

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Juliana Ferreira da Silva Rios Alvim

**CANDIDÍASE INVASIVA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS
MENORES QUE 1500G EM UNIDADE NEONATAL DE REFERÊNCIA.**

Belo Horizonte

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Juliana Ferreira da Silva Rios Alvim

**CANDIDÍASE INVASIVA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS
MENORES QUE 1500G EM UMA UNIDADE NEONATAL DE REFERÊNCIA.**

Trabalho apresentado ao Curso de Especialização em
Prevenção e Controle de Infecções do Hospital das
Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial para obtenção do título de
Especialista.

Orientadora: Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli

Belo Horizonte

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Prof. Clélio Campolina Diniz

Reitor

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Diretor do Hospital das Clínicas

Profa. Andréa Maria Silveira

Diretora de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas da UFMG

**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES
COMISSÃO DE COORDENAÇÃO DIDÁTICA**

Coordenadora: Profa. Edna Maria Rezende

Subcoordenadora: Profa. Maria Aparecida Martins

Membros: Profa. Adriana Cristina de Oliveira Iquiapaza

Profa. Wanessa Trindade Clemente

Representantes discentes: Paula Nigri

Valmira Fernandes de Souza

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por sempre me manter no caminho certo, dar-me força e saúde; a minha Mãe, que foi meu exemplo de força e coragem; a meu Pai por compreender minha ausência e ter me ensinado o que é determinação; a professora Roberta Romanelli por me estimular neste projeto e acreditar no potencial que eu nem sabia que tinha; e a meu marido Bruno, que tolerou os finais de semana de estudo, sempre acreditou que esse projeto valia a pena, sem seu amor e compreensão eu não teria ido tão longe.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Candidíase Invasiva (CI), definida como infecção por *Candida sp* no sangue, órgão ou em outro fluido estéril do corpo, é uma causa importante de morbidade e mortalidade em neonatos prematuros internados em unidades de terapia intensiva (UTI). A incidência de CI varia de 2 a 4% em recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP), ficando entre 10 a 16% recém-nascidos de extremo baixo peso (RNEBP). Quanto à mortalidade, 25 a 50% dos neonatos com CI evoluem para o óbito.

OBJETIVOS: Geral: Investigar ocorrência de Candidíase Invasiva em neonatos com peso de nascimento menor que 1.500g em Unidade Neonatal de referência. **Específicos:**

Identificar o perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de neonatos da instituição estudada; definir taxa e densidade de incidência (DI), identificar fatores de riscos e taxa de mortalidade relacionados à CI. **MÉTODOS:**

Estudo de coorte, realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 01/01/2010 a 31/12/2012. **Evento primário** primeiro episódio de CI (presença de *Candida sp* como achado microbiológico em hemocultura e/ou líquidos estéreis). **RESULTADOS:**

Internados 2.411 neonatos no período, destes, 871 eram RNMBP. Foram incluídos 798 RNMBP, com 73 exclusões. Foram registradas 1.850 IRAS, destas, 1.481 infecções da corrente sanguínea (ICS). Cinquenta e três RNMBP (6,64%) apresentaram CI, com DI 1,48/1.000 pacientes-dia. Na análise multivariada, para a ocorrência do evento, três variáveis se mantiveram com significância estatística: número total de ICS ($p < 0,001$, IC 0,146 -0,2); total de dias em ventilação mecânica ($p < 0,001$, IC 0,003 – 0,005); número de esquemas de antimicrobiano ($p = 0,046$, IC 0,001 a 0,057). Na avaliação dos óbitos, 6 episódios ocorreram no grupo com CI (11,3%) e 23 no grupo sem CI (3,9%). Isso representou que CI pode ser preditora de óbito ($p = 0,002$ e OR=4,007). **CONCLUSÃO:**

Candidíase Invasiva apresentou incidência e densidade de incidência comparáveis à literatura nacional, mas acima da incidência mundial. Os fatores de risco encontrados na análise multivariada são confirmados pela literatura. Entretanto, fatores relevantes na literatura mundial, presença e dias de uso de CVC e uso de profilaxia com fluconazol, não apareceram como fatores significantes. CI foi preditor de óbito, com risco 4 vezes maior de óbito em relação ao óbito por infecção da corrente sanguínea por outros agentes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos agentes nas ICSLC, Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, 2010-2011-----	página 16
Tabela 2 - Análise comparativa - variáveis categóricas, Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, 2010-2012-----	página 17
Tabela 3 - Análise comparativa – variáveis contínuas, Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, 2010-2012-----	página 18
Tabela 4 -Análise comparativa – variáveis contínuas, Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, 2010-2012-----	página 19
Tabela 5 – Análise multivariada para fatores de risco, Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, 2010-2012-----	página 20

