

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE - SAÚDE DA
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

**FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA EM NEONATOS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BELO HORIZONTE**

RENATA APARECIDA SOUSA

Belo Horizonte

2019

RENATA APARECIDA SOUSA

**FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA EM NEONATOS EM UM
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BELO HORIZONTE**

Versão Final

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Profa Dra Roberta Maia de Castro Romanelli

Co-orientadora: Profa Lilian Martins Oliveira Diniz

Belo Horizonte

2019

Sousa, Renata Aparecida.
SO725f Fatores de risco para candidemia em neonatos em um Hospital
Universitário de Belo Horizonte [manuscrito]. / Renata Aparecida
Sousa. - - Belo Horizonte: 2019.
56f.: il.
Orientador (a): Roberta Maia de Castro
Romanelli. Coorientador (a): Lilian Martins
Oliveira Diniz.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas
Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Candida. 2. Candidíase Invasiva. 3. Candidemia. 4. Recém-
Nascido. 5. Fatores de Risco. 6. Dissertação Acadêmica. I. Romanelli,
Roberta Maia de Castro. II. Diniz, Lilian Martins Oliveira. III.
Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. IV.

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitora: Profa Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenadora: Profa Roberta Maia de Castro Romanelli

Sub-Coordenador: Profa Débora Marques de Miranda

Colegiado :

Ana Cristina Simões e Silva –Titular

Eduardo Araújo de Oliveira – Suplente

Débora Marques de Miranda -Titular

Leandro Fernandes Malloy Diniz – Suplente

Helena Maria Gonçalves Becker -Titular

Ana Cristina Côrtes Gama – Suplente

Jorge Andrade Pinto –Titular

Alexandre Rodrigues Ferreira – Suplente

Juliana Gurgel Giannetti -Titular

Ivani Novato Silva – Suplente

Maria Candida Ferrarez Bouzada Viana -Titular

Lêni Márcia Anchieta – Suplente

Roberta Maia de Castro Romanelli –Titular

Luana Caroline dos Santos – Suplente

Sérgio Veloso Brant Pinheiro –Titular

Cássio da Cunha Ibiapina – Suplente

Dedico este trabalho à minha família que
me estimula a buscar o aprendizado
e é minha fonte diária de energia.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

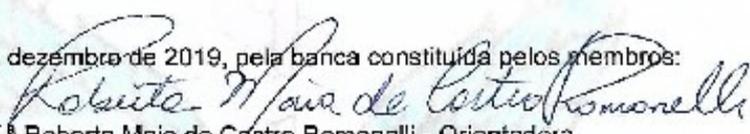
FOLHA DE APROVAÇÃO

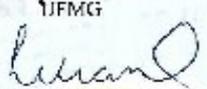
FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA EM NEONATOS EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BELO HORIZONTE

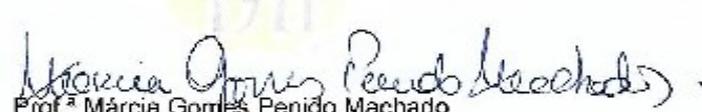
RENATA APARECIDA SOUSA

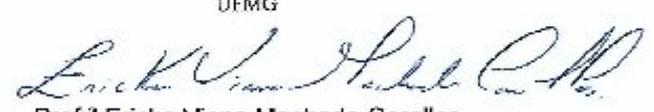
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde.

Aprovada em 05 de dezembro de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof.^a Roberta Maia de Castro Romanelli - Orientadora
UFMG


Prof.^a Lilian Martins de Oliveira Diniz - Coorientadora
UFMG


Prof.^a Marcia Gomes Penido Machado
UFMG


Prof.^a Ericka Viana Machado Carellos
UFMG

Belo Horizonte, 5 de dezembro de 2019.

AGRADECIMENTOS

À Professora Roberta Romanelli, pelo profissionalismo, dedicação, disponibilidade e paciência para ensinar, que foram decisivas para a realização deste estudo.

À Professora Lilian Diniz, pela disponibilidade e apoio essenciais para a realização desta conquista.

À minha mãe e irmãos pelo apoio incondicional e por terem entendido e aceitado minha ausência.

Ao tio Gabriel, pelo incentivo e exemplo de dedicação.

Ao Fábio, pelo amor, companheirismo e paciência nos momentos de cansaço.

À Fabiana Pimenta, pelas dicas e indicações valiosas desde o processo de seleção até a finalização dessa dissertação.

À Clara Rondas que de colega de trabalho se tornou amiga e foi importante nos momentos de correria, sempre calma e com uma palavra de otimismo.

Ao Dr Paulo Mourão pela disponibilidade para estruturação do banco de dados e pela contribuição na análise.

*“A resposta certa não importa nada: o essencial
é que as perguntas estejam certas.”*

(Mario Quintana)

Resumo

Introdução: Os recém nascidos internados em Unidades Neonatais apresentam alto risco de infecções hospitalares, por causa de seu sistema imunológico imaturo e pelos cuidados invasivos que recebem. **Objetivos:** Determinar os fatores de risco para desenvolvimento de Candidemia em neonatos internados em Unidade Neonatal de referência e propor medidas assistenciais para prevenção de Candidemia. **Métodos:** Estudo caso-controle pareado por idade gestacional e período de internação, na proporção 1:2, realizado em Unidade Neonatal de um Hospital Universitário de Belo Horizonte. A coleta de dados foi realizada no setor de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) da instituição com dados de janeiro de 2008 à dezembro de 2018. Para análise de fatores de risco em univariada foi realizado teste χ^2 ou Fisher de variáveis categóricas e a análise multivariada foi realizada a Regressão de Poisson e foram selecionadas as variáveis com $p < 0,20$. O nível de significância foi $p < 0,05$. Foi utilizado software SPSS versão 24.0. **Resultados:** Foram 3087 admissões, 108 pacientes selecionados sendo 36 casos e 72 controles. A prevalência de Candidemia foi de 1,2% e a densidade de incidência foi de 0,48 por 1000 pacientes-dia no período. As variáveis uso de nutrição parenteral (NP), uso de ventilação mecânica (VM), uso de cateter venoso central (CVC) e uso de aminoglicosídeo apresentaram maior significância estatística em análise univariada. A análise multivariada mostrou que os pacientes que fizeram uso de nutrição parenteral e uso de cateter vesical de demora (CVD) tiveram risco maior de desenvolver Candidemia do que os demais. **Conclusão:** Adoção de boas práticas para manuseio e retirada precoce do CVD, além de preparo e administração adequadas da NP, com especial atenção aos cuidados com CVC que também é importante fonte de infecção fúngica.

Palavras-chave: Candida, Candidíase Invasiva, Candidemia, Neonatos, Fatores de Risco

Abstract

Introduction: Newborns admitted to Neonatal Units are at high risk of nosocomial infections because of their immature immune system and the invasive care they receive.

Objectives: To determine the risk factors for the development of Candidemia in neonates admitted to a Neonatal Reference Unit and to propose assistance measures to prevent Candidemia. **Methods:** Case-control study paired by gestational age and length of stay, in a 1:2 ratio, conducted in a neonatal unit of a university hospital in Belo Horizonte. Data collection was performed in the Hospital Infection Control (SCIH) department of the institution with data from January 2008 to December 2018. For analysis of risk factors in univariate, X^2 or Fisher test of categorical variables and multivariate analysis were performed. Poisson regression was performed and variables with $p < 0.20$ were selected. The level of significance was $p < 0.05$. SPSS software version 24.0 was used. **Results:** There were 3087 admissions, 108 selected patients, 36 cases and 72 controls. The prevalence of Candidemia was 1.2% and the incidence density was 0.48 per 1000 patient-days in the period. The variables use of parenteral nutrition (NP), use of mechanical ventilation (MV), use of central venous catheter (CVC), and use of aminoglycoside were statistically significant in univariate analysis. Multivariate analysis showed that patients who used parenteral nutrition and delayed bladder catheter (CVD) were at higher risk of developing Candidemia than the others.

Conclusion: Adoption of good practices for the handling and early removal of CVD, as well as proper preparation and administration of PN, with special attention to the care of CVC, which is also an important source of fungal infection.

Keywords: Candida, Invasive Candidiasis, Candidemia, Neonates, Risk Factors

LISTA DE SIGLAS

ATM	Antimicrobiano
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
COONG	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CVC	Cateter Venoso Central
CVD	Cateter Vesical de Demora
DI	Densidade de Incidência
DP	Desvio Padrão
IC	Intervalo de Confiança
ICS	Infecções de Corrente Sanguínea
NP	Nutrição Parenteral
OR	Odds Ratio
RN	Recém Nascido
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNCP	Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos
UTIN	Unidade de Terapia Neonatal
VM	Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	ARTIGO DE REVISÃO.....	12
3	OBJETIVOS.....	32
3.1	Objetivo Geral.....	32
3.2	Objetivos Específicos.....	32
4	MÉTODOS.....	33
4.1	Caracterização do estudo.....	33
4.2	Local do estudo.....	33
4.3	População alvo.....	33
4.3.1	Critérios de inclusão.....	33
4.3.2	Caso.....	33
4.3.3	Controle.....	33
4.3.4	Variáveis independentes.....	34
4.3.5	Critérios de exclusão.....	34
4.4	Tamanho da amostra.....	34
4.5	Aspectos Éticos.....	34
4.6	Coleta de dados.....	34
4.7	Análise estatística.....	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5.1	Artigo Original.....	36
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
7	REFERENCIAS.....	52
	ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....	55

1 INTRODUÇÃO

Os recém-nascidos internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) sofrem alto risco de infecções hospitalares, por causa de seu sistema imunológico imaturo.¹

O avanço tecnológico aumentou a sobrevivência de prematuros extremos com peso menor que 1000 gramas e com isso os neonatos são submetidos a diversos procedimentos invasivos como intubação endotraqueal imediatamente após o nascimento e seguida de ventilação mecânica, cateteres centrais, nutrição parenteral, uso de medicamentos como surfactantes, corticóides e antibióticos. Com isso os recém-nascidos prematuros extremos e com extremo baixo peso ao nascer tem risco 10 vezes maior de desenvolver infecção por *Candida* no primeiro ano de vida.²

Os principais agentes etiológicos das infecções fúngicas invasivas em Unidade Neonatal, são espécies de *Candida* principalmente *Candida albicans*. No entanto, em prematuros, *C.parapsilosis* é a espécie de *Candida* não-*albicans* mais frequente.³

A literatura internacional revela que a incidência de candidemia fica entre 1,4 e 3,6 por 1.000 neonatos e os principais fatores de risco são fatores externos relacionados a assistência prestada em Unidade Neonatal, com destaque para ventilação mecânica, uso de antibióticos de amplo espectro, profilaxia antifúngica, parto vaginal, nutrição parenteral, presença de cateteres centrais e cirurgia prévia.⁴⁻⁶

O pequeno número de estudos nacionais que identificam fatores de risco em neonatos e o grande número de neonatos internados em Unidade Neonatal de Referência de um hospital universitário mostra ser relevante a realização deste estudo para determinar os fatores de risco e propor estratégias para prevenção de Candidemia nesta unidade.

Conforme formatação regulamentada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), nesta dissertação será apresentada revisão da literatura em forma de artigo de revisão e os resultados e discussão em forma de um artigo original, que serão submetidos para publicação em periódicos. As referências bibliográficas estão citadas ao final de cada sessão, colocadas em ordem de citação.

Referências

1. Benjamin DK Jr1, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal Candidiasis : Epidemiology , Risk Factors , and Clinical Judgment. *Pediatrics*. 2010; 126: 865–73.
2. Fu J, Wang X, Wei B, Jiang Y, Chen J. Risk factors and clinical analysis of candidemia in very-low-birth-weight neonates. *Am J Infect Control*. 2016; 44: 1321–5.
3. Hammoud MS, Al-Taiar A, Fouad M, Raina A, et al. Persistent candidemia in neonatal care units: Risk factors and clinical significance. *Int J Infect Dis*. 2013;17: 624–8.
4. Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Barbuti G, Montagna O, Laforgia N, et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. *BioMed Research International*. 2017; 1: 1–12.
5. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M, Ener B. Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study. *Pediatrics International*. 2012; 54: 341-349.
6. Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, et al. Invasive fungal infections in Neonatal Intensive Care Units of Southern Italy: A multicenter regional active surveillance (Aurora Project). *J Prev Med Hyg*. 2010; 51: 125-30.

2 ARTIGO DE REVISÃO

FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA EM NEONATOS INTERNADOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Resumo

Introdução: Os recém-nascidos internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) sofrem alto risco de infecções hospitalares, por causa de seu sistema imunológico imaturo e pelos inúmeros cuidados invasivos a que são submetidos. Os recém-nascidos prematuros extremos e com extremo baixo peso ao nascer tem risco 10 vezes maior de desenvolver infecção por *Candida spp.* no primeiro ano de vida. **Objetivo:** Realizar revisão sistemática da literatura para identificar os fatores de risco para desenvolvimento de candidemia em neonatos internados. **Métodos:** A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados BVS, Cochrane, Embase, Pubmed, Scielo, Scopus e Web of Science e os descritores utilizados foram: Candidemia, *Candidiasis*, *Candida spp.*, *Candidiasis Invasive*, *Risk Factors*, *Infant*, *Newborn* e *Neonatology*. Não foram delimitados data de publicação e idioma dos artigos. A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada utilizando o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). **Resultados:** No total foram identificados 2.218 artigos, após análise dos títulos, resumos e aplicação dos critérios de exclusão, 42 trabalhos foram selecionados. Os principais fatores de risco encontrados foram: baixo peso, cirurgia prévia, intubação traqueal, ventilação mecânica e uso de cateter venoso central por tempo maior que 7 dias, uso de antibióticos de amplo espectro e uso de nutrição parenteral. **Conclusão:** Baixo peso e fatores associados aos cuidados com recém-nascidos em Unidades Neonatais foram os principais preditores de Candidemia em neonatos. No entanto, estudos prospectivos são necessários com seguimento sistemático de recém-nascidos durante a internação em Unidades Neonatais para definição de medidas de preventivas da infecção, uma vez que estudos retrospectivos apresentam inerentes viés de seleção e informação.

