.
114. Siqueira NG, Jesus RS, Tanajura D, Tavares-Neto J. Doença hidática policística: análise secundária de dados. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias* 30: 205-15, 2003.
115. Smith PB, Morgan J, Benjamin JD, Fridkin SK, Sanza LT, Harrison LH, Sofair AN, Huie-White S, Benjamin Junior DK. Excess costs of hospital care associated with neonatal candidemia. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 26: 197-200, 2007.
116. Steffensmeier JJG, Ernst ME, Kelly M, Hartz AJ. Do randomized controlled trials always trump case reports? A second look at propranolol and depression. *Pharmacotherapy* 26: 162-7, 2006.
117. Stoll BJ, Hansen NI. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Seminars in Perinatology* 27: 293-301, 2003.
118. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth-weight infants with neonatal infection for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Journal of American Medical Association* 292: 2357-65, 2004.
119. Sundaram PS, Bijulal S, Tharakan JA, Antony M. *Kodamaea ohmeri* tricuspid valve endocarditis with right ventricular inflow obstruction in a neonate with structurally normal heart. *Annals of Pediatric Cardiology* 4: 77-80, 2011.
120. Tan HH, Hoppe J, Heard K. A systematic review of cardiovascular effects following atypical antipsychotic medication overdose. *American Journal Emergency Medical* 27: 607-16, 2009.

121. Trabert W. 100 years of delusional parasitosis. Meta-analysis of 1,223 case reports. *Psychopathology* 28: 238-46, 1995.
122. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *British Medical Journal* 329: 674-8, 2004.
123. Vasudevan C, McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 08, Art. No. CD008436. DOI: 10.1002/14651858.CD008436.pub8, 2011.
124. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilidies E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clinical Microbiology and Infections* 10: 48-66, 2004.
125. Wang M, Tran T, Tran V, Padilha L, Le J. Case-Control study of risk and outcomes associated with neonatal candidiasis. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 4: 39-43, 2011.
126. Weitkamp JH, Ozdas A, LaFleur B, Potts AL. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infections in targeted highest risk preterm infants limits drug exposure. *Journal of Perinatology* 28: 405-11, 2008.
127. Whittaker RH. On the broad classification of organisms. *The Quarterly Review of Biology* 34: 210, 1959 [ABSTRACT].
128. Whittaker RH. New concepts of kingdoms of organisms: Evolutionary relations are better represented by new classifications than by the traditional two kingdoms. *Science* 163: 150-60, 1969.
129. Wiszniewska M, Skorupa JW, Gutarowska B, Krakowiak A, Pałczyński C. Is the risk of allergic hypersensitivity to fungi increased by indoor exposure to moulds? *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 22: 343-54, 2009.
130. Xavier PCN, Chang MR, Nunes MO, Palhares DB, Silva RA, Bonfim GF, Almeida Junior NF. Candidemia neonatal, em hospital público do Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 41: 459-63, 2008.
131. Yildiran A, Belet N, Gunaydin M, Kuçuköduk S. Comparison of antifungal susceptibilities in candidemic newborns according to their body weights. *Balkan Medical Journal* 27:234-7, 2010.

132. Yoo HHB, Queluz TT. Locating and selecting appraisal studies for reviews. *Chest* 125: 798-9, 2004.
133. Zaitz C, Campbell I, Marques SA, Ruiz LBR, Framil VMS. *Compêndio de Micologia Médica*. 2. ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 432p., 2010.
134. Zingg W, Posfay-Barbe KM, Pittet D. Healthcare-associated infections in neonates. *Current Opinion in Infectious Diseases* 21: 228–234, 2008.

XII. ANEXOS

ANEXO I

Ficha de Registro de Dados

1). Número do caso? (numere COM DESTAQUE este número na 1ª página da publicação)	
I. DADOS BIBLIOMÉTRICOS	
2). Fonte (referência completa)?	
3). Resumo de congresso ou outro texto sem acesso ao trabalho completo? (0-não; 1- sim)	
4). Ano da publicação?	
5). País de origem do caso? (codificação posterior; código 99, se não registrado no artigo):	
6). Número de casos no artigo?	
II. DADOS MATERNOS	
7). Idade (em anos)? (99-não-registrado)	
8). Nível socioeconômico? (0-baixo; 1- médio; 3-alto; 9-sem registro da informação)	
9). Antecedentes mórbidos maternos? (codificação posterior; código 99, se não registrado no artigo):	
10). Pré-natal? (0-não houve; 1- sim, mas referido como inadequado ou insuficiente; 2- sim, adequado; 9-sem registro da informação)	
11). Qual(is) a intercorrência(s) na gestação? (0-não houve; 1-sim (especificar); 99-não houve registro)	
12). Tipo de parto? (0-Vaginal; 1-Vaginal com Fórceps; 2-Cesáreo; 9-sem registro da informação)	
13). Local do parto? (0- Sem assistência (via pública, domicílio, em trânsito); 1-Com assistência (maternidade/hospital); 9-não registrado)	
14). Qual(is) intercorrência(s) no parto? (0-não houve; 1-sim (especificar); 99-se não houve registro)	
15). Outras informações maternas? (especificar); 99-se não houve registro):	

III. INFORMAÇÕES SOBRE O CASO	
16. Sexo? (0-feminino; 1-masculino; 2- indeterminado, ambígua ou situação semelhante; 9-não-registrado)	
17. Peso ao nascer (em gramas) (999-não registrado)	
18. Idade gestacional ao nascimento (em semanas)? (99-não-registrado)	
19. Se prematuro, qual a causa da prematuridade (codificação posterior); 99-sem registro da causa;	
20. Ordem de nascimento (0-não-gemelar; 1-1º gemelar; 2-2º gemelar; 3-3º gemelar em diante; 8-gemelar, mas sem informação da ordem; 9-sem registro)	
21. Outras co-morbidades (Codificação posterior; 99-não relatadas)	
22. Usou outras medicações que não ATBs (codificação posterior – 99-não relatadas)	
23. Idade de início do tratamento com antifúngico (em dias)? (999-não-registrado)	
24. Tempo de hospitalização até o início do antifúngico (em dias) (999-não-registrado)	
25. Cateter central (0-não usou; 1-sim usou: especificar qual(is); 9-sem registro da informação)	
26. Tempo total de cateter central (em dias)? (999-não-registrado)	
27. Jejum prolongado? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
28. Nutrição parenteral prolongada? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
29. Antibioticoterapia prolongada (ATB)? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
30. Realizou procedimentos cirúrgicos? (0-não; 1-sim: especificar região/órgão-codificação posterior; 99-não registrado)	
31. Ventilação mecânica invasiva prolongada? (0-não; 1- sim; 9-não registrado)	
32. Cardiopatia congênita? (0-não; 1- sim; 9-não registrado)	
33. Usou antibiótico profilático? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
34. Usou antifúngico profilático? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
Em qual(is) local(is) foi(ram) pesquisada(s) a COLONIZAÇÃO? (0-negativa; 1-positiva; 2-não realizada; 9-não registrado)	
35. Pele/mucosas(“swab”)?	
36. Sondas/tubos?	

37). Pontas de cateter?	
38). Outro(s) (especifique)?	
Qual (is) espécime(s) foi(ram) isolado(s)? (codificação posterior; 0-não houve crescimento; 1-sim; 2-sim, mas sem especificar a espécie; 99- sem registro)	
39). Bactéria(s) (especificar espécie, se mais de uma):	
40). Fungo(s) (especificar espécie, se mais de uma):	
Exames microbiológicos para investigação de INFECÇÃO (0-negativa; 1-positiva; 2-não realizada; 9-não registrado)	
41). Sangue (hemocultura)?	
42). Urina (urocultura)?	
43). Cultura do Líquor?	
44). Outro (especifique):	
Qual(s) microorganismo(s) foi(ram) isolado(s)? (codificação posterior; 0-não houve isolamento; 1-sim; 9- não registrado)	
45). Bactéria(s) (especificar espécie, se mais de uma):	
46). Fungo(s) (especificar espécie, se mais de uma):	
Qual o perfil de sensibilidade microbiana do agente isolado? (codificação posterior; 0-não foi feito antibiograma; 99-não registrada)	
47). Antibiograma para bactéria(s) (especificar perfil):	
48). Antibiograma para fungo(s) (especificar perfil):	
49). Foi usado genotipagem para identificação do fungo? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
50). Endoftalmite? (0-não; 1- sim; 9-não registrado)	
51). Endocardite? (0-não; 1- sim; 9-não registrado)	
52). Acometimento Renal? (0-não; 1- sim; 9-não registrado)	
53). Meningite/Encefalite/Abscesso em SNC? (0-não; 1- sim; 9-não registrado)	
54). Outra(s) complicação(ões) (0-não houve; 1- sim (especificar:	

codificação posterior); 99-não houve)	
55). Qual antifúngico foi usado para tratar a fungemia? (0-Fluconazol; 1-Anfotericina B; 2-Anfotericina B lipossomal; 3-Ecnocandinas; 4-Outros – especificar (codificação posterior); 99-não registrado).	
56). Dose utilizada do 1º antifúngico?	
57). Tempo de uso do 1º antifúngico (em dias)? (0-não usou; 999-não registrado)	
58). Falha terapêutica – necessidade de segundo antifúngico? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
59). Qual foi o segundo esquema de tratamento? (0-não houve; 1-Fluconazol; 2-Anfotericina B; 3-Anfotericina B lipossomal; 4-Ecnocandinas; 5-Outros – especificar; 99-não registrado)	
60). Dose utilizada do 2º antifúngico? (0-não utilizado; 999-não registrado)	
61). Tempo de uso do 2º antifúngico (em dias)? (0-não usou; 999-não registrado)	
62). Qual(is) complicação(ões) relacionada(s) ao antifúngico? (0-não houve; 1-sim (especificar); 9-não registrado). <u>Especificar se 1º ou 2º antifúngico</u>	
63). Tempo total de hospitalização (em dias)? (999-não-registrado)	
64). Sequelas? (0-não; 1-sim - especificar; 8-não se aplica; 9-não relatado)	
65). Desfecho do caso (0-Cura; 1- óbito relacionado a fungemia; 2-óbito não relacionado a fungemia; 3-em seguimento; 9-não registrado)	
66). Causa(s) do óbito (– especificar; 8- não se aplica; 9-não registrada)	
67). Em caso de óbito, houve necropsia (0-não; 1-sim; 8- não se aplica, porque não houve óbito; 9-não há registro)	
68). Número de pontos obtidos nas variáveis relacionadas à fungemia?	
IV. ASPECTOS ÉTICOS E BIOÉTICOS	
69). No trabalho publicado há citação que o responsável legal pela criança autorizou a publicação? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	

