



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

**DIANA MATOS DIAS
MARIA LAURA ESTEVES MASCARENHAS PEREIRA**

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÃO SISTÊMICA NEONATAL
POR *CANDIDA SPP* EM UM HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BELÉM NO
ANO DE 2016**

BELÉM-PA
2019

DIANA MATOS DIAS
MARIA LAURA ESTEVES MASCARENHAS PEREIRA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÃO SISTÊMICA NEONATAL
POR *CANDIDA SPP* EM UM HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BELÉM NO
ANO DE 2016**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará para obtenção de grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Msc. Vânia Cristina Ribeiro Brilhante
Área de concentração: Infectologia

BELÉM
2019

DIANA MATOS DIAS
MARIA LAURA ESEVES MASCARENHAS PEREIRA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÃO SISTÊMICA NEONATAL
POR *CANDIDA SPP* EM UM HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BELÉM NO
ANO DE 2016**

**Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Instituto de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel
em Medicina.**

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Msc. Vânia Cristina Ribeiro Brilhante
Universidade Federal do Pará – UFPA
Orientadora

Profa. Dra. Salma Brito Saráty
Universidade Federal do Pará - UFPA
Examinadora Interna

Profa. Msc. Iolanda Dayse de Castro Costa
Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
Examinadora Interna

Aprovado em: ___/___/___

Conceito: _____

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, aos meus pais e meu irmão, pelo apoio, motivação e força que sempre transmitiram, e que nunca me permitiram desistir dos meus sonhos. Aos meus avós, paternos e maternos, aos amigos, professores e aos pacientes, pelos ensinamentos concedidos ao longo do caminho.

Diana Matos Dias.

Para Magda, Luiz, Rachel, Isabel, Lipe, Meire, Marina, Lucas, Crizanto, Janaína, Samuel, Morgana, Mariana, Bebel, Eloisa, Julianne, Omri e Socorro Cysne (in memoriam): por muito mais do que sei dizer, por toda sorte de viver no mesmo tempo em que vocês.

Maria Laura Esteves Mascarenhas Pereira.

AGRADECIMENTOS

À Deus, nossa fortaleza, por ser bondoso e misericordioso, guiando nossos caminhos de maneira primorosa para que tivéssemos a coragem de transformar nossos sonhos em projetos concretos.

Às nossas famílias pelo apoio incondicional desde sempre, sem o amparo deles não teríamos iniciado a jornada que nos levou a conclusão deste curso.

À nossa orientadora, Dra. Vânia Brilhante, pela parceria, compreensão e empenho no desenvolvimento deste trabalho.

Aos funcionários e colaboradores da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, que nos possibilitaram acesso às informações médicas e ambiente físico para realização da pesquisa.

Aos pacientes da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, um agradecimento especial, sem eles este estudo não existiria.

Aos docentes da Faculdade de Medicina que, ao longo de nossa formação acadêmica, compartilharam exaustivamente seus conhecimentos técnicos e suas habilidades humanas.

À Faculdade de Medicina e à Universidade Federal do Pará.

“A sabedoria deve ser cultivada ao longo de toda vida através de experiências, vivências, erros e acertos. É, acredite, por mais sábio que você se considere, sempre há algo novo a aprender”.

(AUTOR DESCONHECIDO)

RESUMO

As infecções fúngicas sistêmicas por *Candida spp* em recém-nascidos configuram relevante causa de sepse em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), revelando, assim, ao longo das últimas décadas, consideráveis índices de mortalidade em centros de saúde em nível global. O objetivo deste trabalho foi avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos de tal infecção na população neonatal assistida por um Hospital Materno Infantil em Belém, no ano de 2016. Foi um estudo descritivo, transversal, retrospectivo, a partir da análise de prontuários de pacientes admitidos, entre janeiro e dezembro do mesmo ano, na UTIN da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), considerando como critério de elegibilidade pacientes neonatos internados neste período os quais estivessem classificados como cultura positiva para *Candida spp* no banco de dados da Central de Controle de Infecções Hospitalares da FSCMPA. Foram inclusos dados de 68 casos de candidemia e identificou-se 40% dos pacientes com infecção por *Candida parapsilosis*, 39% por *Candida quilliermondii*, 17% *Candida albicans*, 3% com *Candida haemulonii*, e 1% por *Candida spp*. O estudo demonstrou, em relação ao neonato, como principais fatores de risco o muito baixo peso (35%) e a prematuridade (76%). As manifestações clínicas mais frequentes identificadas e comuns aos neonatos do estudo foram instabilidade hemodinâmica (53%), instabilidade térmica (49%) e letargia (47%), contudo, a mais prevalente foi a deterioração respiratória, presente em 88% dos casos. Outras manifestações também foram identificadas, como apneia, bradicardia, hiperglicemia, hipotensão e distensão abdominal, porém em proporção não tão similar. Entre os fatores de risco relacionados à assistência ao recém-nascido, foram identificados em 94% dos casos terapia antimicrobiana de amplo espectro, o uso da ventilação mecânica, o uso de cateter venoso central e a nutrição parenteral prolongada; 31% dos neonatos estudados passaram por algum procedimento cirúrgico e 18% fizeram farmacoterapia com corticoides. A variação nas espécies de *Candida spp* bem como a inespecificidade dos sintomas clínicos da candidíase neonatal dificultam o diagnóstico de tal infecção e, conseqüentemente, a instituição de uma terapia precoce adequada, de forma que este estudo reforça a importância de que sejam avaliados os fatores de risco predisponentes às infecções fúngicas na população neonatal dentro do ambiente hospitalar, para que se possa aprimorar os manejos necessários aos recém-nascidos em centros de saúde com altos índices de candidemia.

Palavras-chave: Candidemia. Neonatos. Epidemiologia. Perfil Clínico.

ABSTRACT

The systemic fungal infections by *Candida spp* in neonate is the relevant cause of sepsis at Neonatal Intensive Care Unit (NICU), leading in the past recent decades to a considerable mortality rate in healthcare centers at a global level. The main goal of this study is to evaluate clinic and epidemiologic aspects of this infection in the neonatal population who receive medical assistance from a Hospital Materno Infantil in Belém, during the year of 2016. This is a descriptive, transversal and retrospective study that analyses patient records in the period from January and December of the mentioned year at the NICU of Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA) considering as eligibility criteria newborn patients admitted in this period who were classified with positive culture of *Candida spp* in the data base of Hospital Infection Control Committee of FSCMPA. It was included data from 68 cases of candidemia in which 40% of the patients were identified with infection by *Candida parapsilosis*, 39% by *Candida quilliermondii*, 17% *Candida albicans*, 3% with *Candida haemulonii*, and 1% by *Candida spp*. The study has shown that the main risk factors, considering the neonate, are the very low weight (35%) and the prematurity (76%). The most frequent clinic sign identified and common to the newborns studied were the hemodynamic instability of (53%), thermal instability (49%) and lethargy (47%), however, the most prevalent one was the respiratory deterioration which was seen in 88% of the cases. Other signs were also found such as apnea, bradycardia, hyperglycemia, hypotension and abdominal distention, but not in similar proportion. Among the risk factors related to the medical assistance to the newborn were identified 94% of the cases with wide range therapy of antimicrobial, the use of mechanical ventilation, the use of central venous catheter, and extended parenteral nutrition; 31% of the neonate studied had been through some type of surgical procedure and 18% were treated with corticoids. The variation of *Candida spp* species as well the imprecision of the clinical symptoms of the neonatal candidiasis make difficult to diagnose this infection and therefore the early adequate therapy, for this reason the study reinforce the importance of the evaluation of the risk factors predisposing to fungal infections in neonate in the hospital environment in order to improve the necessary handling with the newborns in the health care centers with high rate of candidemia.

Key words: Candidemia. Neonates. Epidemiology. Clinic Profile.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Número de casos relatados no período de execução do estudo no ano de 2016.. 31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos tipos de agentes encontrados em cada caso incluso no estudo	31
Tabela 2 – Dados dos neonatos investigados	32
Tabela 3 – Manifestações clínicas apresentadas pelos neonatos investigados.....	33
Tabela 4 – Fatores de risco inerentes ao recém-nascido relatados durante o estudo.....	34
Tabela 5 – Fatores de risco inerentes ao ambiente hospitalar relatados durante o estudo	35

LISTA DE SIGLAS

CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DFI	Doenças Fúngicas Invasivas
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FSCMPA	Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará
IFS	Infecções Fúngicas Invasivas
IH	Infecção Hospitalar
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
ISDA	Infectious Diseases Society of America
MT-PCR	Multiplex - Reação em Cadeia da Polimerase
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RNEBP	Recém-Nascido de Extremo Baixo Peso
RNMBP	Recém-Nascido de Muito Baixo Peso
RNTP	Recém-Nascidos Pré-Termo
RNs	Recém-Nascidos
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. OBJETIVO GERAL.....	14
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. AS INFECÇÕES ASSOCIADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE	15
2.2. AS CANDIDEMIAS NO PERÍODO NEONATAL	16
2.3. DIAGNÓSTICO DA CANDIDEMIA	18
2.4. FATORES DE RISCO	19
2.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	20
2.6. TRATAMENTO, RESPOSTA E PROGNÓSTICO	21
3. METODOLOGIA.....	24
3.1. TIPO DE ESTUDO	24
3.2. AMBIENTE DA PESQUISA	24
3.3. AMOSTRA E POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	24
3.4. COLETA DE DADOS	24
3.5. ANÁLISE E REPRESENTAÇÃO DE DADOS	24
3.6. ASPECTOS ÉTICOS	25
4. RESULTADOS	26
5. DISCUSSÃO.....	31
6. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS.....	36
APÊNCIDE A – PROTOCOLO DE PESQUISA	41
APÊNCIDE B – ARTIGO CIENTÍFICO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO NO JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA	42
ANEXO A - FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	47

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a segurança do paciente e a qualidade do cuidado têm sido amplamente discutidas na literatura científica, tendo um papel considerável no sentido de melhorar a segurança na assistência ao paciente em serviços de saúde (BRASIL, 2013).

A maioria das sociedades tem buscado melhorar a saúde de seus cidadãos por meio de iniciativas que visem ampliar o acesso aos cuidados de saúde (BRADLEY, 2012). O simples acesso, porém, é insuficiente para promover os cuidados que mantêm ou melhoram a saúde, haja vista que as capacidades do sistema necessitam ser habilmente aplicadas (PEABODY et al., 2006). A ampliação do acesso e a melhora na qualidade dos serviços de saúde também são capazes de gerar um custo substancial, promovendo desfechos imprevisíveis e indesejados, como a aquisição de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) (BRADLEY, 2012).