LISTA DE ABREVIATURAS

ATM	Antimicrobiano
CDC	Center of Disease Control and Prevention
CI	Candidíase invasiva
CVC	Cateter venoso central
ICS	Infecção da corrente sanguínea
ICSLC	Infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada
IG	Idade gestacional
IRAS	Infecções relacionadas à assistência à saúde
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
OR	<i>Odds ratio</i>
PN	Peso de nascimento
RN	Recém-nascido
RNEBPN	Recém-nascido de extreme baixo peso ao nascer
RNMBPN	Recém-nascido de muito baixo peso ao nascer
SCIH	Serviço de controle de infecção hospitalar
SVD	Sonda vesical de Demora
TET	Tubo endotraqueal
UTIN	Unidade de terapia intensiva neonatal
VM	Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	página 09
2- OBJETIVOS	página 10
3- REVISÃO DA LITERATURA	página 10
4- MÉTODOS	página 13
5- RESULTADOS	página 15
6- DISCUSSÃO	página 20
7- CONCLUSÃO	página 22
REFERÊNCIAS	página 24

1- INTRODUÇÃO

A Candidíase Invasiva (CI), definida como infecção por *Candida sp* no sangue, órgão ou em outro fluido estéril do corpo, é uma causa importante de morbidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros internados em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN)(BENJAMIN JR *et al.*,2009; PINHAT *et al.*, 2012).

A incidência de infecção fúngica invasiva varia de 2 a 4% em recém-nascidos de muito baixo peso de nascimento (RNMBPN<1500g), (McCROSSON *et al.*, 2007), ficando entre 10 a 16% dos recém-nascidos de extremo-baixo peso de nascimento (RNEBPN<1000g) (MANZONI *et al.*, 2006; FENJA *et al.*, 2005). No estudo de BENJAMIN *et al.*, 2010, estudo observacional prospectivo, que acompanhou RNEBPN em 19 centros associados ao National Institute of Child Health and Human Development(NICHHD) nos Estados Unidos, foi observado uma incidência de 9% de infecção fúngica invasiva. No Brasil, estudo de PESSOA-SILVA *et al.*, 2004, com dados de sete unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), localizadas nas cidades de Campinas, Rio de Janeiro e São Paulo, no período de 1997 a 1998, evidenciou 6,4% (16/249) de infecção da corrente sanguínea com *Candida sp* como microrganismo identificado em hemocultura. Em Belo Horizonte, um estudo descritivo sobre infecções relacionadas à assistência à saúde, na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, com dados de 2008 a 2009, evidenciou uma incidência de 5,7% (7/122) de infecção invasiva fúngica (ROMANELLI *et al.* 2013).

Quanto à mortalidade, 25 a 50% dos neonatos com infecção invasiva por fungos evoluem para o óbito. (CHERILEW *et al.*, 2006). Nos Estados Unidos, com dados do NICHHD entre março de 2004 e julho de 2007, encontrou 34% (47/137) de mortalidade por Candidíase Invasiva, não havendo diferença entre os óbitos ocorridos em pacientes com *Candida sp* isolada no sangue (19/69; 28%) daqueles com microrganismo isolado na urina (9/34; 26%) (BENJAMIN JR *et al.*, 2010). RODRIGUEZ *et al.* (2006), em um estudo com 5 UTIN na cidade de Barcelona no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2003, evidenciou mortalidade de 21% entre os RNMBP com infecção fúngica.

Considerando que a instituição deste estudo é referência neonatal no município de Belo Horizonte com aproximadamente 40% de recém-nascidos abaixo de 1.500g em suas

unidades de cuidado neonatal, e que esses recém-nascidos utilizam procedimentos invasivos e antimicrobianos de amplo espectro, é relevante a identificação de fatores de risco para o desenvolvimento de Candidíase Invasiva para atuação preventiva.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo Geral

- Investigar ocorrência de Candidíase Invasiva em neonatos com peso de nascimento menor que 1.500g em Unidade Neonatal de referência.

2.2- Objetivos específicos

- Identificar o perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) de neonatos da instituição estudada.

- Definir a taxa e a densidade de incidência de Candidíase Invasiva.

- Identificar fatores de risco relacionados à Candidíase Invasiva.

- Identificar a taxa de mortalidade associada à Candidíase Invasiva.