70). Houve consulta ao Comitê de Ética em Pesquisa ou equivalente? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
71). Há citação do número do processo ou algum documento equivalente sobre a consulta supracitada? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
72). Há registro que a direção clínica da unidade de saúde, onde o caso foi acompanhado, teve prévia ciência sobre a publicação do caso e a autorizou? (0-não; 1-sim; 9-não registrado)	
73). Houve menção sobre outras questões de natureza ética relacionadas ao caso, como iatrogenia? Uso de medicação não padronizada para o período neonatal (“of label”, em experimentação)? Financiamento/conflito de interesses? (0-não; 1-sim; 9-não registrado).	
74). Se houve outras questões de natureza ética, especifique qual(is)? (0-não houve). Codificação posterior.	
<u>Outras informações gerais sobre o caso:</u> 	

ANEXO 1

QUADRO 1. Relação dos Periódicos com seus respectivos FI/JCR e ISSN.

Nº	NOME DO PERIÓDICO	JCR ^{(A)∞}	Nº ISSN ^(B)
01.	<i>Acta Medica Portuguesa</i>	0,256	0870-399x
02.	<i>Acta Paediatrica</i>	1,768	0803-5223
03.	<i>Acta Paediatrica Sinica</i> (deixou de ser editada)	0,001	0001-6578
04.	<i>Acta Radiológica</i>	1,270	0284-1851
05.	<i>American Journal of Clinical Pathology</i>	2,473	0002-9173
06.	<i>American Journal of Diseases of Children</i> (atual denominação: <i>Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine</i>)	4,726	0002-922x
07.	<i>American Journal of Ophthalmology</i>	3,833	0002-9394
08.	<i>American Journal of Perinatology</i>	1,126	0735-1631
09.	<i>Anales de Pediatría</i>	0,363	1695-4033
10.	<i>Anales Españoles de Pediatría</i> (atual denominação: <i>Anales de Pediatría</i>)	0,363	0302-4342
11.	<i>Archives of Internal Medicine</i>	9,813	0003-9926
12.	<i>Archives of Diseases in Childhood Fetal Neonatal Edition</i>	2,493	1359-2998
13.	<i>Archives of Diseases in Childhood</i>	2,657	0003-9888
14.	<i>Archives of Ophthalmology</i>	3,859	0003-9950
15.	<i>Arquivos Brasileiros de Oftalmologia</i>	0,150	0004-2749
16.	<i>Australian Paediatric Journal</i> (atual denominação: <i>Journal of Paediatric and Child Health – vide nº 48</i>)	1,138	0004-993X
17.	<i>Boletim Médico del Hospital Infantil del México</i>	0,020	0539-6115
18.	<i>British Journal of Ophthalmology</i>	2,917	0007-1161
19.	<i>British Journal of Plastic Surgery</i> (atual denominação: <i>Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery</i>)	1,508	0007-1226
20.	<i>British Journal of Urology</i> (atual denominação: <i>British Journal of Urology International</i>)	2,865	0007-1331
21.	<i>British Medical Journal</i>	13,660	0959-8138
22.	<i>Clinical Infectious Disease</i>	8,195	1058-4838
23.	<i>Clinical Nephrology</i>	1,373	0301-0430
24.	<i>Clinical Neuropathology</i>	1,037	0722-5091
25.	<i>Cúrtis</i>	1,019	0011-4162
26.	<i>Diagnostic Microbiology and Infectious Disease</i>	2,451	0732-8893
27.	<i>Dimensions of Critical Care Nursing</i>	0,001	0730-4625
28.	<i>Early Human of Development</i>	2,122	0378-3782
29.	<i>European Journal of Clinical Microbiology Infectious Disease</i>	2,605	0934-9723
30.	<i>European Journal of Pediatrics</i>	1,634	0340-6199
31.	<i>European Journal Pediatrics Surgery</i>	0,743	0939-7248
32.	<i>Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care</i>	1,036	0147-9563

33.	<i>Indian Journal of Medical Microbiology</i>	1,006	0255-0857
34.	<i>Indian Journal of Pathology and Microbiology</i>	0,570	0377-4929
35.	<i>Indian Pediatrics</i>	0,962	0019-6061
36.	<i>Infection</i>	2,051	0300-8126
37.	<i>Infection Control</i> (atual denominação: <i>Infection Control And Hospital Epidemiology</i>)	2,768	0195-9417
38.	<i>International Journal of Cardiology</i>	6,802	0167-5273
39.	<i>Jornal de Pediatria</i>	0,894	0021-7557
40.	<i>Journal of American Association for Pediatric and Strabismus</i>	1,070	1091-8531
41.	<i>Journal of Cardiovascular Surgery</i>	1,352	0021-9509
42.	<i>Journal of Clinical Microbiology</i>	4,220	0095-1137
43.	<i>Journal of Clinical Ultrasound</i>	0,890	0091-2751
44.	<i>Journal of Hospital infection</i>	3,012	0195-6701
45.	<i>Journal of Infection</i>	3,060	0163-4453
46.	<i>Journal of Medical Microbiology</i>	2,272	0022-2615
47.	<i>Journal of Microbiology Immunology and Infection</i>	1,116	1684-1182
48.	<i>Journal of Paediatric and Child Health</i>	1,138	1034-4810
49.	<i>Journal of Pediatric Surgery</i>	1,430	0022-3468
50.	<i>Journal of Perinatal Medicine</i>	1,736	0300-5577
51.	<i>Journal of Perinatology</i>	1,593	0743-8346
52.	<i>Journal of American Academy of Dermatology</i>	4,274	0190-9622
53.	<i>Journal of the Chinese Medical Association</i>	0,678	1726-4901
54.	<i>Marmara Medical Journal</i>	0,113	1019-1941
55.	<i>Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana</i>	0,107	0210-5187
56.	<i>Medical Mycology</i>	2,056	1369-3786
57.	<i>Mycoses</i>	1,402	0933-7407
58.	<i>Obstetrics and Gynecology</i>	4,320	0029-7844
59.	<i>Pediatric and Developmental Pathology</i>	1,122	1093-5266
60.	<i>Pediatric Cardiology</i>	1,199	0172-0643
61.	<i>Pediatric Dermatology</i>	1,307	0736-8046
62.	<i>Pediatric Nephrology</i>	2,469	0931-041X
63.	<i>Pediatric Surgery Internal</i>	1,120	0179-0358
64.	<i>Pediatrics</i>	4.687	0031-4005
65.	<i>Pediatrics and Neonatology</i>	0,509	1875-9572
66.	<i>Pediatrics International</i>	0,707	1328-8067
67.	<i>Radiography Today</i>	0,001	0954-8211
68.	<i>Reviews of Infectious Disease</i> (atual denominação: <i>Clinicals Infectious Disease</i>)	8,195	0162-0886
69.	<i>Revista Chilena de Infectologia</i>	0,399	0716-1018
70.	<i>Revista Chilena de Pediatria</i>	0,191	0370-4106
71.	<i>Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo</i>	1,088	0036-4665
72.	<i>Revista Iberoamericana de Micologia</i>	0,992	1130-1406
73.	<i>Saudi Medical Journal</i>	0,490	0379-5284
74.	<i>Scandinavian Journal of Infectious Disease</i>	1,485	0036-5548

75.	<i>South African Medical Journal</i>	0,852	0038-2469
76.	<i>Southern Medical Journal</i>	1,198	0038-4348
77.	<i>The American Journal of Surgery</i>	2,363	0002-9610
78.	<i>The Annals of Pharmacotherapy</i>	2,955	1060-0280
79.	<i>The Brazilian Journal of Infectious Disease</i>	0,652	1413-8670
80.	<i>The John Hopkins Medical Journal</i> (periódico descontinuado)	7,274	0021-7263
81.	<i>The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine</i>	1,644	1476-7058
82.	<i>The Journal of Pediatrics</i>	2,716	0022-3476
83.	<i>The Journal of Urology</i>	3,527	0022-5347
84.	<i>The Lancet</i>	33,633	0140-6736
85.	<i>The Medical Journal of Australia</i>	2,894	0025-729X
86.	<i>The New England Journal of Medicine</i>	47,050	0028-4793
87.	<i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i>	2,854	0891-3668
88.	<i>The Turkish Journal of Pediatrics</i>	0,333	0041-4301
89.	<i>The Ulster Medical Journal</i>	0,915	0041-6193
90.	<i>Urology</i>	2,365	0090-4295
91.	<i>West Indian Medical Journal</i>	0,338	0043-3144
92.	<i>Pediatric Radiology</i>	1,186	0301-0449

^(A) JCR: Journal Citation Reports; ^(B) ISSN: International Standard Serial Number.