Muitos estudos revelam que as IRAS são responsáveis pelas principais complicações durante o tratamento de pacientes admitidos em unidade de cuidados intensivos. Nesse cenário, incluem-se as unidades pediátricas e neonatais, que atualmente correspondem por cerca de 20% de todas as infecções nosocomiais (FRANÇA et al., 2008).

No contexto das infecções fúngicas, as leveduras do gênero *Candida* são descritas como principal causa dessas dentro do ambiente hospitalar (PFALLER; DIEKEMA, 2007), e ocupam o quarto lugar na lista dos principais agentes etiológicos isolados de infecções de corrente sanguínea em hospitais terciários nos Estados Unidos (WISPLINGHOFF et al., 2004).

A *Candida Albicans* é a espécie isolada com maior frequência nos quadros de candidíase (BENJAMIN, 2006), sendo considerada a quarta maior causa de Infecção de Corrente Sanguínea (ICS) nosocomial e uma das infecções mais comuns nas unidades de terapia intensiva. Apesar da candidíase não ser considerada uma doença recente, o espectro clínico e a incidência da forma invasiva da doença têm aumentado significativamente nos últimos anos. Esta espécie é responsável pelo maior número das infecções fúngicas em humanos, com valores estimados entre 80 a 90%, sendo que destes, aproximadamente 75% dos casos ocorrem em neonatos.

O diagnóstico de fungemia, em muitos casos, baseia-se em critérios clínicos, fato que leva à adoção de tratamento empírico, o qual tem alto custo e significativa toxicidade. Por isso, conhecer a epidemiologia em relação à doença pode orientar sobremaneira as condutas do profissional de saúde, melhorando o prognóstico da população neonatal (SOARES et al, 2013).

Atualmente, é possível constatar que os dados clínicos e epidemiológicos sobre as IRAS no Brasil ainda são pouco notificados e divulgados, principalmente aqueles referentes

aos neonatos. Grande parte dos hospitais não realizam a notificação desses índices, essencialmente pela delicadeza com a qual o assunto ainda é abordado. As IRAS são um assunto que requer maior atenção, e o controle dessas infecções em recém-nascidos necessita de atenção especial, não somente pelo fato destes serem mais suscetíveis às infecções nosocomiais, como também para que se possa desenvolver métodos de prevenção e controle mais efetivos, diminuindo, assim, as elevadas taxas de morbimortalidade e prevenindo a ocorrência das complicações inerentes aos quadros dessas infecções.

Nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN), a candidíase sistêmica tem sido diagnosticada com frequência crescente em decorrência do aumento do número de recém-nascidos de baixo peso e da utilização de recursos tecnológicos cada vez mais aprimorados no tratamento desses pacientes. Diante disso, justifica-se a importância do seguinte trabalho, o qual procura identificar os perfis clínico e epidemiológico de tal infecção, além dos fatores de risco existentes no ambiente hospitalar e inerentes ao recém-nascido, com o intuito de contribuir para a prevenção e o diagnóstico precoce de infecções fúngicas por *Candida spp* em população neonatal.

1.1. OBJETIVO GERAL

Determinar os aspectos clínicos e epidemiológicos de infecção sistêmica neonatal por *Candida spp* diagnosticados e tratados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um Hospital Materno Infantil de Belém entre o período de janeiro a dezembro de 2016.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Estratificar a epidemiologia das infecções neonatais por *Candida spp*, identificando os agentes etiológicos mais frequentes causadores de candidemia em recém-nascidos;
- b) Investigar a presença de fatores de risco que aumentam a suscetibilidade dos neonatos às infecções por *Candida spp*;
- c) Analisar as apresentações clínicas expressas no quadro da infecção neonatal por *Candida spp*, verificando a maior ocorrência de determinados sinais/sintomas que compõem o quadro clínico da infecção;
- d) Identificar a terapia mais utilizada no tratamento da infecção sistêmica por *Candida spp* no local da pesquisa.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. AS INFECÇÕES ASSOCIADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde são uma das principais causas de morbidade e mortalidade no ambiente hospitalar, tendo responsabilidade no aumento do tempo de internação (CASTRO; BOSIO, 2011), inclusive, ocasionam sofrimento para o paciente e excessivos gastos para os sistemas público e privado de saúde (BRASIL, 2009). Considera-se, atualmente, que até 70% das IRAS podem ser prevenidas (HARBARTH, 2003), sendo consideradas um grande desafio, pois exigem ações cada vez mais efetivas das equipes atuantes nas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e de toda a comunidade hospitalar (AZAMBUJA; PIRES; VAZ, 2004).

As IRAS, anteriormente conhecidas como infecções hospitalares (IH), provêm de alterações nas condições orgânicas e imunológicas dos pacientes, deixando-os mais suscetíveis a contrair infecções. Por outro lado, a ação do profissional de saúde durante a assistência tem papel fundamental nesse processo (AZAMBUJA; PIRES; VAZ, 2004), além de fatores como o insuficiente número de profissionais no sistema de saúde e a superlotação dos leitos hospitalares.

Ademais, sabe-se que a medicina moderna também contribui para as ocorrências dessas infecções (WHO, 2006). A modernização de técnicas de assistência à saúde de alta complexidade e o aprimoramento no uso de procedimentos invasivos e da terapia antimicrobiana determinaram fontes de risco de infecções antes desconhecidas, com o surgimento de novos patógenos e microrganismos multirresistentes (FONTANA, 2006).

As IRAS, no que se refere à neonatologia, não contemplam apenas as infecções relacionadas à assistência, mas também àquelas associadas à falha dela, sobretudo na prevenção, diagnóstico e tratamento (ANVISA, 2010). Em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN), Infecções de Corrente Sanguínea por *Candida spp* são responsáveis por altas taxas de morbimortalidade, que ocorrem em até 70% dos recém-nascidos com extremo baixo peso (BENJAMIN et al., 2006).

No atual contexto, as infecções neonatais são consideradas um problema de saúde pública, por integrarem o contexto das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. Por terem repercussão nos índices de morbimortalidade neonatal, as infecções neonatais merecem atenção, tendo em vista que se relacionam a múltiplos fatores, desde condições básicas de atenção primária, no que tange a assistência pré-natal, até a rede hospitalar de maior complexidade (CUNHA; MOURA, 2010).

O conceito atualizado de IRAS em neonatologia preconiza a realização de uma prevenção mais abrangente das infecções do período pré-natal, perinatal e neonatal. A denominação Infecção hospitalar (IH) foi substituída por IRAS em decorrência da ampliação do foco das infecções, pois sabe-se que não se restringe apenas ao ambiente hospitalar, referindo-se à infecção relacionada a assistência de saúde em todos os níveis de atenção. O termo foi modificado pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) no “guideline” para precauções de isolamento de 2007, utilizada pelos serviços de saúde (CUNHA; MOURA, 2010).

Segundo o CDC, as infecções neonatais hospitalares constituem aquelas adquiridas no período intraparto (aquelas de origem materna que se manifestam nas primeiras 48 horas de vida), durante o período correspondente a hospitalização ou em até 48 horas após a alta hospitalar, com exceção das infecções transplacentárias (rubéola, citomegalovirose, hepatite B, herpes simples, sífilis, toxoplasmose, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, dentre outras.). É constatada que, em neonatos, a suscetibilidade às infecções é mais elevada, devido à imaturidade do sistema imunológico, à necessidade de procedimentos invasivos necessários ao suporte vital, como o uso de cateter central e cânula traqueal, além do uso de algumas medicações, com conseqüente aumento do risco de infecção. (MARTINEZ, 2006).

2.2. AS CANDIDEMIAS NO PERÍODO NEONATAL

O gênero *Candida* é composto por leveduras de aspecto redondo ou ovalado. São gram-positivos e causadores de uma variedade de infecções denominadas candidíases. A apresentação clínica dessas infecções é marcada por período de cronicidade variada e sintomas diversificados, que apresentam relação direta com o estado imunológico do hospedeiro infectado. Quando a *Candida* encontra-se na corrente sanguínea, para se referir a esses casos na prática médica, emprega-se o termo candidemia. Em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, as fungemias correspondem a 80% dos casos e a *Candida* está entre os cinco patógenos mais frequentes isolados nas Infecções de Corrente Sanguínea nosocomiais, sendo responsáveis por elevada taxa de morbidade e mortalidade.

Em neonatos, a *Candida* é o agente responsável pela forma mais comum de infecção de orofaringe e de pele em áreas de dobra. Contudo, infecções invasivas por esse patógeno em crianças são raras, com exceção em neonatos pré-termo com extremo baixo peso (MICHALSKI et al., 2017). A *C. albicans* é considerada a principal espécie causadora de fungemia na população. Em estudo multicêntrico realizado em 11 hospitais de nove cidades brasileiras, *C. albicans* foi responsável por 41% dos casos, seguida por *C. tropicalis* (21%) e *C. parapsilosis*

(21%). O predomínio da *C. albicans* também foi observado em neonatos, com incidência dessa espécie superior a 50% (XAVIER et al., 2008).

A candidemia ocorre em aproximadamente 5% de neonatos de baixo peso. Essa frequência é mais alta, em torno de 20%, quando se trata de neonatos com extremo baixo peso (< 1000 g) (GONDIM et al., 2009). Estudos de vigilância epidemiológica têm demonstrado a importância do contínuo monitoramento da emergência e da disseminação de patógenos oportunistas em pacientes de alto risco, tais como os neonatos (XAVIER et al., 2008).

Nos recém-nascidos, é possível perceber, paralelamente ao aumento da incidência de sepse causada por fungos, o surgimento de diferentes espécies de *Candida* integrando esse cenário, o que indicaria uma provável mudança no perfil da candidíase sistêmica nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (BRANDT et al., 2003). Durante uma revisão de casos de infecção em neonatos com duração de um ano, Roilides et al. (2003) relataram dez casos de candidemia, nos quais foram identificados *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*, sendo que todos eram pacientes previamente colonizados.

Os índices de morbimortalidade associados à candidemia são expressivos em todo o mundo, e os pacientes portadores de espécies emergentes de *Candida* não-*albicans* cursam com alterações nas características clínico-epidemiológicas, que podem estar associadas, provavelmente, à crescente exposição ao Fluconazol (POIKONEN et al., 2007), que tem sido amplamente empregado como quimioprofilaxia na população de neonatos, contra a candidíase em recém nascidos de muito baixo peso (RNMBP) internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), com elevada prevalência de doenças fúngicas invasivas (DFI) (RODRIGUEZ et al., 2010).

