



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MALLU SANTOS MENDONÇA LOPES

**PREDITORES DE MORTALIDADE ASSOCIADOS ÀS INFECÇÕES FÚNGICAS
EM UMA UTIN MINEIRA: UMA SÉRIE DE OITO ANOS**

Uberlândia
2023

MALLU SANTOS MENDONÇA LOPES

**PREDITORES DE MORTALIDADE ASSOCIADOS ÀS INFECÇÕES FÚNGICAS
EM UMA UTIN MINEIRA: UMA SÉRIE DE OITO ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Biomedicina da
Universidade Federal de Uberlândia para
obtenção de grau de Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Dra. Denise Von Dolinger de
Brito Röder.

Coorientador (a): Dra. Ralciane de Paula
Menezes.

Uberlândia
2023

MALLU SANTOS MENDONÇA LOPES

**PREDITORES DE MORTALIDADE ASSOCIADOS ÀS INFECÇÕES FÚNGICAS
EM UMA UTIN MINEIRA: UMA SÉRIE DE OITO ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Biomedicina da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito parcial para obtenção de grau de
Bacharel em Biomedicina.

Banca Examinadora:

Dra. Ralciane de Paula Menezes, ESTES, UFU

Profa. Dra. Paula Augusta Dias Fogaça de Aguiar, FAMED, UFU

Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso, ESTES, UFU

Uberlândia
2023

Lista de figuras

Figura 1- Frequência de óbito e alta por ano do estudo no grupo de neonatos com infecção fúngica invasiva admitidos na UTIN do HC-UFU entre 2015 e 2022..... **12**

Figura 2- Frequência das espécies fúngicas isoladas de neonatos com infecção fúngica invasiva, admitidos na UTIN do HC-UFU entre 2015 e 2022 **17**

Figura 3- Distribuição de *Candida* spp. em relação ao total/alta/óbito (A) e curva de Kaplan-Meier em relação ao grupo óbito, considerando o tempo de internação (B)..... **17**

Preditores de mortalidade associados às infecções fúngicas em uma UTIN mineira: uma série de oito anos

Mortality predictors associated with fungal infections in a NICU in Minas Gerais: an eight-year series

Predictores de mortalidad asociados a infecciones fúngicas en una UCIN de Minas Gerais: una serie de ocho años

Mallu Santos Mendonça Lopes¹

Aline Diulia Costa¹

Isabella Clara de Brito Machado¹

Thiago Alves de Jesus¹

Isadora Caixeta da Silveira Ferreira²

Denise Von Dolinger de Brito Röder³

Ralciane de Paula Menezes⁴

¹Graduando em Biomedicina na Universidade Federal de Uberlândia – UFU – MG

²Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

³Docente do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.

⁴Técnica de Laboratório da Escola Técnica de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.

Endereço:

E-mail: mallulopessantosn@gmail.com

Resumo

Justificativa e objetivo: Em países em desenvolvimento observa-se um aumento na frequência de infecções fúngicas (IF), situação preocupante, pois elas estão associadas a maior letalidade e morbidade. O objetivo deste estudo foi identificar fatores de risco para mortalidade por IF em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e o impacto do agente causador da infecção no desfecho do paciente. **Métodos:** Foram incluídos neonatos admitidos por mais de 24 horas na UTIN e que tiveram uma IF entre janeiro de 2015 a junho de 2022. Os dados clínicos, epidemiológicos e microbiológicos foram obtidos através da análise dos prontuários. Os fatores de risco para IF foram avaliados através de regressão logística univariada e múltipla. Já o impacto das infecções na mortalidade foi calculado pelo método de Kaplan-Meier. **Resultado:** No período do estudo trinta pacientes desenvolveram infecção fúngica e dez vieram à óbito. O fator de risco associado à mortalidade de acordo com a análise estatística foi o peso $\leq 750\text{g}$ e fatores de proteção foram o uso de antifúngico por uma média de dias superior a 10.9. **Conclusão:** Ocorreram nove óbitos em neonatos em um período de 30 dias e *C. albicans* foi a espécie mais frequente mostrando a importância de reconhecer os fatores de risco e os agentes etiológicos mais incidentes para uma abordagem e tratamento mais precisos.

Palavras-chave: UTI Neonatal; Infecções Fúngicas Invasivas; Fatores de Risco; *Candida* spp.

Abstract

Background and objective: In developing countries, there is a significant increase in fungal infections (FI), a worrying situation, as they are associated with higher mortality and morbidity. The aim of this study was to identify risk factors for mortality from FI in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) and the impact of the agent causing the infection on patient outcome. **Methods:** Neonates admitted for more than 24 hours in the NICU and who had a FI between January 2015 and June 2022 were included. Clinical, epidemiological and microbiological data were obtained through the analysis of the medical records. Risk factors for FI were assessed using univariate and multiple logistic regression. The impact of mortality rates was calculated using the Kaplan-Meier method. **Result:** During the study period, thirty newborns developed a fungal infection and ten died. The risk factor associated with mortality according to the statistical analysis was weight ≤ 750 g and protective factors were the use of antifungals for an average of days greater than 10.9. **Conclusion:** There were nine deaths in neonates in a period of 30 days and *C. albicans* was the most frequent species, showing the importance of recognizing the risk factors and the most incident etiological agents for a more accurate approach and treatment.

Keywords: Intensive Care Units, Neonatal; Invasive Fungal Infections; Risk Factors; *Candida* spp.