(∞) Quando a revista não estava registrado no JCR, o FI foi calculado pelo número de citações por documento em 2 anos usando a mesma fórmula de cálculo do FI de impacto da Thomsom e ReutersTM editora dos JCR.

ANEXO 2

Referências Bibliográficas das publicações com os Relatos de Casos incluídos neste estudo

1. Adler A, Litmanovitz I, Regev R, Arnon S, Bauer S, Dolfon T. Breakthrough *Candida* infection in a preterm infant with congenital cutaneous *Candida albicans* infection. *American Journal of Perinatology* 22: 169-72, 2005.
2. Al Arishi H, Frayha HH, Kalloghlian A, Al Alaiyan S. Liposomal amphotericin B in neonates with invasive candidiasis. *Amerian Journal of Perinatology* 15: 643-8, 1998.
3. Aldana-Valenzuela C, Morales-Marquec M, Castellanos-Martínez J, Deanda-Gómez M. Congenital candidiasis: a rare and unpredictable disease. *Journal of Perinatology* 25: 680-2, 2005.
4. Alegre JL, Loya MHE, Sánchez AM. Systemic candidiasis in the newborn. Report of 3 cases. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 37: 83-92, 1980.
5. Arai H, Goto R, Matsuda T, Saito S, Hirano H, Sanada H, Sato A, Takada G. Case of congenital infection with *Candida glabrata* in one infant in a set of twins. *Pediatrics International* 44: 449-50, 2002.
6. Artigao FB, Hernández SS, Jiménez JQ. Liposomal amphotericin B in the treatment of systemic fungal infection in the neonate. The results of one case. *Anales Españoles de Pediatría* 45: 209-12, 1996.
7. Aydin M, Kuçuköduk S, Yalin T, Cetinkaya F, Gurses N. Amphotericin B in the treatment of *candida* meningitis in three neonates. *The Turkkish Journal of Pediatrics* 37: 247-52, 1995.
8. Babu R, Hutton KA. Renal fungal balls and pelvi-ureteric junction obstruction in a very low birth weight infant: treatment with streptokinase. *Pediatric Surgery International* 20: 804-5, 2004.
9. Babut JM, Coeurdacier P, Bawab F, Treguier C, Fremond B. Urinary fungal bezoars in children-report of two cases. *Eurorean Journal Pediatric Surgery* 5: 248-52, 1995.

10. Baetz-Greenwalt B, Debaz B, Kumar ML. Bladder fungus ball: a reversible cause of neonatal obstructive uropathy. *Pediatrics* 81: 826-9, 1988.
11. Bakir M, Cerikcioğlu N, Tirtir A, Berrak S, Ozek E, Canpolat C. *Pichia anomala* fungaemia in immunocompromised children. *Mycoses* 47: 231-5, 2004.
12. Baley JE, Annable WL, Kliegman RM. *Candida* endophthalmitis in the premature infant. *The Journal of Pediatrics* 98: 458-61, 1981.
13. Baradkar VP, Mathur M, Kumar S. Neonatal septicaemia in a premature infant due to *Candida dubliniensis*. *Indian Journal of Medical Microbiology* 26: 382-5, 2008.
14. Bartone FF, Hurwitz RS, Rojas EL, Steinberg E, Franceschini R. The role of percutaneous nephrostomy in the management of obstructing candidiasis of the urinary tract in infants. *The Journal of Urology* 140: 338-41, 1988.
15. Belet N, Çiftçi E, Ince E, Dalgıç N, Öncel S, Guriz H, Yagmurlu A, Dindar H, Dogru U. Caspofungin treatment in two infants with persistent fungaemia due to *Candida lipolytica*. *Scandinavian Journal of Infectious Disease* 38: 559-62, 2006.
16. Belet N, Dalgıç N, Öncel S, Ciftçi E, Ince E, Guriz H, Barlas M, Dogru U. Catheter-related fungemia caused by *Saccharomyces cerevisiae* in a newborn. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24: 1125, 2005.
17. Bhally HS, Jain S, Shields C, Halsey N, Cristofalo E, Merz WG. Infection in a neonate caused by *Pichia fabianii*: importance of molecular identification. *Medical Mycology* 44: 185-7, 2006.
18. Bhandari V, Narang A, Kumar B, Singh M, Nair PM, Bhakoo ON. Itraconazole therapy for disseminated candidiasis in a very low birthweight neonate. *Journal of Paediatric and Child Health* 28: 323-4, 1992.
19. Bos AF. Differential effects of brain lesions and systemic disease on the quality of general movements: a preliminary report. *Early Human Development* 34: 39-45, 1993.
20. Bozynski ME, Naglie RA, Russell EJ. Real-time ultrasonographic surveillance in the detection of CNS involvement in systemic *Candida* infection. *Pediatric Radiology* 16: 235-7, 1986.

21. Bruner JP, Elliott JP, Kilbride HW, Garite TJ, Knox GE. *Candida* chorioamnionitis diagnosed by amniocentesis with subsequent fetal infection. *American Journal of Perinatology* 3: 213-8, 1986.
22. Bryan MG, Elston DM, Hivnor C, Honl BA. Phaeohyphomycosis in a premature infant. *Cutis* 65: 137-40, 2000.
23. Caattermole HEJ, Rivers RPA. Neonatal *Candida* septicaemia: diagnosis on buffy smear. *Archives of Disease in Childhood* 62: 302-4, 1987.
24. Carmo KB, Evans N, Isaacs D. Congenital candidiasis presenting as septic shock without rash. *Archives of Disease in Childhood* 92: 927-8, 2007.
25. Catanzarite VA, Willms DC, Holdy KE, Gardner SE, Ludwig DM, Cousins LM. Brain death during pregnancy: tocolytic therapy and aggressive maternal support on behalf of the fetus. *American Journal of Perinatology* 14: 431-4, 1997.
26. Cheng MF, Chiou CC, Liu YC, Wang HZ, Hsieh KS. *Cryptococcus laurentii* fungemia in a premature neonate. *Journal of Clinical Microbiology* 39: 1608-11, 2001.
27. Clarke M, Davies DP, Odds F, Mitchell C. Neonatal systemic candidiasis treated with miconazole. *British Medical Journal* 281: 354, 1980.
28. Cosgrove BF, Reeves K, Mullins D, Ford MJ, Ramos-Caro FA. Congenital cutaneous candidiasis associated with respiratory distress and elevation of liver function tests: a case report and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 37: 817-23, 1997.
29. Cotton MF, Ransome OJ. Oral ketoconazole and flucytosine for neonatal systemic candidiasis. *South African Medical Journal* 75: 388-9, 1989.
30. Currie JL. Ultrasound appearances of systemic candidiasis in the neonate. *Radiography Today* 55: 20-1, 1989.
31. Daftary AS, Patole SK, Whitehall JS. Intracardiac fungal masses in high-risk neonates: clinical observations. *Acta Paediatrica* 88: 1009-13, 1999.
32. Damani NN, Webb CH. *Torulopsis Glabrata* fungaemia. *The Ulster Medical Journal* 57: 220-3, 1988.
33. Dankner WM, Spector SA, Fierer J, Davis CE. *Malassezia* fungemia in neonates and adults: complication of hyperalimentation. *Reviews of Infectious Disease* 9: 743-53, 1987.

34. Devile CJ, Ogilvie D. Renal candidiasis in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood* 67: 1244, 1992.
35. Diana A, Epiney M, Ecoffey M, Pfister RE. "White dots on the placenta and red dots on the baby": congenital cutaneous candidiasis: a rare disease of the neonate. *Acta Paediatrica* 93: 996-9, 2004.
36. Divekar A, Rebekya IM, Soni R. Late onset *Candida parapsilosis* endocarditis after surviving nosocomial candidemia in an infant with structural heart disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 23: 472-5, 2004.
37. Doi O, Takada Y, Yamauchi Y, Ogawa T. Systemic candidiasis with DIC and *Candida* endophthalmitis in a postoperative neonate. *Australian Paediatric Journal* 25: 372-5, 1989.
38. Dotto PF, Rodrigues LD, Fernandes MLB, Figueira BBD, Takahashi WY, Carani JCE, Serracarbassa PD. Uso do fluconazol endovenoso no tratamento da endofitalmite fúngica endógena: relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 68: 543-6, 2005.
39. Dutta S, Narang A. Drug resistant neonatal *Candida tropicalis* septicemia. Did it cause diaphragmatic hernia? *Indian Pediatrics* 40: 261-4, 2003.
40. Dvorak AM, Gavaller B. Congenital systemic candidiasis. Report of a case. *The New England Journal of Medicine* 274: 540-3, 1966.
41. Eckstein CW, Kass EJ. Anuria in a newborn secondary to bilateral ureteropelvic fungus balls. *The Journal Urology* 127: 109-10, 1982.
42. Evdoridou J, Roilides E, Bibashi E, Kremenopoulos G. Multifocal osteoarthritis due to *Candida albicans* in a neonate: serum level monitoring of liposomal amphotericin B and literature review. *Infection* 25: 112-6, 1997.
43. Faix RG, Feick HJ, Frommelt P, Snider AR. Successful medical treatment of *Candida parapsilosis* endocarditis in a premature infant. *American Journal of Perinatology* 7: 272-5, 1990.
44. Favel A, Michel-Nguyen A, Peyron F, Martin C, Thomachot L, Detry A, Bouchara JP, Challier S, Noël T, Chastin C, Regli P. Colony morphology switching of *Candida lusitanae* and acquisition of multidrug resistance during treatment of a renal infection in a newborn: case report and review of the literature. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 47: 331-9, 2003.