As DFI, também conhecidas como Infecções Fúngicas Sistêmicas (IFS), principalmente aquelas causadas por *Candida spp* constituem a terceira causa mais frequente de sepse tardia em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (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).

A incidência relatada das IFS pode variar muito, dependendo do ambiente no qual ocorre essa análise e dos diferentes países. Uma razão para que isso aconteça, deve-se ao número de prematuros extremos ressuscitados e da variação entre os cuidados prestados em UTIN dos diversos hospitais, o que obviamente, causa impacto na epidemiologia dessas infecções. A adoção de uma política de “não ressuscitação” pode ser considerada como uma hipótese para o encontro de menores taxas de incidência de IFS, pelo fato dessas infecções acometerem, com maior frequência, recém-nascidos prematuros e em estado crítico. Em uma

pesquisa realizada nos Estados Unidos, no National Institute of Child Health and Disease (NICHD), que incluía 13 UTIN, a incidência de infecções fúngicas sistêmicas em recém-nascidos com extremo baixo peso foi de 9%. Além disso, as infecções por *Candida spp* foram mais frequentes em prematuros do que em recém-nascidos com baixo peso ao nascer (BURWELL et al., 2006 apud MANZONI et al., 2015).

É possível observar que, no Brasil, as publicações de casos de fungemia no período neonatal, iniciaram a partir do ano de 2000, o que, talvez, decorreu tanto do crescimento da produção nacional, quanto da evolução tecnológica do diagnóstico e do tratamento aplicados à Neonatologia. Contudo, essa interpretação deve ser feita de forma cautelosa pela possibilidade de publicações realizadas em períodos anteriores não terem sido indexadas nas bases de dados de pesquisas.

2.3. DIAGNÓSTICO DA CANDIDEMIA

Entende-se que o tempo decorrente entre o diagnóstico e o início da instituição da terapia antifúngica parece ser crucial para a sobrevivência do recém-nascido. Porém, como os sinais e sintomas de candidemia são inespecíficos, a suspeita desse diagnóstico pelo neonatologista exigirá um alto índice de suspeição. De maneira geral, o desafio no diagnóstico da infecção está no fato de conseguir identificar os pacientes de risco e desenvolver métodos laboratoriais que identifiquem os casos precocemente, com resultados confiáveis (ALEXANDER et al. 2005).

Alguns autores consideram que, diante de qualquer paciente que apresenta deterioração do quadro clínico, sem causa aparente e esteja fazendo uso de antibioticoterapia de amplo espectro, deve-se suspeitar de infecção fúngica, principalmente se fatores de risco para tal estiverem presentes (BENJAMIN et al., 2000).

O diagnóstico de candidíase sistêmica se fundamenta no exame de cultura, podendo o fungo ser recuperado no sangue, urina, líquido ou qualquer outro sítio estéril. Atualmente, o método padrão ouro para o diagnóstico de infecção sistêmica por *Candida* é a cultura do sangue, assim como em outras causas de sepse neonatal. Todavia, sabe-se que, infelizmente, a hemocultura não é tão eficaz para o diagnóstico de infecções fúngicas invasivas (BENJAMIN et al, 2000).

Resultados de hemoculturas negativas são insuficientes para excluir o diagnóstico, visto que a especificidade do exame para detecção de *Candida* é baixa. Por isso, quando há alto índice de suspeição de doença sistêmica, aconselha-se a coleta de hemoculturas seriadas, em decorrência da possibilidade de positividade intermitente. As culturas deverão ser obtidas do

cateter e por punção periférica, nas situações que houver cateter intravascular (BALEY et al., 1984).

Ao realizar estudos em pacientes pediátricos e adultos, verificou-se que a sensibilidade da hemocultura no diagnóstico de candidíase invasiva é baixa. E com base em estudos de autópsia, quando um órgão vital é envolvido, a sensibilidade para diagnosticar candidíase invasiva é de 29%. E quando o comprometimento de quatro ou mais órgãos vitais tem invasão documentada por espécies de *Candida spp*, picos de sensibilidade de 80% podem ser observados (ZAOUTIS et al., 2007).

A detecção precoce da infecção por *Candida spp* é crucial, porém ainda é complexa. A coleta de sangue tem a possibilidade de ser difícil e o modesto volume de amostra obtida, em recém-nascidos com sepse, pode comprometer a sensibilidade da hemocultura. A confirmação de candidemia por hemocultura necessita de 48 horas ou mais, vale ressaltar que alguns casos de candidíase sistêmica não são diagnosticados pelo exame. Com isso, os recém-nascidos, frequentemente, são tratados empiricamente, devido aos obstáculos enfrentados frente à detecção da infecção de *Candida spp* e à elevada morbimortalidade associada ao atraso na instituição da terapia específica. No entanto, entende-se os riscos de tal conduta, verificando-se os consequentes riscos de toxicidade e de ocorrência de resistência microbiana (JORDAN et al., 2010).

2.4. FATORES DE RISCO

A crescente prevalência de candidíase sistêmica em recém-nascidos, que posteriormente desenvolvem sepse tardia e encontram-se gravemente enfermos, tem incentivado diversos estudos sobre os fatores de risco que podem estar relacionados à infecção. Com isso, verificando-se a presença dos fatores de risco, é imprescindível que se realize o suporte necessário aos casos suspeitos de infecção fúngica, iniciando-se a terapêutica empírica precocemente (GAREY et al., 2006).

Ao analisar a exacerbação no número de casos dessas infecções, é possível determinar os principais fatores de risco que corroboram para esse cenário, tais como: a administração de terapia antimicrobiana de amplo espectro, o uso de ventilação mecânica, cateter venoso central, nutrição parenteral, prematuridade com idade gestacional variável entre 26 e 30 semanas, terapia com corticosteroides, presença de malformação congênita do trato gastrointestinal e realização de procedimento cirúrgico (BENJAMIN et al., 2010).

Em recém-nascidos com muito baixo peso ao nascimento, os principais fatores de risco relacionados à sepse fúngica são os procedimentos ou peculiaridades seguintes do hospedeiro:

ventilação mecânica invasiva, uso de Cateteres Venosos Centrais (CVC), uso de antibioticoterapia de amplo espectro, portador de cardiopatia congênita e aqueles submetidos à cirurgia abdominal (WANG et al, 2011).

A ocorrência de colonização prévia por fungo é outro fator de risco relevante para o desenvolvimento de sepse fúngica neonatal. Em estudo de coorte desenvolvimento na Espanha, Rodriguez et al. (2006), encontraram colonização prévia por fungos em 33% dos recém-nascidos diagnosticados com sepse fúngica. Enquanto Borges et al. (2009), ao realizar um estudo para avaliar os fatores de risco para colonização prévia por *Candida* em recém-nascidos prematuros, encontraram como os principais fatores predisponente: a idade gestacional inferior a 30 semanas, uso de CVC e uso prévio de antibióticos. No entanto, nesse mesmo estudo, a colonização prévia fúngica não foi relacionada ao desfecho de morte neonatal.

O rastreio sistematizado de colonização por *Candida spp* é recomendado, ultimamente, como uma possível estratégia na prevenção de infecções fúngicas nos pacientes classificados como de alto risco, pois possibilita a instituição precoce da profilaxia antifúngica medicamentosa, quando a colonização é confirmada (KAUFMAN et al., 2006).

2.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas de fungemia na população neonatal não são específicas e se apresentam de maneira similar às de infecções por outros agentes, cujos principais sintomas em RNs são: depressão respiratória, instabilidade térmica, apneia, hipotermia, resíduo gástrico, hiperglicemia, bradicardia e distensão abdominal, o que pode direcionar o profissional de saúde a uma imediata avaliação de sepse bacteriana e/ou de outras complicações próprias do período neonatal (MOREIRA, 2005). Os sinais e sintomas que abrangem a fungemia podem ser intermitentes ou, até mesmo, não se manifestarem em alguns pacientes (BALEY et al., 1984). Em estudo significativo sobre sepse fúngica, relatou-se que a hipertermia está intimamente relacionada à fungemia (MAKHOUL et al., 2001).

As culturas negativas para bactérias, que são acompanhadas da persistência dos sintomas, em neonatos com fatores de risco conhecidos, sugerem fortemente o diagnóstico de infecção fúngica. Nesses casos, é possível prever a ocorrência de sintomas inespecíficos, como: instabilidade térmica, astenia, distensão abdominal, hiperglicemia, crises de apneia, bradicardia, hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia e o achado de infiltrado pulmonar no Raio-X de tórax (MILLER, 2001).

O desequilíbrio da microbiota endógena e as alterações do sistema imunológico levam à suscetibilidade às infecções por *Candida spp* (PEREIRA et al., 2009). Nas últimas décadas,

ocorreu o crescimento dos índices globais de sepse fúngica em UTIN, pois esta é uma importante causa de sepse tardia (BORGES et al., 2009). As fungemias em RNs estão intrinsicamente relacionadas com significativa gravidade e morbidade sendo, frequentemente, associadas ao comprometimento do desenvolvimento neurológico (BENJAMIN et al., 2006). Em RNPT é a segunda causa mais comum de óbito relacionada a doenças infecciosas e, apesar de receberem tratamento com antifúngicos, 20% dos pacientes com candidíase invasiva apresentam comprometimento no desenvolvimento neurológico (BENJAMIN et al., 2010).

As infecções fúngicas são de difícil diagnóstico, com quadro insidioso e, por vezes, inespecífico, e a resposta ao tratamento está intimamente relacionada a um diagnóstico preciso, rápido e à escolha terapêutica adequada (MIKULSKA et al., 2011).

2.6. TRATAMENTO, RESPOSTA E PROGNÓSTICO

Conforme o último consenso da Infectious Diseases Society of America (IDSA), em 2016, são recomendados para o tratamento de candidemia em neonatos apenas os polienos, os azólicos e as equinocandinas. Ainda segundo o consenso, não existe, atualmente, um ensaio clínico controlado randomizado que demonstre superioridade evidente entre os antifúngicos citados, porém, os autores recomendam como tratamento inicial a Anfotericina B, considerada tanto segura quanto efetiva (PAPPAS et al., 2016).

A anfotericina B é um eficaz agente antifúngico de amplo espectro para grande parte das espécies de *Candida*. E o desenvolvimento de formulações lipídicas para este fármaco garantiu uma maior redução da sua toxicidade, podendo ser administrada em doses mais elevadas, incluindo a população pediátrica e os adultos imunocomprometidos (BLYTH, 2010).