3- REVISÃO DA LITERATURA

Os prematuros nas UTIN são altamente propensos a candidíase invasiva devido à presença de vários fatores de risco. O avanço da medicina fetal e neonatal proporcionou o nascimento de fetos cada vez mais imaturos, que passam por grandes períodos de internação hospitalar e sofrem procedimentos e condutas extremamente invasivos, o que aumenta o risco de infecção fúngica (BENJAMIN JR *et al.*, 2009; MANZONI *et al.*, 2006; FENJA *et al.*, 2005 e PINHAT *et al.*, 2012).

A imaturidade dos sistemas de defesa dos recém-nascidos, como a fragilidade da pele e das mucosas que são mais susceptíveis a lesões, favorecendo a invasão e disseminação de fungos. Os recém-nascidos prematuros apresentam níveis séricos inferiores de Imunoglobulina G materna, menor número e imaturidade funcional de linfócitos T, leucócitos polimorfonucleares com atividade fagocítica e bactericida diminuídas,

reduzida atividade quimiotática dos monócitos e macrófagos em comparação aos recém-nascidos a termo (BRADY, 2005 e KAUFMAN; FAIRCHELD, 2004). Estudos recentes identificaram as dificuldades dos recém-nascidos, especialmente os prematuros, realizarem a homeostase imunológica adequada, existindo um balanço inadequado entre o sistema imune inato, macrófagos, monócitos, células “natural killer”, e o sistema imune adaptativo, responsável pela resposta de anticorpos, identificação de antígenos “self” e “nonself”, memória imune (GHAZAL *et al*, 2013).

O peso de nascimento, principalmente abaixo de 1000g, e baixa idade gestacional, inferior a 30 semanas, são importantes variáveis associadas às infecções fúngicas invasivas (SAIMAN *et al*. 2000).

O uso de dispositivos invasivos como cateter venoso central (CVC), que causa o rompimento da barreira cutânea, e tubo endotraqueal (TET), que favorece a contaminação da mucosa do aparelho respiratório de uma forma mais direta, foi computado como fatores de risco em estudos feitas na Europa, como o de AURITI *et al* (2003) que avaliou os fatores para Infecções Relacionadas a Assistência a Saúde (IRAS) em uma UTIN em Roma; nos Estados Unidos, como o estudo prospectivo de BENJAMIN JR *et al*.(2010) em neonatos menores que 1000g em 19 centros de referência; e no Brasil, como o de XAVIER *et al* (2008) que avaliou os 25 casos de candidemia em UTIN no período de dezembro de 1998 a outubro de 2006.

O uso de nutrição parenteral, especificamente infusão de soluções lipídicas podem favorecer a infecção fúngica, além dos fungos serem lipofílicos, o uso da nutrição parenteral pode retardar o início da dieta enteral, o que propicia uma alteração na flora gastrintestinal. O uso de bloqueadores H2 também altera a flora do trato gastrointestinal, favorecendo a colonização por fungos (BRANDY, 2005).

Ciclo prévio de antibióticos de amplo espectro, principalmente cefalosporinas de terceira geração, pode inibir o crescimento da flora habitual do trato gastrintestinal favorecendo a proliferação e posterior disseminação de fungos (XAVIER *et al*, 2008).

A frequência estimada de colonização prévia por *Candida* sp. em pacientes internados em UTIN que evoluem para Candidíase Invasiva varia de 10 a 60%, sendo considerado relevante fator de risco (MANZONI *et al.*, 2006; PINHAT *et al.*, 2012). A transmissão de *Candida* sp. pode se dar de forma vertical, durante o parto, na passagem pelo canal

vaginal (predominando nesses casos *C. albicans*); ou de forma horizontal, pelas mãos dos profissionais de saúde (com transmissão, principalmente, de *C. parapsilosis*). Sabe-se que a colonização precede a candidíase invasiva em até 42% dos casos (PINHAT *et al.* 2012).

A profilaxia da infecção fúngica invasiva com o uso de fluconazol, injetável ou oral, tem sido utilizada em unidades que possuem uma incidência de infecção invasiva fúngica maior que 5%, em pacientes menores que 1500g. Estudos têm demonstrado que a profilaxia é extremamente efetiva, reduzindo taxas de colonização, incidência de infecção invasiva e, conseqüentemente, reduzindo mortalidade (MANZONI *et al.*, 2006; RODRIGUEZ *et al.*, 2005; KAUFMAN *et al.*, 2001).

KAUFMAN *et al.* (2001), em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, durante 30 meses, avaliou a eficácia da profilaxia com fluconazol em 100 RNEBPN admitidos em uma UTIN, nos Estados Unidos. O grupo que recebeu a profilaxia com fluconazol recebeu a dose de 3mg/kg, endovenoso por 6 semanas, e o grupo placebo recebeu o mesmo volume de solução salina. O grupo que recebeu fluconazol apresentou índices significativamente menores de colonização fúngica (20% versus 22%, $p=0,002$) e de infecção fúngica (zero versus 20%, $p=0,008$).