Resumen

Justificación y objetivo: En los países en vías de desarrollo existe un aumento significativo de infecciones fúngicas (IF), situación preocupante, ya que se asocian con mayor letalidad y morbilidad. El objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo de mortalidad por IF en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y el impacto del agente causante de la infección en la evolución del paciente. **Métodos:** Se incluyeron los neonatos ingresados por más de 24 horas en la UCIN y que presentaron una IF entre enero de 2015 y junio de 2022. Los datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos se obtuvieron a través del análisis de las historias clínicas. Los factores de riesgo de IF se evaluaron mediante regresión logística múltiple y univariante. El impacto de las infecciones sobre la mortalidad se calculó mediante el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Durante el período de estudio, treinta recién nacidos desarrollaron una infección por hongos y diez fallecieron. El factor de riesgo asociado a mortalidad según el análisis estadístico fue el peso ≤ 750 g y los factores protectores fueron el uso de antifúngicos por un promedio de días mayor a 10,9. **Conclusión:** Hubo nueve muertes en neonatos en un período de 30 días y *C. albicans* fue la especie más frecuente, mostrando la importancia de reconocer los factores de riesgo y los agentes etiológicos más incidentes para un abordaje más certero y tratamiento.

Palabras clave: UCI de Neonatos; Infecciones Fúngicas Invasoras; Factores de Riesgo; *Candida*

1. INTRODUÇÃO

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são comuns nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), local destinado ao atendimento a recém-nascidos (RN) graves ou com risco de morte, por estarem associadas a vulnerabilidade dos mesmos.¹ O Ministério da Saúde (MS), através da portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998, estabeleceu como IRAS nas UTIN, aquelas adquiridas no período intraparto (origem materna e manifesta em 48 horas de vida), durante a hospitalização, ou 48 horas após a alta, com exceção das infecções transplacentárias.² Essas infecções são consideradas um problema de saúde pública pois resultam no aumento do tempo de hospitalização, dos custos hospitalares e elevam as taxas de morbimortalidade.³

Ocorrência de IRAS está intimamente relacionada com a imaturidade do sistema imunológico, ao baixo peso ao nascimento (menor que 1500g), uso de dispositivos invasivos, como o cateter venoso central, entubação endotraqueal, ventilação mecânica e nutrição parenteral, a alteração da microbiota por aquisição de micro-organismos do ambiente hospitalar, além do uso de medicamentos que favorecem o desenvolvimento de infecções, como os antimicrobianos de amplo espectro.^{4,5}

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a cada 100 pacientes, um irá adquirir uma infecção associada à assistência à saúde, sendo os países de baixa ou média renda os mais afetados com uma taxa de mortalidade de 10% (em média).⁶ A taxa de prevalência de IRAS na Europa varia de 4,6% a 9,3% enquanto nos Estados Unidos da América (EUA) as IRAS estão entre as 10 principais complicações nos cuidados hospitalares, principalmente aquelas adquiridas em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), com uma taxa de incidência de 13,9 por 1.000 pacientes dias.⁷ Os microrganismos frequentemente associados à ocorrência de IRAS no Brasil são *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Coagulase negativa* (CoNS), *Klebsiella spp.* e *Candida spp.*^{8,9}

As infecções fúngicas (IF) são a segunda causa mais comum de morte associada à IRAS, apresentando uma incidência de até 2.49 por 1000 admissões.¹⁰ Além disso, as IF podem comprometer o neurodesenvolvimento entre os sobreviventes. As IFs estão intimamente relacionadas a imunodepressão, imaturidade da barreira física (pele), terapias de suporte dos recém-nascidos, baixa idade gestacional e baixo peso ao nascer. Nas UTIN o gênero *Candida* é o principal responsável pelas IF, cuja incidência pode chegar a 20%. Apesar do aumento das infecções por espécies não-*albicans*, *Candida albicans* ainda é a espécie mais frequente (66%)

em algumas UTIN, seguida por *C. parapsilosis* (31%), enquanto outras espécies, como *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei* são menos frequentes e juntas representam cerca de 3% das infecções.¹¹ Entretanto, vale ressaltar que o aumento das IF por espécies não-*albicans* podem estar associadas a surtos em UTIN e elevam de forma significativa as taxas de mortalidade.⁹

Os sítios mais acometidos pelas IRAS fúngicas são: corrente sanguínea, trato urinário e sítio cirúrgico.^{1,11} A infecção de corrente sanguínea é um problema contínuo de saúde em todo o mundo e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em recém-nascidos, principalmente naqueles com baixo peso ao nascer ou de baixa idade gestacional, e especialmente entre indivíduos em uso de cateter venoso central.^{8,13}

Com a alta complexidade e a taxa de mortalidade podendo chegar a 36% quando a infecção é desencadeada por um patógeno fúngico, é importante a implementação de protocolos de vigilância em unidades críticas como a UTIN que permitam conhecer a epidemiologia das IRAS na unidade, como ainda o acompanhamento diário do paciente, a fim de identificar os possíveis riscos para desenvolvimento de infecções e implementar estratégias para reduzir a ocorrência das IRAS.¹⁷ Nesse sentido, o sistema *National Healthcare Safety Network* (NHSN), proposto pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), permite a realização de uma vigilância eficaz. Isso, porque através desse sistema é possível realizar o acompanhamento diário do paciente, além de rastrear as IRAS, fornecendo os dados necessários para identificar áreas problemáticas e os fatores de risco que estão associados a ela, medir o progresso dos esforços de prevenção e, por fim, reduzir infecções associadas à assistência médica.¹⁴

Diante do exposto e do impacto das IF em UTIN, propomos a realização deste estudo com o objetivo de identificar fatores de risco para mortalidade por IRAS fúngicas em uma UTIN e o impacto do agente causador da infecção no desfecho do paciente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Local, população e desenho do estudo

Este estudo foi realizado na UTIN do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), hospital público de ensino que realiza atendimentos de média e alta complexidade, referência para 86 municípios mineiros e conta com 530 leitos, dos quais 20 pertencem a UTIN, sendo 10 leitos de UTI- III (um de isolamento) e 10 leitos de UTI- II.