É bem documentada a necessidade de que se tenham mais estudos randomizados em população neonatal para uma melhor comparação acerca dos efeitos em RN, entre a anfotericina B deoxicolato e as formulações lipídicas (MANZONI et al., 2015), embora, compreenda-se que ambas as formulações são válidas e efetivas alternativas para o tratamento da candidemia com necessária cautela em relação ao seu uso devido à toxicidade do fármaco.

O uso do fluconazol é relatado como escolha segura no tratamento profilático da candidemia por Manzoni et al. (2015) em atualização sobre o manejo de fungemia em RNs pré-termo. Baseados em revisão de estudos randomizados, evidenciaram que a profilaxia com tal medicamento na dose de 3-6mg/kg, administrado oral ou intravenoso, duas vezes por semana, reduziu a incidência de infecções sistêmicas em neonatos com extremo baixo peso em 91% e em 85% nos com muito baixo peso.

É estabelecido que o fluconazol pode ser utilizado profilaticamente com segurança em pacientes de alto risco, com extremo baixo peso, mesmo nos casos de complicações gastrointestinais e instabilidade hemodinâmica (CASTAGNOLA et al., 2012). No que se refere ao uso dele como primeira escolha no tratamento de candidemia confirmada laboratorialmente, a resistência desse fármaco por algumas espécies de *Candida* não-*albicans* ainda é um fator limitante (MOREIRA, 2005).

Os prematuros que apresentarem cultura positiva para *Candida* ou evidência clínica de candidíase devem ser reconhecidos como pacientes com doença disseminada. Em casos de diagnóstico presuntivo de fungemia, na presença de fatores de risco associados à clínica sugestiva e, se possível, com histórico de colonização fúngica prévia em acesso venoso periférico, deve-se iniciar a terapia empírica. Caso a infecção seja confirmada laboratorialmente, necessita-se iniciar a administração de antifúngicos que atravessem a barreira hematoencefálica ou em concentrações terapêuticas suficientes para que alcancem os possíveis sítios de localização da *Candida*. Confirmada a infecção sistêmica, a remoção do CVC é mandatória. (MANZONI et al., 2015).

A micafungina é o único antifúngico autorizado para uso em população neonatal pela European Medicines Agency (EMA) por ser potencialmente mais eficaz na penetração dos biofilmes de *Candida*, embora sejam necessárias doses mais altas dela para que penetre adequadamente no Sistema Nervoso Central (MANZONI et al., 2015). Há publicações suficientes comprovando sua eficácia, segurança e confiabilidade farmacocinética e farmacodinâmica quando utilizada em neonatos (MANZONI et al., 2014).

Estudos em adultos acometidos por infecção fúngica sistêmica demonstraram que a Caspofungina e a Micafungina são tão eficazes quanto a Anfotericina B para o tratamento, com o benefício de apresentarem menos efeitos adversos e interações medicamentosas, pontua-se a existência de investigações farmacocinéticas demonstrando a segurança desses fármacos para administração em neonatos (BLYTH, 2010).

As estratégias para tratamento de candidemia em neonatos são discutíveis, embora seja consenso ser imprescindível o rápido manejo do paciente em caso de suspeita dessa infecção, pois a demora na instituição de uma terapia antifúngica em mais de 12 horas está associada ao aumento de 10% da mortalidade bem como a demora de 24 horas ou mais relaciona-se ao aumento em 30% (MORELL et al., 2005).

Considera-se adequada a forma como são documentadas as melhorias na prevenção, diagnóstico e tratamento da candidemia, porém, ainda se encontram taxas elevadas de mortalidade entre RNs, podendo-se associar o mau prognóstico à inespecificidade dos sinais

clínicos para a candidíase sistêmica, sendo, por vezes, confundida com sepse bacteriana ou com outras doenças próprias do período neonatal (CLERIHEW; MCGUIRE, 2012).

3. METODOLOGIA

3.1. TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo descritivo, transversal e retrospectivo, com análise de dados e prontuário dos pacientes da UTIN que estavam, respectivamente, no banco de dados da CCIH e no Arquivo de um Hospital Materno Infantil em Belém-PA.

3.2. AMBIENTE DA PESQUISA

O estudo foi desenvolvido no hospital da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA).

3.3. AMOSTRA E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Considerou-se como critérios de elegibilidade: pacientes neonatos internados na UTIN do Hospital Materno Infantil, no período de janeiro a dezembro de 2016, cujos números de prontuários estivessem no banco de dados da CCIH e classificados como cultura positiva para *Candida spp.*

3.4. COLETA DE DADOS

Elaborou-se um protocolo de pesquisa para realizar a coleta de dados os quais foram coletados tanto dos prontuários, disponíveis no Arquivo da FSCMPA, quanto do banco de dados que integra o sistema de informação do hospital, especificamente, dos pacientes da Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal classificados como infecção relacionada à assistência, disponíveis na CCIH. Por conseguinte, foram armazenados e calculados em planilha eletrônica no Microsoft Office Excel 2010.

3.5. ANÁLISE E REPRESENTAÇÃO DE DADOS

Para a análise do perfil clínico e epidemiológico calculou-se a frequência absoluta e relativa das seguintes variáveis: termo, peso, agente etiológico, manifestações clínicas, fatores de risco e terapia utilizada.

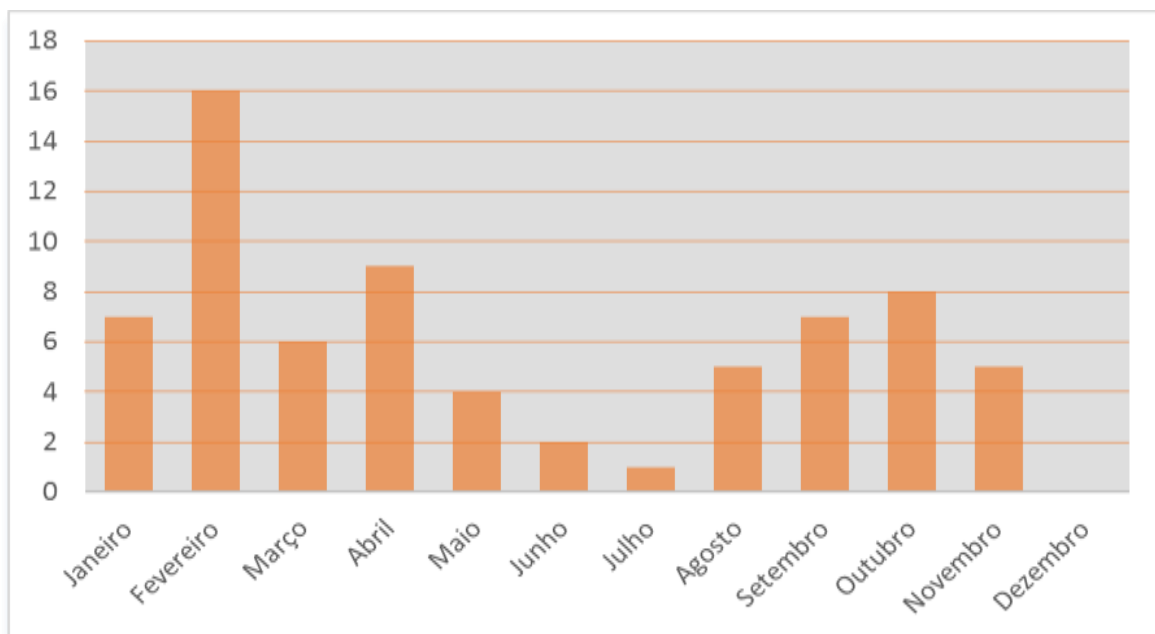
3.6. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido na Plataforma Brasil, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA). Estando de acordo com os padrões bioéticos estabelecidos nas Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos mediante a Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, obedecendo aos princípios da autonomia, não maleficência, beneficência e justiça visando assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica e aos sujeitos da pesquisa.

4. RESULTADOS

Os dados foram coletados nos meses de janeiro a dezembro, referentes ao ano de 2016, no Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, localizado em Belém (Pará, Brasil). No total, dados de 68 pacientes foram incluídos no estudo. Todos os indivíduos aqui estudados apresentavam diagnóstico positivo para infecção sistêmica neonatal por *Candida spp.* O Gráfico 1 ilustra a distribuição de casos aqui relatados em cada mês de execução da coleta para a investigação, demonstrando um aumento significativo da frequência de casos de neonatos infectados no mês de fevereiro (16 casos) e nenhum caso registrado no mês de dezembro.

Gráfico 1 - Número de casos relatados no período de execução do estudo no ano de 2016.



Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2019).

Em relação às espécies encontradas em cada caso diagnosticado acima, o presente trabalho identificou que 40% dos neonatos apresentavam infecção por *Candida parapsilosis*, 39% por *Candida quilliermondii*, 17% *Candida albicans*, 3% com *Candida haemulonii*, seguida de 1% registrado em prontuário como *Candida spp* (Tabela 1).

Tabela 1 - Descrição dos tipos de agentes encontrados em cada caso incluso no estudo.

Agente etiológico	N	(%)
<i>Candida parapsilosis</i>	25	(40%)
<i>Candida quilliermondii</i>	24	(39%)
<i>Candida albicans</i>	11	(17%)

Tabela 1 - Descrição dos tipos de agentes encontrados em cada caso incluso no estudo

(continuação)

<i>Candida haemulonii</i>	2	(3%)
<i>Candida spp</i>	1	(1%)

Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2019).

Ao analisar os tipos de manifestações clínicas mais frequentes e inclusos nos prontuários inseridos no estudo, os resultados apontaram que, aproximadamente, metade dos pacientes apresentaram instabilidade térmica (49%), instabilidade hemodinâmica (53%) e letargia (47%). Entretanto, no que tange às demais manifestações, essa proporção não foi tão similar. 23% dos neonatos apresentaram apneia, 37% bradicardia, 32% hiperglicemia, 34% hipotensão e 29% distensão abdominal. A manifestação clínica mais frequente entre os pacientes foi a deterioração respiratória, com prevalência de 88% (Tabela 2).

Tabela 2 - Manifestações clínicas apresentadas pelos neonatos investigados.