Um estudo italiano avaliou retrospectivamente 465 neonatos com peso de nascimento menor de 1500g, admitidos numa UTIN, no período de 1998 a 2003. O grupo A foi composto de 240 RNs, que foram admitidos entre 1998 e 2000, período em que não havia um protocolo de profilaxia para infecção fúngica. No grupo B estavam 225 RNs, admitidos entre 2001 e 2003, período em que o protocolo de profilaxia com fluconazol foi estabelecido. O protocolo foi estabelecido com uso oral ou venoso, de fluconazol na dose de 6mg/kg, iniciado no primeiro dia de vida, com intervalo de 72h na primeira semana, e de 48h a partir da segunda semana até 30 dias de vida para RNMBP e 45 dias para RNEBP. A infecção fúngica comprovada foi de 11,5% no grupo A e 2,2% no grupo B ($p<0,001$). A colonização por fungo não apresentou diferença estatística entre os grupos, porém a progressão da colonização para a infecção invasiva foi maior no grupo A (0,38% versus 0,17%, $p=0,009$). A mortalidade geral foi similar nos dois grupos (11,2% grupo A e 10,6% no grupo B), mas a mortalidade entre os RNs colonizados foi significativamente maior no grupo A (18,1%) que no grupo B (3,7%), com $p=0,007$ (MANZONI *et al.*, 2006).

Além da mortalidade, a morbidade aumenta em recém-nascidos com Candidíase Invasiva, maior tempo de permanência, aumento dos custos de internação e acometimento de órgãos alvo (KAUFMAN; FAIRCHELD, 2004). BENJAMIN *et al.* (2006), em um estudo prospectivo, avaliou o neurodesenvolvimento de 4.579 crianças, entre 18 e 22 meses de idade, entre os anos de 1998 e 2005. Foram avaliados recém-nascidos que tiveram peso de nascimento menor que 1000g e apresentaram infecção invasiva por fungos, confirmada por isolamento em hemocultura e/ou líquido cefalorraquiano, durante a permanência em unidade de terapia intensiva neonatal. Seus resultados demonstraram que até 60% dos prematuros que sobrevivem a candidíase invasiva podem evoluir com alterações no neurodesenvolvimento.

Assim identificação de fatores de risco para definição de medidas preventivas para redução de CI são essenciais em Unidades Neonatais

.

4- METODOS

Trata-se de em estudo de coorte, realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012.

A instituição deste estudo é um hospital filantrópico de atendimento a mulher e ao recém-nascido, com uma média de 800 partos ao mês, com uma taxa superior a 70% de parto por via vaginal. A Instituição tem 41 leitos destinados à terapia intensiva neonatal. A média de recém-nascidos admitidos mensalmente na UTIN é de 70 admissões, com uma população de neonatos com peso de nascimento menor que 1500g em torno de 37%. Os recém-nascidos admitidos são provenientes do Centro Obstétrico do próprio hospital, como também de outras instituições de Belo Horizonte e de outras cidades mineiras.

Foi realizada avaliação das fichas de busca ativa do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) dos recém-nascidos admitidos em unidade de terapia intensiva neonatal. As fichas de busca ativa são preenchidas, prospectivamente e diariamente, por enfermeiros devidamente treinados, como parte integrante do trabalho sistemático do SCIH

Foram incluídos no estudo os dados dos neonatos com peso de nascimento menor que 1500g, admitidos em UTIN, no período de 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012. Foram excluídos do estudo recém-nascidos que evoluíram para óbito antes de 72 horas de vida, aqueles com fichas com dados incompletos e os recém-nascidos que apresentavam segunda ficha de acompanhamento devido à reinternação hospitalar.

Foi definido como **evento primário** o primeiro episódio de Candidíase Invasiva, definida como a presença de *Candida* sp como achado microbiológico em hemocultura e/ou líquidos estéreis (urocultura, líquido). Foram definidos dois grupos para análise comparativa: neonatos que apresentaram a Candidíase Invasiva (**grupo 1**) e neonatos sem Candidíase Invasiva (**grupo 2**).

Para avaliação da colonização e uso de profilaxia, foi acompanhado o protocolo instituído no hospital de estudo desde 2008, que consiste em pesquisa de *Candida* sp em material colhido de suabe perianal de todos os RNMBP admitidos na UTIN, colhido com 1 dia, 3, 7, 14 e 21 dias de vida. Caso a pesquisa de suabe seja positiva, está preconizado o uso de fluconazol, por via endovenosa ou via oral, com profilaxia para Candidíase Invasiva, caso eles estivessem em uso de algum procedimento invasivo, como cateter venoso central (CVC), uso de ventilação mecânica (VM) ou sonda vesical de demora (SVD).

Foi criado um formulário próprio para a coleta de dados, baseado nas fichas de notificação de infecção realizada por busca ativa pelo SCIH da instituição. As informações coletadas incluíram variáveis demográficas [nome; data de nascimento; idade gestacional (IG); via de parto; apgar de 1º e 5º minuto; presença de sofrimento fetal (SFA) - caracterizado por Apgar de 5º minuto menor que 7-; peso de nascimento (PN), faixa de peso - dividido em menores que 750g, peso entre 750g e 999g, peso entre 1000g e 1499g] e variáveis associadas aos fatores de risco [presença e tempo de procedimentos invasivos (CVC,VM,SVD); uso prévio de antibióticos; esquema de antimicrobianos, tempo de uso, número de antimicrobianos usados]; presença de colonização por *Candida* sp, dias de vida quanto colonização por *Candida* sp foi comprovada; uso de profilaxia para Candidíase Invasiva com fluconazol.

O banco de dados foi construído no programa Excel®. Foi realizada análise descritiva das variáveis, utilizando frequência e prevalência para variáveis categóricas; e média e desvio padrão para variáveis contínuas, ou mediana e variabilidade para as de

distribuição não-Gaussiana. A análise comparativa incluiu o X^2 para variáveis categóricas e t-test para variáveis contínuas, ou Mann Whitney se distribuição anormal. Na análise multivariada, foram incluídas todas as variáveis consideradas significantes em análise univariada. A significância estatística foi definida quando $p < 0,05$.

Os dados coletados são de responsabilidade da SCIH e apenas os profissionais envolvidos no setor e no processo de trabalho do SCIH tiveram acesso ao banco de dados. Assim, foi mantido o sigilo e a confidencialidade dos pacientes e de seus responsáveis.

Este estudo não inclui termo de consentimento, pois se trata de estudo institucional que inclui as atividades permanentes e obrigatórias dos SCIH, de acordo com as determinações da Portaria 2.616 (MS, 1998) e baseado nas recomendações do “Center of Disease Control and Prevention” (CDC) (HORAN, ANDRUS, DUDECK, 2008). O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (CAAE 23059313.3.0000.5132, parecer 34/2013).

5-RESULTADOS

Foram internados 2.411 neonatos no período observado, e 60.267 pacientes-dia. Destes, 871 eram recém-nascidos com peso de nascimento menor que 1.500g, fazendo 35.884 pacientes/dia. Neste período, foram registradas 1.850 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), destas, 1.481 foram infecção da corrente sanguínea (ICS), representando 80% das IRAS. Das ICS, 559 (37,7%) foram precoces e 922 (62,3%) tardias. A densidade de incidência de infecção total foi de 30,7 infecções /1.000pacientes-dia.

Foram incluídos 798 RNMBP no trabalho. Foram excluídos 73 pacientes devido a dados insuficientes nas fichas de busca ativa, óbitos com menos de 72 horas de vida e reinternação hospitalar.

Dos RNMBP incluídos na pesquisa, 270 (33,8%) apresentaram pelo menos um episódio de infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada (ICSLC), perfazendo um total de 346 infecções da corrente sanguínea.

Os agentes mais frequentemente isolados foram: *Staphylococcus* coagulase negativo em 169 casos, *Klebsiella* sp em 54 casos e *Candida* sp em 53 pacientes. A distribuição dos agentes responsáveis pela ICSLC pode ser vista na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos agentes nas ICSLC, Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, 2010 - 2012.

AGENTE	N	%
<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa	169	48,8
<i>Klebsiella</i> sp	54	15,6
<i>Candida não-albicans</i>	30	8,7
<i>Candida albicans</i>	23	6,6
<i>Enterobacter</i> sp	20	5,8
<i>Escherichia coli</i>	11	3,3
<i>Enterococcus</i> sp	8	2,3
<i>Serratia marcescens</i>	7	2,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	1,4
<i>Streptococcus</i> sp	4	1,1
Outros	15	4,4

Um total de 53 RNMBP (6,64%) apresentaram Candidíase Invasiva, com densidade de incidência de 1,48 episódios/1.000 pacientes-dia. Em todos os casos, o achado microbiológico de *Candida* sp foi em hemocultura. Apenas quatro pacientes apresentaram *Candida* sp em outros fluídos corporais: três em cultura de urina e um em cultura de líquido simultaneamente. *Candida albicans* foi responsável por 23 casos (43,4%) e *Candida não- albicans* por 30 casos (56,6%).

No período do estudo, 159 RNMBP apresentaram pesquisa de *Candida* sp positiva em suabe perianal, média de 9 dias de vida à época da colonização (DP=4,95). O agente mais comum foi *Candida albicans* com 52,2% (n=83); 29,6% foram *Candida não-albicans* (n=47) e 18,2% (n=29) não puderam ser identificadas, sendo descritas apenas como *Candida* sp. Apenas 73 (45,9%) dos RN colonizados receberam a profilaxia, com um tempo médio de uso da profilaxia por 5 dias (DP=6,3).

Na análise comparativa das variáveis categóricas entre os grupos sem CI e com CI, foi observado que as variáveis: faixa de peso ($p < 0,001$), cirurgia prévia ($p < 0,001$ e IC 1,06-14,5) e presença de colonização por *Candida sp* ($p = 0,02$ e IC 1,53-3,13) tiveram relevância estatística. A análise completa pode ser vista na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise comparativa - variáveis categóricas, Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, 2010- 2012

	SEM CI	COM CI	OR	<i>p</i>	IC (95%)
Sexo FEM	400	34	--	0,331	
MASC	330	18			
Parto Vaginal	281	27	--	0,10	
Parto Cesário	416	25			
< 750g	77	11	--	<0,001	
750-999g	164	23			
1000-1499g	504	19			
SFA Sim	99	6	0,83	0,68	0,35 – 2,0
Não	646	47			
Cirurgia Sim	17	6	5,47	<0,001	1,06 – 14,5
Não	728	47			
Colonização sim	141	17	2,02	0,02	1,10-3,70
Não	604	36			
Profilaxia sim	67	6	1,3	0,57	1,53 – 3,13
Não	678	47			

Na análise comparativa univariada das variáveis contínuas, usando t-test ou Mann Whitney, observou-se a relevância estatística para as seguintes variáveis: Idade Gestacional (IG), $p=0,019$; peso de nascimento (PN), $p<0,001$; número total de ICSLC, $p<0,001$; total de dias em VM, $p=0,009$; número total de esquemas antimicrobianos (ATM) utilizados, $p<0,001$; total de dias de uso de antimicrobiano (ATM), $p<0,001$; dias de vida na confirmação de colonização por *Candida* sp em suabe perianal, $p=0,017$. A análise completa de todas as variáveis contínuas pode ser vista nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Análise comparativa – variáveis contínuas, hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, 2010 -2012

	RN sem CI		RN com CI		<i>p</i>
	Média	DP	Média	DP	
IG*	29,17	4,95	27,3	4,5	0,019
Peso*	1115,5	257,5	942	228,5	<0,001
Apgar 1° *	6,4	2,5	6,1	2,7	0,431
Apgar 5° *	8,15	2,1	7,8	2,5	0,253

* t' test

Na análise multivariada, para a ocorrência do evento Candidíase invasiva, foi observado que três variáveis se mantiverem com significância estatística: número total de ICSLC ($p<0,001$, IC 0,146 -0,2); total de dias em VM ($p<0,001$, IC 0,003 – 0,005); número de esquemas de ATM ($p=0,046$, IC 0,001 a 0,057). A análise completa pode ser vista na Tabela 5.

Tabela 4 -Análise comparativa – variáveis contínuas, hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, 2010 -2012

	RN sem CI		RN com CI		<i>p</i>
	Média	DP	Média	DP	
N de ICSLC*	0,36	0,632	1,53	0,696	<0,001
Total dias CVC*	24,09	19,297	24,02	17,676	0,980
Total dias VM*	11,35	17,985	18,02	17,608	0,009
Total dias SVD*	0,7	2,179	1,11	2,880	0,198
N de esquemas ATM**	1,49	0,904	2,17	1,205	<0,001
Total dias ATM**	11,56	12,142	19,60	16,962	<0,001
Dias colonização**	1,68	5,5	3,36	6,981	0,017
Dias profilaxia**	1,27	5,567	3,28	12,739	0,612

t'test ** Mann Whitney

Na avaliação dos óbitos, 29 (3,6%) puderam ser relacionados à presença de ICSLC. Seis desses episódios ocorreram no grupo com CI, representando 11,3% de mortalidade e 23 no grupo sem CI, com mortalidade de 3,9%. Isso representou que a presença de CI pode ser considerada preditora de óbito, com $p=0,002$ e *odds ratio* (OR) de 4,007.