45. Fiore NF, Conway JH, West KW, Kleiman MB. *Saccharomyces cerevisiae* infections in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 17: 1177-9, 1998.
46. Frankenbusch K, Eifinger F, Kribs A, Rengelshauseu J, Roth B. Severe primary cutaneous aspergillosis refractory to amphotericin B and the successful treatment with systemic voriconazole in two premature infants with extremely low birth weight. *Journal of Perinatology* 26: 511-4, 2006.
47. Fuchs H, Baum H, Meth M, Wellinghausen N, Lindner W, Hummler H. CNS-manifestation of aspergillosis in an extremely low-birth-weight infant. *European Journal Pediatrics* 165: 476-80, 2006.
48. Gago LC, Capone A, Trese MT. Bilateral presumed endogenous candida endophthalmitis and stage 3 retinopathy of prematurity. *American Journal of Ophthalmology* 134: 611-3, 2002.
49. Gavin PJ, Sutton DA, Jatz BZ. Fatal endocarditis in a neonate caused by the dematiaceous fungus *Phialemonium obovatum*: case report and review of the literature. *Journal of Clinical Microbiology* 40: 2207-12, 2002.
50. Giacoia GP. *Trichosporon beigelii*: a potential cause of sepsis in premature infants. *Southern Medical Journal* 85: 1247-8, 1992.
51. Glick C, Graves GR, Feldman S. *Torulopsis glabrata* in the neonate: a emerging fungal pathogen. *Southern Medical Journal* 86: 969-70, 1993.
52. Görlach G, Hagel KJ, Mulch J, Scheld HH, Boldt H, Hehrlein FW. Surgical therapy of pulmonary thrombosis due to candidiasis in a premature infant. *Journal of Cardiovascular Surgery* 27: 341-3, 1986.
53. Grenouillet F, Millon L, Chamouine A, Thiriez G, Schulze O, Leroy J. *Pichia fabianii* Fungemia in a Neonate. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 29: 191, 2010.
54. Guillén Fiel G, Gonzalez-Granado LI, Mosqueda R, Negreira S, Giangaspro E. Arthritis caused by *Candida* in an immunocompetent infant with a history of systemic candidiasis in the neonatal period. *Anales de Pediatría* 70: 383-5, 2009.
55. Gulez N, Genel F, Athhan F, Targan. *Candida albicans* meningitis associated with intracranial hemorrhage. *Marmara Medical Journal* 20: 37-42, 2007.

56. Haase R, Kreft B, Foell J, Kekulé AS, Merkel N. Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a preterm infant with severe congenital ichthyosis (Harlequin baby). *Pediatric Dermatology* 26: 575-8, 2009.
57. Hari P, Srivastava A, Gupta AK, Srivastava RN. Neonatal renal failure due to obstructive candidal bezoars. *Pediatric Nephrology* 11: 497-8, 1997.
58. Haruda F, Bergman MA, Headings D. Unrecognized *candida* brain abscess in infancy: two cases and a review of the literature. *The Johns Hopkins Medical Journal* 147: 182-5, 1980.
59. Hawkes M, Rennie R, Sand C, Vaudry W. *Aureobasidium pullulans* infection: fungaemia in an infant and a review of human cases. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 51: 209-13, 2005.
60. Heckmatt JZ, Meadow SR, Anderson CK. Acute anuric renal failure in an infant with systemic candidiasis. *Archives of Disease in Childhood* 54: 70-2, 1979.
61. Hensey OJ, Cooke RW. Systemic candidiasis. *Archives of Disease in Childhood* 57: 962, 1982.
62. Hensey OJ, Hart CA, RWI, Cooke WI. *Candida albicans* skin abscesses. *Archives of Disease in Childhood* 59: 479-80, 1984.
63. Hernandez-Castro R, Arroyo-Escalante S, Carrillho-Casas EM, Moncada-Barron D, Alvarez-Verona E, Hernandez-Delgado L, Torres-Narvaez P, Lavallo-Villalobos A. Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care workers source. *European Journal of Pediatrics* 169: 783-7, 2010.
64. Hill HR, Mitchell TG, Matsen JM, Quie PG. Recovery from disseminated candidiasis in a premature neonate. *Pediatrics* 53: 748-52, 1974.
65. Hitchcock RJI, Pallett A, Hall MA, Malone PSJ. Urinary tract candidiasis in neonates and infants. *British Journal of Urology* 76: 252-6, 1995.
66. Hsieh WB, Leung C. Candidal arthritis after complete treatment of systemic candidiasis. *Journal of the Chinese Medical Association* 68: 191-4, 2005.
67. Huang MT, Lee PI, Teng RJ, Yau KI. Perinatal candidiasis and transient maternal candidemia: report of one case. *Acta Paediatrica Sinica* 39: 264-7, 1998.
68. Jackson ST, Smikle MF, Antoine MG, Roberts GD. *Paecilomyces lilacinus* fungemia in a jamaican neonate. *West Indian Medical Journal* 55: 1, 2006.

69. Jin Y, Endo A, Shimada M, Minato M, Takada M, Takahashi S, Harada K. Congenital systemic candidiasis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 14: 818-20, 1995.
70. Johnson LB, Bradley SF, Kauffman CA. Fungaemia due to *Cryptococcus laurentii* and a review of non-neoformans cryptococcaemia. *Mycoses* 41: 277-80, 1998.
71. Kam LA, Giacoia GP. Congenital cutaneous candidiasis. *American Journal of Disease of Children* 129: 1215-8, 1975.
72. Kessler AT, Kourtis AP, Simon N. Peripheral thromboembolism associated with *Malassezia furfur* sepsis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 21: 356-7, 2002.
73. Khan MY. Anuria from *Candida* pyelonephritis and obstructing fungal balls. *Urology* 21: 421-3, 1983.
74. Khan ZU, Al-Sweih NA, Ahmad S, Al-Kazemi N, Khan S, Jseph L, Chandy R. Outbreak of fungemia among neonates caused by *Candida haemulonii* resistant to amphotericinaB, itraconazole e fluconazole. *Journal of Clinical Microbiology* 45: 2025-7, 2007.
75. Khoss AE, Ponhold W, Pollak A, Schlemmer M, Weninger M. Abdominal aortic aneurysm in a premature neonate with disseminated candidiasis: ultrasound and angiography. *Pediatric Radiology* 15: 420-1, 1985.
76. Kirpekar M, Abiri MM, Hilfer C, Enerson R. Ultrasound in the diagnosis of systemic candidiasis (renal and cranial) in very low birth weight premature infants. *Pediatric Radiology* 16: 17-20, 1986.
77. Knoppert DC, Salama HE, Lee DS. Eradication of severe neonatal systemic candidiasis with amphotericin B lipid complex. *The Annals Pharmacotherapy* 35: 1032-6, 2001.
78. Kohli V, Taneja V, Sachdev P, Joshi R. Voriconazole in newborns. *Indian Pediatrics* 45: 236-8, 2008.
79. Korhonem P, Helminen M, Iber T, Abran A, Tammela O. An unexpected cause of gastric perforation in a term-born neonate. *Acta Paediatrica* 96: 600-1, 2007.
80. Krasinski K, Holzman RS, Hanna B, Greco MA, Graff M, Bhogal M. Nosocomial fungal infection during hospital renovation. *Infection Control* 6: 278-82, 1985.