Palavras-chave: *Candida spp.*, *Candidiase invasiva*, candidemia, neonatos, fatores de risco.

Abstract

Introduction: Newborns admitted to Neonatal Intensive Care Units (NICU) suffer high risk of hospital infections, due to their immature immune system and the numerous invasive cares

to which they are submitted. Extreme premature newborns with extremely low birth weight are at 10 times greater risk of developing *Candida* spp. infection in the first year of life.

Objective: to perform a systematic literature review to identify risk factors for developing candidemia in hospitalized neonates. **Methods:** The search of articles was performed in the VHL, Cochrane, Embase, Pubmed, Scielo, Scopus and Web of Science databases and the descriptors used were: Candidemia, Candidiasis, *Candida* spp., Candidiasis Invasive, Risk Factors, Infant, Newborn and Neonatology. The date of publication and language of the articles were not delimited. The methodological quality of the articles was evaluated using the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). **Results:** A total of 2,218 articles were identified, after analysis of titles, abstracts and application of exclusion criteria, 42 papers were selected. The main risk factors found were: low weight, previous surgery, tracheal intubation, mechanical ventilation and use of central venous catheter for more than 7 days, use of broad spectrum antibiotics and parenteral nutrition. **Conclusion:** Low weight and factors associated with newborn care in neonatal units were the main predictors of Candidemia in neonates. However, prospective studies are necessary with systematic follow-up of neonates during hospitalization in neonatal units to define measures to prevent infection, since retrospective studies have inherent selection and information bias.

Keywords: *Candida* spp., invasive candidiasis, candidemia, neonates, risk factors.

Introdução

Os recém-nascidos internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) sofrem alto risco de infecções hospitalares, por causa de seu sistema imunológico imaturo e pelos inúmeros cuidados invasivos a que são submetidos.¹ Os recém-nascidos prematuros extremos e com extremo baixo peso ao nascer tem risco 10 vezes maior de desenvolver infecção por *Candida* spp. no primeiro ano de vida.²

Os principais agentes etiológicos das infecções fúngicas invasivas em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, são espécies de *Candida* spp. principalmente *Candida albicans*. No entanto, em prematuros, *C.parapsilosis* é espécie de *Candida não-albicans* mais frequente, com incidência comparada a *C. albicans*.³

A candidíase invasiva ocorre quando a candidíase vai além da infecção superficial e se manifesta como candidemia, que é a presença de espécies de *Candida* spp. no sangue, infecção tecidual profunda ou doença disseminada com envolvimento profundo do órgão.⁴

Pesquisas realizadas em vários países mostram que a prevalência da candidíase invasiva em neonatos varia de 1,2% a 87,0%. A incidência da infecção depende dos fatores de riscos aos quais os neonatos são expostos.⁵

Elevadas taxas de morbi-mortalidade em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN) estão associadas às infecções de corrente sanguínea (ICS) e candidemia. As infecções fúngicas invasivas são comuns em pacientes criticamente enfermos e imunossuprimidos, sendo a maioria, causada por *Candida spp.*⁶

A literatura internacional apresenta intubação prolongada, intubação endotraqueal, uso de cateteres centrais, uso de nutrição parenteral total e realização de cirurgias como os principais fatores de risco para desenvolvimento de candidemia em neonatos.⁷

Identificar os fatores de risco aos quais recém-nascidos estão expostos para desenvolver candidemia é importante para implementação de ações de prevenção do surgimento de novos casos e, conseqüentemente, da morbi-mortalidade associada a esse evento.

Diante disso, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar os fatores de risco para desenvolvimento de candidemia em neonatos internados.

Métodos

Trata-se de uma revisão da literatura cuja pergunta a ser respondida é: Quais os fatores de risco para candidemia em neonatos? A identificação dos artigos para responder a pergunta foram pesquisados em maio de 2018 e a revisão foi organizada em 3 três fases e realizada no primeiro semestre de 2018. O estudo foi registrado no Prospero com o número CRD42020138917.

Para definição da busca a pergunta PECOS definida foi:

- População: recém-nascidos em Unidade Neonatal
- Exposição: grupo de RN com fatores de risco
- Controle: grupo de RN sem de fatores de risco
- Outcome/Desfecho: Candidemia
- Estudos: Observacionais (coorte, caso-controle, transversais, serie de casos)

Na primeira fase a busca dos artigos foi realizada nas bases de dados BVS, Cochrane, Embase, Pubmed, Scielo, Scopus e Web of Science e os descritores utilizados foram: Candidemia, *Candidiasis*, *Candida spp.*, *Candidiasis Invasive*, *Risk Factors*, *Infant*, *Newborn*

e *Neonatology*. Não foi delimitada data de publicação dos estudos, nem idioma.

Em cada base de dados a estratégia de busca foi organizada de maneira a atender a especificidade da base e foram utilizados os operadores AND e OR para realizar a combinação dos termos, conforme apresentado:

- a) BVS (candidemia OR "*Candidiasis, Invasive*" OR candidiasis OR candida AND (tw:("*Risk Factors*") AND (tw:(*Infant, Newborn*" OR neonatology)); Cochrane (candidemia OR "*Candidiasis, Invasive*" OR *candidiasis* OR *candida* AND (tw:("*Risk Factors*") AND (tw:(*Infant, Newborn*" OR neonatology));
- b) Embase, Scielo, Scopus e Web of Science (Candidemia OR *Candidiasis, Invasive* OR *Candidiasis* OR *Candida* spp.) AND (*risk, factors*) AND (*infant, newborn* OR *neonatology*);
- c) Pubmed (((*candidemia*"[MeSH Terms] OR "*candidemia*"[All Fields]) OR "*Candidiasis, Invasive*"[All Fields] OR ("*candidiasis*"[MeSH Terms] OR "*candidiasis*"[All Fields]) OR ("*Candida* spp."[MeSH Terms] OR "*Candida* spp. "[All Fields])) AND "*Risk Factors*"[All Fields]) AND ("*Infant, Newborn*"[All Fields] OR ("*neonatology*" [MeSH Terms] OR "*neonatology*"[All Fields])).

Na segunda fase realizou-se a primeira avaliação, com análise crítica dos artigos pelos títulos e resumos. Os artigos que não cumpriram os critérios da pergunta PECOS foram excluídos.

A análise e seleção dos artigos foi realizada por dois pesquisadores independentes e as discordâncias foram discutidas e avaliadas por um terceiro avaliador.

Na terceira fase os artigos selecionados foram lidos na íntegra, com exclusão dos artigos que não contemplavam o objetivo do estudo e de acordo com os critérios de inclusão definidos pela pergunta PECOS.

Os artigos foram organizados e avaliados de acordo com o método *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), que avalia a qualidade da descrição dos estudos observacionais. Cada um dos 22 critérios avaliados recebeu a pontuação 0 (não atende ao critério) ou 1 (atende ao critério).⁸ Após a avaliação dos critérios, cada artigo foi classificado em ter atendido aos critérios ou não com pontos de 0 a 22.

Crítérios de inclusão e exclusão de estudos. Foram incluídos artigos originais, realizados em neonatos internados em unidades neonatais que consideraram o isolamento de *Candida* spp em hemocultura, e avaliaram os fatores de risco para o desenvolvimento do desfecho. Foram

excluídos artigos de revisão; com população cuja faixa etária era maior que 28 dias; estudos que não tiveram candidemia como desfecho principal; isolamento de *Candida spp* em outros sítios, sem isolamento em hemocultura; hemocultura com isolamento de vários microrganismos; análise de mortalidade como desfecho, estudos de intervenção ou tratamento, profilaxia e colonização.

Resultados

Foram identificados 2.218 artigos. Após a análise dos títulos, resumos e aplicação dos critérios de exclusão, 42 trabalhos foram selecionados para o presente estudo conforme ilustrado na Fig. 1. Os dados dos artigos estão descritos na tabela 1.

A primeira publicação dentre os artigos encontrados foi no ano 1986 havendo apenas 3 publicações até o ano 2000 quando houve aumento com média de 1 publicação por ano até 2010. O ano de 2012 foi o de maior número de publicações. As coletas dos dados ocorreram no período de 1976 a 2015, nos continentes Americano, Europeu, Asiático, Oceania e Africano, sendo 6 realizados nos EUA. Dois estudos foram realizados no Brasil, em São Paulo e Mato Grosso do Sul. Apenas um estudo foi realizado no continente Africano.

Pelo desenho do estudo, dos 42 estudos selecionados, 13 foram prospectivos e 29 foram retrospectivos.

Trinta e quatro estudos foram realizados em centro único e 8 foram multicêntricos, sendo o estudo com maior número de casos, o de Chen et al, 2006²³ realizado em 50 hospitais da Austrália, com inclusão de 330 RN com candidemia. O período de coleta de dados dos estudos foi mínimo de 1 ano e máximo de 16 anos.

O número total de neonatos com candidemia foi de 2.571 e o número de casos por estudo variou de 08 a 330. Três estudos foram realizados nas populações de neonatos, crianças e adultos e foram incluídos por apresentarem análise de resultados separada por faixa etária.

Seis trabalhos não realizaram análise estatística, sendo apresentada apenas análise descritiva dos fatores de risco encontrados.

A incidência de candidemia variou de 0,2% a 106,9% por período do estudo. Barton et al, 2014¹⁶, apresentou a incidência cumulativa em 2 anos estratificada por peso sendo 1,5% para bebês <1500 g (IC 95%: 0,09-3,26), 2,2% para bebês <1000 g (IC 95%: 1,02-3,39) e 4,2% para < 750g (IC 95%: 1,23 – 7,66).

Dez estudos apresentaram como objetivo geral descrever a epidemiologia de

candidemia em determinada unidade ou região e ainda apresentaram resultados com fatores de risco associados à candidemia.

Os fatores de risco apresentados foram relacionados a causas maternas, ao recém-nascido e aos procedimentos e tratamentos prévios. (Tabela 2). Dentre os fatores relacionados a causas maternas os estudos encontrados foram: parto vaginal (3), o uso de antibióticos intra-parto (1), gestação por tecnologia de reprodução assistida (1) e falta de cuidados pré-natais (2). Os relacionados ao recém-nascido foram: prematuridade < 37 semanas (12), peso ao nascer 1001 a 2500g (8) e peso ao nascer de 401 a 1000g (2), tempo de internação de 7 a 15 dias (2) e tempo de internação > 20 dias (4) e alteração de exames laboratoriais com plaquetopenia – plaquetas < 50.000 (1). Os principais fatores relacionados a procedimentos prévios à hemocultura positiva foram: cirurgia prévia (7), intubação traqueal/ ventilação mecânica por tempo > 5 dias (19), o uso de nutrição parenteral (NP) (22), uso de cateter venoso central por período > 7 dias (15), apenas 1 estudo trouxe o uso de cateter venoso periférico como fator de risco. Uso de antibióticos incluindo todos os grupos (21), uso profilático de antifúngico (1) e uso de corticóides (2).

No que se refere à avaliação da qualidade da descrição metodológica pelos critérios do STROBE, todos os estudos analisados tiveram mais de 50 % dos critérios atendidos (Tabela 2).

Discussão

Esta revisão avaliou os fatores de risco para candidemia em neonatos internados em UTIN em 42 estudos que atenderam os critérios de inclusão e demonstraram que este é um tema de interesse em todo mundo já que foram realizados em diferentes países e continentes desde a década de 80.

Quatro estudos de caso-controle não deixaram claro na metodologia o processo de seleção dos controles, e as estratégias para evitar viés de seleção, sendo esse um viés que prejudica os resultados do estudo.^{7,18,29,30}

Oito estudos multicêntricos apresentaram uma maior variabilidade da população de neonatos internados pois foram realizados em unidades com perfis diferentes de atendimento conforme a complexidade da unidade, aumentando a validade externa dos estudos.^{1,7,18,23,32,38,39}

Sobre a qualidade dos estudos, dos 42 artigos encontrados nenhum preencheu os 22 critérios ao serem avaliados pelo STROBE. Os maiores critérios encontrados foram 21 nos

estudos de Barton et al que não informou se o estudo teve alguma fonte de financiamento, critério de menor relevância uma vez que não altera a qualidade da descrição do estudo, apenas não cumpre exigência da maioria das revistas para publicação e Fu e et al que não especificou as medidas adotadas para evitar viés, critério que pode alterar os resultados e a qualidade dos estudo.^{2,39} Sete estudos não apresentaram os elementos-chave relativos ao desenho do estudo, sendo informada apenas a temporalidade da coleta de dados. Sobre a análise estatística o fato de ter um número significativo de estudos apenas descritivos prejudica a realização de medidas de associação dos fatores de risco.^{9,11,15,30,42,45}

A incidência apresentada por Barton et al³⁹ de maneira estratificada por peso, reforça o que foi apresentado em outros estudos de que prematuros extremos, com extremo baixo peso ao nascer < 750g tem maior risco de desenvolver candidemia e uma incidência de 4,2%, maior que nos outros pesos.

Um estudo relevante encontrado foi a coorte prospectiva, multicêntrica realizada em 16 UTIN de Durhan – cidade da Carolina do Norte, EUA no período de setembro de 1998 a dezembro de 2001, que teve 320 casos de candidíase invasiva, 43% das hemoculturas isolou *C. parapsilosis*. Após ajustes os fatores de risco independentes para candidemia foram, o peso ao nascer de 401 a 750 g apresentou mais frequência de candidíase do que em nascidos com 751 a 1000 g (*Odds ratio* [OR]: 3,22; IC 95%: 2,47-4,19; P >0,001), alimentação parenteral, bloqueadores dos receptores H₂, ventilação e acesso vascular central.¹

A falta de realização de consultas no pré-natal, impossibilitam a identificação da *Candida spp* na flora vaginal da mãe e posterior tratamento, favorecendo a colonização cutânea do recém-nascido durante o parto vaginal. A necessidade da realização de procedimentos invasivos no RN como punção de cateter venoso, sondagem vesical ou outros facilita a inserção do patógeno na corrente sanguínea devido a colonização e desenvolvimento de candidemia.⁷ Maiores investimentos em políticas públicas de saúde, principalmente em países em subdesenvolvidos e em desenvolvimento são necessários para garantir o pré-natal adequado e a realização do parto normal de maneira mais segura.