Foram incluídos no estudo pacientes admitidos por tempo superior a 24 horas no período de janeiro de 2015 a junho de 2022, na UTIN do HC-UFU, com diagnóstico de infecção fúngica invasiva confirmado. O monitoramento dos pacientes foi feito diariamente, desde a admissão até a alta ou óbito, utilizando o sistema NHSN para coleta de dados epidemiológicos.¹⁴

A partir da avaliação dessas fichas foi possível obter informações como: sexo, idade gestacional, tipo de parto, peso ao nascer, motivo da internação na UTIN, utilização de procedimentos invasivos (cateter venoso central, intubação, traqueostomia, sonda gástrica, sonda vesical, nutrição parenteral e dreno) e tempo de uso de cada dispositivo, uso de antimicrobianos, ocorrência de infecções e microrganismos isolados, tempo de internação e desfecho clínico. Os recém-nascidos foram agrupados em cinco categorias de acordo com o peso ao nascer: Extremo baixo peso <1.000 g, peso muito baixo ao nascer 1.001–1.500 g, Baixo peso ao nascer 1.501–2.500 g e peso adequado >2.500 g.

2.2 Análise Estatística

As variáveis qualitativas foram descritas utilizando frequência e porcentagem, enquanto as variáveis quantitativas por meio de média e desvio padrão. Os fatores de risco para mortalidade foram avaliados por regressão logística univariada e múltipla, seguida da seleção das variáveis pelo método de Stepwise. A curva de sobrevivência foi construída utilizando o método Kaplan-Meier. Valores de $p \leq 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

2.3 Ética da Pesquisa

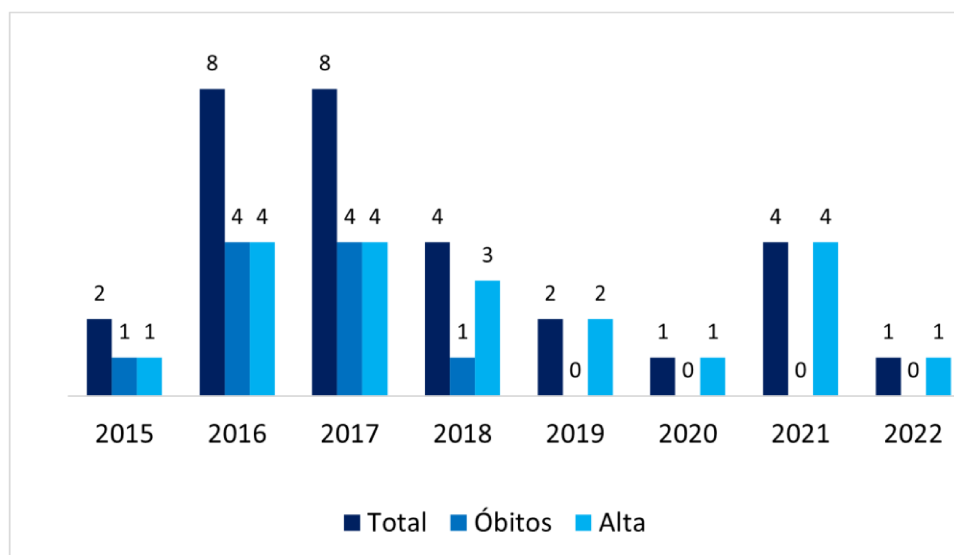
Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia (CEP-UFU), com número de CAAE: 68404017.1.0000.5152, parecer número: 2.173.884/2017.

3 RESULTADOS

De janeiro de 2015 a junho de 2022, 30 pacientes desenvolveram infecção fúngica invasivas. dos quais 20 (66,7%) evoluíram para alta e 10 (33,3%) foram a óbito, sendo que nove morreram em até 30 dias após o diagnóstico da IF. Ao todo foram 33 episódios de infecções fúngicas invasivas, sendo os anos de 2016 e 2017 os que apresentaram maior número de episódios e óbitos associados a infecções fúngicas (50%). Em 2018 foram quatro casos de IF e

um (25%) RN veio à óbito. De 2019 a 2022 foram oito casos de IF, porém, nesse período não foram contabilizados nenhum óbito (Figura 1).

FIGURA 1– Frequência de óbito e alta por ano do estudo no grupo de pacientes com infecção fúngica invasiva admitidos na UTIN do HC-UFU entre 2015 e 2022.



A Tabela 1 apresenta as características da população do estudo e os fatores de risco para mortalidade. Dos 30 pacientes, 23 (77,7%) eram do sexo masculino e 17 (56,7%) nasceram com idade gestacional ≤ 28 semanas, 13 (43,3%) com extremo baixo peso (≤ 750 g) e oito (26,7%) com baixo peso (1000 - 1499g). O peso inferior a 1.500 g (25; 83,33%) foi o principal motivo de internação, seguido de problemas respiratórios (3; 10%). Todos os pacientes permaneceram por mais de sete dias na UTIN, tendo em média 55,1 dias de internação. O peso ao nascer ≤ 750 g foi o único fator de risco significativo para mortalidade, aumentando em 5,44 vezes as chances de óbito. Vinte oito dos 30 RN com IF (93,3%) utilizaram Cateter Venoso Central de Inserção Periférica (PICC), 23 (76,9%) utilizaram Nutrição Parenteral, 22 (73,3%) ventilação mecânica e 2 (6,66%) Cateter Venoso Umbilical (CVU). Apesar de não terem sido considerados fatores de risco significativos para mortalidade, o uso de dispositivos invasivos, como a Nutrição Parenteral, aumentou as chances de óbito em até 1,33 vezes, na população do estudo.

No período foram 33 episódios de infecção fúngica invasiva, sendo a infecção da corrente sanguínea (26; 86,7%) a mais comum, seguidas pelas infecções do trato urinário (4; 13,3%), Sistema Nervoso Central (2; 6,7%) e Líquido Ascítico (1; 3,3%). No total, três pacientes (10%) apresentaram infecção em mais (Corrente Sanguínea. e Urina, Líquido Ascítico e Urina e

Corrente Sanguíneo e Sistema Nervoso Central) de um sítio anatômico durante toda a internação e um neonato teve infecção de corrente sanguínea mista por *C. albicans* e *C. parapsilosis*.