81. Kumar A, Paul VK, Singh M. Neonatal systemic candidiasis. *Indian Pediatrics* 23: 643-6, 1986.
82. Kumar V, Aggarwal A, Taneja R, Saha SS, Khazanchi RK, Kler N, Saluja S. Primary cutaneous mucormycosis in a premature neonate and its management by tumescent skin grafting. *British Journal of Plastic Surgery* 58: 852-4, 2005.
83. Kunstmann G, Rencoret G. Neonatal systemic candidiasis. *Revista Chilena de Pediatría* 58: 236-9, 1987.
84. Laufer J, Reichman B, Graif M, Brish M. Anuria in a premature infant due to ureteropelvic fungal bezoars. *European Journal of Pediatrics* 145: 125-7, 1986.
85. Levy I, Shalit I, Sirota L, Ashkennazi S, German B, Linder N. Candida endocardites in neonates: report of five cases and review of the literature. *Mycoses* 49: 43-9, 2006.
86. Lopes A, Rocha G, Vilan A, Guedes MB, Guimarães H. Successful caspofungin treatment of invasive refractory candidiasis in the extremely low birthweight neonate. *Acta Medica Portuguesa* 23: 719-22, 2010.
87. Lungarotti MS, Mezzeti D, Radicioni M. Methaemoglobinaemia with concurrent blood isolation of *Saccharomyces* and *Candida*. *Archives of Disease in Childhood fetal and Neonatal Edition* 88: 446, 2003.
88. Ma JS, Chen PY, Chen CH, Chi CS. Neonatal fungemia caused by *Hansenula anomala*: a case report. *Journal of Microbiology Immunology and Infection* 33: 267-70, 2000.
89. Maheshwari A, Stromquist CI, Pereda L, Emmanuel PJ. Mixed infection with unusual fungi and *staphylococcal* species in two extremely premature neonates. *Journal of Perinatology* 24: 324-6, 2004.
90. Manzar S, Kamat M, Pyati S. Caspofungim for refractory candidemia in neonates. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 25: 282-3, 2006.
91. Manzar S. *Candida guilliermondii* fungemia. To treat or not to treat. *Saudi Medical Journal* 25: 115, 2004.
92. Marcinkowski M, Bauer K, Stoltenburg-Didinger G, Versmold H. Fungal brain abscesses in neonates: Sonographic appearances and corresponding histopathologic findings. *Journal of Clinical Ultrasound* 29: 417-21, 2001.

93. Mayayo E, Moralejo J, Camps J, Guarro J. Fungal endocarditis in premature infants: case report and review. *Clinical Infectious Disease* 22: 366-8, 1996.
94. McDougall PN, Fleming PJ, Speller DC, Daish P, Speidel BD. Neonatal systemic candidiasis: a failure to respond to intravenous miconazole in two neonates. *Archives of Disease in Childhood* 57: 884-6, 1982.
95. Meessen NEL, Oberndorff KMEJ, Jacobs JA. Disseminated aspergillosis in a premature neonate. *Journal of Hospital Infection* 40: 249-51, 1998.
96. Michelson PE, Rupp R, Efthimiadis B. Endogenous *Candida* endophthalmitis leading to bilateral corneal perforation. *American Journal of Ophthalmology* 80: 800-3, 1975.
97. Misenhimer HR, Garcia-Bunuel R. Failure of intrauterine contraceptive device and fungal infection in the fetus. *Obstetrics and Gynecology* 34: 368-72, 1969.
98. Mitchel SJ, Gray J, Morgan MEI, Hocking MD, Durbin GM. Nosocomial infection with *Rhizopus microspores* in preterm infant: association with wooden tongue depressors. *The Lancet* 348: 441-3, 1996.
99. Mogyorósy G, Soós G, Nagy A. *Candida* endocarditis in a premature infant. *Journal of Perinatal Medicine* 28: 407-11, 2000.
100. Moore ML, Collins GR, Hawk BJ, Russell TS. Disseminated *Bipolaris spicifera* in a neonate. *Journal of Perinatology* 21: 399-401, 2001.
101. Morales-Aguirre JJ, Agüero-Echeverría, WM, Ornelas-Carsólio ME, Resendis-Sánchez J, Gómez-Barreto D, Cashat-Cruz M. Successful treatment of a primary cutaneous zygomycosis caused by *Absidia corymbifera* in a premature newborn. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 23: 470-2, 2004.
102. Mughal MZ, Robinson MJ, Duckworth W. Neonatal fat embolism and agglutination of intralipid. *Archives of Disease in Childhood* 59: 198-9, 1984.
103. Ng PC, Dear PRF. Phycomycotic abscess in a preterm infant. *Archives of Disease in Childhood* 64: 862-4, 1989.
104. Ng PC, Lee CH, Fok TF, Chui K, Wong W, Cheung KL, So KW. Central nervous system candidiasis in preterm infants: limited value of biochemical markers for diagnosis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 36: 509-10, 2000.

105. Ng PC, Siu YK, Lewindon PJ, Wong W, Cheung KL, Dawkins R. Congenital *Candida* pneumonia in a preterm infant. *The Journal of Paediatrics and Child Health* 30: 552-4, 1994.
106. Nielsen H, Stenderup J, Bruun B. Fungemia with Saccharomycetaceae. Report of four cases and review of the literature. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 22: 581-4, 1990.
107. O'Callaghan C, McDougall P. Infective endocardites in neonates. *Archives of Disease in Childhood* 63: 53-7, 1988.
108. Oh D, Notrica D. Primary cutaneous mucormycosis in infants and neonates: case report and review of the literature. *Journal of Pediatric Surgery* 37: 1607-11, 2002.
109. Ohlsson A, Cumming WA. Candidiasis in very low birthweight infants. Ultrasonography in the diagnosis of renal involvement. *American Journal of Perinatology* 3: 13-5, 1986.
110. Ozkiraz S, Tarcan A, Gokmen Z, Gurakan B, Bilezirkci B, Ozbek N. Invasive *Candida albicans* infection mimicking leukemia in a neonate. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 20: 555-7, 2007.
111. Pappu LD, Purohit DM, Bradford BF, Turner WR, Levkoff AH. Primary renal candidiasis in two preterm neonates. *American Journal of Diseases of Children* 138: 923-6, 1984.
112. Pasqualotto AC, Antunes AGV, Severo LC. *Candida guilliermondii* as the aetiology of candidosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 48: 123-7, 2006.
113. Passeron T, Desruelles F, Gari-Toussaint M, Dageville C, Lacour JP. Invasive fungal dermatitis in a 770 gram neonate. *Pediatric Dermatology* 21: 260-1, 2004.
114. Paula CR, Krebs VLJ, Auler ME, Ruiz LS, Matsumoto FE, Silva EH, Diniz EMA, Vaz FAC. Nosocomial infection in newborns by *Pichia anomala* in a Brazilian intensive care unit. *Medical Mycology* 44: 479-84, 2006.
115. Perapoch J, Planes AM, Querol A, López V, Martínez-Bendayán I, Tormo R, Fernández F, Peguero G, Salcedo S. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* in two newborns, only one of whom had been treated with ultra-levura. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Disease* 19: 468-70, 2000.

- 116.Pereira DN, Nader SS, Nader P, Martins PG, Furlan SP, Hentges CR. Disseminated *Trichosporon* spp. infection in preterm newborns: a case report. *Jornal de Pediatria* 85: 459-61, 2009.
- 117.Perzigian RW, Faix RG. Primary cutaneous aspergillosis in a preterm infant. *American Journal of Perinatology* 10: 269-71, 1993.
- 118.Polanco AC, Mendonza CN, Morales GA, Papis ZP, Benveniste SD. Infeccion osteoarticular por *Candida albicans*. *Revista Chilena de Infectologia* 17: 340-3, 2000.
- 119.Poojary A, Sapre G. *Kodamaea ohmeri* infection in a neonate. *Indian Pediatrics* 46: 629-31, 2009.
- 120.Pradeepkumar VK, Rajadurai VS, Tan KW. Congenital candidiasis: varied presentation. *Journal of Perinatology* 18: 311-6, 1998.
- 121.Quirke P, Hwang WS, Validen CC. Congenital *Torulopsis glabrata* infection in man. *American Journal of Clinical Pathology* 73: 137-40, 1980.
- 122.Rehan VK, Davidson DC. Neonatal renal candidal bezoar. *Archives of Disease in Childhood* 67: 63-4, 1992.
- 123.Reich JD, Huddleston K, Jorgensen D, Berkowitz FE. Neonatal *Torulopsis glabrata* fungemia. *Southern Medical Journal* 90: 246-8, 1997.
- 124.Robertson AF, Joshi VV, Ellison DA, Cedars JC. Zygomycosis in neonates. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 16: 812-5, 1997.
- 125.Robinson LG, Jain L, Kourtis AP. Persistent candidemia in a premature infant treated with fluconazole. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 18: 735-7, 1999.
- 126.Rode ME, Morgan MA, Ruchelli E, Forouzan I. *Candida* chorioamnionitis after serial therapeutic amniocenteses: a possible association. *Journal of Perinatology* 20: 335-7, 2000.
- 127.Rosales CM, Jackson MA, Zwick D. *Malassezia furfur* meningitis associated with total parenteral nutrition subdural effusion. *Pediatric and Developmental Pathology* 7: 86-90, 2004.
- 128.Salazar GE, Campbell JR. Trichosporonosis, an unusual fungal infection in neonates. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 21: 161-5, 2002.
- 129.Scheffler E, Miller GG, Classen DA. Zygomycotic infection of the neonatal upper extremity. *Journal of Pediatric Surgery* 38: 16-7, 2003.