O uso do antibiótico intraparto normalmente utilizado como profilaxia para *Streptococcus spp.* do grupo B, é apresentado como fator de risco por Benjamin et al²³ e Whadile e Bhate⁴² mas em nenhum dos estudos é apresentado ou discutida a relação para desenvolver candidemia.

O estudo realizado em Liuzhou (China) no período 2012 a 2015, teve como objetivo investigar a epidemiologia comparando *C. albicans* com *Candida não-albicans* em neonatos e apresentou um fator de risco não encontrado nos outros estudos, que foi o uso de tecnologia

de reprodução assistida, por fertilização in vitro com Odds ratio 4,52, (IC 95%:1,39 – 14,77); o risco foi associada a corioamnionite causada durante a manipulação do útero, pois o fungo pode ser introduzido no momento da transferência do embrião e os neonatos tiveram maior risco de desenvolver candidemia por *Candida não-albicans*. Esse fator demanda mais pesquisas já que não foi apresentado em outros estudos.³²

Internação prolongada foi um preditor de candidemia em sete estudos, em um deles o tempo de internação não foi definido.^{2,18,29,33,36,44,45} Um estudo caso-controle, realizado no Paquistão com dados de 1996 a 2006, teve 4.829 internações na UTIN e 45 neonatos com cultura positiva para *Candida* spp., como resultado apresentou a internação maior que 7 dias como fator de risco significativo com OR: 4,9; (IC95% 1,865 – 23,873); p= 0,001. Outro estudo retrospectivo, realizado na Índia, no período de 2010 a 2015 com 3128 internações e 114 neonatos com *Candida* spp. isolada na hemocultura apresentou internação maior que 28 dias como fator estatisticamente significativo com OR: 3,1; IC95% 1,05 – 9,74.⁴⁵ Apesar de presente nestes estudos, este é um fator pouco discutido e ele pode ser um fator de confusão quando associado à prematuridade e baixo peso ao nascer já que estes fatores podem levar a uma internação prolongada devido à necessidade de suporte respiratório e nutricional.

Cirurgia prévia foi um fator apresentado em poucos estudos mas apresentou uma medida de associação alta com Odds ratio de 33,3, intervalo de confiança (IC95%) entre 6,6 e 168,8 e valor p <0,002 no estudo de Pooli et al, onde 180 neonatos foram submetido à procedimentos cirúrgicos, sendo 117 por patologias cirúrgicas do sistema digestivo.¹⁵ Um estudo realizado em Joanesburgo, com dados de 2007 a 2011, teve 59 neonatos com infecção por *Candida*, destes 33 realizaram procedimento cirúrgico, sendo 28 do sistema digestório com 14 por enterocolite necrosante (NEC).³⁷ Enterocolite necrosante foi o único fator de risco significativo no estudo multicêntrico, realizado em 9 cidades canadenses, onde 139 recém-nascidos foram estudados, sendo 49 casos e 90 controles, com (OR: 4,81- IC 95%: 1,14 – 20,41 e p= 0,03).³⁹

Dentre os procedimentos invasivos a que RN são submetidos durante a internação, o uso de cateter venoso central, indispensável principalmente no manejo de neonatos prematuros que fazem uso de nutrição parenteral e antibióticos, esteve presente em quase todos os estudos. O tempo de uso do cateter variou de 4 dias a mais de 7 dias e é uma variável importante pois o tempo favorece a formação de biofilme e adesão do cateter no vaso sanguíneo desenvolvendo candidemia.⁴⁴ A retirada imediata do cateter central ao obter cultura de sangue positiva para *Candida*, é indicada, o que nem sempre é possível principalmente em neonatos de extremo baixo peso ao nascer, sendo necessário

monitoramento do cateter para mantê-lo por mais tempo.²

O uso de tubo endotraqueal/ ventilação mecânica, foram colocados juntos apesar dos estudos colocar os dois separadamente, porém todo paciente intubado em UTIN é colocado em ventilação mecânica. O tempo de uso foi descrito em poucos estudos, e essa é uma variável importante pois o paciente que fica 1 ou 2 dias intubado tem menor risco de colonização das vias respiratórias e conseqüentemente de desenvolver infecção. Alguns estudos apresentaram o tempo de intubação e ventilação mecânica maior que 5 dias como risco.^{9,28,30,31,37} A candidemia relacionada a esses dois dispositivos está associada ao processo de inserção, manutenção e permanência desses dispositivos, podendo ser as mãos dos profissionais responsáveis pela propagação dos patógenos.^{2, 10}

O ingrediente lipídico presente nas soluções de nutrição parenteral é responsável pelo crescimento de microrganismos e está associado ao pH da solução, quanto mais alto o pH maior o risco. A contaminação durante a preparação da solução é causa de surtos de candidemia em UTIN.²⁷ A administração e o tempo da nutrição parenteral possuem forte poder de associação com o uso de cateter venoso central ou periférico e excluem o cateter como fator independente para desenvolver candidemia em alguns estudos.

O uso e o tempo de duração de antibióticos principalmente de amplo espectro foi um dos principais fatores de risco encontrados pois o uso prolongado suprime a flora bacteriana e aumenta a colonização por *Candida* spp. em neonatos. Os antibióticos mais utilizados foram cefalosporinas de 3ª geração, vancomicina e carbapenêmicos^{2,31,37}

O comprometimento do neurodesenvolvimento e plaquetopenia, plaquetas <50.000 são citados por Fu et al² Chen et al⁴³ e Lee et al³⁸ respectivamente, no entanto, apesar de apresentados como fatores de risco podem ser fatores de confusão já que ambos podem ser desfechos da candidemia e nos estudos isso não foi discutido e nem apresentado estratégias para evitar a confusão.

Os estudos realizados no Brasil tiveram uso de cateter venoso central, uso de nutrição parenteral, uso de cefalosporina de 3º geração e cirurgia prévia como fatores de risco comum aos dois estudos, no entanto, o delineamento dos estudos foram diferentes.^{29,35}

Uma limitação desta revisão é a escassez de estudos realizados no Brasil e América Latina sobre os fatores de risco em neonatos e o grande número de estudos retrospectivos. No entanto, observa-se a semelhança nos fatores de risco encontrados na América do Sul com outros estudos realizados em países da Europa e Ásia.

Conclusão

Esta revisão apresenta baixo peso ao nascer, uso e duração de cateter central, uso de nutrição parenteral, uso de ventilação mecânica, uso de antibiótico de amplo espectro e de múltiplos antibióticos, como os principais fatores de risco encontrados.

Devido à escassez de estudos brasileiros sobre o assunto na população de neonatos são necessárias pesquisas principalmente multicêntricas para investigar características epidemiológicas de candidemia no país.

São necessários estudos prospectivos para que os pacientes sejam acompanhados durante a internação e os fatores sejam identificados com menos viés, já que aos estudos retrospectivos é inerente a presença de viés de seleção e informação.

Financiamento

Esse estudo não utilizou apoio financeiro de órgão de fomento.

Conflito de interesse

Os pesquisadores não possuem conflito de interesse.

Referências

1. Benjamin DK Jr1, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal Candidiasis : Epidemiology , Risk Factors , and Clinical Judgment. *Pediatrics*. 2010; 126: 865–73.
2. Fu J, Wang X, Wei B, Jiang Y, Chen J. Risk factors and clinical analysis of candidemia in very-low-birth-weight neonates. *Am J Infect Control*. 2016; 44: 1321–5.
3. Hammoud MS, Al-Taiar A, Fouad M, Raina A, et al. Persistent candidemia in neonatal care units: Risk factors and clinical significance. *Int J Infect Dis*. 2013;17: 624–8.
4. *Descritores em Ciências da Saúde: DeCS*. BIREME/ OPAS/ OMS. 2017.
5. Couto EMP; Carlos D, Machado ER. Candidíase em neonatos: uma revisão epidemiológica. *Ensaio e Ciência Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. 2012;15: 1-18.
6. Capriles CH, Mata-Essayag S, Azpiróz A, Ponente A, et al. Neonatal candidiasis in Venezuela: Clinical and epidemiological aspects. *Rev Latinoam Microbiol*. 2005; 47:11-20.
7. Shetty SS, Harrison LH, Hajjeh RA, et al. Determining risk factors for candidemia among newborn infants from population-based surveillance: Baltimore, Maryland, 1998-2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 601–4.

8. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, et al. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública*. 2010; 44: 1-5.
9. Solomon SL, Alexander H, Eley JW, et al. Nosocomial fungemia in neonates associated with intravascular pressure-monitoring devices. *Pediatric Infectious Disease*. 1986; 5: 680-5.
10. Weese MD, Frondiestedt, Brouillette, R, et al. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit: a case-control study. *The Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6: 190-6.
11. Faix RG, Kovarik SM, Shaw TR, et al. Mucocutaneous and invasive candidiasis among very low birth weight (less than 1,500 grams) infants in intensive care nurseries: a prospective study. *Pediatrics*. 1989; 83:101-07.
12. Leibovitz E, Iuster-Reicher A, Amitai M et al. Systemic Candidal Infections Associated with Use of Peripheral Venous Catheters in Neonates: A 9-Year Experience. *Clinical Infectious Diseases*. 1992; 14: 485–491.
13. Botas CM, Kurlat I, Young SM, et al. Disseminated Candidal Infections and Intravenous Hydrocortisone in Preterm Infants. *Pediatrics*. 1995; 95: 883-87.
14. Romero RMC, Fernández GF, Poyato DJL, et al. Candidiasis sistémica neonatal en los noventa. TT - [Neonatal systemic candidiasis in the nineties]. *An Esp Pediatr*. 1996; 44: 257-61.
15. Narang A1, Agrawal PB, Chakrabarti A, et al. Epidemiology of systemic candidiasis in a tertiary care neonatal unit. *J Trop Pediatr*. 1998; 44: 104-8.
16. Mazen AE, Ziauddin K, Nabil R et al. Pattern of candidiasis in the newborn: A study from Kuwait. *Medical Principles and Practice*. 2000; 9: 174–80.
17. Krcmery V, Huttova M, Mateicka F, et al. Breakthrough fungaemia in neonates and infants caused by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* susceptible to fluconazole in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 48: 521–5.
18. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 319-24.
19. Makhoul IR, Kassis I, Smolkin T, et al. Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: Further characterization. *Pediatrics*. 2001; 107: 61-6.
20. Roilides, Emmanuel et al. *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit: Epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41, n. 2, 2003, 735–741.
21. Avila-Aguero ML, Canas-Coto A, Ulloa-Gutierrez R, et al. Risk factors for *Candida* infections in a neonatal intensive care unit in Costa Rica. *International Journal of Infectious Diseases*. 2005; 9: 90–95.
22. Feja KN, Wu F, Roberts K, et al. Risk factors for candidemia in critically ill infants: A matched case-control study. *Journal of Pediatrics*. 2005; 147: 151-61.
23. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: Risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006, 117: 84-92.
24. Chen S, Slavin M, Nguyen Q, et al. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerging infectious diseases*. 2006; 12: 1508-1516.

25. Pooli L, Fasolino MN, Pereda R, et al. Candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: identificación de factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104: 393-398.
26. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006; 25: 224-229.
27. Badran EF, Al Baramki JH, Al Shamyleh, et al. Epidemiology and clinical outcome of candidaemia among Jordanian newborns over a 10-year period. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2008; 2: 139-44.
28. Vendettuoli V, Tana M, Tirone C, et al. The role of candida surveillance cultures for identification of a preterm subpopulation at highest risk for invasive fungal infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008; 27: 1114-6.
29. Xavier PCN, Chang MR, Nunes MO, et al. Neonatal candidemia in a public hospital in Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2008; 41: 459-63.
30. 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*. 2009; 52: 518-23.
31. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, et al. Not Just Little Adults: Candidemia Epidemiology, Molecular Characterization, and Antifungal Susceptibility in Neonatal and Pediatric Patients. *Pediatrics*. 2009; 123: 1360-68.
32. Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, et al. Invasive fungal infections in Neonatal Intensive Care Units of Southern Italy: A multicentre regional active surveillance (Aurora Project). *J Prev Med Hyg*. 2010; 51: 125-30.
33. Ariff S, Saleem AF, Soofi SB, et al. Clinical spectrum and outcomes of neonatal candidiasis in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2011; 5: 216-23.
34. Abdeljelil JB, Saghrouni F, Nouri S, et al. Neonatal invasive candidiasis in Tunisian hospital: incidence, risk factors, distribution of species and antifungal susceptibility. *Mycoses*. 2012; 55: 493-500.
35. Calil R, Caldas J, Valle C, et al. Fungal infection in an neonatal intensive care unit - 15 years surveillance. *Early Human Development*. 2012; 88: 111.
36. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, et al. Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study. *Pediatrics International*. 2012; 54: 341-349.
37. Ballot, DE, Bosman N, Nana T, et al. Background changing patterns of neonatal fungal sepsis in a developing country. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2013; 59: 460-464.
38. Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK, et al. Risk factors for invasive candidiasis in infants >1500g birth weight. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32:222-6.
39. Barton M, O'Brien K, Robinson JL, et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: Risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14: 1-10.
40. Khan EA, Choudhry S, Fatima M, et al. Clinical spectrum, management and outcome of neonatal candidiasis. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65:1206-9.
41. Liu M, Huang S, Guo S, et al. Clinical features and risk factors for blood stream infections of *Candida* in neonates. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015; 10: 1139-1144.