TABELA 1- Caracterização da população e fatores de risco para mortalidade entre os pacientes acometidos por infecção fúngica invasiva, admitidos na UTIN do HC-UFU entre 2015 e 2022

(Continua)

Características	Total-30 (%)	Alta-20 (66.7)	Óbito-10 (33.3)	Univariada		Multivariada
				P*	OR	
Idade gestacional (semanas)						
≤28	17 (56.7)	10 (50)	7 (70)	0.3028	2.33	
28< GA <32	8 (26.7)	6 (30)	2 (20)	0.5618	0.58	
32≤GA <37	1 (3.3)	1 (5)	0	0.9947	1.00	
≥ 37	4 (13.3)	3 (15)	1 (10)	0.7059	0.63	
Masculino	23 (76.7)	16 (53.3)	7 (70)	0.5439	1.71	
Feminino	7 (23.3)	4 (20)	3 (30)			
Peso ao nascer (média gramas)	1185.2 ± 842.96	1279.7 ± 872.91	996.2 ± 788.37	0.3922	1.00	
≤750	13 (43.3)	6 (30)	7 (70)	0.0449	5.44	
750-999	4 (14.8)	4 (20)	0	0.9931	1.00	
1000-1499	8 (26.7)	6 (30)	2 (20)	0.5618	0.58	
1500-2499	1 (3.3)	1 (5)	0	0.9947	1.00	
≥2500	4 (13.3)	3 (15)	1 (10)	0.7059	0.63	
Dispositivos invasivos						
PICC (%)	28 (93.3)	18 (90)	10 (100)	0.9952	1.00	
Dias de PICC	20.28 ± 16.59	24.22 ± 17.96	13.2 ± 12.83	0.1069	0.95	
CVU (%)	2 (6.66)	1 (5)	1 (10)	0.6115	2.11	
Dias de CVU	2.5 ± 0.70	3	2	0.9997	1.00	
Nutrição parenteral	23 (76.9)	15 (75)	8	0.7606	1.33	
Dias de Nutrição parenteral	13.47 ± 11.30	15.6 ± 12.31	9.5 ± 8.4	0.2312	0.94	
Ventilação mecânica	22 (73.3)	12 (60)	10	0.9936	1.00	

TABELA 1- Caracterização da população e fatores de risco para mortalidade entre os pacientes acometidos por infecção fúngica invasiva, admitidos na UTIN do HC-UFU entre 2015 e 2022

(Continuação)

Características	Total-30 (%)	Alta-20 (66.7)	Óbito-10 (33.3)	Univariada		Multivariada	
				P*	OR		
Dreno	2 (6.7)	2 (10)	0	0.9952	1.00		
Dias de Dreno	13 ± 13.71	26 ± 14.14	-	1.0000	1.00		
Sonda vesical	3 (10)	3 (15)	0	0.9940	1.00		
Dias de Sonda Vesical	4.66 ± 2.51	4.66 ± 2.51	-	1.0000	1.00		
Uso de Antimicrobianos	23 (76.7)	15 (75)	8 (80)	0.7606	1.33		
Dias de uso	14.65 ± 9.56	17.46 ± 10.44	9.37 ± 4.5	0.0608	0.80		
Betalactâmicos	15 (50)	11 (55)	4 (40)	0.4409	0.55		
Dias de uso de Betalactâmicos	7.86 ± 6.81	8.36 ± 7	6.5 ± 7	0.6321	0.95		
Aminoglicosídeos	11 (36.6)	9 (45)	2 (20)	0.1923	0.31		
Dias de uso de Aminoglicosídeos	8.09 ± 5.06	7.77 ± 4.17	9.5 ± 10.6	0.6522	1.07		
Glicopeptídeos	14 (46.7)	8 (40)	6 (60)	0.3050	2.25		
Dias de uso de Glicopeptídeos	11 ± 6.82	12.37 ± 7.65	9.16 ± 5.67	0.3883	0.92		
Cefalosporinas	12 (40)	8 (40)	4 (40)	1.0000	1.00		
Dias de uso de Cefalosporinas	10.91 ± 6.48	11.75 ± 7.68	9.25 ± 3.30	0.5253	0.93		
Carbapenêmicos	6 (21.3)	4 (20)	2 (20)	1.0000	1.00		
Dias de uso Carbapenêmicos	14.16 ± 10.22	15.75 ± 12.71	11 ± 2.82	0.5708	0.94		
Infecção bacteriana previa à IF	14 (46.7)	9 (45)	5 (50)	0.7959	1.22		
Gram positivo	12 (40)	7 (35)	5 (50)	0.9951	1.00		
Gram negativo	2 (6.7)	2 (10)	0	-	-		
Dias entre IB e IF	20.85 ± 24.34	27.77 ± 27.74	8.4 ± 9.2	0.2352	0.91		
Infecção bacteriana posterior à IF	10 (33.3)	8 (40)	2 (20)	0.2826	0.38		

TABELA 1- Caracterização da população e fatores de risco para mortalidade entre os pacientes acometidos por infecção fúngica invasiva, admitidos na UTIN do HC-UFU entre 2015 e 2022

(Continuação)