- 130.Schreiber JR, Maynard E, Lew MA. *Candida* antigen detection in two premature neonates with disseminated candidiasis. *Pediatrics* 74: 838-41, 1984.
- 131.Schwartz DA, Reef S. *Candida albicans* placentitis and funisitis: early diagnosis of congenital candidemia by histopathologic examination of umbilical cord vessels. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 9: 661-5, 1990.
- 132.Shah A, Jagvankar S, Shah A. Cutaneous murcomicosis in children. *Indian Pediatrics* 43: 167-70, 2006.
- 133.Shah GK, Vander J, Eagle RC. Intralenticular *Candida* species abscess in a premature infant. *American Journal Ophthalmology* 129: 390-1, 2000.
- 134.Sihota R, Agarwal HC, Grover AK, Sood NN. *Aspergillus* endophthalmitis. *British Journal of Ophthalmology* 71: 611-3, 1987.
- 135.Silva CL, dos Santos RM, Colombo AL. Cluster of *Candida parapsilosis* primary bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *The Brazilian Journal of Infectious Disease* 5: 32-6, 2001.
- 136.Singer S, Singer D, Ruchel R, Mergeryan H, Schmidt U, Harms K. Outbreak of systemic aspergillosis in a neonatal intensive care unit. *Mycoses* 41: 223-7, 1998.
- 137.Singh-Parikshak R, Bothun ED, Superstein R, Del Monte M, Archer S, Johnson MW. Sequestration and late activation of lenticular *Candida* abscess in premature infants. *Archives of Ophthalmology* 122: 1393-5, 2004.
- 138.Sinha AK, Hird MF. Congenital cutaneous candidiasis with funisitis. *Archives of Disease in Childhood* 90: 425, 2005.
- 139.Speer ME, Hittner HM, Rudolph AJ. *Candida* endophthalmitis: a manifestation of candidiasis in the neonate. *Southern Medical Journal* 73: 1407-9, 1980.
- 140.Stern JH, Calvano C, Simon JW. Recurrent endogenous candidal endophthalmitis in a premature infant. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 5: 50-1, 2001.
- 141.Stopfkuchen H, Benzing F, Jungst BK, Meyer W. Echocardiographic diagnosis of *Candida* endocarditis of the tricuspid valve and of the right atrium in a young infant. *Pediatric Cardiology* 4: 49-51, 1983.
- 142.Sung JP, Rajani K, Chopra DR, Grendahl JG, Haws EB. Miconazole therapy for systemic candidiasis in a conjoined (Siamese) twin and a premature newborn. *The American Journal of Surgery* 138: 688-91, 1979.

143. Sutton A. Miconazole in systemic candidiasis. *Archives of Disease in Childhood* 58: 319, 1983.
144. Swanson H, Hughes PA, Messer SA, Lepow ML, Pfaller MA. *Candida albicans* arthritis one year after successful treatment of fungemia in a healthy infant. *The Journal of Pediatrics* 129: 688-94, 1996.
145. Sweet D, Reid M. Disseminated neonatal *Trichosporon beigelii* infection: successful treatment with liposomal Amphotericin B. *Journal of Infection* 36: 120-1, 1998.
146. Taj-Aldeen SJ, Doiphode SH, Han XY. *Kodamea (Pichia) ohmeri* fungaemia in a premature neonate. *Journal of Medical Microbiology* 55: 239-9, 2006.
147. Téllez-Castillo CJ, Gil-Fortuño M, Centelles-Sales I, Sabater-Vidal S, Pardo Serrano F. *Trichosporon asahii* fatal infection in a preterm newborn. *Revista Chilena de Infectología* 25: 213-5, 2008.
148. Tiraboschi IN, Niveyro C, Mandarano AM, Messer SA, Bogdanowicz E, Kurlat I, Lasala MB. Congenital candidiasis: confirmation of mother-neonate transmission using molecular analysis techniques. *Medical Mycology* 48: 177-81, 2010.
149. Tiraboschi IN, Carnovale S, Benetucci A, Fernández N, Kurlat I, Foccoli M, Lasala MB. *Candida albicans* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Revista Iberoamericana de Micología* 24: 263-7, 2007.
150. Johnston WT, Cogen MS. Systemic candidiasis with cataract formation in a premature infant. *Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 4: 386-8, 2000.
151. Torres R, Pereyra S, Arribasplata G. Hemangioendotelioma kaposiforme asociado a síndrome de Kasabach-Merrit y candidiasis sistémica. Reporte de 1 caso. *Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana* 29: 246-6, 2001.
152. Tubman TRJ, Reid MM. Congenital Cutaneous candidiasis. *The Ulster Medical Journal* 57: 85-7, 1988.
153. Tuck S. Neonatal systemic candidiasis treated miconazole. *Archives of Disease in Childhood* 55: 903-6, 1980.
154. Tudehope DI, Rigby B. Neonatal systemic candidiasis treated with miconazole and ketoconazole. *The Medical Journal of Australia* 1: 480-1, 1983.
155. Tung KT, MacDonald LM, Smith JC. Neonatal systemic candidiasis diagnosed by ultrasound. *Acta Radiologica* 31: 293-5, 1990.

156. Vaideeswar P, Deshpande J, Sivaraman A. Isolated left-sided intracardiac fungal mass. *International Journal of Cardiology* 43: 97-8, 1994.
157. Vaideeswar P, Sivaraman A, Deshpande JR. Neonatal candidial endocarditis - a rare manifestation of systemic candidiasis. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 42: 165-8, 1999.
158. Anker JNVD. Treatment of neonatal *Candida albicans* septicemia with itraconazole. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 11: 684-5, 1992.
159. Van Landeghem FKH, Stiller B, Lehmann TN, Sarioglu N, Sander B, Lange PE, Stoltenburg-Didinger G. Aqueductal stenosis and hydrocephalus in an infant due to aspergillus infection. *Clinical Neuropathology* 19: 26-9, 2000.
160. Visser D, Monnens L, Feitz W, Semmekrot B. Fungal bezoars as a cause of renal insufficiency in neonates and infants – recommended treatment strategy. *Clinical Nephrology* 49: 198-201, 1997.
161. Viudes A, Peman J, Cantón E, Salavert M, Ubeba P, Lóbez-Ribot JL, Gobernado M. Two cases of fungemia due to *Candida lusitanae* and a literature review. *European Journal Microbiology Infectious Disease* 21: 294-9, 2002.
162. Walter EB Jr, Gingras JL, McKinney RE Jr. Systemic *Torulopsis glabrata* infection in a neonate. *Southern Medical Journal* 83: 837-8, 1990.
163. Wang SM, Hsu CH, Chang JH. Congenital candidiasis. *Pediatrics and Neonatology* 49: 94-6, 2008.
164. Wanjari K, Mathur M, Baradkar VP, Kumar S. Congenital tuberculosis with candidal sepsis in a neonate. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 51: 289-91, 2008.
165. Ward RM, Sattler FR, Dalton AS Jr. Assessment of antifungal therapy in an 800-gram infant with candidal arthritis and osteomyelitis. *Pediatrics* 72: 234-8, 1983.
166. Weiss SJ, Schoch PE, Cunha BA. *Malassezia furfur* fungemia associated with central venous catheter lipid emulsion infusion. *Heart and Lung* 20: 87-90, 1991.
167. Whitt SP, Koch GA, Fender B, Ratnasamy N, Everett ED. Histoplasmosis in pregnancy: case series and report of transplacental transmission. *Archives of Internal Medicine* 164: 454-8, 2004.

168. Wiest DB, Fowler SL, Garner SS, Simons DR. Fluconazole in neonatal disseminated candidiasis. *Archives of Disease in Childhood* 66: 1002, 1991.
169. Witek-Janusek L, Cusack C, Mathews HL. *Candida albicans*: an opportunistic threat to critically ill low birth weight infants. *Dimensions of Critical Care Nursing* 17: 243-55, 1998.
170. Wong AR, Ibrahim H, Van Rostenberghe H, Ishak Z, Radzi MJ. *Hansenula anomala* infection in a neonate. *Journal of Paediatrics Child Health* 36: 609-10, 2000.
171. Wong KK, Gruenewald SM, Larcos LG, Jamali M. Neonatal fungal ventriculitis. *Journal of Clinical Ultrasound* 34: 402-6, 2006.
172. Woodruff CA, Hebert AA. Neonatal primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature. *Pediatric Dermatology* 19: 439-44, 2002.
173. Yadin O, Ben-Ezer DG, Golan A, Sober I, Barki Y, Carmi R. Survival of a premature neonate with obstructive anuria due to *Candida*: the role of early sonographic diagnosis and antimycotic treatment. *European Journal of Pediatrics* 147: 653-5, 1988.
174. Yalaz M, Hilmioglu S, Metin D, Akisu M, Nart D, Cetin H, Ozturk C, Isik E, Kultursay N. Fatal disseminated *Acremonium strictum* infection in a preterm newborn: a very rare cause of neonatal septicaemia. *Journal of Medical Microbiology* 52: 835-7, 2003.
175. Yildiran A, Kucuköduk S, Saniç A, Belet N, Guvenli A. Disseminated *Trichosporon asahii* infection in a preterm. *American Journal of Perinatology* 20: 269-71, 2003.
176. Yinnon AM, Woodin KA, Powell KR. *Candida lusitanae* infection in the newborn: case report and review of the literature. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 11: 878-80, 1992.
177. Yoo SY, Namkoong MK. Acute renal failure caused by fungal bezoar: a late complication of *Candida* sepsis associated with central catheterization. *Journal of Pediatric Surgery* 30: 1600-2, 1995.
178. Yoss BS, Sautter RL, Brenker HJ. *Trichosporon beigeli*, a new neonatal pathogen. *American Journal of Perinatology* 14: 113-7, 1997.