Manifestações clínicas	N (%)
Deterioração respiratória	
Sim	60 (88%)
Não	7 (10%)
Sem dado	1 (2%)
Instabilidade hemodinâmica	
Sim	36 (53%)
Não	31 (45%)
Sem dado	1 (2%)
Instabilidade térmica	
Sim	33 (49%)
Não	32 (47%)
Sem dado	3 (4%)
Letargia	
Sim	32 (47%)
Não	34 (50%)
Sem dado	2 (3%)
Bradicardia	

Tabela 2 - Manifestações clínicas apresentadas pelos neonatos investigados.

	(continuação)
Sim	25 (37%)
Não	40 (59%)
Sem dado	3 (4%)
Apneia	
Sim	23 (34%)
Não	43 (63%)
Sem dado	2 (3%)
Hipotensão	
Sim	23 (34%)
Não	43 (63%)
Sem dado	2 (3%)
Hiperglicemia	
Sim	22 (32%)
Não	44 (65%)
Sem dado	2 (3%)
Distensão abdominal	
Sim	20 (29%)
Não	48 (71%)
Sem dado	0 (%)

Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2019).

Dos fatores de risco inerentes aos neonatos, 76% das crianças nasceram pré-termo, 13% termo, e 2% pós-termo. Em relação ao peso, o muito baixo peso ao nascer foi predominante (35%), seguido do baixo peso (27%), extremo baixo peso (25%) e apenas 10% com peso normal. (Tabela 3).

Tabela 3 - Fatores de risco inerentes ao recém-nascido relatadas durante o estudo.

Fatores de risco inerentes ao recém-nascido	N (%)
Idade gestacional	
Pré-termo	52 (76%)
Termo	9 (13%)
Pós-termo	1 (2%)

Tabela 3 - Fatores de risco inerentes ao recém-nascido relatadas durante o estudo.

		(continuação)
	Sem dado	6 (9%)
Peso		
	Normal	7 (10%)
	Baixo	18 (27%)
	Muito Baixo	24 (35%)
	Extremamente baixo	17 (25%)
	Sem dado	2 (3%)

Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2019).

Já os fatores de risco inerentes ao ambiente hospitalar apresentaram-se de forma mais diversa (Tabela 4). Em 94% dos casos investigados, a utilização de terapia antimicrobiana de amplo espectro, o uso da ventilação mecânica, o uso de cateter venoso central (CVC) e a utilização de nutrição parenteral estiveram presentes. 31% dos casos passaram por procedimento cirúrgico e 18% fizeram farmacoterapia com corticoide.

Tabela 4 - Fatores de risco inerentes ao ambiente hospitalar relatadas durante o estudo.

Fatores de risco inerentes ao ambiente hospitalar	N(%)
Terapia antimicrobiana de amplo espectro	
Sim	64 (94%)
Não	1 (2%)
Sem dado	3 (4%)
Ventilação mecânica	
Sim	64 (94%)
Não	3 (4%)
Sem dado	1 (2%)
Cateter venoso central	
Sim	64 (94%)
Não	2 (3%)
Sem dado	2 (3%)
Nutrição parenteral	
Sim	64 (94%)
Não	3 (4%)

Tabela 4 - Fatores de risco inerentes ao ambiente hospitalar relatadas durante o estudo.

	(continuação)
Sem dado	1 (2%)
Procedimento cirúrgico	
Sim	21 (31%)
Não	43 (63%)
Sem dado	4 (6%)
Corticoideterapia	
Sim	12 (18%)
Não	54 (79%)
Sem dado	2 (3%)

Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2019).

Dos neonatos inclusos nesse estudo, a grande maioria recebeu tratamento com Fluconazol ou com uma combinação de Anfotericina B e Fluconazol (29%). Os demais investigados foram principalmente tratados com Anfotericina B (27%) ou outros medicamentos (9%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Fatores relacionados ao tratamento e resposta terapêutica do recém-nascido.

Variáveis	N (%)
Farmacoterapia	
Fluconazol	20 (29%)
Combinação (Anfotericina B + Fluconazol)	20 (29%)
Anfotericina B	18 (27%)
Outros	6 (9%)
Sem dado	4 (6%)

Fonte: Elaborado pelas autoras do trabalho (2019).

5. DISCUSSÃO

A incidência das fungemias nosocomiais neonatais tem aumentado significativamente nos últimos anos, tornando-se um dos grandes agravos enfrentados atualmente pelos serviços de saúde, impactando no alto índice de morbidade e mortalidade de recém-nascidos expostos a um longo período de internação hospitalar por complicações como prematuridade e baixo peso ao nascer. Dentro desse contexto, a *Candida albicans* é classificada como sendo a espécie mais frequente isolada nas infecções por *Candida spp* em recém-nascidos. Contudo, durante a pesquisa realizada, foram analisados 68 casos de candidemia diagnosticados na população neonatal, e foi possível constatar que a espécie identificada com maior frequência foi a *C. parapsilosis*, a qual vem sendo destacada em estudos brasileiros como agente emergente causador de fungemia em recém-nascidos. Tal fato foi apontado em estudo feito em uma UTIN de um hospital da Bahia, que identificou *C. parapsilosis* como a espécie mais causadora de candidemia, seguida de *C. albicans* (ARRAES, 2012).

Durante a pesquisa, tornou-se perceptível a identificação na mudança do padrão etiológico da infecção por *Candida spp* em neonatos. A *Candida albicans*, que por muito tempo foi reconhecida como agente predominante na grande maioria das pesquisas e estudos, foi a terceira espécie mais frequente isolada nos recém-nascidos do presente estudo. Além disso, identificou-se que a maioria dos casos teve como etiologia a *C. parapsilosis*, podendo ocorrer não apenas pela prematuridade e frequente uso da nutrição parenteral, mas também pela contaminação dos materiais hospitalares durante o manuseio pelos profissionais da assistência. Nessa perspectiva, sabe-se que algumas medidas podem prevenir a infecção por este patógeno, incluindo a higienização correta das mãos e a disposição de cuidados com os materiais e equipamentos hospitalares. Foi importante perceber o decréscimo na frequência das infecções por *C. albicans*, considerada a espécie mais prevalente na maioria dos estudos. Tal fato pode ser resultado da diminuição da ocorrência de colonização prévia, transmitida verticalmente na ocasião do parto, sugerindo uma melhora na qualidade do serviço público de saúde e adesão aos cuidados do pré-natal, por parte das mães.

Foi possível identificar diversos fatores de risco associados às infecções fúngicas nosocomiais que podem ser tanto inerentes às condições do recém-nascido, quanto estarem presentes no ambiente hospitalar, através do uso de aparelhos e instrumentos necessários à manutenção do suporte vital. Dentre os fatores relacionados aos recém-nascidos, podemos identificar a ocorrência do baixo peso ao nascer e da prematuridade, conhecida como importante causa de imaturidade do sistema imunológico, predispondo o organismo à ocorrência de

infecções (BENJAMIN et al., 2006). Com relação à idade gestacional, encontramos 76% dos recém-nascidos prematuros, corroborando com algumas pesquisas que apontaram a prematuridade como fator de risco específico para as infecções sistêmicas por *Candida spp*, o que foi identificado em uma pesquisa realizada por Al-Sweih et al. (2009) em UTIN do Kuwait, confirmando a prematuridade como um fator de risco associado à infecção invasiva por este patógeno.

A presença de baixo peso foi encontrada na maioria dos recém-nascidos estudados. Constatou-se que 27% estavam com baixo peso, 35% com muito baixo peso e 25% com extremo baixo peso. Essa relação existente entre o peso e o aumento da suscetibilidade à candidemia pode ser confirmada por Benjamin et al. (2006), em UTINs, que apontaram as infecções de corrente sanguínea por *Candida spp* como responsáveis por elevadas taxas de morbimortalidade, ocorrendo em até 70% dos recém-nascidos com extremo baixo peso. A influência do peso ao nascer na suscetibilidade à infecção por *Candida spp*. também é confirmada por outros autores como Gondim et al. (2009), que documentaram a candidemia ocorrendo em aproximadamente 5% dos neonatos com baixo peso, sendo essa frequência ainda maior, em torno de 20%, em neonatos com extremo baixo peso (< 1000g).

Entre os fatores de risco inerentes aos cuidados prestados aos recém-nascidos, observou-se a administração de antibioticoterapia de amplo espectro, cateter venoso central, nutrição parenteral prolongada e uso de ventilação mecânica em quase a totalidade dos casos analisados. Esse alto índice reafirma a associação do manejo de procedimentos invasivos a um meio favorável para infecções oportunistas, aliados, também, aos fatores de risco do próprio neonato. A relação da proliferação do fungo no trato gastrointestinal com a administração prolongada de antibiótico de amplo espectro é uma característica comum aos casos já publicados em literatura e foi evidenciada nesse trabalho. Dessa forma, tal fator de risco necessita sobremaneira de ser considerado no manejo de pacientes da UTIN estudada. Afirmando essa necessidade, em um estudo realizado com população da mesma UTIN, nos anos de 2008 a 2010, Soares et al (2013) já haviam encontrado o uso de antibioticoterapia prévia em 100% dos pacientes com candidíase sistêmica, dado que está em consonância com o que foi constatado seis anos depois pelo presente estudo.

Quanto ao risco do uso de CVC para o desenvolvimento de infecção de corrente sanguínea, é importante ressaltar que os pacientes não apenas estavam expostos a medidas invasivas, como também ao tempo prolongado de internação devido a outras complicações, fato que aumenta a possibilidade de surgimento de eventos infecciosos. A remoção do CVC após o diagnóstico de fungemia é relatada como importante medida para diminuir a letalidade

(PAPPAS et al., 2009). Na FSCMPA, é protocolo a retirada do CVC assim que confirmada candidíase sistêmica, embora este estudo não tenha dados coletados para afirmar que os neonatos investigados foram manejados segundo tal orientação. Em relação à administração de NPP, a sua utilização prévia, ainda que seja um fator relacionado ao aumento da fungemia, não se pode afirmar, através dos dados desse trabalho, se é fator independente da utilização de CVC, como estabeleceram Baley et al. (1984) e Weese-Mayer et al. (1987), pois esteve presente em mesmo número que o uso de CVC. O papel da ventilação mecânica como fator de risco apresentou-se nos mesmos valores percentuais que os demais citados. A presença da cânula traqueal interfere no mecanismo de limpeza mucociliar das vias aéreas, tornando o ambiente do trato respiratório susceptível à colonização de patógenos.