42. Wadile R, Bhate V. Study of clinical spectrum and risk factors of neonatal candidemia. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2015; 58: 472-4.
43. Chen J, Jiang Y, Wei B, et al. Epidemiology of and risk factors for neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. *BMC Infect Dis*. 2016; 16:1-5.
44. Lovero G, De Giglio O, Montagna O, et al. Epidemiology of candidemia in neonatal intensive care units: a persistent public health problem. *Ann Ig*. 2016; 28: 282–287.
45. Basu S, Kumar R, Tilak R et al. *Candida* blood stream infection in neonates: Experience from a tertiary care teaching hospital of Central India. *Indian Pediatrics*. 2017; 54: 556–59.
46. Fu J, Ding Y1, Wei B, et al. Epidemiology of *Candida albicans* and non-*C.albicans* of neonatal candidemia at a tertiary care hospital in Western China. *BMC Infectious Diseases*. 2017; 17: 329.

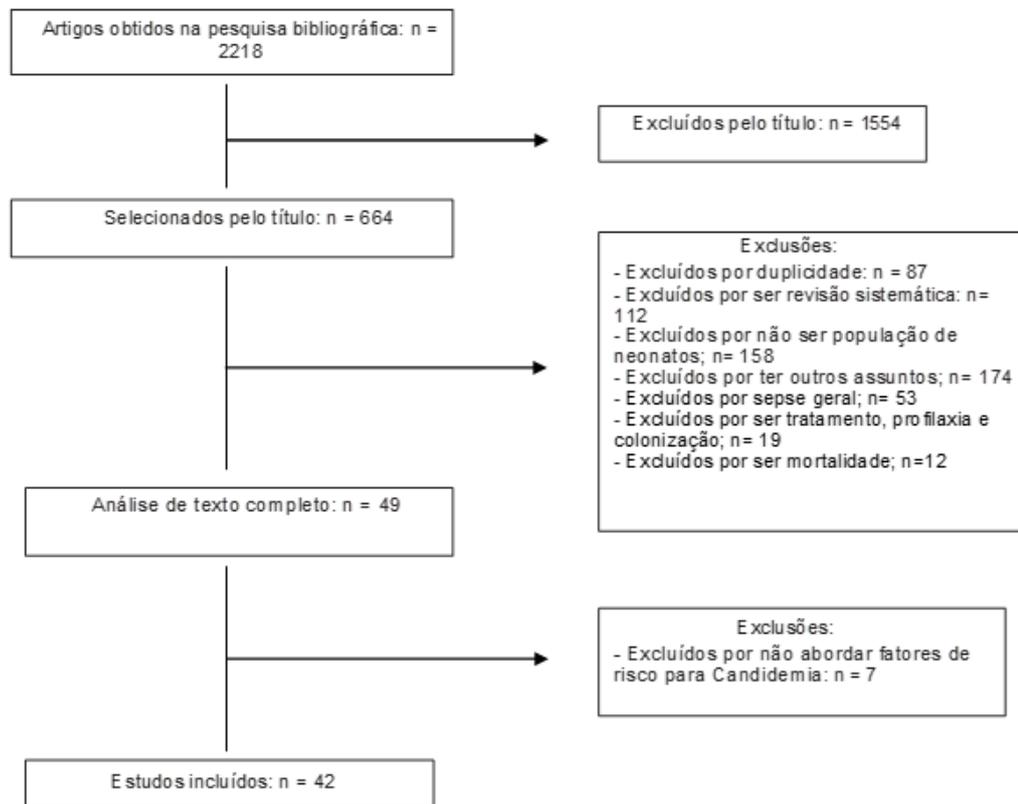


Figura 1. Fluxograma das Etapas de seleção dos artigos. Revisão sistemática – Fatores de Risco de Candidemia em Unidades Neonatais – 2019.

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos sobre fatores de risco para Candidemia em recém-nascidos internados Revisão sistemática – Fatores de risco de Candidemia em Unidades Neonatais, 2019.

Autor e ano	Delineamento do estudo	População/ Número de sujeitos	Instrumentos de coleta	Local da coleta de dados	Fatores de risco n	Medida de associação
Solomon et al, 1986 ⁹	Estudo caso-controle	8 casos; 29 controles	Livro de registro e banco de dados do laboratório		Média de peso= 1052g, média IG=28.5 semanas; Uso de anfotericina B; Duração do uso do cateter umbilical	Não informado
Weese-Mayer et al, 1987 ¹⁰	Estudo caso-controle	22 casos e 22 controles	Prontuários	Children's Memorial Hospital Chicago	Cateter umbilical ou central, Dias de antibiótico – média de 18 dias Uso de nutrição parenteral, Intubação endotraqueal	Não informado
Faix et al, 1989 ¹¹	Estudo Prospectivo	358 neonatos,	Formulário padronizado, resultado de culturas	University of Michigan Medical Center, Ann Arbor	Recém-nascidos de muito baixo peso <1500g com candidíase mucocutâneo.	p: 0,016
Leibovitz et al, 1992 ¹²	Estudo retrospectivo, descritivo	25 casos	Prontuários	UTIN Kaplan Hospital, Rehovot, Israel	Uso de cateteres umbilicais Uso de Cateter venoso periférico Uso de nutrição parenteral total 25 (100)	Não informado
Botas et al, 1995 ¹³	Estudo Caso-controle	17 casos e 25 controles	Bancode dados da microbiologia e CCIH; prontuários	Hospital of the University of California at San Francisco	Uso de Hidrocortisona IV durante os primeiros 35 dias de vida 10 (58.82)	P: 0,0039
Romero et al, 1996 ¹⁴	Estudo retrospectivo	14 casos	Prontuários e banco de dados laboratório	Unidad de Neonatología. Hospital Universitario «Reina Sofia». Córdoba - Espanha	Antibioticoterapia 14 (100); Uso de cateter central 14 (100); Intubação endotraqueal 12 (86); Uso de nutrição parenteral 14 (100)	Não informado
Narang et al, 1998 ¹⁵	Estudo retrospectivo, descritivo	143 casos	Prontuários. Exames laboratoriais e autopsias	UTIN no Instituto de Pós-graduação de Medicina Educação e Pesquisa (PGIMER)	Cateterismo periférico 143 (100); Uso de antibióticos de amplo espectro média de 8,5 dias 142 (99); Prematuros de 25 a 36 semanas 135 (94); Baixo peso ao nascer <1500g 136 (95); Ventilação mecânica > 4 dias 83 (58)	Não informado
Mazen et al, 2000 ¹⁶	Estudo prospectivo	22 casos	Análises laboratoriais	UTI Neonatal do Hospital Maternidade do Iraque	Duração Intubação endotraqueal > 9 dias Duração Nutrição parenteral > 8 dias Presença de infecção bacteriana concomitante 12 (54.5)	Não informado
Kremery et al, 2000 ¹⁷	Estudo prospectivo, descritivo	310 casos, 145 crianças e 80 neonatos	Registros microbiológicos e prontuários	7 hospitais universitários pediátricas da Eslováquia	Antibioticoterapia; Uso de Cateter venoso central e NPT, Prematuridade e muito baixa peso ao nascer	Não informado
Saiman et al, 2000 ¹⁸	Estudo de coorte prospectivo, multicentrico	35 casos		6 UTIN diferentes	Idade gestacional <32 semanas , Apgar 5 min >5 26 (74.28) ; Choque, 2 antibióticos ou mais 28 (80), Uso prévio de nutrição parenteral, Uso de cateteres venosos centrais 29 (82.9), Uso de bloqueadores H2, Intubação endotraqueal	OR: 4.0 (95%:IC 1.20 - 14,39) p: 0,022 OR: 3,4 (95%:IC 1,32 - 8,08) p: 0,012 OR: 3,55 (95%:IC 1,61 - 7,73) p: 0,001 OR: 3,83 (95%:IC 1,44 - 11,44) p: 0,005 OR: 2,93 (95%:IC 1,11 - 8,39) p: 0,027 OR: 3,94 (95%:IC 1,48 - 12,34) p: 0,004 OR: 2,44 (95%:IC 1,11 - 5,29) p: 0,025 OR:10,71 (95%:IC 1,66 - 450,13) p:0.004

					Tempo de permanência > 7 dias	OR: 5,33 (95%:IC 1,23 - 48,40) p: 0,019
Makhoul et al, 2001 ¹⁹	Estudo caso -controle	49 casos; 49 controles	Prontuários	Departamentos de Neonatologia, Rambam Medical Center, Rappaport, Haifa, Israel.	Ventilação mecânica 41 (87.8) Crescimento bacteriano na orelha 9 (19.1)	OR: 7,24 (95%:IC 2,18–24,05) OR: 7,41 (95%:IC 1,25 –43,80)
Roilides et al, 2003 ²⁰	Estudo retrospectivo	10 casos	Dados laboratoriais e prontuário	UTI Neonatal do Aristotle University	Colonização 6 (60)	OR: 0,05 (95%, IC 0,01-0,21) P: 0,0001
Avila-Aguero et al, 2005 ²¹	Estudo retrospectivo	110 casos	Formulário padronizado. Prontuários	Costa Rican National Children's Hospital	Uso prévio de antibióticos 105 (95); Intubação endotraqueal > 6 dias 70 (64) ; Uso de dispositivos centrais > 5 dias 98 (89) Nutrição parenteral > 8 dias 92 (84)	Não informado
Capriles et al, 2005 ⁶	Estudo prospectivo e descritivo	29 casos	Prontuários, banco de dados do laboratório	Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro, Caracas, Venezuela	Cateter intravascular central 7 (15.91), Nutrição parenteral > 7 dias 18 (40.91) Ausência de controle materno pré-natal, 16 (36.36) Derivados do sangue 28 (63.64), Antibioticoterapia de amplo espectro 44 (100)	p< 0,05 p: 0,005 p< 0,05 p< 0,05 p< 0,05
Feja et al, 2005 ²²	Estudo de caso-controle pareado	45 casos e 135 controles	Registros radiológicos e de farmácia, prontuário e observações diretas de neonatos. Dados laboratoriais	Hospital Presbiteriano de Nova York City	Dias de Cateter central média 21,76 Sepse bacteriana anterior 22 (49) do trato gastrointestinal 15 (33)	OR: 1,06 (95% IC: 1,02 - 2,10) p: 0,01 OR: 8,02 (95% IC: 2,76 - 23,30) p:0,0001 OR: 4,57 (95% IC: 1,62 - 12,92) p: 0,01
Shetty et al, 2005 ⁷	Estudo de caso-controle pareado, multicentrico	35 casos e 138 controles	Formulário padronizado. Prontuários	7 UTINs de Hospitais da Cidade de Baltimore - EUA	Idade gestacional < 25 semanas 22 (63) Parto vaginal 30 (86) Cirurgia abdominal 8 (23)	OR: 6,5 (95%:IC 1,3 - 32) OR: 4,3 (95%:IC 1,3 - 14,2) OR: 10,9 (95%:IC 1,9 - 62)
Benjamin et al, 2006 ²³	Estudo de coorte, prospectivo, multicentrico	320 casos	Formulário padronizado	Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano Rede de Pesquisa Neonatal (Duke Univ, Durham)-16 centros	Peso ao nascer de 401 a 750 g 233 (75.89) Uso de Antibióticos - cefalosporinas 3a geração 106 (34.52)	OR: 3,22 (95% IC: 2,47- 4,19) p: 0,0001 OR: 1,77 (95% IC: 1,31- 2,38) p: 0,0002
Chen et al, 2006 ²⁴	Estudo coorte prospectivo	1.095 casos - 35 Neonatos; 95 Crianças; 527 Adultos; 350 Idosos	Dados laboratoriais e prontuário		Uso de nutrição parenteral (44.1); Uso de antifúngicos profiláticos	Não informado

Pooli et al, 2006 ²⁵	Estudo de coorte retrospectivo	40 casos	Prontuário eletrônico e banco de dados do laboratório de Micologia	UTIN hospital pediátrico de "Dr. Pedro de Elizalde"; Buenos Aires	Peso na admissão ≤ 1.500 g, 14 (34.15) Cirurgia, 31 (75.31) Uso de Nutrição parenteral 35 (85.36) Uso de Ventilação mecânica 36 (87.8)	OR: 33,3 (95% IC: 6,6 - 168,8) p: <0,002 OR: 4,2 (95% IC: 1,6 - 10,9) p: <0,0001 OR: 4,3 (95% IC: 1,5 - 12,3) p: <0,0001 OR: 10,4 (95% IC: 3,3 - 32,4) p: <0,005
Rodriguez et al 2006 ²⁶	Estudo multicentrico, prospectivo,	24 casos	Formulário de coleta padronizado e auditoria do laboratório	5 UTIN'S de Barcelona	Uso de cateter venoso central 24 (100) Uso de nutrição parenteral total média de 21 dias 24 (100) Uso de ventilação mecânica média de 10 dias 16 (66.7)	Não informado
Badran et al, 2008 ²⁷	Estudo retrospectivo,	24 casos	Prontuários e banco de dados da CCIH e laboratório	Jordan University Hospital, Ammam	Uso prévio de antibióticos >10 dias 22 (91.7), Uso de nutrição parenteral 14 (58.3) Presença de sepse bacteriana previa 14 (58.3)	Não informado
Vendettuoli et al, 2008 ²⁸	Estudo prospectivo	16 casos	Banco de dados	Hospital universitário Roma, Italia	Colonização do trato gastrointestinal 12 (75), uso de drogas inotrópicas 2 (12.5)	Não informado
Xavier et al, 2008 ²⁹	Estudo descritivo, retrospectivo	25 casos	Prontuários, banco de dados do laboratório	Hospital Universitário Mato Grosso do Sul	Uso de cateter venoso central 25 (100); Uso de ventilação mecânica 25 (100); Idade gestacional < 37 semanas 23 (92); Tempo de internação superior a 15 dias 20 (80); Uso de nutrição parenteral 23 (92); Uso de cefalosporinas de 3ª geração 19 (76); Cirurgia 14 (56)	Não informado
Al-Sweih et al, 2009 ³⁰	Estudo coorte, retrospectivo	182 casos	Banco de dados, laboratório	UTIN Hospital e Maternidade do Kuwait	Uso de antibióticos de amplo espectro 97 (87); Nutrição parenteral total > 5 dias 92 (82); Presença de Cateter venoso central 87 (78); Terapia com dexametasona 29 (26)	Não informado
Blyth et al, 2009 ³¹	Estudo coorte, prospectivo	1005 casos, 33 recém-nascidos, 110 crianças e 862 em adultos.	Formulário padrão	50 hospitais da Austrália	Prematuridade 31 (93.9) Internação na UTI 31 (93.9) Nutrição parenteral 29 (93.5)	p: 0,001 p: 0,001 p: 0,001
Benjamin et al, 2010 ¹	Estudo coorte prospectivo, multicêntrico	137 casos	Prontuários; formulário de coleta	19 centros de Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network	IUso de Intubação endotraqueal, Uso de cateter central, Uso de antibióticos de amplo espectro	OR: 1,58 (95% IC: 1,07- 2,35) p: 0,0226 OR: 1,94 (95% IC: 1,17 - 3,21) p: 0,0098 OR: 1,98 (95% IC: 1,37- 2,86) p: 0,0003
Montagna et al, 2010 ³²	Estudo prospectivo, multicentrico	21 casos	Formulário específico	6 NICUS de hospitais da regioo Apulia no Sul da Italia	Uso de cateter venoso central por> 4 dias 21 (100); Uso de nutrição parenteral total por> 5 dias 19 (90.5); Peso ao nascer ≤ 1500 g 18 (85.7); Idade gestacional <32 semanas 15 (71.4); Ventilação mecânica 13 (61.9); Colonização por Candida spp em mais de dois locais 10 (47.6); Antibioticoterapia múltipla ≥ 5 dias 10 (47.6)	Não informado