Tabela 5 – Análise multivariada para fatores de risco, Hospital Sofia Feldman, Belo Horizonte, 2010 - 2012

	<i>p</i>	IC	
N de ICSLC	<0,001	0,146	0,200
Total dias VM	<0,001	0,003	0,005
N de esquemas ATM	0,046	0,001	0,057
Faixa de peso	0,181	0,007	0,015
Idade gestacional	0,521	0,002	0,004
Peso ao nascimento	0,992	0,001	0,016
Cirurgia Prévia	0,101	0,016	0,181
Colonização	0,401	0,029	0,073
Total dias ATM	0,689	0,002	0,003
Dias de colonização	0,492	0,002	0,005

6-DISCUSSÃO

Incidência de Candidíase Invasiva encontrada no nosso estudo (6,6%, 1,48/1.000 paciente-dia) foi compatível com a literatura nacional, como no estudo de PESSOA-SILVA *et al.* (2004), que encontrou uma incidência de 6,4%, mas acima da incidência mundial, como em RODRIGUEZ *et al.* (2006), um estudo prospectivo em Barcelona, que contou com dados de cinco UTIN que encontrou taxa de CI de 1,08/1.000 paciente-dia; e SAIMAN *et al.* (2000), que realizou um coorte prospectivo feito nos Estados Unidos em seis UTIN, e encontrou incidência de 1,2% e taxa de 0,64/1.000 paciente-dia para Candidíase Invasiva.

Em relação aos fatores de risco de relevância estatística encontrados nesse estudo, houve concordância com os dados encontrados na literatura.

RODRIGUEZ *et al.* (2005), estudo de vigilância prospectivo em Barcelona, entre janeiro de 2002 e dezembro de 2003, avaliou como fatores de risco: IG menor que 30 semanas, peso de nascimento menor que 1500g, e presença de colonização prévia por *Candida* sp.

BENJAMIN JR *et al.* (2010), em coorte prospectivo estudando RN de extremo baixo peso ao nascer, encontrou como fatores de risco para o desenvolvimento de CI presença de tubo endotraqueal e de cateter venoso central, e uso de antimicrobiano de amplo espectro.

FRANÇA *et al.* (2008), num estudo transversal descritivo, num período de quatro anos, entre as condições associadas à Candidíase Invasiva estavam presença cateter venoso central e uso de antimicrobiano.

SAIMAN *et al.* (2000), em um coorte prospectivo multicêntrico nos Estados Unidos, analisou dados de seis unidades neonatais por dois anos. A análise univariada para fatores de risco para CI evidenciou como fatores com significância estatística: Apagar de 5º minuto menor que 5, presença de cateter venoso central, peso de nascimento menor que 1000g, cirurgia prévia, número de esquemas de antimicrobiano e dias de uso de antimicrobiano.

MANZONI *et al.* (2006), estudo de caso-controle com RNMBP entre 1998 e 2005, em Turin, Itália, avaliou como fatores de risco para desenvolvimento de infecção invasiva fúngica: presença de tubo endotraqueal, colonização prévia, PN menor que 1000g, IG menor que 29 semanas, número de episódios de sepse, uso de cefalosporinas de terceira geração.

Ressalta-se no presente estudo foi o fato de dois fatores de grande discussão na literatura não apresentarem significância estatística. Uso de cateter venoso central aparece como fator de risco preditor de infecção invasiva fúngica em muitos estudos (BENJAMIN JR *et al.*, 2010; FRANÇA *et al.*, 2008; FENJA *et al.*, 2005; SAIMAN *et al.*, 2000).

A profilaxia com fluconazol é avaliada como fator protetor ao desenvolvimento da infecção invasiva fúngica em vários estudos (MANZONI *et al.*, 2006; RODRIGUEZ *et al.*, 2005; KAUFMAN *et al.*, 2001), o que não se confirmou no presente estudo. Isso pode ser explicado pela diferença na de profilaxia usada na instituição do estudo. Durante o período do estudo, o esquema profilático com fluconazol usado era a profilaxia preemptiva, que consiste no início do uso de fluconazol venoso ou oral, na dose de 3mg/kg de peso, a cada 24horas, em RNMBP que apresentassem pesquisa de *Candida* sp positiva em suabe perianal e estivesse em uso de algum procedimento invasivo (CVC, TET, SVD). Nos demais estudos, o esquema profilático utilizado foi empírico, iniciado em RNMBP ou RNEBP antes da confirmação da colonização por fungos. Além disso, a necessidade do resultado do suabe para definição da colonização pode atrasar o início da profilaxia.