A realização de procedimentos cirúrgicos foi mais um fator de risco, estando presente em 31% dos casos. Benjamin et al. (2010) estabeleceram que malformações congênitas do trato gastrointestinal e a realização de procedimentos cirúrgicos para correção dessas são fatores predisponentes para candidíase sistêmica, pois o intestino é um reservatório da *Candida* e qualquer ruptura da barreira epitelial pode causar infecção sistêmica. Assim, especula-se que a necessidade de corrigir malformações com indicação cirúrgica, levando a internação em UTIN, possa ser uma das justificativas para a incidência desse fator. A presença de tais malformações, porém, não foi analisada neste estudo para se afirmar a relação. O último fator encontrado foi o uso de corticosteroides. Em trabalho associando fatores de risco e mortalidade para fungemia neonatal, realizado por Mattos (2011), na FSCMPA, não foi observada diferença significativa na evolução clínica dos pacientes tratados com corticosteroides para os não tratados. Em comparação aos demais fatores investigados, a administração de corticosteroides, prevalente em 18% dos casos, não se estabelece como dado tão alarmante ao serviço de neonatologia do referido hospital quando comparado ao índice dos outros fatores de risco do presente estudo.

Na tentativa de definir um perfil clínico para os pacientes com fungemia na UTIN a qual esta pesquisa avaliou, as manifestações mais observadas foram: deterioração respiratória, instabilidade hemodinâmica, instabilidade térmica e letargia. Outras manifestações também foram verificadas: bradicardia, hipotensão, hiperglicemia, distensão abdominal e apneia. Tais achados corroboram com o que foi documentado por Moreira (2005) em revisão de literatura sobre as controvérsias a respeito da sepse fúngica em recém-nascidos, a qual apresentou, entre os achados clínicos, a incidência das mesmas manifestações.

A dificuldade de estabelecer um perfil clínico clássico para o quadro de fungemia neonatal pode estar associada ao fato dos sinais e sintomas serem tanto intermitentes quanto, em alguns casos, não manifestos, além de similares às manifestações de sepse bacteriana. Nos

registros dos prontuários analisados, embora os pacientes estivessem diagnosticados laboratorialmente para *Candida spp*, as informações clínicas variavam muito. Conjectura-se que a inespecificidade dos sintomas justifique a dificuldade que este trabalho encontrou de apoiar-se na literatura passada e atual para comparar, com maior abrangência, os dados clínicos encontrados na UTIN da FSCMPA com os de outros centros de saúde. O que se deve destacar, amparando-se nos estudos de Borges et al. (2009), é que a incidência de sepse fúngica em UTIN cresce exponencialmente, sendo causa relevante de sepse tardia. Vale ressaltar, ainda, que não foi possível diferenciar, na casuística investigada, os casos de sepse precoce dos de tardia devido à falta de registro dessa especificação na maioria dos prontuários, embora, quando encontrada, estivesse descrita como sepse tardia.

Em relação à conduta terapêutica, este trabalho revelou que tanto o Fluconazol quanto uma combinação de Anfotericina B e Fluconazol foram as principais escolhas medicamentosas no período investigado. Tal prática contraria consensos atuais, que descrevem a Anfotericina B como primeira escolha para candidemia neonatal, seguida da Micafungina em caso de resistência ou toxicidade à primeira. Esta equinocandina foi administrada em um número estatisticamente irrelevante dos pacientes, não sendo possível afirmar, através dos dados coletados, se em casos de toxicidade ou resistência às demais opções terapêuticas. É importante, porém, destacar que essa medicação gera elevado custo a um serviço hospitalar público, sendo necessária uma decisão criteriosa para administração dela.

Mais estudos enfatizando manifestações clínicas e classificação da sepse como precoce e tardia podem evidenciar um melhor perfil clínico da candidemia em recém-nascidos, auxiliando na identificação rápida e no aprimoramento da conduta dessa relevante e frequente infecção sistêmica na população neonatal.

6. CONCLUSÃO

Com base nos resultados observados ao longo do desenvolvimento da pesquisa pôde-se inferir que:

- No hospital materno infantil em questão, as espécies identificadas como causadoras de infecções fúngicas hematogênicas em neonatos foram: *C. parapsilosis*, *C. quilliermondii*, *C. albicans* e *C. haemulonii*;

- A espécie mais frequente isolada de candidemia em neonatos foi a *C. parapsilosis*, superando a ocorrência de *C. albicans* e fortalecendo os indícios de emergência de espécies não-albicans na população avaliada;

- Prematuridade, baixo peso ao nascer, nutrição parenteral, ventilação mecânica, cateter venoso central, terapia de amplo espectro e com menos frequência, o uso de corticoides, foram apontados como fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia em RNs;

- Dentre os sinais e sintomas identificados com maior frequência durante o estudo podemos citar: instabilidade térmica, instabilidade hemodinâmica e deterioração respiratória, sendo outros como letargia, apneia, bradicardia, hiperglicemia, hipotensão e distensão abdominal encontrados em menor frequência;

- As terapias mais usadas no tratamento da candidemia foram o Fluconazol e a combinação do Fluconazol com a Anfotericina B. A Anfotericina B isolada, foi utilizada com significativa frequência, em monoterapia, e outros antifúngicos como Micafungina e Cetoconazol foram usados em casos excepcionais;

Diante das conclusões, é possível inferir que a candidíase neonatal é, atualmente, um problema de saúde pública, sendo reconhecida como uma das principais causas de sepse nesta população, fato que gera significativos gastos para o serviço público de saúde, além do alto índice de morbidade e mortalidade observados em neonatos. Com isso, deve-se realizar mais pesquisas que visem identificar os fatores de risco que predispõe o neonato às infecções fúngicas dentro do ambiente hospitalar para, com isso, encontrar formas de contorná-los para que eles não se tornem nocivos, quando o principal intuito é manter o suporte vital do RN. Além de realizar mais pesquisas com o objetivo de definir se há um perfil clínico predominante expressado pelos recém-nascidos durante a infecção, para que se possa suspeitar da mesma com rapidez, instituindo-se a terapia adequada precocemente, com diminuição da ocorrência de complicações e da taxa de morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA (ANVISA). Neonatologia: critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde. Brasília: Ministério da Saúde/ANVISA, 2010.

ALEXANDER, B. D.; SCHELL, W. A.; MILLER, J. L. et al. Candida glabrata fungemia in transplant patients receiving voriconazole after fluconazole. **Transplantation**, v. 80, p. 868–871, 2005.

AL-SWEIH, N; KHAN, Z; KHAN, S; et al. Neonatal candidaemia in Kuwait: a 12-year study of risk factors, species spectrum and antifungal susceptibility. **Mycoses**, v.5 2, p. 518, 2009.

ARRAES, A. C. P. **Deteção da diversidade molecular de Candida spp. Isoladas de Uti Neonatal**. 2012. 109f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Biotecnologia) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 2012.

AZAMBUJA, E. P.; PIRES, D. P.; VAZ, M. R. C. Prevenção e controle da infecção hospitalar: as interfaces com o processo de formação do trabalhador. **Texto Contexto Enfermagem**, v.13 n. esp., p.79-86, 2004.

BALEY, J. E.; KLIEGMAN, R. M.; FANAROFF, A. A. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. **Pediatrics**, v. 73, p. 144-152, 1984.

BENJAMIN, D. K.; GARGES, H.; STEINBACH, W. J. Candida bloodstream infection in neonates. **Semin Perinatol**, v. 27, p. 83-375, 2003.

_____, D. K.; STOLL, B.J.; FANAROFF; A. A. et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. **Pediatrics**, 2006.

_____, D. K, D.K.; STOLL, B. J.; GANTZ, M. G. et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. **Pediatrics**, v. 126, n. 4, p. 865-873, 2010.

_____, D. K; ROSS, K.; MCKINNEY, J. R. et al. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of Candida albicans and Candida parapsilosis fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. **Pediatrics**, v. 106, n. 4, p. 8-712, out., 2000.

BLYTH, C. C. et al., Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2010.

BORGES, R. M.; SOARES, L. R.; BRITO, C. S. et al. 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**, v. 42, p. 431-435, 2009.

BRADLEY, Suzanne F. Infection control: why our journals are important. **Journal Infect Control**, v. 1, n. 2, p. 21-22, 2012.

BRANDT, M. E.; BENJAMIN, L. E.; STEINKRAUS, G. E. Pseudooutbreak of *Candida Versatilitis* fungemia in a microbiology laboratory. **Diagnostic Microbiology Infectious Disease**, v. 46, n. 1, p. 5-73, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Manual Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática**. Brasília, 2013.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Segurança do paciente: Higienização das Mãos em Serviços de Saúde**. Brasília, 2009

CASTAGNOLA, E.; JACQZ-AIGRAIN, E.; KAGUELIDOU, F. et al. Fluconazole use and safety in the nursery. **Early Human Development**, v. 88 n. 2, p. 11–15, 2012.

CASTRO, I. C.; BOSIO, R. Gestão do Controle de Infecção Hospitalar: Administrando a Qualidade do Serviço e a Marca do Hospital. In: **VIII SIMPÓSIO DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO E TECNOLOGIA**. Rio de Janeiro, 2011.

CLERIHEW, L.; MCGUIRE, W. Antifungal therapy for newborn infants with invasive fungal infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)**, v. 6, 2012.

CUNHA, K. J. B.; MOURA, M. E. B. Representações sociais da prevenção da infecção neonatal no olhar dos enfermeiros. **Revista interdisciplinar NOVAFAPI**, v.3, n. 1, p. 34-39, 2010.

FONTANA, Rosane Teresinha. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 59, n. 5, p. 703-6, 2006.

FRANÇA, J. C.; RIBEIRO, C. E. L.; QUEIROZ-TELLES, F. Candidemia in a Brazilian tertiary care hospital: incidence, frequency of different species, risk factors and antifungal susceptibility. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 1, p. 23-8, 2008.

GAREY, K. W.; REGE, M.; PAI, M. P. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, p. 24-31, 2006.

GONDIM, B. A.; BRITO, D. V. D.; VON DOLINGER, E. J. O. et al. Fatores de risco para colonização e sepse por *Candida albicans* e não *albicans* em neonatos críticos. **Arquivo Ciências Saúde**, v. 16, n. 3, p. 9-105, jul./set., 2009

HARBARTH, S.; SAX, H.; GASTMEIER, P. The preventable proportion of Nosocomial infections: an overview of published reports. **Journal of Hospital Infection**, v. 54, n. 4, p. 258-66, 2003.

JORDAN, J. A. Molecular Diagnosis of Neonatal Sepsis. **Clinical Perinatol**, v. 37, n. 2, p. 411-419, 2010.