Ariff et al, 2011 ³³	Estudo caso-controle	45 casos e 36 controles	Prontuários	Aga Khan Hospital Universitário, Karachi, Paquistão	Falta de cuidados pré-natais 15 (33.3), Nutrição parenteral total (NPT) >7 dias, 15 (33.3) Ventilação mecânica > 7 dias, 25(55.5) Tempo de hospitalização (> 7 dias) 35 (77.7)	OR:3.46 (95%IC:0,37-31,69) p:0.044 OR:5.62 (95%IC:0,14- 0,86) p: 0.05 OR:5.12 (95%IC: 0,56-46.78) p:0.001 OR:4,9 (95%IC: 1,86 - 23,87) p: 0,001
Abdeljelil et al, 2012 ³⁴	Estudo retrospectivo	127 casos	Dados do laboratório de Parasitologia-Micologia e prontuários	Farhat Hospital da cidade de Sousse - Tunisia	Uso antibióticos de amplo espectro > 8 dias; 121 (98.4) Uso de cateter central > 7 dias 84 (68.3) Ventilação mecânica 68 (55.3) Peso ao nascer de 1001g a 2500g 64 (52.03)	Não informado
Calil et al, 2012 ³⁵	Estudo de coorte	23 casos	Dados laboratoriais e prontuário	Hospital Universitário de Campinas	Uso prévio de antimicrobianos 22 (95,6), uso de cefalosporina de 3ª geração 12 (52.1); Uso de cateter e de nutrição parenteral 18 (78.2); Cirurgia prévia 17 (73.9) ; Uso de corticoide pós-natal 7 (30.4)	Não informado
Celebi et al, 2012 ³⁶	Estudo caso - controle	28 casos e 28 controles	Banco de dados da CCIH	Clínica Pediátrica do Hospital Universitário de Uludag, em Bursa, Tunisia	Ventilação mecânica > 6dias Nutrição parenteral > 6 dias Tempo de hospitalização > 12dias Prematuridade < 37 semanas	p: 0,004 p: 0,037 p: 0,003 p: 0,024
Ballot et al, 2013 ³⁷	Estudo retrospectivo	59 casos	Pontuários	unidade neonatal de CMJAH	Uso ventilação, média 9 dias 41 (69.5). Cirurgia prévia por patologias abdominais 33 (44.1)	Não informado
Lee et al, 2013 ³⁸	Estudo coorte retrospectivo, multicêntrico	330 casos	Banco de dados administrativo usando uma ferramenta assistida por computador	grupo Pediatrix Medical incluiu 305 centros nos Estados Unidos.	> 7 dias de vida, Parto vaginal, Uso de antibióticos de amplo espectro, Uso de cateter central Contagem de plaquetas <50.000 / mm ³	OR: 24,0 (95% IC: 13,9- 41,6) OR: 1,6 (95% IC: 1,2- 2,3) OR: 1,6 (95% IC: 1,1 - 2,4) OR: 2,3 (95% IC: 1,7- 3,1) OR: 3,7 (95% IC: 2,1- 6,77)
Barton et al, 2014 ³⁹	Estudo caso - controle e coorte prospectivo, multicentrico	49 casos e 90 controles	Resultados laboratoriais e vigilância clínica em prontuários	13 UTINs de nível III 9 cidades canadenses	Enterocolite necrosante 12 (24)	OR: 4,81 (95% IC: 1,14-20,41) p: 0,003
Khan et al, 2015 ⁴⁰	Estudo coorte retrospectivo	49 casos	Registros microbiológicos e prontuários	Hospital Internacional de Shifa, Islamabad, Paquistão	Prematuros <37 semanas Tempo de permanência, exposição a antibióticos ou uso de profilaxia antifúngica	Não informado
Liu et al, 2015 ⁴¹	Estudo caso-controle,	19 casos e 21 controles	Dados coletados do laboratório de microbiologia	Affiliated Children's Hospital of the Capital Institute of Pediatrics China	Uso de antibioticos >2 semanas, 17 (89.5) Repetição de IOT, 19 (100) Vaginite materna 4 (21.05) Uso de antibióticos glicopeptídeos 10 (52.63)	Não informado
Wadile e Bhate , 2015 ⁴²	Estudo retrospectivo	108 casos	amostra de culturas	India	Uso intraparto de antibióticos 59 (95.16); Parto vaginal 53 (85.48) e Baixo peso ao nascer < 2000g 47 (79.03)	Não informado

Chen et al, 2016 ⁴³	Estudo caso- controle	69 casos e 69 controles	bancos de dados eletrônicos -prontuários e dados laboratoriais	Liuzhou Hospital de Maternidade e Saúde Infantil no ocidente da China	Duração da antibioticoterapia média de 33,5 dias Uso de Nutrição parenteral total 58 (84.1), Comprometimento do neurodesenvolvimento 14 (20.3)	OR: 1,06 (95% IC: 1,01 -1,10) p: 0,010 OR: 6,03 (95% IC: 2,10 -17,30) p: 0,001 OR: 7,34 (95% IC: 1,18 -45,80) p: 0,033
Fu et al, 2016 ²	Estudo caso- controle	76 casos e 76 controles	banco de dados eletrônico	Liuzhou Hospital de Maternidade e Saúde Infantil no ocidente da China	Uso de carbapenêmico 42 (87.5) Nutrição parenteral 45 (93.8) Duração da hospitalização – média de 3 dias	OR: 11,39 (95% IC: 3,28-39,54) p:0,000 OR: 10,16 (95% IC: 2,25-45,94) p: 0,003 OR: 1,04 (95% IC: 1,01 -1,07) p: 0,024
Lovero et al, 2016 ⁴⁴	Estudo retrospectivo	57 casos	Banco de dados do laboratório de microbiologia e prontuários	UTIN de um hospital universitário no sul da Itália	Uso de Cateter venoso central 57 (100); Ventilação mecânica 57 (100); Antibioticoterapia prolongada 57 (100); Nutrição parenteral total 57 (100); Hospitalização prolongada 56 (98.26)Peso ao nascer ≤1500 g 47 (82.46); Prematuridade 47 (82.46)	Não informado
Basu et al, 2017 ⁴⁵	Estudo retrospectivo	114 casos	Prontuários médicos e resultados laboratoriais	Hospital Terciário de Ensino da Índia Central	Acesso central > 7 dias, nternação > 28 dias,	OR: 4,3 (95% IC: 1,07-17,32) OR: 3.1 (95% IC: 1.05-9.74)
Fu et al, 2017 ⁴⁶	Estudo coorte retrospectivo	69 casos	Prontuários médicos	NICU de Liuzhou Maternity and Child Healthcare Hospital	Ventilação mecânica 43 (62.32) Gestações por tecnologia de reprodução assistida 24 (34.8)	OR:3,13 (95% IC: 1,07-9,14) p: 0,037 OR: 4,52 (95% IC: 1,39-14,77) p: 0,012

Tabela 2. Critérios de qualidade descritiva dos estudos segundo Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) - Revisão sistemática – Fatores de risco de Candidemia em unidades neonatais, 2019.

Autor e Ano	Número de artigos	Critérios preenchidos	% de critérios preenchidos
Solomon et al, 1986 ⁹ ; Wadile e Bhate, 2015 ⁴² ; Vendettuoli et al, 2008 ²⁸ ; Leibovitz et al, 1992 ¹² ; Narang et al, 1998 ¹⁵	5	11- 14	50 - 64%
Romero et al, 1995 ¹⁴ ; Krcmery et al, 2000 ¹⁷ ; Badran et al, 2008 ²⁷ ; Xavier et al, 2008 ²⁹ ; Al-Sweih et al, 2009 ³⁰ ; Calil et al, 2012 ²¹ ; Saiman et al, 2000 ¹⁸ ; Roilides et al, 2003 ²⁰ ; Capriles et al, 2005 ⁶ ; Avila-Aguero et al, 2005 ²¹ ; Abdeljelil et al, 2012 ³⁴ ; Lee et al, 2012 ³⁸ ; Basu et al, 2017 ⁴⁵ ; Faix, et al, 1989 ¹¹ ; Botas et al, 1995 ¹³ ; Mazen et al, 2000 ¹⁶ ; Makhoul et al, 2001 ¹⁹ ; Feja et al, 2005 ²² ; Shetty et al, 2005 ⁷ ; Blyth et al, 2009 ³¹ ; Ballot et al, 2013 ³⁷ ; Khan et al, 2015 ⁴⁰ ; Liu et al, 2015 ⁴¹ ; Fu et al, 2017 ⁴⁶	24	15 - 18	73 - 82%
Weesemayer et al, 1987 ¹⁰ ; Benjamin et al, 2006 ²³ ; Chen et al, 2006 ²⁴ ; Lovero et al, 2006 ⁴⁴ ; Pooli et al, 2006 ²⁵ ; Rodriguez et al, 2006 ²⁶ ; Benjamin et al, 2010 ¹ ; Montagna et al, 2010 ³² ; Ariff et al, 2011 ³³ ; Celebi et al, 2012 ³⁶ ; Chen et al, 2016 ⁴³ ; Barton et al, 2014 ³⁹ ; Fu et al, 2016 ²	13	19 - 21	86 - 95%

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar os fatores de risco para desenvolvimento de Candidemia em neonatos internados em Unidade Neonatal de referência.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar as variáveis demográficas e da assistência de neonatos que evoluíram com Candidemia.
- Analisar as variáveis demográficas e características da doença de neonatos que tiveram Candidemia.
- Analisar os fatores de risco para Candidemia em neonatos que permanecem internados.
- Propor medidas na assistência para prevenção de Candidemia.

4 MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

Estudo observacional, de caso-controle com dados do período de janeiro de 2008 a dezembro de 2018 em unidade neonatal de referência

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade federal de Minas Gerais, que é um hospital público e geral que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência no sistema municipal e estadual de Saúde no atendimento aos pacientes portadores de patologias de média e alta complexidade. A Unidade Neonatal conta com 20 leitos ativos de terapia intensiva e 8 leitos de cuidados intermediários. Possui Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) cujos membros executores realizam sistematicamente a vigilância epidemiológica de eventos infecciosos e não infecciosos de acordo com as normas legais vigentes .

4.3 População alvo

Neonatos internados no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2018 na Unidade de Cuidados Progressivos

4.3.1 Critérios de inclusão

Neonatos que estiveram internados por mais de 48 horas na UTIN no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2018 e tiveram uma amostra de hemocultura positiva para *Candida spp.*

4.3.2 Caso

Crianças internadas que apresentaram primeiro episódio de Candidemia.

4.3.3 Controle

Recém-nascidos (RN) com Candidemia (G1) e RN sem Candidemia (G2) pareados por idade gestacional (IG) com diferença de até 1 semana antes ou depois e período de internação (na mesma semana) na proporção 1:2, selecionados sequencialmente, sendo 1 antes e 1 após o caso.

4.3.4 Variáveis independentes

Sexo, peso, tipo de parto, uso de antimicrobiano (ATM) prévio, tempo de uso de antimicrobiano (ATM) prévio, número de tratamentos prévios com ATM, uso de cateter venoso central (CVC), tempo de uso de CVC, uso de ventilação mecânica (VM), dias de VM, uso de cateter vesical de demora (CVD) tempo de CVD, uso de nutrição parenteral (NP), tempo de NP, cirurgia prévia.

4.3.5 Critérios de exclusão

Recém nascidos sindrômicos internados na unidade neonatal e que não apresentavam as informações necessárias para o estudo.

4.4 Tamanho da amostra

Todos os neonatos que apresentaram cultura positiva para *Candida* foram considerados casos e para cada caso foi selecionado dois controles que estiveram internados na mesma semana e foram pareados por idade gestacional (IG), na proporção 1:2.

Foi realizado cálculo considerando a prevalência de Candidemia para verificar se o número de casos era o adequado, como denominador os pacientes sob risco e foi estimado mínimo de 30 casos para intervalo de confiança de 95% e precisão de 5%

4.5 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, se enquadrando aos termos da resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e aprovado conforme parecer ETIC 312/08 e renovado CAAE 58973616.2.0000.5149. (Anexo 1)

4.6 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada sistematicamente por profissionais especializados e capacitados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) da instituição, que possui protocolo de vigilância em setores críticos como a Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos (UNCP). Além de informações demográficas, há coleta de variáveis obrigatórias

de acordo com a Portaria 2616, de 12 de maio de 1998 e incluem variáveis demográficas, taxa de infecções e densidade de incidência de infecções, infecções por topografia, infecções e densidade de incidência de infecções associadas a dispositivos, infecções de sítio cirúrgico, perfil de microrganismos e sensibilidade a antimicrobianos, uso de antimicrobianos, letalidade associada as infecções, além de nutrição parenteral.