ANEXO 3**Referências Bibliográficas dos Artigos pré-selecionados e posteriormente excluídos, e as respectivas justificativas de exclusão****A) ESTUDOS COM A INCLUSÃO DE RECÉM-NASCIDOS FORA DO PERÍODO NEONATAL**

1. Abraham M, Mampilly T, Paul JP, Johny VF. Renal failure from obstructive fungal mycetoma and fungal sepsis in an infant. *Indian Pediatrics* 39: 769-72, 2002.
2. Binning MJ, Lee J, Thorell EA, Riva-Cambrin JK. Intraventricular fungus ball: a unique manifestation of refractory intracranial candidiasis in an immunocompetent neonate. *Journal of Neurosurgery Pediatrics* 4: 584-7, 2009.
3. Chong PP, Chieng DC, Low LY, Hafeez A, Shamsudin MN, Seow HF, Ng KP. Recurrent candidaemia in a neonate with Hirschsprung's disease: fluconazole resistance and genetic relatedness of eight *Candida tropicalis* isolates. *Journal of Medical Microbiology* 55: 423-8, 2006.
4. Cimolai N, Davis J, Trombley C. *Candida dubliniensis* fungemia and vascular access infection. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 24: 237-9, 2002.
5. Clinch TE, Dukers JS, Eagle RC, Calhoun JH, Augsburger JJ, Fischer DH. Infantile endogenous *Candida* endophthalmitis presenting as a cataract. *Survey of Ophthalmology* 34: 107-12, 1989.
6. Dean JL, Wolf JE, Ranzini AC, Laughlin MA. Use of Amphotericin B during pregnancy: case report and review. *Clinical Infectious Disease* 18: 364-8, 1994.
7. Guzman-Cottrill JA, Zheng X, Chadwick EG. *Fusarium solani* endocarditis successfully treated with liposomal amphotericin B and voriconazole. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 43: 1059-61, 2004.
8. Hooper JE, Lu Q, Pepkowitz SH. Disseminated coccidioidomycosis in pregnancy. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 131: 652-5, 2007.

9. Johnson KC, Barone JG. Management of obstructing fungal pyelonephritis in infants. *Urology* 67: 424, 2006.
10. Krcmery S, Masar O, Krcmery V. Nosocomial *Torulopsis glabrata* fungemia with shock in a pregnant woman successfully treated with high doses of fluconazole and delivery of healthy child. *Journal of Chemotherapy* 7: 253, 1995.
11. Kumar A, Gera R, Kulkarni R. Polyfungal systemic infections in pediatric oncology patients. *The American Journal of Pediatric Hematology Oncology* 12: 331-35, 1990.
12. Lin JS, Shyur SD, Lin HY. Severe combined immunodeficiency with B-lymphocytes (T-B+SCID): Report of two cases. *Acta Paediatrica Sinica* 39: 406-11, 1998.
13. Morison A, Erasmus DS, Bowie MD. Treatment of *Candida albicans* meningitis with intravenous and intrathecal miconazole. *South Africa Medical Journal* 74: 235-6, 1988.
14. Murphy O, Gray J, Wagget J, Pedler SJ. *Candida* arthritis complicating long term total parenteral nutrition. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 16: 329, 1997.
15. Platt SL, Notterman DA, Winchester P. Fungal Osteomyelitis and sepsis from intraosseous infusion. *Pediatric Emergency Care* 9: 149-50, 1993.
16. Pope Junior TL. Pediatric *Candida albicans* arthritis: case report of hip involvement with a review of the literature. *Progress in Pediatric Surgery* 15: 271-83, 1982.
17. Prat O, Schurr D, Pomeranz A, Farkas A, Drukker A. Renal candidiasis in infancy: a case with fungus ball obstruction. *The International Journal of Pediatric Nephrology* 5: 223-6, 1984.
18. Prochaszka JV, Lucas RN, Beauchamp CJ, Strauss RG. Systemic candidiasis with disseminated intravascular coagulation: a complication of total parenteral alimentation. *American Journal of Diseases of Children* 122: 255-6, 1971.
19. Robinson PJ, Pocock RD, Frank JD. The management of obstructive renal candidiasis in the neonate. *British Journal of Urology* 59: 380-2, 1987.
20. Shin JH, Kook H, Shin DH, Hwang TJ, Kim M, Suh SP, Ryang DW. Nosocomial cluster of *Candida lipolytica* fungemia in pediatric patients.

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 19: 344-9, 2000.

21. Tlougan BE, Podjasek JO, Patel SP, Nguyen XH, Hansen RC. Neonatal Sporotrichosis. *Pediatric Dermatology* 26: 563-5, 2009.
22. Wiesinger EC, Mayerhofer S, Weinisch C, Breyer S, Graninger W. Fluconazole in *Candida albicans* sepsis during pregnancy: case report and review of the literature. *Infection* 24: 273-6, 1996.
23. Wu KT, Chen WF, Chiang LM, Huang SC, Chen WJ. Ureteropelvic fungal bezoar causing oliguric renal failures in a preterm infant. *Acta Paediatrica Sinica* 36: 292-5, 1995.
24. Yamada S, Maruoka T, Nagai K, Tsmura N, Yamada T, Kato H, Sakata Y, Tominaga K, Motohiro T, Makimura K, Yamaguchi H. Catheter related-infections by *Hansenula anomala* in children. *Scandinavian Journal of Infectious Disease* 27: 85-7, 1995.
25. Zabel DD. Mycotic infection with murcomicosys. *Delaware Medical Journal* 69: 459-64, 1997.
26. Zia-ul-Miraj M, Mirza I. Fluconazole for treatment of fungal infections of the urinary tract in children. *Pediatric Surgery International* 12: 414-6, 1997.

B) ESTUDOS COM METODOLOGIA NÃO-INCLUÍDA NESTA ANÁLISE SECUNDÁRIA DE DADOS

1. Arnavielhe S, Blancard A, Mallie M, Bastide JM. Case report of three *Candida albicans* infections detected at delivery. *Journal of Infection* 40: 88-96, 2000.
2. Aschner JL, Punsalag Junior A, Maniscalco WM, Menegus MA. Percutaneous central venous catheter colonization with *Malassezia furfur*: incidence and clinical significance. *Pediatrics* 80: 535-9, 1987.
3. Baehner RL. Neutrophyl dysfunction associated with states of chronic and recurrent infection. *Pediatric Clinics of North America* 27: 377-401, 1980.
4. Bautista-Hernandez V, Marx GR, Nido PJ. One-stage neonatal corrective repair for d-transposition of the great arteries and complete atrio-ventricular canal. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 31: 135-7, 2007.

5. Casal FG, Brenes SV, Herrera ML. Candidiasis sistémica en recién nacidos en el hospital Nacional de Niños. *Acta Paediatrica Costarricense* 11: 109-12, 1997.
6. Chryssanthou E, Broberger U, Petrini B. *Malassezia pachydermatitis* fungaemia in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatrica* 90: 323-7, 2001.
7. Clancy CJ, Nguyen MH, Morris AJ. Candidal mediastinitis: an emerging clinical entity. *Clinical Infectious Disease* 25: 608-13, 1997.
8. Fasano C, O'Keeffe J, Gibbs D. Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease* 13: 351-4, 1994.
9. Hawkins JL, Baddour LM. *Candida lusitanae* infections in the era of fluconazole availability. *Clinical Infectious Disease Journal* 36: 14-8, 2003.
10. Huttova M, Hartmanova I, Kralinky K, Filka J, Uher J, Kurak J, Krizan S, Krcmery V. *Candida* fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 17: 1012-15, 1998.
11. Caballero SJ, Caballero MPJ, Gutiérrez FF, Zafra IM, Monoz MDH, Marcos RA, Cabanas JG, Martínez MZ. Prospective study of *Candida*-related sepsis in the neonate. *Anales Espanholes de Pediatria* 48: 639-43, 1998.
12. Kovacicova G, Mateicka F, Hanzen J, Liskova A, Sabo A, Szovenyova Z, Chmelik B, Huttova M, Krcmery V. Breakthrough candidaemias during empirical therapy with fluconazole in non-cancer and non HIV adults caused by in vitro-susceptible *Candida* spp.: report of 33 cases. *Scandinavian Journal Infectious Disease* 33: 749-51, 2001.
13. Labadaridis J, Dimitriou E, Costalos C, Aerts J, Weely S, Donker-Koopman WE, Michelalakakis H. Serial chitotriosidase activity estimations in neonatal systemic candidiasis. *Acta Paediatrica* 87: 605-6, 1998.
14. Mularoni A, Furfaro E, Faraci M, Franceschi A, Mezzano P, Bandettini R, Viscoli C, Castagnola E. High levels of beta-D-glucan in immunocompromised children with proven invasive fungal disease. *Clinical and Vaccine Immunology* 17: 882-3, 2010.

15. Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, Pappas A, Bedard M. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *Journal of Perinatology* 25: 770-7, 2005.
16. Sung L, Weitzman SS, Petric M, King SM. The role of infections in primary hemaphagocytic lymphohistiocytosis: a case series and review of the literature. *Clinical Infectious Disease* 15: 1644-8, 2001.

C) DIAGNÓSTICO DE FUNGEMIA NÃO-DOCUMENTADO

1. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis, and management guidelines. *Pediatrics* 105: 438-44, 2000.
2. Garcia-Muñoz F, Santana C, Reyes D, Wiehoff A, López-Pinto JM, García-Alix A. Early sepsis, obstructive jaundice and right-sided diaphragmatic hernia in the newborn. *Acta Paediatrica* 90: 96-8, 2001.
3. Hung FC, Huang CB, Huang SC, Liu ST. Congenital cutaneous candidiasis: report of two cases. *Chang Gung Medical Journal* 17: 63-7, 1994.
4. Larralde M, Gomar B, Boggio P, Abad ME, Pagotto B. Neonatal *Kerion Celsi*: report of three cases. *Pediatric Dermatology* 27: 361-3, 2010.
5. Shields JA, Shields CL, Eagle Junior RC, Barrett J, Potter P. Endogenous endophthalmitis simulating retinoblastoma. *Retina* 15: 213-9, 1995.
6. Shah GK, Vander JF. Bilateral presumed endogenous *Candida* endophthalmitis and stage 3 retinopathy of prematurity. *American Journal of Ophthalmology* 135: 747-8, 2003.
7. Stammers AH, Rauch ED, Willett LD, Newberry JW, Duncan KF. Pre-operative coagulopathy management of a neonate with complex congenital heart disease: a case study. *Perfusion* 15: 161-8, 2000.

D) ARTIGOS NÃO-RECUPERADOS

1. Castagnola E, Francechi A, Natalizia AR, Mantero E, Tuo P. Combined antifungal therapy for persistent central venous catheter-related candidemia in extremely low birth weight neonates. *Journal of Chemotherapy* 21: 234-5, 2009.

2. Choudhury M, Kakhkashan E, Choudhury SR. Neonatal gastrointestinal murcomycosis: a case report. *Tropical Gastroenterology* 28: 81-2, 2007.
3. Filippi L, Poggi C, Gozzini E, Maleleo R, Mirabili L, Fiorini P. Neonatal liver abscesses due to *Candida* infection effectively treated with caspofungin. *Acta Paediatrica* 98: 906-9, 2009.
4. Karatza AA, Dimitriou G, Marangos M, Christofidou M, Pavlou V, Giannakopoulos I, Darzentas A, Matangos SP. Successful resolution of cardiac mycetomas by combined liposomal amphotericin B with fluconazole treatment in premature neonates. *European Journal of Pediatrics* 167: 1021-3, 2008.
5. King KY, Edwards MS, Word BM. Hepatitis associated with micafungin use in a preterm infant. *Journal of Perinatology* 29: 320-2, 2009.
6. Krallis N, Tzioras S, Giapros V, Leveidiotou S, Paschopoulos M, Stefanou D. Congenital candidiasis caused by different *Candida* species in a dizygotic pregnancy. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 25: 958-9, 2006.
7. Minette MS, Ibsen LM. Survival of *Candida* sepsis in extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric Critical Care* 6: 709-11, 2005.
8. Pahud BA, Greenhow TL, Piecuch B, Weintrub PS. Preterm neonates with candidal brain microabscesses: a case series. *Journal of Perinatology* 29: 323-6, 2009.
9. Sanchez PJ, Cooper BH. *Candida Lusitaniae*: sepsis and meningitis in a neonate. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 6: 758-9, 1987.
10. Smith PB, Steinbach WJ, Cotton CM, Schell WA, Perfect JR, Walsh TJ, Benjamin DK. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *Journal of Perinatology* 27: 127-9, 2007.

ANEXO 4

Normas de Publicação – Jornal de Pediatria

Para Autores

Conheça as normas de publicação adotadas pelo Jornal de Pediatria.

Submissão de Arquivos Informações Gerais Diretrizes para preparação do original

Atualizado em julho de 2010

O Jornal de Pediatria é a publicação científica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), com circulação regular desde 1934. Atualmente, sua versão impressa atinge quase 20.000 leitores e instituições no Brasil e na América Latina. Todo o conteúdo do Jornal de Pediatria está disponível em português e inglês no site <http://www.jpmed.com.br>, que é de livre acesso. O Jornal de Pediatria é indexado pelo Index Medicus/MEDLINE (<http://www.pubmed.gov>), SciELO (<http://www.scielo.org>), LILACS (<http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm>), EMBASE/Excerpta Medica (<http://www.embase.com>), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (<http://www.siicsalud.com>), Medical Research Index (<http://www.purplehealth.com/medical-research-index.htm>) e University Microfilms International.

O Jornal de Pediatria publica resultados de investigação clínica em pediatria e, excepcionalmente, de investigação científica básica.

O Jornal de Pediatria aceita a submissão de artigos em português e inglês. Na versão impressa da revista, os artigos são publicados em inglês. Recomenda-se que os autores utilizem a língua com a qual se sintam mais confortáveis e confiantes de que se comunicarão com mais clareza. Se um determinado artigo foi escrito originalmente em português, não deve ser submetido em inglês, a não ser que se trate de uma tradução com qualidade profissional. No site, todos os artigos são publicados em português e inglês, tanto em HTML quanto em PDF. A grafia adotada é a do inglês americano.

Observação importante: A língua oficial de publicação do Jornal de Pediatria é o inglês. Todo o site de submissão é escrito exclusivamente em inglês.

Processo de revisão (Peer review)

Todo o conteúdo publicado pelo Jornal de Pediatria passa por processo de revisão por especialistas (peer review). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência do Jornal de Pediatria e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e local de origem do trabalho.

Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada, mas cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

Tipos de Artigos Publicados

O Jornal de Pediatria aceita a submissão espontânea de artigos originais, comunicações breves, artigos especiais e cartas ao editor.

Editoriais e comentários, que geralmente referem-se a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

Artigos originais incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder 30. O número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que quatro.

Artigos que relatam ensaios clínicos com intervenção terapêutica (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors. Na ausência de um registro latino-americano, o Jornal de Pediatria sugere que os autores utilizem o registro www.clinicaltrials.gov, dos National Institutes of Health (NIH). O número de identificação deverá ser apresentado ao final do resumo.

Comunicações breves são artigos curtos, com um limite de 1.500 palavras, excluindo referências e tabelas, que descrevem observações experimentais que não justificam a publicação como artigo original. Excepcionalmente, serão considerados nessa categoria relatos de casos de pacientes ou situações singulares, doenças raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. Dependendo do tópico, o texto pode ser organizado como um artigo original (ver acima) ou seguir o formato de relato de caso, ou seja: iniciar por uma introdução breve que situa o leitor quanto à importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s); por um relato resumido do caso; e por comentários que discutem aspectos relevantes e comparam o relato com outros casos descritos na literatura. O número máximo de referências é 15. Não incluir mais de duas figuras ou tabelas. O resumo deve ser estruturado conforme o tipo de artigo (ver Diretrizes para a Preparação do Original).

Cartas ao editor devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no Jornal de Pediatria. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

Artigos de revisão – avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico – são em geral escritos, mediante convite, por

profissionais de reconhecida experiência. Metanálises se incluem nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas deverão ser atuais e em número mínimo de 30.

Artigos especiais são textos não classificáveis nas categorias acima, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

Orientações Gerais

O original – incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas – deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>).

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras.

A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

Página de Rosto

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

- a) título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado;
- b) título abreviado (para constar na capa e topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- c) nome de cada um dos autores (o primeiro nome e o último sobrenome devem obrigatoriamente ser informados por extenso; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- d) titulação mais importante de cada autor;
- e) endereço eletrônico de cada autor;
- f) informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
- g) a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- h) declaração de conflito de interesse (escrever "nada a declarar" ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
- i) definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
- j) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- k) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
- l) fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- m) contagem total das palavras do texto, excluindo o resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
- n) contagem total das palavras do resumo;
- o) número de tabelas e figuras.

Resumo

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. O resumo das comunicações breves deve ter no máximo 150 palavras. Não colocar no resumo palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo, para facilitar a revisão cega. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado, conforme descrito a seguir:

Resumo de Artigo Original

Objetivo: informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Abaixo do resumo, fornecer de três a seis palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar palavras ou expressões integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde", elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas ou na internet (<http://decs.bvs.br>). Se não houver descritores adequados na referida lista, usar termos novos.

Abreviaturas

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

Texto

O texto dos **artigos originais** deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

b) Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a

inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde .

c) Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

d) Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

Referencias Bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word.

As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements, que é baseado em um dos estilos do American National Standards Institute, adaptado pela U.S. National Library of Medicine (NLM) para suas bases de dados. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>) para informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referências. Podem também consultar o site "sample references" (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), que contém uma lista de exemplos extraídos ou baseados em Citing Medicine, para uso geral facilitado; essas amostras de referências são mantidas pela NLM.

Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo".

Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>. Para informações mais detalhadas, consulte os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas". Este documento está disponível em <http://www.icmje.org/>.

Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as

explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: *,†, ‡, §, ||,¶, **,††,‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo ±.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas na tabela. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto-e-branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura dev e ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das Figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

ANEXO 5

Carta ao Editor – Jornal de Pediatria

ScholarOne Manuscripts

<http://mc.manuscriptcentral.com/jpediatr>**Jornal de
Pediatria**[Edit Account](#) | [Instructions & Forms](#) | [Log Out](#) | [Get Help Now](#)SCHOLARONE™
Manuscripts[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Selma Amaral-Lopes

**Submission
Confirmation**Thank you for submitting your manuscript to *Jornal de Pediatria*.

Manuscript ID: JPED-2012-0083

Title: Etiologias de fungemias em neonatos: relatos de caso publicados de 1966 a 2010

Authors: Amaral-Lopes, Selma

Date Submitted: 22-Feb-2012

Print Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.8.1 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2012. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)