KAUFMAN, D. A. Aiming for zero: preventing invasive candida infections in extremely preterm infants. **NeoReviews**, v. 23, n. 93, 12- 381, 2011.

_____, D. Fungal infection in the very low birthweight infant. **Current Opin Infect Diseases**, v. 17, n. 3, jun., 2004,

_____, D. A; GURKA, M. J; HAZEN, K. C. et al. Patterns of Fungal Colonization in Preterm Infants Weighing Less Than 1000 Grams at Birth. **Pediatrics Infectious Disease Journal**, v. 25, n. 8, p. 733-737, 2006.

LAVARDE, V.; DANIEL, F.; SAEZ, H. et al. Peritonite mycosique a *Torulopsis haemulonii*. **Bull Soc Fr Mycol Med.**,v. 13, p.173-176, 1984.

MAKHOUL, I. R.; KASSIS, I.; SMOLKIN, T. et al. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: further characterization. **Pediatrics**, v. 107, p. 6-61, 2001.

MANZONI, P.; MOSTERT, M.; CASTAGNOLA, E. Update on the management of *Candida* infections in preterm neonates. **Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal**, v. 100, n. 5, set., 2015.

_____, P.; WU, C.; TWEDDLE, L. et al. Micafungin in premature and non-premature infants: a systematic review of nine clinical trials. **Pediatrics Infectious Disease Journal**, v. 33, p. 8-91, 2014.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 5, 2006.

MATTOS, W. A. **Fatores associados a letalidade na fungemia neonatal em UTI de hospital de ensino na Região Norte do Brasil**. 2011. 81f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais.) – Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, 2011.

MICHALSKI, C.; KAN, B.; LAVOIE, P. M. Frontiers in Immunology. **Antifungal Immunological Defenses in Newborns**. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00281/full>. Acesso em 05 jan. 2019.

MIKULSKA, M.; CALANDRA, T.; SANGUINETTI, M. et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: Recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. **Critical Care**, v. 14, p. 222, 2010.

MILLER, M. J. **Fungal Infections. In: Remington JS, Klein JO (eds): Infections diseases of the fetus and newborn infant**. Philadelphia: WB Saunders; 2001.

MOREIRA, M. E. L. Controvérsias a respeito da sepse fúngica no pré-termo extremo: profilaxia e esquemas terapêuticos. **Journal Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 52-58, 2005.

MORRELL, M.; FRASER, V. J.; KOLLEF, M. H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 49, p. 5-3640, 2005.

PAPPAS, P. G.; KAUFFMAN, C. A.; ANDES, D. R. et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, p. 17-409, 2016.

_____, P. G.; REX, J. H.; SOBEL, J. D. et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines for treatment of candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, p. 89-161, 2009.

PEABODY, J. W. et al. Improving the quality of care in developing countries. In: JAMISON, D. T. et al. **Disease Control Priorities in Developing Countries**. 2 ed. Washington: World Bank, 2006.

PEREIRA, D. N.; NADER, S. S.; NADER, P. et al. Disseminated Trichosporon spp. infection in preterm newborns: a case report. **Jornal de Pediatria**, v. 85, p. 61- 459, 2009.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, p. 63-133, 2007.

POIKONEN, E.; LYYTIKÄINEN, O.; ANTTILA, V. J. et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazol in Finland, 2004-2007. **BioMed Central Infectious Diseases**, v. 10 n. 312, 2007.

RODRIGUEZ, D.; ALMIRANTE, B.; CUENCA-ESTRELLA, M. et al. Predictors of candidaemia caused by nonalbicans Candida species: result of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. **Clinical Microbiology Infectious**, v. 16, p. 82-1666, 2010.

_____, D; ALMIRANTE, B; PARK, BJ; et al. Candidemia in Neonatal Intensive care units. **Pediatrics Infectious Disease Journal**, Barcelona, Spain, v.25, p. 224–229, 2006.

ROILIDES, E.; FARMAKI, E.; EVDORIDOU, J. et al. Candida tropicalis in a neonatal intensive care unit :epidemiologic and molecular analysis of na outbreak of infection with na uncommon neonatal pathogen. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 2, p. 41-735, fev., 2003

SOARES LPMA, OLIVEIRA RT, CARNEIRO ICRS. Infecções da corrente sanguínea por *Candida spp.* em unidade neonatal de hospital de ensino da Região Norte do Brasil: estudo dos fatores de risco. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 4, n. 3, set., 2013.

WANG, M.; TRAN, T.; TRAN, V. et al.. Case-control study of risk factors and outcomes associated with neonatal candidiasis. **Journal of Neonatal-Perinatal**, p. 39–43, 2011.

WEESE-MAYER, D. E.; FONDRIEST, D. W.; BROUILLETTE, R. T. et al. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case –control study. **Pediatrics Infectious Disease Journal**, v. 6, n. 190, 1987.

WISPLINGHOFF, H.; BISCHOFF, T.; TALLENT, S. M. Et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 39, 17-309, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Alliance for Patient Safety. **Global patient safety challenge 2005-2006**: “Clean care is safer care”. Geneva: WHO Press, 2006.

XAVIER, P. C. N.; CHANG, M. R.; NUNES, M. O. et al. Candidemia neonatal, em hospital público do Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 5, p. 459-463, set./out., 2008.

ZAOUTIS, T. E.; FORAKER, E.; MCGOWAN, K. L. et al. Anfifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric patients: A survey of 4 children's hospitals. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 52, p. 295-298, 2005.

APÊNCIDE A – PROTOCOLO DE PESQUISA

Paciente: _____ Idade: _____ N° do Prontuário:-

Gênero: () Masculino () Feminino

Peso: _____

Termo: _____

Data de admissão na UTINEo: ___/___/___

Agente Etiológico: Candida _____

Hipótese(s) Diagnóstica(s):

Manifestações clínicas

Instabilidade térmica ()SIM ()NÃO

Instabilidade hemodinâmica ()SIM ()NÃO

Letargia ()SIM ()NÃO

Apneia ()SIM ()NÃO

Bradycardia ()SIM ()NÃO

Hiperglicemia ()SIM ()NÃO

Deterioração respiratória ()SIM ()NÃO

Hipotensão ()SIM ()NÃO

Distensão abdominal ()SIM ()NÃO

Outras: ()SIM ()NÃO qual(is) _____

Fatores de risco

Terapia antimicrobiana de amplo espectro ()SIM ()NÃO

Uso de ventilação mecânica ()SIM ()NÃO

Uso de cateter venoso central ()SIM ()NÃO

Nutrição paraenteral ()SIM ()NÃO

Uso de corticosteroides ()SIM ()NÃO

Procedimento cirúrgico ()SIM ()NÃO

Outro? ()SIM ()NÃO

qual(is): _____

Terapia

O paciente recebeu tratamento? ()SIM ()NÃO

qual(is): _____

**APÊNCIDE B – ARTIGO CIENTÍFICO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO NO
JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA**

**FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO FUNGICA SISTÊMICA POR *CANDIDA SPP* EM
POPULAÇÃO NEONATAL DE UM HOSPITAL DA REGIÃO NORTE**

Diana Matos Dias¹

Maria Laura Esteves Mascarenhas Pereira²

Vânia Cristina Ribeiro Brilhante³

RESUMO

Objetivos: Avaliar os fatores risco para infecção fúngica sistêmica por *Candida spp* na população neonatal de um Hospital Materno Infantil em Belém, no ano de 2016. **Métodos:** Estudo descritivo, transversal, retrospectivo, a partir da análise de prontuários de pacientes admitidos, entre janeiro e dezembro do mesmo ano, na UTIN da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), considerando como critério de elegibilidade pacientes neonatos internados neste período os quais estivessem classificados como cultura positiva para *Candida spp* no banco de dados da Central de Controle de Infecções Hospitalares da FSCMPA. **Resultados:** O estudo demonstrou, em relação ao neonato, como principais fatores de risco o muito baixo peso (35%) e a prematuridade (76%). Entre os fatores de risco relacionados à assistência ao recém-nascido, foram identificados em 94% dos casos terapia antimicrobiana de amplo espectro, o uso da ventilação mecânica, o uso de cateter venoso central e a nutrição parenteral prolongada; 31% dos neonatos estudados passaram por algum procedimento cirúrgico e 18% fizeram farmacoterapia com corticoides. **Conclusões:** Este estudo reforça a importância de que sejam avaliados os fatores de risco predisponentes às infecções fúngicas na população neonatal dentro do ambiente hospitalar, para que se possa aprimorar os manejos necessários aos recém-nascidos em centros de saúde com elevados índices de candidemia.

Palavras-chave: Candidemia. Neonatos. Fatores de risco

ABSTRACT

Objective: the main goal is to evaluate risk factors of systemic fungal infections by *Candida spp* in the neonatal population who receive medical assistance from a Hospital Materno Infantil in Belém, during the year of 2016. **Methods:** this is a descriptive, transversal and retrospective study that analyses patient records in the period from January and December of the mentioned year at the NICU of Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA) considering as eligibility criteria newborn patients admitted in this period who were classified with positive culture of *Candida spp* in the data base of Hospital

¹ Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA).

Email: dianamatosdias123@hotmail.com

Lattes: <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K8454733E5>

² Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA).

Email: marialauraemp@gmail.com

Lattes: <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4894831E2>

³ Mestra em Saúde Ambiental e Sociedade na Amazônia. Docente do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da UFPA.

Email: vaniaribeirobrilhante@gmail.com

Lattes: <http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4164312Z2>

Infection Control Committee of FSCMPA. **Results:** The study has shown that the main risk factors, considering the neonate, are the very low weight (35%) and the prematurity (76%). Among the risk factors related to the medical assistance to the newborn were identified 94% of the cases with wide range therapy of antimicrobial, the use of mechanical ventilation, the use of central venous catheter, and extended parenteral nutrition; 31% of the neonate studied had been through some type of surgical procedure and 18% were treated with corticoids. **Conclusion:** the study reinforce the importance of the evaluation of the risk factors predisposing to fungal infections in neonate in the hospital environment in order to improve the necessary handling with the newborns in the health care centers with high rate of candidemia.