Dados que faltavam no banco de dados, foram coletados dos prontuários eletrônicos e físicos.

As variáveis independentes analisadas foram: sexo, peso, uso de antimicrobiano (ATM) prévio, número de tratamentos prévios com ATM, dias de cateter venoso central (CVC), uso de ventilação mecânica (VM), uso de cateter vesical de demora (CVD), uso de nutrição parenteral (NP), cirurgia prévia.

4.7 Análise estatística

Foi realizada análise descritiva com frequência e percentual de variáveis categóricas e média e mediana de variáveis contínuas, respectivamente, de distribuição normal e anormal.

Para análise de fatores de risco em univariada foi realizado teste X^2 ou Fisher de variáveis categóricas. Para a análise multivariada foi realizada a Regressão de Poisson e foram selecionadas as variáveis com $p < 0,20$ em análise univariada. O nível de significância estatística foi considerado quando $p < 0,05$.

Para avaliar o nível endêmico, de alerta (2 DP) ou surto (3 DP), o que foi apresentado em Carta controle, com densidade de incidência de Candidemia.

O software utilizado para análise estatística foi SPSS versão 24.0.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Artigo Original

FATORES DE RISCO PARA CANDIDEMIA EM NEONATOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BELO HORIZONTE

Resumo

Introdução: Os recém nascidos internados em Unidades Neonatais apresentam alto risco de infecções hospitalares, por causa de seu sistema imunológico imaturo e por aos cuidados invasivos que recebem. Diante disso, o objetivo desse trabalho foi determinar os fatores de risco para desenvolvimento de candidemia em neonatos internados em Unidade Neonatal de referência e propor medidas assistenciais para prevenção de candidemia. **Métodos:** Estudo caso-controle pareado por idade gestacional e período de internação, proporção 1:2, realizado em Unidade Neonatal de um Hospital Universitário de Belo Horizonte. A coleta de dados foi realizada pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) da instituição com dados de janeiro de 2008 a dezembro de 2018. Para análise de fatores de risco em univariada foram realizados teste X^2 ou Fisher de variáveis categóricas e a análise multivariada foi realizada a Regressão de Poisson e foram selecionadas as variáveis com $p < 0,20$ da univariada. O nível de significância foi $p < 0,05$. Foi utilizado software SPSS versão 24.0. **Resultados:** Foram 3087 admissões, 108 pacientes selecionados, sendo 36 casos e 72 controles. A prevalência de Candidemia foi de 1,2% e a densidade de incidência foi de 0,48 por 1000 pacientes-dia no período. As variáveis uso de nutrição parenteral, uso de ventilação mecânica, uso de cateter venoso central e uso de aminoglicosídeo apresentaram maior significância estatística em análise univariada. A análise multivariada mostrou que os pacientes que fizeram uso de nutrição parenteral e uso de cateter vesical de demora tiveram risco maior de desenvolver Candidemia do que os demais. **Conclusão:** Adoção de boas práticas para manuseio e retirada precoce do CVD, além de preparo e administração adequadas da NP, com especial atenção aos cuidados com CVC que também é importante fonte de infecção fúngica. Além disso, investimento na área de educação permanente e contínua na instituição são importantes para reduzir a taxa de infecção.

Palavras-chave: Candida spp, Candidíase Invasiva, Candidemia, Neonatos, Fatores de Risco

Abstract

Introduction: Newborns admitted to Neonatal Units present a high risk of nosocomial infections because of their immature immune system and the invasive care they receive.

Objective: To determine risk factors for developing candidemia in neonates admitted to a reference neonatal unit and to propose assistance measures to prevent candidemia.

Methods: Paired case-control study by gestational age and length of stay, proportion 1:2, performed in a Neonatal Unit of a Belo Horizonte University Hospital. Data collection was performed by the Hospital Infection Control Service (SCIH) of the institution with data from January 2008 to December 2018. For analysis of risk factors in univariate, X² or Fisher test of categorical variables were performed and the multivariate analysis was performed Poisson Regression and variables with $p < 0.20$ of univariate were selected. The significance level was $p < 0.05$. SPSS software version 24.0 was used. **Results:** There were 3087 admissions, 108 patients selected, 36 cases and 72 controls. The prevalence of Candidemia was 1.2% and the incidence density was 0.48 per 1000 patients-day in the period. The variables parenteral nutrition, mechanical ventilation, central venous catheter and aminoglycoside were of greater statistical significance in univariate analysis. The multivariate analysis showed that patients who made use of parenteral nutrition and use of delayed bladder catheter had greater risk of developing Candidemia than the others. **Conclusion:** Good practices were adopted for early RVC management and removal, besides adequate preparation and administration of NP, with special attention to CVC care, which is also an important source of fungal infection. In addition, investment in the area of continuing education and education in the institution are important to reduce the rate of infection.

Keywords: *Candida* spp, Candidiasis Invasive, Candidemia, Neonates, Risk Factors

Introdução

Os recém nascidos (RN) internados em Unidades Neonatais apresentam alto risco de infecções hospitalares, por causa de seu sistema imunológico imaturo.¹ Com os avanços em neonatologia aumentou a sobrevivência de RN prematuro com extremo baixo peso ao nascer e com isso aumentaram os riscos de infecção por serem submetidos a vários procedimentos invasivos.²

Dentre as infecções fúngicas, as espécies de *Candida* spp são os patógenos mais comuns relacionados em cuidados de saúde. As espécies de *Candida* spp mais comuns

causadoras de infecções fúngicas em neonatos são *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* e juntamente com *C. albicans*, representam 95,4% dos casos de candidemia.³ A distribuição de espécies varia com a localização geográfica e idade do paciente.

A literatura internacional revela que a incidência de candidemia está entre 1,4 e 3,6 por 1.000 neonatos e que os principais fatores de risco para candidemia são fatores externos relacionados a assistência prestada em Unidade Neonatal, são eles: idade gestacional, menor peso ao nascer, ventilação mecânica, uso de antibióticos de amplo espectro, profilaxia antifúngica, parto vaginal, nutrição parenteral, presença de cateteres centrais e cirurgia prévia.³⁻⁶ No entanto, poucos estudos nacionais foram realizados para avaliar candidemia em neonatos.

Os objetivos deste estudo são determinar os fatores de risco para desenvolvimento de candidemia em neonatos internados em Unidade Neonatal de referência e propor medidas assistenciais para prevenção de candidemia.

Métodos

Delineamento, local e período do estudo. Estudo observacional, caso-controle, realizado em Unidade Neonatal de referência em um Hospital Universitário de Belo Horizonte/Minas Gerais, que possui leitos de terapia intensiva, de cuidados intermediários e para Método Canguru, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2019.

Crterios de inclusão e exclusão. Como casos, foram incluídos todos os neonatos que estiveram internados por mais de 48 horas na Unidade Neonatal no período e tiveram uma amostra de hemocultura positiva para *Candida spp*, definido como desfecho candidemia. RN síndrômicos internados na unidade neonatal e sem informações necessárias para o estudo foram excluídos. Foram considerados como controle, RN sem candidemia, pareados por idade gestacional (IG) com diferença de até 1 semana antes ou depois e período de internação (na mesma semana) na proporção 1:2, selecionados sequencialmente, sendo 1 antes e 1 depois do caso.

Coleta de dados. A coleta de dados foi realizada sistematicamente por profissionais especializados e capacitados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) da instituição, que possui protocolo de vigilância em setores críticos incluindo a Unidade Neonatal. Além de informações demográficas, há coleta de variáveis obrigatórias de acordo com a Portaria nº 2616 de 12 de maio de 1998 e incluem variáveis demográficas, taxa de

infecções e densidade de incidência de infecções, infecções por topografia, infecções e densidade de incidência de infecções associadas a dispositivos, infecções de sítio cirúrgico, perfil de microrganismos e sensibilidade a antimicrobianos, uso de antimicrobianos, letalidade associada as infecções, além de nutrição parenteral. As variáveis independentes analisadas foram: sexo, peso ao nascimento, uso de antimicrobiano (ATM) prévio, número de tratamentos prévios com ATM, uso de cateter venoso central (CVC), uso de ventilação mecânica (VM), uso de cateter vesical de demora (CVD), uso de nutrição parenteral (NP), cirurgia prévia.

Cálculo amostral. Todos os neonatos que apresentaram cultura positiva para *Candida spp* no período do estudo foram considerados casos e para cada caso foi selecionado dois controles que estiveram internados no mesmo período e foram pareados por idade gestacional na proporção 1;2. No entanto, foi feito cálculo considerando a prevalência de candidemia e como denominador os pacientes sob risco e foi estimado mínimo de 30 casos para intervalo de confiança de 95% e precisão de 5%

Análise estatística. Foi realizada análise descritiva com frequência e percentual de variáveis categóricas e média e mediana de variáveis contínuas, respectivamente, de distribuição normal e anormal. Para análise de fatores de risco em univariada foi realizado teste χ^2 ou Fisher de variáveis categóricas. Para a análise multivariada foi realizada a Regressão de Poisson e foram selecionadas as variáveis com $p < 0,20$ em análise univariada. O nível de significância estatística foi considerado quando $p < 0,05$. O nível endêmico, de alerta (2DP) ou surto (3DP), foi apresentado em Carta controle, com densidade de incidência de candidemia. O software utilizado para análise estatística foi SPSS versão 24.0.

Aspectos éticos. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, se enquadrando aos termos da resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

Resultados

Durante o período de dez anos, 3087 recém-nascidos foram internados na Unidade, foram 75.653 pacientes-dia, destes 108 recém-nascidos foram incluídos no estudo, sendo 36 casos (hemocultura positiva para *Candida spp*) e 72 controles (neonatos que não tiveram cultura positiva).

A análise descritiva dos 108 neonatos mostrou que 57 (52,78%) eram do sexo masculino e 49 (45,37%) do sexo feminino, 2 (1,85%) neonatos tiveram genitália ambígua. A

idade gestacional média foi de 31,41 semanas com amplitude de 24 – 40 semanas e o peso médio foi de 1665,23 g e amplitude de 515 – 4015. A mediana do Apgar 1º minuto foi de 7 e do Apgar 5º minuto foi de 9.

A Tabela 1 apresenta a densidade de incidência (DI) de Infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS) na Unidade Neonatal no presente estudo, estratificadas por peso e por pacientes do grupo caso e controle. Houve maior DI de IRAS prévia no grupo caso ($p<0,001$) e, quando comparadas as faixas de peso, houve maior DI de IRAS na faixa de peso 751 a 1.000 ($p<0,001$).

A prevalência de candidemia foi de 1,2%, quando estratificada por peso, a maior prevalência de 14,7% foi em recém-nascidos com peso \leq a 750g, os demais pesos tiveram prevalência bem menores: 1,1%; na faixa de 751g a 1.000g; 4,6% na faixa de 1001g a 1500g; 0,2% na faixa de 1501g a 2500g e 0,2% acima de 2500g.

A DI média de candidemia no período foi de 0,48 por 1.000 pacientes-dia é apresentada na carta controle da Fig.1. Houve diferença significativa de DI de Candidemia entre as faixas de peso, com maior DI em pacientes com peso < 750 g ($p<0,001$).

Verificou-se que dos 108 pacientes, 75 (69,4%) fizeram uso de antimicrobianos, destes 62 receberam mais de dois antibióticos e os mais utilizados foram aminoglicosídeos 57 (76%), ampicilina 46 (61,3%) e vancomicina 37 (49,3%). Cem pacientes (92,6%) utilizaram cateter venoso central com média de 19,76 dias de CVC; 82 (75,9%) receberam nutrição parenteral por uma média de 8,53 dias; ventilação mecânica (VM) foi usada por 83 (76,8%) com média de 13,84 dias. O CVD foi o dispositivo menos utilizado, 35 (32,40%) pacientes com média de 2,95 dias.

Procedimentos cirúrgicos foram realizados em 45 (41,7%) pacientes e 59 cirurgias foram realizadas, separadas por sistemas: sistema músculo esquelético ($n= 3$), sistema cardiovascular ($n= 10$), COONG - Cabeça, olhos, ouvidos, nariz e garganta ($n= 2$), sistema nervoso central, ($n= 13$), sistema digestório e cirurgia abdominal ($n= 29$), e sistema genito-urinário ($n=2$).

Onze (30,55%) pacientes com candidemia foram a óbito, ao estratificarmos os óbitos por peso, encontramos 3 com peso até 750g, 2 de 751 a 1000g, 3 de 1501 a 2500g e 3 com peso maior que 2500g, não havendo diferença de mortalidade entre as faixas de peso.

As variáveis uso de NP, VM, CVD e uso de aminoglicosídeo apresentaram maior significância estatística em análise univariada para maior risco de candidemia com associação

estatística em análise univariada. Essas variáveis e as variáveis que entraram para multivariada ($p < 0,20$) encontram-se na Tabela 2.

Na análise univariada de variáveis categóricas, o uso de NP, cirurgia prévia, uso de CVD, uso de VM e uso dos antibióticos (aminoglicosídeos, ampicilina, beta-lactâmicos, cefalosporina de 4ª geração, glicopeptídeos, macrolídeos, metronidazol e oxacilina) foram fatores significativos para Candidemia (Tabela 2)

A análise multivariada (Tabela 3) demonstrou que os pacientes que fizeram uso de nutrição parenteral e uso de CVD apresentaram maior risco maior de desenvolver Candidemia, com bom ajuste do modelo (Hosmer e Lemeshow com $p = 0,99$).