Em relação à mortalidade encontrada no presente estudo (11,3%), foi menor que em outros estudos, tanto nacionais como americanos e europeus. BENJAMIN JR *et al.* (2010) encontrou mortalidade de 34% em RNEBPN, FRANÇA *et al.* (2008) encontrou mortalidade de 56% nos casos de Candidíase Invasiva no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná; RODRIGUEZ *et al.* (2006), encontrou taxa de mortalidade de 21% em RNMBPN; e em SAIMAN *et al.* (2000), 22,9% dos RN com Candidíase Invasiva evoluíram para óbito. No entanto, apesar de variável, observa-se alta taxa de mortalidade associada à infecção.

7- CONCLUSÕES

Incidência de Candidíase Invasiva encontrada no nosso estudo foi compatível com a literatura nacional, mas acima da incidência mundial. A incidência de CI pode ser muito variável, e é sabidamente mais elevada em recém-nascidos de baixa idade gestacional e de baixo peso ao nascimento.

Neste estudo, Candidíase Invasiva apresentou incidência de 6,6%, e densidade de incidência de 1,48/ 1.000 paciente-dia, comparável com a literatura nacional mas acima da incidência mundial.

Com relação aos fatores de risco encontrados na análise multivariada - número de ICSLC, total de dias de VM e número de esquemas antibióticos- os dados da literatura

confirmam os achados. Porém fatores relevantes na literatura mundial – presença e dias de uso de cateter venoso central e uso de profilaxia com fluconazol- não apareceram como fatores significantes nas análises do presente trabalho

A mortalidade associada a presença de Candidíase invasiva foi de 11,3%, menor que a encontrada na literatura Além disso, Candidíase Invasiva foi um importante preditor de óbito, representando um risco 4 vezes maior de óbito em relação ao óbito por outras infecções da corrente sanguínea.

REFERÊNCIAS

- AURITI, C. *et al.* Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *Journal of Hospital Infection*, v. 53, p 25-30, 2003.
- BENJAMIN JUNIOR, D.K. *et al.* Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: Risk factors, mortality rates and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*, v. 117, p 84-92, 2006.
- BENJAMIN JUNIOR, D.K. *et al.* Neonatal candidiasis: Epidemiology, risk factors and clinical judgment. *Pediatrics*, v.126, p 865-873, 2010.
- BRADY, M.T. Health care-associated infections in the neonatal intensive care unit. *American Journal of Infection Control*, p 268-275, junho 2005.
- BROOKS, Y.P. *et al.* Infección sistémica por *Candida* en unidades de cuidados intensivos neonatales. *Medisan*, v. 15, p 1141-1154, 2011.
- CLERIHEW, T.L. *et al.* Invasive fungal infection in very low birth weight infants: national prospective surveillance study. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*, v. 91, p 188-197, dezembro 2005.
- FENJA, K.N. *et al.* Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *Journal of Pediatrics*, v 147, p 156-161, agosto 2005.
- GHAZAL, P.; DICKINSON, P.; SMITH, C.L. Early life response to infection. *Current Opinion Infectious Diseases*, v 26, p 213-218, junho 2013.
- KAUFMAN, D.; BOYLE, R.; *et al.* Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *The New England Journal of Medicine*, v 345, p 1660-1666, dezembro 2001.
- KAUFMAN, D.; FAIRCHILD, K.D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low birth weight infants. *Clinical Microbiology Reviews*, v 17, p 638-680, julho 2004.
- MANZONI, P. *et al.* Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic in preterm neonates: A single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics*, v 117, p 22-31, 2006.
- MANZONI, P. *et al.* Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics*, v 118, p 2359-2364, 2006.
- MANZONI, P.; MOSTERT, M.; JACQZ-ALGRAIN, E.; STRONATI, M.; FARINA, D. *Candida* colonization in the nursery. *Jornal de Pediatria*, v 88, p 187-190, 2012.
- McCROSSAN, B.A.; MCHENRY, E.; O'NEIL, F. *et al.* Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*, v 92, p 454-458, 2007.
- PESSOA-SILVA, C.L.; RICHTMANN, R.; *et al.* Health care-associated infections among neonates in Brazil. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, v 25, p 772-777, setembro 2004.

PINHAT, E.C.; BORBA, M.G.S.; *et al.* Fungal colonization in newborn babies of very-low birth weight: a cohort study. *Jornal de Pediatria*, v 88, p 211-216, 2012.

RODRIGUEZ, D.; ALMIRANTE, B.; *et al.* Candidemia in neonatal intensive care units. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v 25, p 224-229, março 2006.

ROMANELLI, R.M.C.; ANCHIETA, L.M.; *et al.* Infecções relacionadas à assistência à saúde baseada em critérios internacionais, realizada em unidade neonatal de cuidados progressivos de referência em Belo Horizonte. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v 16, p 77-86, 2013.

SAIMAN, L.; LUDINGTON, E.; *et al.* Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v 19, p 319-324, abril, 2000.

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