Características	Total-30 (%)	Alta-20 (66.7)	Óbito-10 (33.3)	Univariada		Multivariada	
				P*	OR		
Gram positivo	6 (20)	4 (20)	2 (20)	0.9972	1.00		
Gram negativo	4 (13.3)	4 (20)	0	-	-		
Dias entre IB e IF	10.2 $\pm$ 13.20	10.62 $\pm$ 14.64	8.5 $\pm$ 7.77	0.8317	0.98		
Infecção bacteriana associada à IF	4 (13.3)	3 (15)	1 (10)	0.7059	0.63		
Gram positivo	1 (3.3)	1 (5)	0	0.9978	1.00		
Gam negativo	3 (10)	2 (10)	1 (10)				
Uso de ATF prévio à IF	11 (36.7)	8 (40)	3 (30)	0.5933	0.64		
Tempo médio de ATF prévio	6.45 $\pm$ 3.9	6.5 $\pm$ 4.34	6.33 $\pm$ 3.21	0.6403	0.95		
ATF utilizado no tratamento							
Dias de tratamento	15 $\pm$ 8.04	17.15 $\pm$ 8	10.9 $\pm$ 6.64	0.0548	0.89		
Fluconazol	27 (90)	17 (85)	10 (100)	0.9940	1.00		
Dias de uso de Fluconazol	12.59 $\pm$ 6.74	14 $\pm$ 6.7	10.2 $\pm$ 6.44	0.1620	0.91		
Anfotericina	2 (6.7)	1 (5)	1 (10)	0.6115	2.11		
Dias de uso de anfotericina	12.5 $\pm$ 4.94	16 (80)	9 (90)	0.9997	1.00		
Equinocandinas	7 (23.3)	5 (25)	2 (20)	0.7606	0.75		
Dias de uso	14.57 $\pm$ 11.17	17.8 $\pm$ 11.77	6.5 $\pm$ 3.53	0.2415	0.83		
Espécie relacionada a infecção							
<i>C. albicans</i>	17 (53,13)	11 (55)	6 (60)	0.3050	2.25		
<i>C. parapsilosis</i>	10 (36.7)	8 (40)	2 (20)	0.4038	0.46		
Outras espécies*	5 (16.7)	3 (15)	2 (20)	0.7298	1.42		
Sítio da infecção fúngica							

TABELA 1- Caracterização da população e fatores de risco para mortalidade entre os pacientes acometidos por infecção fúngica invasiva, admitidos na UTIN do HC-UFU entre 2015 e 2022

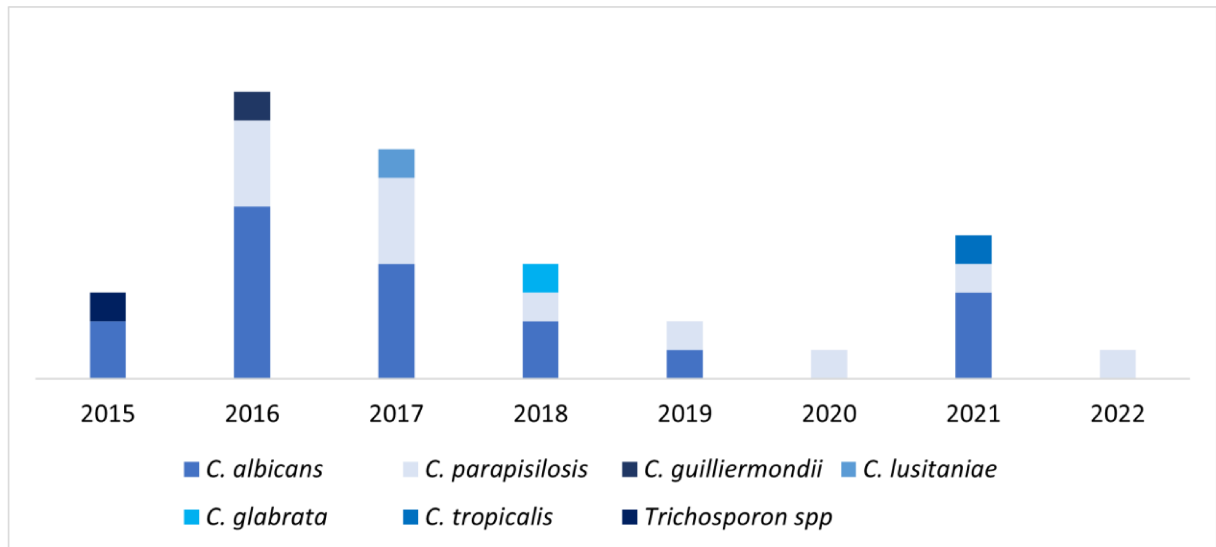
(Conclusão)

Características	Total-30 (%)	Alta-20 (66.7)	Óbito-10 (33.3)	Univariada		Multivariada	
				P*	OR		
Corrente Sanguínea	26 (86.7)	16 (80)	10 (100)	0.9931	1.00		
Trato urinário	4 (13.3)	4 (20)	0	0.9931	1.00		
Sistema Nervoso Central	2 (6.7)	1 (5)	1 (10)	0.6115	2.11		
Líquido ascítico	1 (3.3)	1 (5)	0	0.9947	1.00		
IF em mais de um sítio	3 (10)	2 (10)	1 (10)	1.0000	1.00		
Óbito 30 dias	9 (30)	0	9 (90)	0.9968	1.00		
Óbito	10 (33.3)	0	10 (100)				
Tempo médio de internação - dias	55.1 ± 34.43	68 ± 33.46	29.3 ± 18.6	0.0187	0.94	0.0187	0.94
Média de dias de internação após infecção fúngica até alta/óbito	33.63 ± 28.85	42.85 ± 30.29	15.2 ± 13.4	0.0216	0.94		
Média de dias de internação antes da infecção	21.46 ± 20.68	25.35 ± 23.82	13.7 ± 8.9	0.1965	0.96		

Notas: média ± desvio padrão; *P ≤ 0,05 considerado significativo; OU: razão de chances, PICC: Cateter Venoso Central de Inserção Periférica, CVU: Cateter Venoso Umbilical, IB: Infecção Bacteriana, IF: Infecção Fúngica. Outras espécies*: *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* e *a Trichosporon* sp.

A Figura 2 apresenta as espécies fúngicas encontradas no estudo. Foram obtidos 34 isolados, sendo a maioria (10; 29,41%) em 2016. *C. albicans* (18; 52,9%) foi a espécie de maior prevalência, seguida por *C. parapsilosis* (11; 32,5%), *C. guilliermondii* (1; 2,9%), *C. glabrata* (1; 2,9%), *C. lusitaniae* (1; 2,9%), *C. tropicalis* (1; 2,9%) e *Trichosporon* sp. (1; 2,9%).