Discussão

A prevalência de candidemia em nosso estudo foi de 1,2%, o ano de maior incidência foi 2010 e quando estratificada por peso a maior incidência foi entre recém nascidos com peso ≤ 750 g conforme observado em outros estudos.⁷ Isso é justificado pela imaturidade do sistema imunológico e fragilidade das barreiras físicas.⁹ Um estudo multicêntrico de delineamento misto de caso-controle e coorte prospectivo, realizado em 13 UTIN em nove cidades canadenses no período de 2001 a 2006 com 139 RN sendo 49 casos e 90 controles, apresentou taxa de incidência nos 5 anos do estudo estratificada por peso com 1,5% para RN < 1500 g (IC 95%: 0,09-3,26), 2,2% para RN < 1000 g (IC 95%: 1,02-3,39) e 4,2% para RN < 750 g (IC 95%: 1,23- 7,66).⁷ Essa mesma tendência da taxa de incidência é apresentada por Pooli et al¹⁰, em estudo realizado com estratificação da incidência por peso na Argentina com 872 RN estudados e 40 casos de candidemia. No Brasil, um estudo de coorte, prospectivo, realizado no período de 2012 a 2014 em outro hospital de referência de Minas Gerais, apresentou taxa de incidência 5,25%.¹¹

O período de maior ocorrência de candidemia encontrado neste estudo, foi o ano de 2010, com DI de aproximadamente 0,9 casos por 1000 pacientes-dia e ocorrência de 6 casos, mas não chegou ao nível de alerta (2 DP).

O uso de ATM altera a flora, favorece a colonização e conseqüentemente a proliferação de *Candida* spp. Estudos realizados em vários países, tem apresentado o uso de antibióticos, principalmente os de amplo espectro como um importante preditor de candidemia. Nos EUA, um estudo multicêntrico, de coorte, retrospectivo de 2001 a 2010, com 530.162 RN avaliou os fatores de risco de candidíase invasiva entre recém-nascidos com peso < 1500 g, foram 330 casos de candidemia e uso de antibióticos de amplo espectro como fator

significativo para o desfecho (OR 1,6 IC95%: 1,1- 2,4), resultado semelhante ao encontrado por Benjamin et al, 2010, no estudo multicêntrico realizado também nos EUA com 6833 RN (OR 1,98 IC95%: 1,37- 2,86) e por Chen et al, 2016, no estudo realizado na China com 5075 RN admitidos e 69 casos (OR 1,06 IC95%: 1,01- 1,10).^{4,12,13} Neste estudo os antimicrobianos utilizados que entraram em análise multivariada foram aminoglicosídeos, ampicilina, cefalosporina de 4ª geração, glicopeptídeos, macrolídeos, metronidazol, e oxacilina, mas não mantiveram significância estatística na análise multivariada, o que pode ter sido influenciado pelo alto número de pacientes que utilizaram antimicrobianos devido a prematuridade, baixo peso e má-formações dos neonatos atendidos na unidade.

Trata-se de unidade de referência para medicina fetal, e os recém-nascidos com má-formações principalmente do trato gastrointestinal necessitam de cirurgia para correção. As cirurgias do sistema digestório e abdominal foram as mais realizadas nesta unidade, apesar de não terem apresentado significância para o desfecho. Estudos anteriores na mesma Unidade Neonatal demonstram que a cirurgia é fator de risco para infecção laboratorialmente confirmada o que leva a necessidade prolongada de dispositivos invasivos e nutrição parenteral, também identificados como fatores de risco.^{14,15}

Dispositivos invasivos são fatores de risco para infecção por *Candida* spp descritos em vários estudos.¹⁶⁻¹⁸ Neste estudo ventilação mecânica que está associada ao uso de tubo endotraqueal teve significância apenas na análise univariada, com tempo médio de uso de 13,84 dias, o que corrobora com a literatura que apresenta casuísticas de uso de ventilação mecânica maior de 5 dias como fator de risco. Em estudo caso-controle, realizado na Turquia, de 2000 a 2007, teve 2420 recém-nascidos admitidos e 28 foram diagnosticados com candidemia e o uso da ventilação mecânica teve média de 5.5 dias, com desvio padrão de 6.6 e $p=0,004$.⁵ A umidificação com água aquecida de ventiladores mecânicos, é uma fonte de inoculação de microorganismos na traqueia pois pode haver acúmulo de água condensada no circuito do ventilador e essa água acumulada e contaminada pelo contato com o circuito do ventilador, pode, por meio da manipulação descuidada, penetrar na traqueia do paciente. Outras fontes de inoculação de material contaminado pela traqueia são nebulizadores contaminados e aspirações endotraqueais não realizadas com as técnicas adequadas.¹⁹

O uso de cateter venoso central foi um fator de risco apresentado em vários estudos, no entanto, nosso estudo não confirmou o uso deste dispositivo como um risco maior para candidemia, apesar de 92,6% dos neonatos terem utilizado cateter. Lovero et al²⁰, em estudo retrospectivo, realizado no Sul da Itália de 2000 a 2014, com 57 RN, mostrou que todos os

RN utilizaram cateter venoso central, porém o estudo avaliou somente os pacientes que desenvolveram candidemia, tendo como limitador a falta de controles para comparar o uso do cateter em quem teve e quem não teve candidemia. Um estudo prospectivo, multicêntrico realizado em 8 países da América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Equador, Honduras, México e Venezuela), no período de 2008 a 2010, estudou 302 pacientes sendo 89 neonatos e 213 crianças, o CVC foi um fator significativo e teve a proporção semelhante nos dois grupos neonatos vs crianças (70,8% vs 62,4%, $p=0,17$).²¹ O tempo de uso favorece a adesão de *Candida* spp no cateter podendo formar biofilme, causando candidíase invasiva e por esse motivo é uma recomendação forte com qualidade de evidência moderada a remoção precoce do cateter quando presumir que a infecção está relacionada ao dispositivo.²²

Apesar do CV não ter sido um fator significativo para candidemia neste estudo, a densidade de incidência (DI) de sepse clínica associada ao cateter foi de 4,6 por 1000 nascidos vivos e a DI de sepse laboratorial associada ao cateter foi de 16,6 por 1000 nascidos vivos no período. A presença deste dispositivo exige maior atenção da equipe assistencial para os cuidados de inserção e manutenção do cateter para evitar infecções relacionadas ao mesmo.

Na análise multivariada o CVD foi o único dispositivo com significância para o desenvolvimento de candidemia, apesar de utilizado por apenas 32,4% dos pacientes e com média de uso baixa de 2,95 dias. Este é um fator pouco apresentado em estudos com neonatos apesar de comum em estudos realizados em adultos e crianças. A utilização prolongada do cateter vesical de demora aumenta a colonização da região periuretral e os microorganismos fazem uso da superfície do cateter para ascender até a bexiga causando infecção urinária. O manuseio inadequado do sistema fechado pode ser uma das causas de proliferação de microorganismos no trato urinário aumentando o risco de candidúria e consequentemente de candidíase invasiva. Apesar do uso de CVD não ser frequente na Unidade Neonatal desse estudo, é necessária revisão das práticas para prevenção da Infecção Associada ao Cateter Urinário de Demora de acordo com as recomendações do NHSN e retirada precoce dos mesmos.²³ Medidas preventivas devem ser implementadas para reduzir o risco de desenvolvimento de Candidemia entre os neonatos internados, tais como: Estimular a lavagem das mãos para remoção de sujidade visível e da flora transitória antes e depois de procedimentos e de manipular dispositivos, além do monitoramento por meio de observações e sensibilização da equipe para importância da higienização das mãos. Em unidades de neonatologia de cuidado geral o recomendado é higienização com água e sabão ou com álcool

70%, em UTIN onde o risco de infecção é maior recomenda-se uso de clorexidine;² Remover o CVD quando do diagnóstico de infecção fúngica é uma recomendação forte porém com baixa qualidade de evidência.^{19,22}

A nutrição parenteral foi outro que se manteve com associação estatística análise multivariada e os pacientes que utilizaram NP tiveram maior risco de ter candidemia que os demais. Fu et al, em estudo retrospectivo, caso-controle pareado, realizado na China com 449 recém-nascidos com muito baixo peso ao nascer (<1500g) mostrou que pacientes que utilizaram a nutrição parenteral tiveram 10 vezes mais chance de desenvolver Candidemia, (OR, 10,16; IC 95%, 2,25-45,94).²⁴ Os lipídios presentes nas soluções de nutrição parenteral é responsável pelo crescimento de microrganismos e está associado ao pH da solução, quanto mais alto o pH maior o risco.²⁵ O preparo da nutrição parenteral demanda cuidados rigorosos da equipe para evitar a contaminação da solução.^{22,26}

Utilizar técnica asséptica no preparo da solução de nutrição parenteral e na instalação de equipos garantindo um sistema fechado, com cateter venoso central exclusivo para evitar manuseios frequentes do dispositivo.² A introdução precoce de nutrição enteral, quando possível, preferencialmente de leite materno que possui anticorpos contra Candida, o mais precoce possível diminui o tempo de uso de nutrição parenteral.²⁷

Apesar da baixa prevalência a candidíase invasiva é uma importante infecção, principalmente em neonatos pois aumenta a morbimortalidade e são necessárias medidas para evitar o aumento na unidade.

A taxa de mortalidade por candidemia varia de 15 a 60 % em estudos internacionais com maior taxa entre bebês com peso menor de 1000g.^{16,28,29} Neste estudo a taxa de mortalidade foi de 30% e não apresentou diferença entre as faixas de peso.

Uma das limitações deste estudo é o desenho retrospectivo e a falta de algumas informações como o uso de nutrição parenteral que não fazia parte do banco de dados da CCIH, para minimizar o viés de informação, foram analisados os prontuários físicos e eletrônicos para verificar o uso ou não da nutrição parenteral.

Em conclusão, o estudo mostrou que a candidemia está associada ao uso do cateter vesical de demora e de nutrição parenteral. Isso implica na adoção de boas práticas para manuseio e retirada precoce da CVD, além de preparo e administração adequadas da NP, com especial atenção aos cuidados com CVC que também é importante fonte de infecção fúngica. Além disso, profissionais de saúde mais atualizados e conscientes são essenciais para

reduzir taxas de infecção, sendo importante investimento na área de educação permanente e contínua na instituição.

Financiamento

Esse estudo não utilizou apoio financeiro de órgão de fomento.

Conflito de interesse

Os pesquisadores não possuem conflito de interesse.

Referências

1. Kristóf K, Janik L, Komka K, Harmath A, Hajdú J, Nobilis A, et al. Clinical microbiology of neonatal candidiasis in Hungary. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2010; 57: 17–40.
2. Organização Pan-Americana da saúde. Centro latino-americano de Perinatologia, Saúde da Mulher e; Reprodutiva. Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia. 2016. Montevideu.
3. Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Barbuti G, Montagna O, Laforgia N, et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. *BioMed Research International*. 2017; 1: 1–12.
4. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics*. 2010; 126: 865–73.
5. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M, Ener B. Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study. *Pediatrics International*. 2012; 54: 341-349.
6. Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, et al. Invasive fungal infections in Neonatal Intensive Care Units of Southern Italy: A multicentre regional active surveillance (Aurora Project). *J Prev Med Hyg*. 2010; 51: 125-30.
7. Barton M, O'Brien K, Robinson JL, Davies DH, Simpson K, Asztalos E, et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: Risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14: 1–10.
8. Brasil. Portaria no 2616, de 12 de maio de 1998. Ministério da Saúde. [S.l: s.n.], 1998. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html.
9. Banu H, Chakraborty M, Gupta, MK. Epidemiology of neonatal candidemia: A study from Eastern India. *International Journal Scientific Research*. 2019; 9: 58–60.

10. Pooli L, Fasolino MN, Pereda R, Rial MJ, Califano G. Candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: identificación de factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104: 393–398.
11. Silva-Rios J, Camargos P, Correa L, Romanelli R. Prophylactic regimens with fluconazole for candidiasis in neonates under 1.500g: A retrospective chart review of two cohorts. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2019; 12: 29–36.
12. Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK. Risk factors for invasive candidiasis in infants >1500g birth weight. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32:222–6.
13. Chen J, Jiang Y, Wei B, Ding Y, Xu S, Qin P, et al. Epidemiology of and risk factors for neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. *BMC Infect Dis*. 2016; 16:1–5.
14. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, Campos FA, Loyola FC, Mourão, PH et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *Journal de Pediatria*. 2013; 89: 189–196.
15. Romanelli RMC, Anchieta LM, Carvalho EAA, Silva LFG, Nunes RVP, Mourão PH, et al. Risk factors for laboratory-confirmed bloodstream infection in neonates undergoing surgical procedures. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2014; 18: 400–405.
16. Ballot, DE, Bosman N, Nana T, Ramdin T, Cooper PA. Background changing patterns of neonatal fungal sepsis in a developing country. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2013; 59: 460–464.
17. Basu S, Kumar R, Tilak R, Kumar A. Candida blood stream infection in neonates: Experience from a tertiary care teaching hospital of Central India. *Indian Pediatrics*. 2017; 54: 556–59.
18. Ben Abdeljelil, J. Geith S, Khammari I, Fathallah A et al. Neonatal invasive candidiasis in Tunisian hospital: Incidence, risk factors, distribution of species and antifungal susceptibility. *Mycoses*. 2012; 55:1–8.
19. Brasil. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde 4. Anvisa, Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde Medidas. 2017; 4: 122. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/file/0seguranca_do_paciente/modulo4.pdf
20. Lovero G, De Giglio O, Montagna O, Diella G, Divenuto F, Lopuzzo M et al. Epidemiology of candidemia in neonatal intensive care units: a persistent public health problem. *Ann Ig*. 2016; 28: 282–287.
21. Santolaya ME, Alvarado T, Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. Active surveillance of candidemia in children from latin america: A key requirement for improving disease outcome. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33: 40–44.
22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 62: 1-50.
23. Centers for disease control and prevention. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection [USI]) Events. *NHSN Patient Safety Component Manual*. 2016; 1–16. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7pscCAUTICurrent.pdf>.