Key words: Candidemia. Neonates. Risk factors.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a segurança do paciente e a qualidade do cuidado têm sido amplamente discutidas na literatura científica, tendo um papel considerável no sentido de melhorar a segurança na assistência ao paciente em serviços de saúde.¹

Muitos estudos revelam que as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são responsáveis pelas principais complicações durante o tratamento de pacientes admitidos em unidade de cuidados intensivos, incluindo-se as unidades pediátricas e neonatais. No contexto das infecções fúngicas, as leveduras do gênero *Candida* são descritas como principal causa dessas dentro do ambiente hospitalar², e ocupam o quarto lugar na lista dos principais agentes etiológicos isolados de infecções de corrente sanguínea em hospitais terciários nos Estados Unidos.³

Nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN), a candidíase sistêmica tem sido diagnosticada com frequência crescente, em decorrência do aumento do número de recém nascidos de baixo peso e da utilização de recursos tecnológicos cada vez mais aprimorados no tratamento desses pacientes. Diante disso, evidencia-se a importância de identificar fatores de risco existentes no ambiente hospitalar e fatores de risco inerentes ao recém-nascido, com o intuito de prevenir e diagnosticar precocemente as infecções sistêmicas por *Candida spp* em neonatos.

Tal cenário justifica a importância deste trabalho que teve como alvo indentificar os fatores de risco inerentes ao recém nascido e os presentes no ambiente hospitalar que poderiam predispor o neonato à infecção fungica sistêmica por *Candida spp*.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo, transversal e retrospectivo, com análise de dados e prontuários dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), que estavam, respectivamente disponíveis no banco de dados da CCIH e no Arquivo do Hospital Materno Infantil da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará em Belém-PA, entre o período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016. Foram incluídos no estudo os neonatos internados na UTIN, no período da pesquisa e que apresentavam cultura positiva para *Candida spp*. A coleta de dados deveu-se através da elaboração

e aplicação de um protocolo de pesquisa. Os dados coletados foram armazenados e calculados em planilha eletrônica no Microsoft Office Excel 2010. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pará.

RESULTADOS

Dos fatores de risco inerentes aos neonatos, o muito baixo peso ao nascer foi predominante (35%), seguido do baixo peso (27%), do extremo baixo peso (25%) e apenas 10% com peso normal. Com relação à idade gestacional, 76% dos neonatos eram pré-termo, 13% termo, e 2% pós-termo. Já os fatores de risco inerentes ao ambiente hospitalar, apresentaram-se de forma mais diversa. Em 94% dos casos investigados, a utilização de terapia antimicrobiana de amplo espectro, o uso da ventilação mecânica, o uso de cateter venoso central (CVC) e a utilização de nutrição parenteral estiveram presentes. E 31% dos casos passaram por procedimento cirúrgico e 18% fizeram farmacoterapia com corticoide.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi possível identificar diversos fatores de risco associados às infecções fúngicas nosocomiais. Dentre os fatores relacionados aos recém-nascidos, podemos identificar a ocorrência do baixo peso ao nascer e da prematuridade, conhecida como importante causa de imaturidade do sistema imunológico, predispondo o organismo a ocorrência de infecções.⁴ Com relação a idade gestacional, encontramos 76% dos recém-nascidos prematuros, o que foi atestado em um estudo, que identificou a prematuridade como fator específico como fator de risco específico para as infecções sistêmicas por *Candida spp.*⁵

A presença de baixo peso foi identificada na maioria dos recém-nascidos estudados. Essa relação existente entre o peso e o aumento na susceptibilidade à candidemia pode ser confirmada em um estudo realizado em UTINs, que apontou as infecções de corrente sanguínea por *Candida spp* como responsáveis por altas taxas de morbimortalidade, ocorrendo em até 70% dos recém-nascidos com extremo baixo peso.⁴

Entre os fatores de risco inerentes aos cuidados prestados aos recém-nascidos, identificou-se a administração de antibioticoterapia de amplo espectro, cateter venoso central, nutrição parenteral prolongada e uso de ventilação mecânica em quase a totalidade dos casos analisados, o que reafirma a associação do manejo de procedimentos invasivos a um meio favorável para infecções oportunistas, aliados, também, aos fatores de risco do próprio neonato. A relação da proliferação do fungo no trato gastrointestinal com a administração prolongada de antibiótico de amplo espectro é uma característica comum aos casos já publicados em literatura e foi evidenciada nesse trabalho. Em um estudo realizado com população da mesma UTIN, já haviam encontrado o uso de antibioticoterapia prévia em 100% dos pacientes com candidíase sistêmica, dado que corrobora com o presente estudo.⁶

Quanto ao risco do uso de CVC é importante ressaltar que os pacientes não apenas estavam expostos a medidas invasivas, como também ao tempo prolongado de internação devido a outras complicações, fato que aumenta a possibilidade de surgimento de eventos infecciosos. A remoção do CVC após o diagnóstico de fungemia é relatada como importante medida para diminuir a letalidade.⁷ Em relação à administração de NPP, a sua utilização prévia, ainda que seja um fator que se relaciona ao aumento da fungemia, não se pode afirmar, através dos dados desse trabalho, se é fator independente da utilização de CVC, como foi estabelecido em alguns trabalhos realizados anteriormente^{8,9}, pois esteve presente em mesmo número que o uso de CVC. O papel da ventilação mecânica como fator de risco apresentou-se nos mesmos valores percentuais que os demais citados. Sabe-se que a presença da cânula traqueal interfere no mecanismo de limpeza mucociliar das vias aéreas, tornando o ambiente do trato respiratório susceptível à colonização de patógenos.

A realização de procedimentos cirúrgicos foi outro fator de risco identificado. Em determinado estudo foi estabelecido que malformações congênitas do trato gastrointestinal e a realização de procedimentos cirúrgicos para correção delas são fatores predisponentes para candidíase sistêmica, pois o intestino é um reservatório da *Candida* e qualquer ruptura da barreira epitelial pode causar infecção sistêmica.¹⁰ Assim, especula-se que a necessidade de corrigir malformações com indicação cirúrgica, levando a internação em UTIN, possa ser uma das justificativas para a incidência desse fator. O último fator de risco encontrado foi o uso de corticosteroides. Em trabalho associando fatores de risco e mortalidade para fungemia neonatal, realizado na FSCMPA, não foi observada diferença significativa na evolução clínica dos pacientes tratados com corticosteroides para os não tratados. Em comparação aos demais fatores investigados, a administração de corticosteroides, não se estabelece como dado tão alarmante ao serviço de neonatologia do referido hospital quando comparado ao índice dos outros fatores de risco do presente estudo.¹¹

CONCLUSÃO

A prematuridade, o baixo peso ao nascer, os usos de nutrição parenteral, ventilação mecânica, cateter central de inserção periférica, terapia de amplo espectro e com menor frequência, o uso de corticoides, foram identificados como fatores de risco associados à infecção por *Candida spp* em recém-nascidos no local de estudo do presente estudo. Diante disso, é possível inferir que a candidíase neonatal é um problema de saúde pública, sendo causa importante de sepse nesta população, gerando significativos gastos para o serviço público de saúde, além do alto índice de morbidade e mortalidade observados em neonatos. Com isso, deve-se realizar mais pesquisas que visem identificar os fatores de risco que predispõe o neonato às infecções fúngicas dentro do ambiente hospitalar, com o intuito de encontrar formas de contorná-los para que eles não se tornem nocivos, quando o principal intuito é manter o suporte vital dos recém-nascidos.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem ao hospital materno infantil que disponibilizou os dados clínicos para que fosse realizado este estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Brasil. Ministério da Saúde. Agência nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Manual Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde: Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática. Brasília, 2013.
- 2 - Pfaller, MA, Diekema, DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007;20:133-63-133.
- 3 - Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM *et al*. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39:309-17.
- 4 - Benjamin DK., Stoll BJ, Fanaroff AA. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*, 2006.
- 5 - Al-Sweih N, Khan Z, Khan S *et al*. Neonatal candidemia in Kuwait: a 12-year study of risk factors, species spectrum and antifungal susceptibility. *Mycoses*. 2009;52:518.
- 6 - Soares L, Oliveira RT, Carneiro ICRS. Infecções da corrente sanguínea por *Candida spp.* em unidade neonatal de hospital de ensino da Região Norte do Brasil: estudo dos fatores de risco. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2013;4: 24-19.
- 7 – Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L. Executive summary: clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;62:409-17.
- 8 - Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics*. 1984;73: 152-144.
- 9 - Weese-Mayer DE, Fondriest DW, Brouillette RT, Shulman ST. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case –control study. *Pediatrics Infectious Disease Journal*. 1987;6: 196-190.
- 10 - Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A *et al*. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics*. 2010;126:873-865.
- 11 - MATTOS, W. A. Fatores associados a letalidade na fungemia neonatal em UTI de hospital de ensino na Região Norte do Brasil [dissertação]. Belém (PA): Universidade Federal do Pará; 2011.

ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DO PARÁ -
FSCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÃO SISTÊMICA NEONATAL POR CANDIDA SPP EM UM HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BELÉM NO PERÍODO DE JULHO DE 2016 A JULHO DE 2017

Pesquisador: vania cristina ribeiro brilhante

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 86817518.0.0000.5171

Instituição Proponente: Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.632.650

Apresentação do Projeto:

As infecções relacionadas à assistência à saúde são uma das principais causas de morbidade e mortalidade no ambiente hospitalar, tendo responsabilidade no aumento do tempo de internação (CASTRO; BOSIO, 2011), ocasionando sofrimento para o paciente e excessivos gastos para os sistemas público e privado de saúde (BRASIL, 2009a). Considera-se atualmente que até 70% das IRAS podem ser prevenidas (HARBARTH, 2003), sendo consideradas um grande desafio, exigindo ações cada vez mais efetivas das equipes atuantes nas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e de toda a comunidade hospitalar (AZAMBUJA; PIRES; VAZ, 2004).

As IRAS, anteriormente conhecidas como infecções hospitalares (IH) provém, de certa forma, de alterações nas condições orgânicas e imunológicas dos pacientes, deixando-os mais suscetíveis a contrair infecções. Por outro lado, a ação do profissional de saúde durante a assistência tem papel fundamental nesse processo (AZAMBUJA; PIRES; VAZ, 2004), além de fatores como o insuficiente número de profissionais no sistema de saúde e a superlotação dos leitos hospitalares (PITTET; DONALDSON, 2006). Ademais, atualmente sabe-se que a medicina moderna também contribui para a ocorrência dessas infecções (WHO, 2006). A modernização de técnicas de assistência à saúde de alta complexidade e o aprimoramento no uso de procedimentos invasivos e da terapia antimicrobiana, determinaram fontes de risco de infecção antes desconhecidas, com o surgimento de novos

Endereço: Rua Oliveira Belo, 395

Bairro: umarizal

CEP: 66.050-380

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-2264

Fax: (91)4009-0328

E-mail: comite.etica@fscmpa@yahoo.com.br