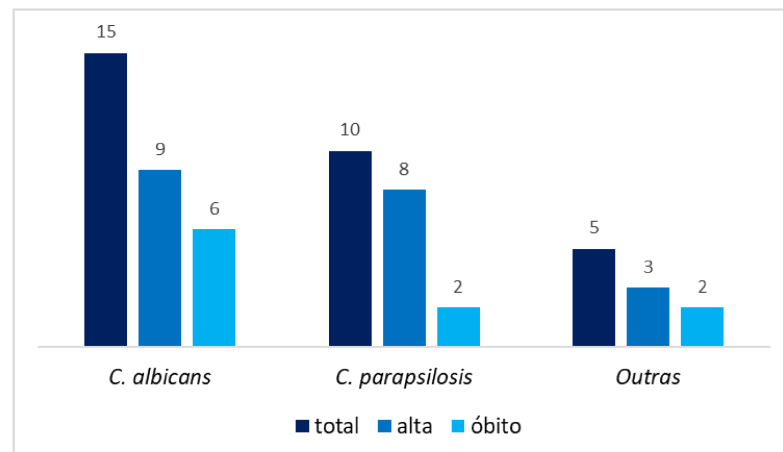
FIGURA 2 – Frequência das espécies fúngicas isoladas de pacientes com infecção fúngica invasiva, admitidos na UTIN do HC-UFU entre 2015 e 2022.

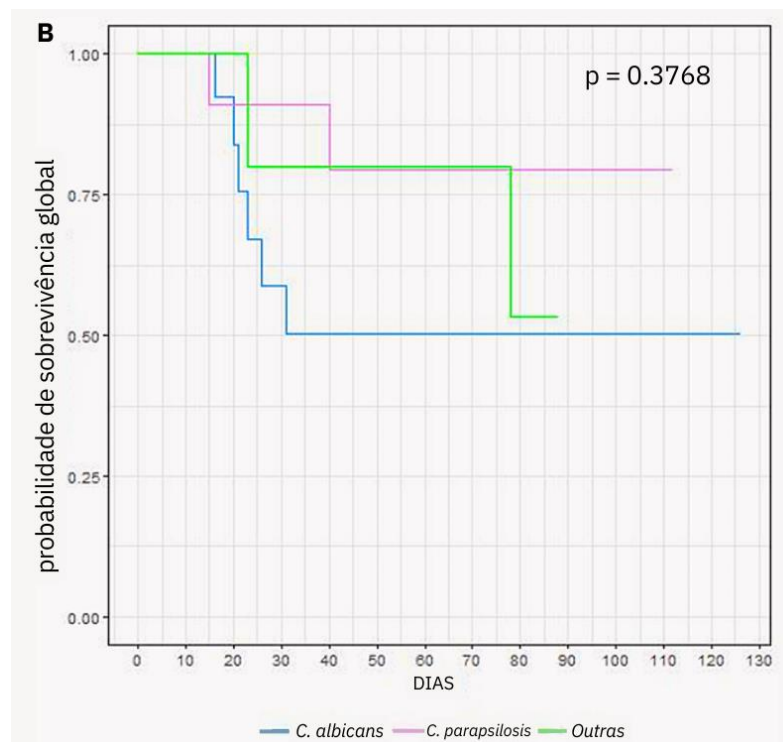


A taxa de mortalidade no período de estudo foi de 33,3% (10 óbitos), seis desses estavam associados a *C. albicans* (60%), dois a *C. parapsilosis* (20%) e dois associados a outras espécies (20%). Um paciente teve uma infecção mista em que foi encontrado duas espécies, (*C. albicans* e *C. parapsilosis*). *C. albicans* foi a espécie que apresentou maior letalidade (Figura 3 A). Apesar de não ter sido encontrado diferença estatística significativa na sobrevivência dos pacientes de acordo com a espécie de *Candida*, observou-se que, *C. albicans*, reduziu a taxa de sobrevivência dos RN em 50% nos primeiros 30 dias de internação (Figura 3 B).

FIGURA 3 – Distribuição de *Candida* spp. em relação ao total/alta/óbito (A) e curva de Kaplan-Meier em relação ao grupo óbito, considerando o tempo de internação (B).

A





4. DISCUSSÃO

A ocorrência de IRAS é considerada um dos principais problemas da assistência à saúde, causando impacto na morbimortalidade dos pacientes internados, principalmente os que estão em estado grave e necessitam de UTI.¹⁵

Neste estudo, a maioria dos pacientes com infecção fúngica invasiva eram prematuros extremos e com e extremo baixo peso. Entre aqueles que vieram à óbito, 70% tinham uma IG <28 semanas e extremo baixo peso ao nascer <750g, porcentagem maior quando comparado com o grupo alta, (50% e 30%, respectivamente). Em um estudo global feito em 11 países mostrou que a mortalidade por IF é fortemente associada com baixo peso ao nascer (<1000 g) e baixa idade gestacional (<28 semanas), principalmente em países de baixa e média renda.¹⁵ Em nosso estudo o fator de risco associado a mortalidade foi o extremo baixo peso ao nascer ($p= 0,0449$; OR= 5,44).

Todos os pacientes incluídos no estudo fizeram uso de ao menos um dispositivo invasivo, sendo o PICC o mais frequente. De acordo com da Silva¹³, os dispositivos invasivos estão comumente associados ao desenvolvimento de IF por *Candida* spp., pela alta capacidade de produzir biofilme em superfície de materiais, característica associada à alta virulência e a proteção a célula fúngica contra agentes antifúngicos e respostas imunes.

Em nosso estudo a taxa de mortalidade associadas a infecção por *Candida* spp. na UTIN do HC-UFU foi de 33,3 %, sendo a maioria dos óbitos em até 30 dias após a infecção. Vários estudos em unidades de terapia intensiva na população pediátrica e neonatal mostram taxa de mortalidade de IF entre 25 e 55%.^{15,16} Em um estudo feito na África do Sul¹⁷ mostrou uma taxa de mortalidade bem próxima a desse estudo (36,1%) e a taxa de mortalidade em 30 dias de pacientes com IF foi de 26%. Em contrapartida, estudos em países desenvolvidos demonstram valores bem abaixo dos que achamos, como no Canadá¹⁸ em que a taxa de letalidade chegou a 15% e na Turquia¹⁹ 15,4% de letalidade e na Tailândia²⁰ em que a taxa de mortalidade em 30 dias foi de 8,3%. Estudos explicaram que essas diferenças na mortalidade estão atreladas à região demográfica e assim as suas questões econômicas, à gravidade do paciente e aos cuidados médicos incluindo a administração de antimicrobianos.^{18,21}

As mudanças recentes na etiologia das IF foram documentadas em diversos estudos, incluindo uma proporção crescente de candidíase neonatal por não-*albicans*, especialmente pelo complexo *C. parapsilosis*.^{13,15,18} Em nossa pesquisa, fica clara a mudança da espécie em que de 2015 a 2018 a prevalência foi de *C. albicans* enquanto de 2019 para 2022 a prevalência foi de *C. não-albicans*. Apesar dessa mudança, a espécie mais isolada foi *C. albicans* (60%) seguida por *C. parapsilosis* (36.7%), incidência já descrita na literatura.^{17,19,22} Entretanto, em um estudo realizado em uma UTIN em Pernambuco, o agente mais encontrado foi *C. parapsilosis* (38,6%) seguido por *C. albicans* (31,8%).¹³ Cook¹⁵ atribui essa mudança para uma maior resistência ao fluconazol, fármaco mais utilizado nos protocolos e localização geográfica do hospital.

Neste estudo 86,7% das infecções foram de corrente sanguínea, seguido pelo trato urinário com 13,3%, Líquido cefalorraquidiano (6,7%) e líquido ascítico (0,3%). Em um estudo feito na Turquia¹⁹, a frequência de isolados do sangue foi maior do que a observada por nós (98,5%), porém o isolamento de fungos do sistema nervoso central foi menor (1,5%).

Em nosso estudo, 23 (76,7%) pacientes fizeram uso de antimicrobianos com uma média de dias total de 14,65. Do grupo óbito, oito (80%) utilizaram antimicrobianos em média 9,37 dias. No estudo feito um hospital na China²¹ confirmou que o uso prolongado de antibióticos estava associado a um aumento de *C. não-albicans*. Além disso, a ocorrência maior em 2016 e 2017 pode ser consequência da mudança de protocolo feita anteriormente na unidade, utilizando antimicrobianos de amplo espectro para redução dos casos de infecção invasiva por gram-

positivo.²³ A mudança da microbiota feita pelos antibióticos pode facilitar a colonização por *Candida* sp., aumentando o risco de desenvolver uma infecção fúngica.²¹

O uso de antifúngico prévio não teve nenhum valor significativo como fator de risco para a mortalidade do neonato. Para o tratamento, o tempo do uso de antifúngicos foi um fator considerado de proteção ($p=0,0548$ e $OR=0,89$), apresentando uma média de 15 dias, com o grupo óbito 10,9 dias e alta com 17,15 dias em média. O antifúngico mais utilizado foi o Fluconazol (27, 90%) seguido pelas Micafungina (7, 23,3%) e Anfotericina B (2, 6,7%). O maior uso de Fluconazol pode ser um dos fatores associados à mudança de etiologia, já que em estudos anteriores mostraram que a *C. albicans* tem maior susceptibilidade ao fluconazol e a *C. parapsilosis* possui uma maior resistência.¹⁵

Este estudo tem algumas limitações, tais como: dados obtidos de um único centro de referência em saúde e tamanho da população acometida por infecções fúngicas relativamente pequena, o que pode ter impactado no encontro de poucas condições de risco para mortalidade. Entretanto, trabalhos que avaliam a tendência temporal da mortalidade por espécies fúngicas em UTIN por um longo período ainda são escassos, especialmente no Brasil. Nesse sentido, os resultados aqui apresentados podem contribuir tanto para a construção do conhecimento acerca epidemiologia das IFI em unidades neonatais no Brasil e no mundo, como ainda orientar os profissionais de saúde na adoção de medidas preventivas, principalmente em relação ao manejo de dispositivos e uso de antimicrobianos de amplo espectro, para reduzir a incidência dessas infecções e, conseqüentemente, as taxas de morbidade e mortalidade neonatais.

5. CONCLUSÃO

Em nosso estudo a taxa de mortalidade foi relativamente alta (33,3%) quando comparado com outros estudos, o que caracteriza a mortalidade de patógenos oportunistas que, apesar do tratamento, podem causar infecção invasiva fatal em imunocomprometidos. Além disso, o peso ao nascer <750 gramas foi um fator de risco significativo para mortalidade. Apesar do aumento das infecções por espécies não-*albicans*, *C. albicans* foi a espécie mais frequente e esteve associada a maior mortalidade.

REFERÊNCIA

- 1- da Silva EP, Carneiro SMP, do Nascimento MLLB, et al. Identificação dos principais patógenos responsáveis por Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal: Revisão Integrativa. RSD [Internet]. 28 de abril de 2022 [citado em 10 de janeiro de 2023];11(6):e30111628991. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i6.28991>
- 2- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS nº. 2616 de 12 de maio de 1998. Estabelece as normas para o programa de controle de infecção hospitalar. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 de maio de 1998
- 3- Pimentel CS, Nunes DC, BITTENCOURT IS, et al. Health assistance infection in a neonatal intensive therapy unit. Revista de Enfermagem UFPI. [Internet] 2018 [citado em 12 de janeiro de 2023] 7(3):61-6; Jul-Sep. DOI: <https://doi.org/10.26694/2238-7234.7361-66>
- 4- Mara Nunes Freitas K; Weliton Pessoa Silva F, Machado Miranda Leal Barbosa S, et al. Perfil das infecções neonatais em uma maternidade de referência do estado do PIAUÍ. [Internet]. 30 de outubro de 2021 [citado em 10 de janeiro de 2023]; 1(05). <https://doi.org/10.51249/hes01.05.2021.490>
- 5- Maria CS da, Maria ARC de, Patrícia DCM, et al. Candidemia em unidades de terapia intensiva neonatal brasileiras: fatores de risco, epidemiologia e resistência a antifúngicos. Brazilian Journal Microbiology [Internet] 2023 [citado em 10 de janeiro de 2023] (2023). <https://doi.org/10.1007/s42770-023-00943-1>
- 6- WHO. Global report on infection prevention and control (IPC). [Internet] 2022. [citado em 12 de janeiro de 2023] <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051164>
- 7- Oliveira RD de, Bustamante PFO, Besen BAMP. Tackling healthcare-associated infections in Brazilian intensive care units: we need more than collaboration. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. [Internet] 2022 [citado em 18 de janeiro de 2023] 34(3):313-5. DOI: [10.5935/0103-507X.2022editorial-pt](https://doi.org/10.5935/0103-507X.2022editorial-pt)
- 8- Rangelova V, Kevorkyan A, Krasteva M. Nosocomial Infections in the Neonatal Intensive Care UNIT. Archives of the Balkan Medical Union. [Internet] 2020 [citado em 2 de março de 2023] 55(1):121-7. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.1.14>
- 9- Menezes RP, Melo SGO, Oliveira MB, et al. Healthcare-associated infections in high-risk neonates: Temporal trends in a national surveillance system, Early Human Development. [Internet] 2021 [citado em 24 de abril de 2023] 158:105394. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2021.105394>
- 10- Alves PGV, Melo SGO, Bessa MAS, et al. Risk factors associated with mortality among patients who had candidemia in a university hospital. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [Internet] 2020 [citado em 20 de abril de 2023] Vol.:53. DOI: [10.1590/0037-8682-0206-2019](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0206-2019)
- 11- Weimer KED, Smith PB, Puia-Dumitrescu M. et al. Infecções fúngicas invasivas em neonatos: uma revisão. Pediatric Research [Internet] 2022 [citado em 20 de abril de 2023] 404–12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01842-7>

- 12- Silva GLV da, Xavier HMD, Röder DVD de B. Infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatos com peso menor que 1500g: etiologia, fatores de risco e formas de prevenção. *Journal of Infection Control* [Internet] 2020 [citado em 1 de junho de 2023]. 5 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 202. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/35487>
- 13- da SILVA, CM, de CARVALHO, AMR, MACÊDO, DPC et al. Candidemia em unidades de terapia intensiva neonatal brasileiras: fatores de risco, epidemiologia e resistência a antifúngicos. *Brazilian Journal Microbiology* [Internet] 2023 [citado em 20 de abril de 2023] 9;54(2):817-25. <https://doi.org/10.1007/s42770-023-00943-1>
- 14- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Healthcare Safety Network (NHSN). [Internet]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nhsn/about-nhsn/index.html>. [Acesso em: 11 de janeiro de 2022]
- 15- Cook, A.; Ferreras-Antolin, L.; Adhisivam, B. et al. Neonatal invasive candidiasis in low- and middle-income countries: Data from the NeoOBS study. *Micologia Médica*, [Internet] 2023 [citado em 10 de maio de 2023] 61(3). <https://doi.org/10.1093/mmy/myad010>
- 16- Jung, Y. J. Risk factors for fungal infection in extremely low birthweight infants registered in the Korean neonatal network from 2013 to 2015: Male sex and hypotension. *Pediatrics International* [Internet] 2020 [citado em 23 de maio de 2023] 62 (4): 477–83. <https://doi.org/10.1111/ped.14085>
- 17- Hlophe ST, Jeena PM, Mahabeer Y, et al. Invasive fungal infections in a paediatric intensive care unit in a low-to middle-income country. *African Journal of Thoracic and Critical Care Medicine* [Internet] 2022 [citado em 23 de maio de 2023] 28(3):104-8. <https://doi.org/10.7196/AJTCCM.2022.v28i3.200>
- 18- Liu SH, Mitchell H, Al-rawahi GN. Epidemiology and associated risk factors for candidemia in a Canadian tertiary paediatric hospital: An 11-year review. *Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada* [Internet] 2023 [citado em 23 de maio de 2023] 8(1). DOI: 10.3138/jammi-2022-0021.
- 19- Yakut N, Kepenekli E, Ergenc Z. Antifungal susceptibility, species distribution and risk factors associated with mortality of invasive candidiasis in children in Turkey: A six-year retrospective, single-centre study. *Journal of Medical Mycology*. [Internet] 2021 [citado em 24 de maio de 2023] 31(1), <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2020.101082>.
- 20- Jantarabenjakul, W., Yodkitudomying, C., Chindamporn, A., et al. Pediatric and Neonatal Invasive Candidiasis: Species Distribution and Mortality Rate in a Thai Tertiary Care Hospital. *The Pediatric infectious disease journal* [Internet] 2021 [citado em 24 de maio de 2023] 40(2):96-102. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002912>
- 21- Fu J, Ding Y, Wei B, et al. Epidemiologia de *Candida albicans* e não-*C. albicans* de candidemia neonatal em um hospital terciário no oeste da China. *BMC Infection Diseases* [Internet] 2017 [citado em 25 de maio de 2023] 6;17(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2423-8>
- 22- Warris, A.; Pana, Z-D.; Oletto, A.; et al. Etiology and outcome of Candidemia in neonates and children in Europe: Na 11-year multinational retrospective study. *The*

- Pediatric Infectious Disease Journal [Internet]. 2020 [citado em 39(2):p 114-120, fevereiro de 2020. | DOI: 10.1097/INF.0000000000002530
- 23- Menezes RP, Ferreira MI, Silva NBS, et al. Vancomycin and cephalosporin use as a first choice of antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit: impact on a late-onset sepsis. International Journal of Development Research (IJDR) [Internet] 2019 [citado em 30 de maio de 2023]. Disponível em: <http://www.journalijdr.com/vancomycin-and-cephalosporin-use-first-choice-antimicrobial-therapy-neonatal-intensive-care-unit>