24. Fu J, Wang X, Wei B, Jiang Y, Chen J. Risk factors and clinical analysis of candidemia in very-low-birth-weight neonates. *Am J Infect Control*. 2016; 44: 1321–5.
25. Guducuoglu, H, Gultepe B, Otlu B, Bektas A, Yildirim O, Tuncer O et al. *Candida albicans* outbreak associated with total parenteral nutrition in the neonatal unit. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2016; 34: 7-22.
26. Shane AL, Stoll, BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *Journal of Infection*. 2014; 68: 24-32.
27. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of parenteral nutrition in neonates- An overview. *Nutrients*. 2012; 4: 1490-1503.
28. Hammoud, Majeda, Al-Taiar, Abdullah , Fouad, Mervat, et al. Persistent candidemia in neonatal care units: Risk factors and clinical significance. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17: 624–628.
29. Khan, Ejaz Ahmed, Choudhry, Shehla, Fatima, Masooma, et al. Clinical spectrum, management and outcome of neonatal candidiasis. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2015; 65: 1206–1209.

Tabela 1 - Densidade de Incidência de Infecção Relacionada a Assistência à Saúde por faixa de peso no grupo Caso e Controle Unidade Neonatal de referência, Minas Gerais, Brasil, 2008-2018.

Peso (g)	Casos			Controles		
	Paciente-dia n(%)	Total IRAS n (%)	Densidade incidência IRAS	Paciente- dia n(%)	Total IRAS n (%)	Densidade incidência IRAS
≤ 750	124 (15.35)	10 (22.73)	80.6	254 (9.21)	10 (14.92)	39.4
751–1.000	193 (23.89)	13 (29.54)	67.4	961 (34.84)	24 (35.82)	25
1.001-1.500	59 (7.30)	2 (4.55)	33.9	647 (23.46)	19 (28.36)	29.4
1.501–2.500	314 (38.86)	13 (29.54)	41.4	506 (18.35)	9 (13.43)	17.8
> 2.500	118 (14.60)	6 (13.64)	50.6	390 (14.14)	5 (7.46)	12.8
Total	808	44	54.5	2758	67	24.3

IRAS – Infecção Relacionada a Assistência à Saúde.

Tabela 2 - Análise univariada de fatores de risco (com $p < 0,20$) para Candidemia em Unidade Neonatal de referência, Minas Gerais, Brasil, 2008 a 2018.

Fatores de risco	Caso	Controle	<i>p</i>	OR	IC 95%	
Sexo n(%)						
Masc	16 (44.4)	41 (58.6)	0.167*			
Fem	20 (55.6)	29 (41.4)				
Nutrição parenteral n(%)						
Sim	32 (88.9)	50 (69.4)	0.026*	3.52	1.11	-
Não	4 (11.1)	22 (30.6)			11.16	
Ventilação mecânica n(%)						
Sim	34 (94.4)	49 (68.1)	0.02*	7.98	1.76	-
Não	2 (5.6)	23 (31.9)			36.11	
Cateter vesical de demora n(%)						
Sim	19 (52.8)	17 (47.2)	0.01*	3.91	1.66 - 9.23	
Não	16 (22.2)	56 (77.8)				
Cirurgia Prévia n(%)						
Sim	19 (52.8)	27 (37.5)	0.130*	1.86	0.83 - 4.19	
Não	17 (47.2)	45 (62.5)				
Aminoglicosídeo n(%)						
Sim	33 (91.7)	54 (75)	0.039*	3.67	1.00	-
Não	3 (8.3)	18 (25)			13.41	
Ampicilina n(%)						
Sim	27 (75)	43 (59.7)	0.117*	2.02	0.83 - 4.92	
Não	9 (25)	29 (40.3)				
Cefalosporina 4ª geração n(%)						
Sim	7 (19.4)	5 (6.9)	0.100**	3.23	0.95	-
Não	29 (80.6)	67 (93.1)			11.04	
Glicopeptídeo n(%)						
Sim	20 (55.6)	27 (37.5)	0.074*	2.08	0.92 - 4.70	
Não	16 (44.4)	45 (62.5)				
Macrolídeo n(%)						
Sim	2 (5.6)	0	0.109**	0.32	0.24 - 0.42	
Não	34 (94.4)	72 (100)				
Metronidazol n(%)						
Sim	5 (13.9)	2 (2.8)	0.040**	5.64	1.04	-
Não	31 (86.1)	70 (97.2)			30.70	
Oxacilina n(%)						
Sim n(%)	11 (30.6)	13 (18.1)	0.141*	1.99	0.79 - 5.06	
Não	25 (69.4)	59 (81.9)				

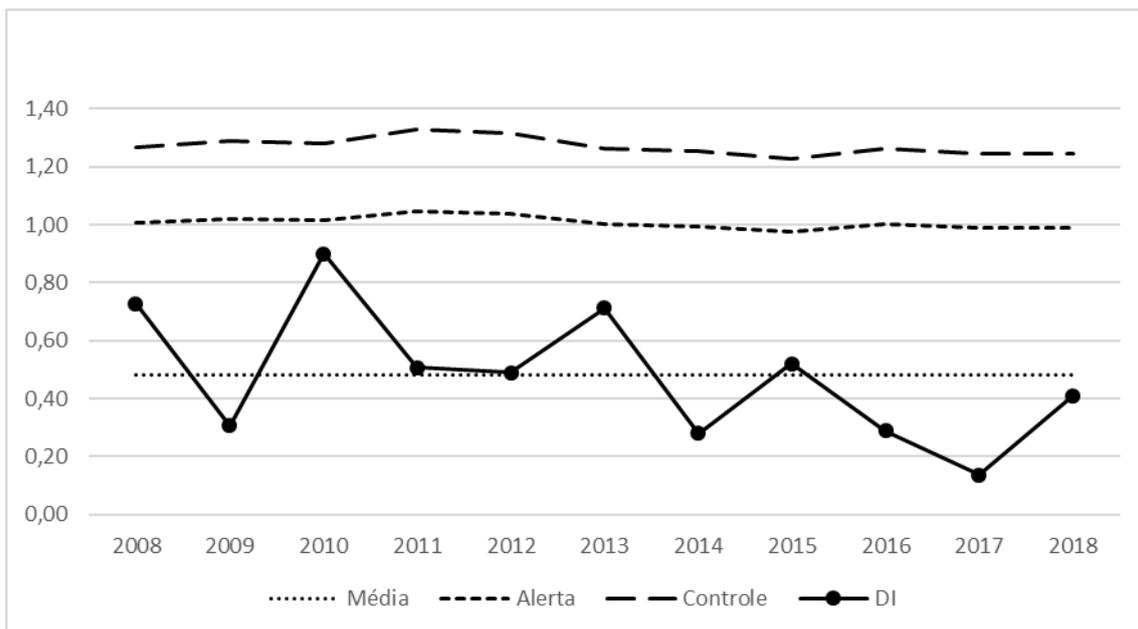
ATM – antimicrobiano; OR – odds ratio; IC 95% – Intervalo de Confiança a 95% * teste qui-quadrado e ** teste de Fisher

Tabela 3 - Análise multivariada de fatores de risco para Candidemia com significância estatística em Unidade Neonatal de referência, Minas Gerais, Brasil, 2008 a 2018.

Fatores de risco	β	p	OR	IC 95%
Nutrição parenteral	-0,231	0.025	3.52	1.11 - 11.16
Cateter vesical de demora	-0,276	0.005	3.91	1.66 - 9.23

Legenda: OR – odds ratio; IC 95% – Intervalo de Confiança 95%

FIGURA 1 - Carta de Densidade de Incidência de Candidemia por 1.000 pacientes-dia, em Unidade Neonatal de referência, Minas Gerais, Brasil, 2008 a 2018.



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados de nosso estudo demonstraram que o uso de nutrição parenteral e cateter vesical de demora aumentam o risco de desenvolvimento de candidemia. Isso implica na necessidade de adoção de boas práticas para preparo e administração adequadas da NP, com especial atenção aos cuidados com CVC que também é importante fonte de infecção fúngica. Além disso, incluir dados referentes a NP no formulário de coleta de dados do SCIH é importante para avaliar o desenvolvimento de infecções fúngicas.

Retirada precoce do CVD e implantação de bundle para ITU são medidas comprovadamente eficazes para reduzir taxa de infecção e devem ser implementadas pela instituição. Também é importante investimento da instituição na área de educação permanente e contínua, pois profissionais de saúde mais atualizados e conscientes são essenciais para reduzir taxas de infecção.

Estudos prospectivos são necessários para realizar acompanhamento dos neonatos e analisar variáveis relacionadas a história materna, ao ambiente e ao dimensionamento da equipe e a influência delas no desenvolvimento de candidemia.

7 REFERENCIAS

1. Kristóf K, Janik L, Komka K, Harmath A, Hajdú J, Nobilis A, et al. Clinical microbiology of neonatal candidiasis in Hungary. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. 2010; 57: 17–40.
2. Organização Pan-Americana da saúde. Centro latino-americano de Perinatologia, Saúde da Mulher e; Reprodutiva. Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia. 2016. Montevidéu.
3. Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Barbuti G, Montagna O, Laforgia N, et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. *BioMed Research International*. 2017; 1: 1–12.
4. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics*. 2010; 126: 865–73.
5. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M, Ener B. Neonatal candidiasis: Results of an 8 year study. *Pediatrics International*. 2012; 54: 341-349.
6. Montagna MT, Lovero G, De Giglio O, et al. Invasive fungal infections in Neonatal Intensive Care Units of Southern Italy: A multicentre regional active surveillance (Aurora Project). *J Prev Med Hyg*. 2010; 51: 125-30.
7. Barton M, O'Brien K, Robinson JL, Davies DH, Simpson K, Asztalos E, et al. Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: Risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14: 1–10.
8. Brasil. Portaria no 2616, de 12 de maio de 1998. Ministério da Saúde. [S.l: s.n.], 1998. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html.
9. Banu H, Chakraborty M, Gupta, MK. Epidemiology of neonatal candidemia: A study from Eastern India. *International Journal Scientific Research*. 2019; 9: 58–60.
10. Pooli L, Fasolino MN, Pereda R, Rial MJ, Califano G. Candidemia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: identificación de factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104: 393–398.
11. Silva-Rios J, Camargos P, Correa L, Romanelli R. Prophylactic regimens with fluconazole for candidiasis in neonates under 1.500g: A retrospective chart review of two cohorts. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2019; 12: 29–36.
12. Lee JH, Hornik CP, Benjamin DK. Risk factors for invasive candidiasis in infants >1500g birth weight. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32:222–6.
13. Chen J, Jiang Y, Wei B, Ding Y, Xu S, Qin P, et al. Epidemiology of and risk factors for neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. *BMC Infect Dis*. 2016; 16:1-5.
14. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, Campos FA, Loyola FC, Mourão, PH et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *Journal de Pediatria*. 2013; 89: 189–196.

15. Romanelli RMC, Anchieta LM, Carvalho EAA, Silva LFG, Nunes RVP, Mourão PH, et al. Risk factors for laboratory-confirmed bloodstream infection in neonates undergoing surgical procedures. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2014; 18: 400–405.
16. Ballot, DE, Bosman N, Nana T, Ramdin T, Cooper PA. Background changing patterns of neonatal fungal sepsis in a developing country. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2013; 59: 460–464.
17. Basu S, Kumar R, Tilak R, Kumar A. *Candida* blood stream infection in neonates: Experience from a tertiary care teaching hospital of Central India. *Indian Pediatrics*. 2017; 54: 556–59.
18. Ben Abdeljelil, J. Geith S, Khammari I, Fathallah A et al. Neonatal invasive candidiasis in Tunisian hospital: Incidence, risk factors, distribution of species and antifungal susceptibility. *Mycoses*. 2012; 55:1–8.
19. Brasil. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde 4. Anvisa, Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde Medidas. 2017; 4: 122. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/file/0seguranca_do_paciente/modulo4.pdf
20. Lovero G, De Giglio O, Montagna O, Diella G, Divenuto F, Lopuzzo M et al. Epidemiology of candidemia in neonatal intensive care units: a persistent public health problem. *Ann Ig*. 2016; 28: 282–287.
21. Santolaya ME, Alvarado T, Queiroz-Telles F, Colombo AL, Zurita J, Tiraboschi IN, et al. Active surveillance of candidemia in children from latin america: A key requirement for improving disease outcome. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33: 40–44.
22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 62: 1-50.
23. Centers for disease control and prevention. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection [USI]) Events. NHSN Patient Safety Component Manual. 2016; 1–16. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7pscCaUTICurrent.pdf>.
24. Fu J, Wang X, Wei B, Jiang Y, Chen J. Risk factors and clinical analysis of candidemia in very-low-birth-weight neonates. *Am J Infect Control*. 2016; 44: 1321–5.
25. Guducuoglu, H, Gultepe B, Otlu B, Bektas A, Yildirim O, Tuncer O et al. *Candida albicans* outbreak associated with total parenteral nutrition in the neonatal unit. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2016; 34: 7-22.
26. Shane AL, Stoll, BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *Journal of Infection*. 2014; 68: 24-32.
27. Zingg W, Tomaske M, Martin M. Risk of parenteral nutrition in neonates- An overview. *Nutrients*. 2012; 4: 1490-1503.
28. Hammoud, Majeda, Al-Taiar, Abdullah , Fouad, Mervat, et al. Persistent candidemia in neonatal care units: Risk factors and clinical significance. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17: 624–628.

29. Khan, Ejaz Ahmed, Choudhry, Shehla, Fatima, Masooma, et al. Clinical spectrum, management and outcome of neonatal candidiasis. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2015; 65: 1206–1209.

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 58973616.2.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli**
Departamento de Ginecologia e Obstetria
Faculdade de Medicina – UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 12 de setembro de 2016 o projeto de pesquisa intitulado “**Vigilância e controle de infecções hospitalares em neonatologia do Hospital das Clínicas da UFMG**”.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Prof. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG