

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Anna Carolina Marzzani

**FUNGOS EM AMBIENTE HOSPITALAR DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Florianópolis

2021

Anna Carolina Marzzani

**FUNGOS EM AMBIENTE HOSPITALAR DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia
Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Iara Fabricia Kretzer

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra

Marzzani, Anna Carolina

Fungos em ambiente hospitalar de terapia intensiva neonatal: Uma revisão da literatura / Anna Carolina Marzzani ; orientador, Iara Fabricia Kretzer, 2021.
51 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, , Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Monitoramento Ambiental. 3. Microbioma. 4. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. 5. Hospital. I. Kretzer, Iara Fabricia . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Anna Carolina Marzzani

**FUNGOS EM AMBIENTE HOSPITALAR DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Farmacêutico” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 14 de maio de 2021.

Prof.^a Dr.^a Marení Rocha Farias
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Iara Fabricia Kretzer
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^o Dr. Jairo Ivo dos Santos (Membro Titular)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^o Dr. Marcos José Machado (Membro Titular)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Ana Carolina Rabello de Moraes (Membro Suplente)
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado a todos aqueles que acolhem à
ciência como algo que pode mudar o mundo.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho envolveu uma rede de apoio enorme, e é dedicado a ela por completo:

Aos meus pais, Carlos e Suzana, pilares de toda minha vida. Vocês são e sempre vão ser meu maior exemplo e orgulho. Todo esforço feito por vocês dois para que eu chegue até aqui não pode ser mensurado. Agradeço por me criar, me amar e me apoiar nas melhores e piores decisões que já tomei. A vocês, todo o meu amor.

Ao meu irmão Pablo, companheiro de apartamento e o melhor amigo possível. Toda risada que nós demos até este dia, nunca será esquecida. Sou grata pelas vitaminas, sanduíches e pizzas para me alegrar, além de me deixar surtar sem motivo algum e não brigar comigo. Te amo infinito.

A minha cunhada, Isabelli, por crescer tanto no meu coração a ponto de se tornar uma amiga e irmã. Você me inspira todos os dias, continue buscando seus sonhos, vais ser gigante!

A todos os meus familiares, por me acompanharem nessa jornada até aqui. Obrigada.

Ao meu namorado, Samir, por ser a âncora a me segurar nos turbilhões da vida. Agradeço por todo o amor, carinho e companheirismo, de longe e de perto, que nos cerca. Obrigada por acreditar em mim, muitas vezes mais que eu mesma, por todos os empurrõezinhos e noites trabalhando juntos para não me deixar desanimar. Te amo, xuxu.

À Prof^a Dr^a Iara Fabricia Kretzer por me orientar nessa jornada inesperada para ambas, onde uma pandemia não conseguiu derrubar nosso amor por Micologia. Agradeço a paciência, orientação, disponibilidade e por ser uma peça importantíssima em minha jornada como futura farmacêutica. Me sinto privilegiada por dizer que trabalhei lado a lado com você.

À Universidade Federal de Santa Catarina e seu programa de ações afirmativas, os quais me deram a chance de estudar em uma das melhores universidades da América Latina.

A todos os professores e colaboradores do curso de Farmácia da UFSC, que me moldaram como profissional e ser humano.

Aos prof^o Drs. Jairo Ivo dos Santos, Marcos José Machado e Ana Carolina Rabello de Moraes, por aceitarem participar da banca de avaliação do TCC e contribuir com a construção deste trabalho.

Aos meus amigos, agradeço por todas as risadas e bons momentos vividos nestes últimos cinco anos, guardo vocês em meu coração. Em especial para Daniela Ferreira, Daniela Vitória, Giovana Karoline, Isabel Werle e Victor Hugo, por todos os momentos compartilhados, risos, murmúrias e amor. Levarei a amizade de vocês comigo pelo resto de nossas vidas.

Defenda o SUS!!!

“Não há vantagem alguma em viver a vida correndo.”

Naara, Shikamaru.

RESUMO

Ambientes hospitalares podem servir de reservatório de microorganismos, dentre eles os fungos, que são fonte de risco de infecções relacionadas à assistência à saúde nos pacientes. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi conduzir uma revisão da literatura sobre o isolamento de fungos do ambiente abiótico de unidades de terapia intensiva neonatal (UTIneo). Para tal, foi realizada busca nas bases de dados *Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus* e Google acadêmico de estudos originais nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola sobre o tema. Foram excluídos do trabalho, materiais na forma de livros, capítulos de livro ou artigos de revisões de literatura. A pesquisa nas bases de dados identificou 2894 estudos e a plataforma Rayyan QCRI foi utilizada para selecionar os 14 artigos incluídos nessa revisão. Nesses estudos, as principais metodologias utilizadas para monitoramento ambiental foram as ativas, baseadas no uso de amostradores de ar ou de contato das superfícies com *swabs*; e as passivas, que utilizam placas de cultivo abertas em contato com o ar. Os gêneros de fungos mais isolados nos ambientes de UTIneo, foram *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, *Cryptococcus* e *Penicillium*. Demonstrou-se a importância da vigilância do ambiente abiótico hospitalar e a necessidade da manutenção de protocolos de limpeza e ventilação adequados, a fim de diminuir as potenciais fontes de contaminação e propagação de doenças fúngicas nos neonatos assistidos.

Palavras-chave: Hospital. Micobioma. Monitoramento ambiental. Fungos. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

ABSTRACT

Hospital environments can serve as reservoirs of microorganisms, including fungi, which can be a source of patients' healthcare-related infections. Thus, this study aimed to conduct a literature review about fungal isolation from abiotic environments on Neonatal Intensive Care Units (NICU). On this matter, a database search on original studies in English, Spanish and Portuguese languages was performed on PubMed, Web of Science, Scopus, and Scholar Google. Materials as books, book chapters, and reviews were excluded from this study. Database search recovered 2894 articles and the Rayyan QCRI platform was used to select the 14 studies included in this current review. In those studies, the main methodologies used for the environmental monitoring were the active ones, based on air samplers and superficial swab use; and the passive ones, with direct contact of open Petri dishes with the air. *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, *Cryptococcus*, and *Penicillium* were the most isolated fungi genera in NICU ambients. The importance of monitoring the hospital's abiotic environment and the need to maintain adequate cleaning and ventilation protocols were demonstrated to reduce the potential sources of contamination and spread of fungal diseases in assisted neonates.

Keywords: Hospital. Mycobiome. Environmental Monitoring. Fungi. Neonatal Intensive Care Unit.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos para revisão	23
Figura 2 – Fungos comumente isolados nos estudos avaliados.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estratégia de pesquisa para as plataformas <i>PubMed</i> [®] , <i>Web of Science</i> [®] , <i>Scopus</i> [™] e Google Acadêmico.....	20
Tabela 2 – Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e local do estudo.....	24
Tabela 3 – Métodos de amostragem de ar segundo autor	27
Tabela 4 – Metodos de obtenção de amostras de superfícies de acordo com autor	29
Tabela 5 – Número de amostras, local de coleta e período de coleta de amostras de ar.....	30
Tabela 6 – Número de amostras, local de coleta e período de coleta de amostras de superfície	32
Tabela 7 – Métodos de cultivo e identificação de fungos isolados do ambiente de UTIneo	33
Tabela 8 – Fungos isolados em ambientes de UTIneo	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASD	Ágar Saboraud Dextrose
ADB	Ágar Dextrose Batata
AEM	Ágar Extrato de Malte
CC	Centro Cirúrgico
CM	Clínica Médica
CPU	Unidade Central de Processamento
IRAs	Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde
L	Litros
Mat	Matutino
Mm	Milímetros
Mt	Metros
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazólio
N/I	Não Informado
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Tampão fosfato-salino
PM ₁₀	Partícula de Massa
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
Taq	Taq-DNA-polimerase
Vesp	Vespertino
UFC	Unidade Formadora de Colônia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIneo	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	19
2.1	OBJETIVO GERAL.....	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3	METODOLOGIA	20
3.1	ESTRATÉGIA DE BUSCA	20
3.2	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS.....	21
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	23
4.2	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS	24
4.3	CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS	25
4.3.1	Métodos de amostragem	26
4.3.1.1	<i>Metodos de obtenção das amostras de ar</i>	<i>26</i>
4.3.1.2	<i>Metodos de obtenção de amostras de superfícies</i>	<i>28</i>
4.3.2	Número de amostras, locais e período de coleta	29
4.3.2.1	<i>Amostras de ar</i>	<i>29</i>
4.3.2.2	<i>Amostras de superfície.....</i>	<i>31</i>
4.3.3	Metodologias de identificação de fungos isolados do ambiente de UTIneo.....	33
4.3.4	Fungos isolados nos ambientes de UTIneo.....	35
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
	REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAs) são doenças contraídas pelo paciente após a entrada do mesmo em um ambiente hospitalar, podendo ser durante seu período de internação ou até mesmo após sua alta (BRASIL, 1998). Essas enfermidades são as maiores causadoras de morbidade, alterando o sistema imune do paciente e os tornando susceptíveis à infecções, e mortalidade em hospitais (KRETZER, 2015). As IRAs são, portanto, um problema relevante quando se trata de saúde pública, visto que resultam em oneração de gastos de saúde, com aumento de índices de internações, além da disseminação de microorganismos multirresistentes no âmbito hospitalar (SOUZA *et al.*, 2015).

Em estabelecimentos de assistência à saúde, a possibilidade de se adquirir uma IRA fúngica tem aumentado com o passar dos anos, juntamente com a taxa de mortalidade, elevando a necessidade de medidas profiláticas para o controle desses agentes patogênicos (NAKAMURA; CALDEIRA; AVILA, 2013). De fato, a presença de fungos em ambientes hospitalares têm se mostrado de grande importância na literatura nacional e internacional, em decorrência dos crescentes casos de fungemias e infecções hospitalares (Li Z *et al.*, 2013).

O ambiente e equipamentos em torno do paciente, assim como a equipe presente e em constante movimento, podem potencializar a entrada desses agentes e posterior difusão para o local como um todo (FERNANDO *et al.*, 2013). A forma de infecção se dá pela entrada do microorganismo no organismo do paciente, podendo ser de forma natural ou artificial, por meio de ventilação mecânica, catéteres endovenosos e bolsas de ostomia. O grau de infecção se dará pelo nível de comprometimento imunológico do infectado (PEREIRA *et al.*, 2014).

De todas as infecções hospitalares, cerca de 8% são Infecções Hospitalares Fúngicas (IHF) de origem endógena, proveniente da própria biota do indivíduo, ou exógena (PEREIRA *et al.*, 2014). Nesses ambientes hospitalares, vê-se que certos locais servem de reservatório fúngico, como saídas de ar condicionado (PERDELLI *et al.*, 2006), encanamentos e também os próprios equipamentos utilizados dentro do hospital, por serem acumuladores de sujidades (GNIADÉK *et al.*, 2020). Além disso, há correlação entre a presença de esporos fúngicos em equipamentos médicos e a posterior incidência de infecções exógenas (PEGUES *et al.*, 2002).

Nesse contexto, são considerados fatores de risco aspectos como a incapacidade de limpeza contínua e a presença de umidade em equipamentos médicos (máquina portáteis de raio-x, incubadoras, respiradores e outras utilizadas no dia-a-dia de uma UTI) pelos mesmos serem possíveis fontes de contato com esporos fúngicos (GNIADNEK *et al.*, 2019).

Tratando-se de UTIneo, essas mostram maior vulnerabilidade para surtos e casos esporádicos de IHF, sendo a incidência dos casos diretamente proporcional ao nível de imaturidade do sistema imunológico do recém-nascido (SRIVASTAVA; SHETTY, 2007). De fato, ambientes de UTIneo e suas superfícies contêm um ecossistema delicado, influenciado de forma direta pelos residentes do local – corpo médico; neonatos pré-maturos e doentes—, onde os recém-nascidos são vulneráveis a infecções oportunistas, principalmente ao se tratar de pacientes prematuros e de risco (BOKULLCH *et al.*, 2013). Dado o local, é impossível manejar e operar as situações do ambiente, equipamentos e recém-nascidos com total esterilidade, além dos adultos que permanecem na ala (BOKULLCH *et al.*, 2013).

A prematuridade se dá pelo nascimento de uma criança antes das trinta e sete semanas de gravidez (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018), predispondo risco de infecções congênitas e exógenas ao neonato (PANA *et al.*, 2017). De acordo com o último senso da Organização Mundial da Saúde (OMS), a prematuridade compreende um total de 10% das gestações no mundo, valor que corresponde pelo menos 15 milhões de nascimentos anuais, e as complicações durante esse período de prematuridade são responsáveis por aproximadamente um milhão de mortes por ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Segundo o Ministério da Saúde, o Brasil tem uma porcentagem de prematuridade variando de 10-11,7% (BRASIL, 2013).

No Brasil, considera-se uma criança de risco quando há a apresentação de pelo menos um desses critérios: baixo peso após nascimento (<2500g); tempo gestacional menor que 37 semanas; escala de Apgar¹ menor que 7; internação ou intercorrência na maternidade; mãe adolescente (<18 anos) (BRASIL, 2013).

IRAs fúngicas têm alta morbidade e mortalidade, tanto para adultos quanto para recém-nascidos (HALE *et al.*, 2010), ao ser levado em consideração o

¹ Apgar é avaliação dos sinais clínicos do recém-nascido. Determina a necessidade ou não de assistência médica de forma imediata. Os sinais vistos são a aparência do neonato, averiguando presença ou não de cianose; pulsação; gesticulação e resposta à estimulação; atividade e movimentação;

imunocomprometimento, doenças de base e outros fatores que favorecem a entrada de microorganismos fúngicos no indivíduo internado (PANA *et al*, 2017).

Existe uma parcela de fungos aptos a causar infecções sistêmicas, porém alguns estudos demonstram espécies com maior capacidade de se infiltrar em pacientes neonatos. Desses, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, e *Candida glabrata* são os fungos que causam infecções em recém-nascidos, principalmente nos primeiros três dias de vida, caso o paciente esteja abaixo do peso, fazendo uso de cefalosporinas ou em alimentação enteral (PANA *et al*, 2017; TEZER, CANPOLAT, DILMEN, 2012).

Sabe-se também que aproximadamente 80% das infecções fúngicas em hospitais terciários são causadas por *Candida spp.*, com formas de manifestação diversas e evoluções superficiais ou sistêmicos (NAKAMURA; CALDEIRA; AVILA, 2013).

Os fungos do gênero *Candida*, principalmente *Candida albicans*, são patógenos oportunistas, podendo infectar diversas partes do corpo, como vagina, pele, tubo digestivo e orofaringe e infecções generalizadas, chamadas de candidemia (GOMPERTZ; CORRÊA, 2008). A candidemia é vista como um problema de saúde pública em países subdesenvolvidos, causando oneração de gastos públicos para o seu controle (HEMEDEZ *et al*, 2018; GIOLO, SVIDIZINSKI, 2010).

Ainda, as infecções oportunistas mais prevalentes em pacientes imunocomprometidos, além da candidíase, são a aspergilose, a criptococose e as mucormicoses (NAKAMURA; CALDEIRA; AVILA, 2013).

Espécies de *Aspergillus*, como *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus niger* podem causar rinosinusites, e, em menor número, doenças pulmonares e cerebrais em recém-nascidos, (WATTIER *et al*, 2015; TEZER, CANPOLAT, DILMEN, 2012), contemplando a segunda espécie mais prevalente em IRAs fúngicas neonatais.

Por fim, fungos da ordem mucorales, causadores de mucormicoses – *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.*– e fungos como *Fusarium sp.*, podem causar infecções em neonatos prematuros e em recém-nascidos em tratamento quimioterápico (TEZER, CANPOLAT, DILMEN, 2012; HALE *et al*, 2010; WALSH *et al*, 2019).

No ano de 2016, ocorreram cerca de 20.176 óbitos no período neonatal no Brasil, representando 53,2% dos óbitos infantis. Esse valor representa uma taxa de

mortalidade neonatal precoce de 6,7 óbitos por nascidos vivos, sendo 58% das mortes causadas por infecções geradas no período perinatal (MIGOTO *et al.*, 2018).

Estudos feitos no Instituto Nacional de Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD), um instituto dos Estados Unidos, demonstram que a mortalidade de recém-nascidos com infecções fúngicas e desenvolvimento de sepse tardia corresponde a 30% (RINGER, 2012). Em um panorama geral, de 1.515 recém-nascidos internados na UTIneo acometidos por sepse tardias, 12% foram causadas por fungos, entre eles *Candida albicans* e *Candida parapsilosis* (RINGER, 2012).

A necessidade de avaliação de fatores de risco, tais quais presença de fungos em áreas de risco para pacientes com comorbidades que levam à diminuição da atuação do sistema imune de pacientes em isolamento de contato, entra em acordo com o trabalho proposto pelo profissional farmacêutico, visando que, a relação entre o farmacêutico, a sociedade, as análises clínicas e a vigilância é essencial para a manutenção da saúde populacional (NETO, 2015).

Tendo em vista o exposto, vê-se que a necessidade de estudar mais sobre o perfil dos fungos presentes em ambientes de UTIneo em âmbito nacional e internacional. As unidades de tratamento intensivo de recém-nascidos são áreas de eminente sensibilidade, por tratar de pacientes em desenvolvimento fisiológico e os mesmos serem imunocomprometidos, levando em consideração que a produção de imunoglobulinas do recém-nascido é baixa, chegando a 60% de secreção aos seis meses de idade e sendo equiparada a uma criança com aproximadamente sete anos de vida (ORTIGÃO-DE-SAMPAIO; CASTELLO-BRANCO, 1997).

Dentre os diversos papéis exercidos pelo farmacêutico, a avaliação de fatores de risco, vigilância de doenças e promoção de saúde são pilares importantes para a manutenção do Sistema Único de Saúde (SUS), indo desde avaliação medicamentosa até aspectos de vigilância epidemiológica de mortalidade e morbidade de determinados grupos avaliados (VIEIRA, 2005).

Nesse contexto, considerando-se as revisões uma forma de pesquisa onde a análise principal provém de literatura já existente, a fim de se fundamentar e atualizar o conhecimento de um tema específico (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010), propõe-se nesse projeto a elaboração de uma revisão da literatura sobre a biota fúngica em ambientes de terapia intensiva neonatal.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar uma revisão da literatura sobre o isolamento de fungos em ambientes abióticos de unidade de terapia intensiva neonatal.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar estudos sobre a detecção de fungos em ambientes abióticos de unidade de terapia intensiva neonatal disponíveis nas bases de dados *PubMed*[®], *Web of Science*[®], *Scopus*[™] e Google Acadêmico;
- Selecionar e recuperar os estudos identificados sobre o tema;
- Classificar os estudos conforme ano de publicação e local de realização do estudo;
- Determinar quais as principais metodologias utilizadas para o monitoramento da microbiota nesses ambientes;
- Identificar os principais fungos isolados em ambientes hospitalares de cuidados intensivos para recém-nascidos.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, caracterizada pela apresentação e discussão de dados a respeito da microbiota fúngica localizada em ambientes hospitalares de terapia intensiva neonatal, elaborada a partir de estudos encontrados nas bases de dados informatizadas *PubMed*[®], *Web of Science*[®], *Scopus*[™] e *Google Acadêmico (Google Scholar)*[™].

3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca da literatura teve como objetivo a localização de estudos publicados e não publicados (literatura cinza). Inicialmente, foi realizada uma pesquisa com os descritores “fungi” e “neonatal unit” na base de dados *PubMed*[®] para identificação de 10 artigos sentinela sobre o assunto. Posteriormente, os descritores em saúde (*MeSH Terms, Medical Subject Headings*), palavras texto contidas nos títulos e resumos, e palavras-chave desses artigos sentinela foram utilizados para a elaboração da estratégia de busca completa para a pesquisa e recuperação de estudos em potencial. A estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados com seus respectivos descritores e operadores booleanos divididos em quatro blocos de pesquisa conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Estratégia de pesquisa para as plataformas *PubMed*[®], *Web of Science*[®], *Scopus*[™] e *Google Acadêmico*

(Continua)

Blocos de pesquisa	Base de Dados			
	<i>Pubmed</i>	<i>Web of Science</i>	<i>Scopus</i>	<i>Google Acadêmico</i>
Bloco 1: Unidades de terapia intensiva neonatal	Infant (MeSH Terms) OR Newborn OR Premature infants; OR Neonatal Intensive Care Unit; OR Newborn Intensive Care Unit; OR NICU; OR ICU, Neonatal; OR ICU, Newborn; OR hospitals (MeSH Terms)	ICU\$, Neonatal; OR Newborn Intensive Care Unit\$; OR NICU; OR ICU\$, Newborn; OR Infant\$; OR Premature infant\$; OR intensive care unit\$, Neonatal; OR Hospital\$	"Neonatal Intensive Care Unit" ; OR "Neonatal ICU"; OR "NICU" ; OR "Newborn ICU"; OR "Newborn Intensive Care Unit" ; OR "Newborn"; OR "Infant"; OR "Premature infant"; OR "Hospital"	"Neonatal Intensive Care Unit"; OR "Infant"; OR "Hospital"

Tabela 1 – Estratégia de pesquisa para as plataformas *PubMed*[®], *Web of Science*[®], *Scopus*[™] e Google Acadêmico

(Conclusão)

Blocos de pesquisa	Base de Dados			
	<i>Pubmed</i>	<i>Web of Science</i>	<i>Scopus</i>	<i>Google Acadêmico</i>
AND Bloco 2: Fungos	Microbiota; OR Community, Microbial; OR Microbial Communities; OR Microbiomes; OR Mycobiome; OR Hospital microbiome; OR airborne microorganisms; OR "fungals"; OR Molds; OR Fungus, Filamentous; OR Fungi, Filamentous	Airborn\$ microorganism\$; OR Hospital microbiome\$; OR Mycobiome\$; OR Microbiome\$; OR Community Structure\$, Microbial; OR Community Composition\$, Microbial; OR Communit*, Microbial; OR Microbiot*; OR Mold\$; OR Fung*	"Fung*"; OR "mold"; OR "Filamentous Fung*"; OR "Microbiot*"; OR "Microbial Community"; OR "Microbial Community Composition"; OR "Microbiome"; OR "Airborn* microorganism"	"Fung*"; OR "Microbio*"; OR "Mycobiome"
AND Bloco 3 Ambiente	Monitoring, Environmental; OR Surveillance, Environmental; OR Environmental Microbiology; OR Contaminations, Equipment; OR Indoor air; OR medical equipment; OR Hospital surfaces	Hospital surface\$; OR medical equipment\$; OR Indoor air; OR Surveillance, Environmental; OR Contamination\$, Equipment; OR Microbiology, Environmental; OR Monitoring, Environmental	"Indoor air"; OR "medical equipment"; OR "Hospital surfaces"; OR "Environmental Surveillance"; OR "Equipment Contamination"; OR "Environmental Microbiology"; OR "Environmental Monitoring"	"Environmental Monitoring"; OR "Environmental Microbiology"; OR "Equipment Contamination"
NOT Bloco 4	REVIEW[Publication Type]	(DT=REVIEW)	-	-

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Após as buscas de estudos potenciais nas bases de dados, as referências recuperadas foram transferidas para o *software* de gerenciamento de referências EndNote Manager (Clarivate Analytics) para remoção de duplicatas. A remoção de duplicatas adicionais e a triagem dos estudos segundo os critérios de inclusão e exclusão foram realizadas utilizando a plataforma *online* Rayyan QCRI (OUZZANI *et*

al., 2016), *software* disponibilizado gratuitamente e que permite a análise de títulos e resumos dos estudos de forma dinâmica. Findada a primeira etapa de seleção de estudos a partir da leitura de títulos e resumos, procedeu-se com a determinação da elegibilidade dos estudos a partir da leitura criteriosa dos textos completos.

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios: estudos com isolamento de fungos a partir de ambiente abiótico de unidades de terapia intensiva neonatal; escritos na língua inglesa, portuguesa ou espanhola; sem restrição quanto ao ano de publicação. Excluiu-se do trabalho estudos que se encaixavam nos seguintes critérios: estudos com isolamento de fungos a partir de fonte biótica, publicados na forma de livro, capítulo de livro ou artigos de revisão, estudos indisponíveis como texto completo; publicados em idioma diferente dos mencionados nos critérios de inclusão.

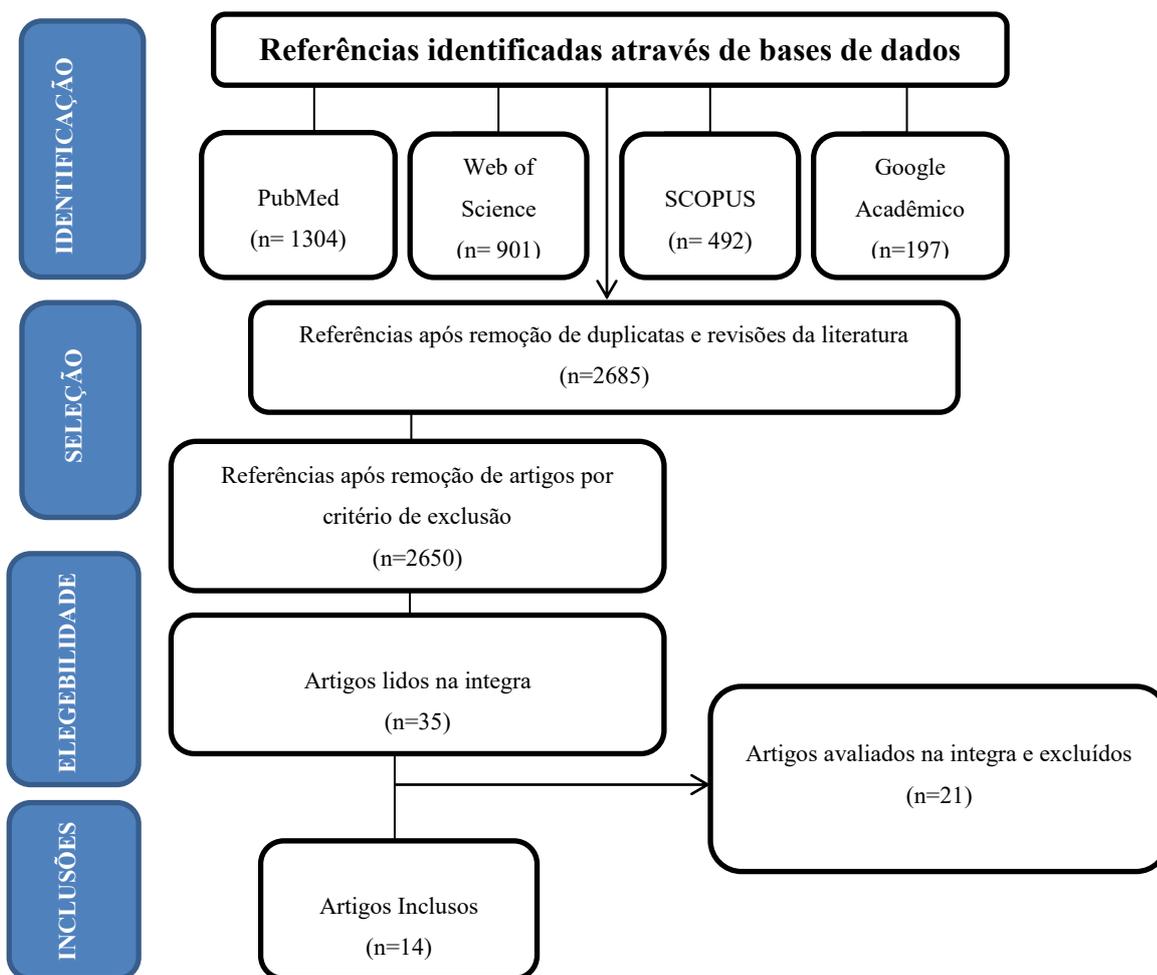
Ao final da seleção dos estudos, prosseguiu-se com análise detalhada dos mesmos para a extração dos seguintes dados: dados bibliográficos (autoria, título, ano de publicação, revista ou local de publicação, período do estudo, local do estudo, cidade/país); características metodológicas; resultados obtidos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A partir da metodologia de pesquisa utilizada no presente estudo, foi obtido um total de 2894 estudos nas quatro bases de dados consultadas. Compilando-os na plataforma *Rayyan* e eliminando as duplicatas e revisões da literatura, excluiu-se 209 artigos, totalizando 2685 estudos para triagem a partir de leitura do título e resumo. Assim, um total de 35 artigos foi selecionado para leitura na íntegra e verificação de elegibilidade, considerando-se os critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia. Nesse caso, outros 21 estudos não elegíveis foram excluídos resultando na seleção final de 14 estudos para formação de um compilado de evidências acerca do tema, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos para revisão



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS

A Tabela 2 mostra as principais características bibliográficas dos 14 estudos incluídos no presente trabalho. A periodicidade dos artigos variou de 2000 a 2020, e os artigos contemplaram seis países incluindo: quatro artigos no Brasil, dois nos Estados Unidos, um na Bélgica, dois na Polônia, um em Gana e quatro no Irã.

Tabela 2 – Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e hospital estudado

(Continua)

Autor/Ano	Título	Periódico	País	Hospital Estudado
Abassi et al. 2019	The Effect of the Temperature on Airborne Filamentous Fungi in the Indoor and Outdoor Space of a Hospital	Environmental and Pollution Research International	Irã	Hospital Universitário de Shiraz
Bokulich et al. 2013	Surfaces Microbes in the Neonatal Intensive Care Unit: Changes with Routine Cleaning and over Time	Journal of Clinical Microbiology	Estados Unidos	Hospital Infantil Davis
Gniadek et al. 2020	Fungal Contamination of Ward Furnishings and Medical Equipment Used in the Treatment and Nursing of Newborns	Annals of Agricultural and Environmental	Polônia	UTIneo de dois diferentes hospitais – nomes N/I (Cracóvia)
Gniadek et al. 2010	Citotoxicity of Aspergillus Strains Isolated From the Neonatal Intensive Care Unit Environment	Advances in medical Sciences	Polônia	Hospital Stefan Żeromski
Heisel et al. 2019	Breastmilk and NICU Surface and Potential Sources of Fungi for Infant Mycobiomes	Fungal Genetics and Biology	Estados Unidos	Hospital Universitário Infantil – Minneápolis
Macedo et al. 2013	Air Quality in a Hospital Environment	Safety and Security Engineering	Brasil	N/I
Mahieu et al. 2000	A prospective Study on Factors Influencing Aspergillus Spore Load in The Air During Renovation Works in a Neonatal Intensive Care Unit	The Hospital Infection Society	Bélgica	Hospital Universitário de Antwerp

Tabela 2 – Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e hospital estudado.

(Conclusão)

Autor/Ano	Título	Periódico	País	Hospital Estudado
Martins-Diniz et al. 2005	Monitoramento de Fungos Anemófilos e de Leveduras em Unidade Hospitalar	Saúde Pública	Brasil	N/I
Mirhorseini et al. 2020	Indoor Exposure to Airborne Bacteria and Fungi in Sensitive Wards of an Academic Pediatric Hospital.	Aerobiologia	Irã	Hospital Universitário de Arak
Newman et al. 2002	Neonatal Intensive Care Unit: Reservoirs of Nosocomial Pathogens	West African Journal of Medicine	Gana	Hospital Universitário Korle-Bu
Quadros et al. 2009	Qualidade do Ar em Ambientes Internos Hospitalares: Estudo de Caso e Análise Crítica dos Padrões Atuais	Engenharia Sanitária Ambiental	Brasil	N/I
Roshan et al. 2019	Study on the Relationship Between the Concentration and Type of Fungal Bio-aerosols at Indoor and Outdoor Air in the Children's Medical Center, Tehran, Iran.	Springer Nature Switzerland	Irã	Centro Médico Infantil - Tehran
Rostami et al. 2016	Assessment of Indoor and Outdoor Airborne Fungi in an Educational, Research and Treatment Center	Italian Journal of Medicine	Irã	Centro de Educação, Pesquisa e Tratamento Emam Reza
Simões et al. 2011.	Fungal Microbiota in Air-conditioning Installed in Both Adult and Neonatal Intensive Treatment Units and their Impact in Two University Hospitals of the Central Western Region, Mato Grosso, Brazil.	Mycopathologia	Brasil	Hospital Julio Muller e Hospital Universitário Geral - Cuiabá

N/I: Não informado

Fonte: Elaborada pela autora (2021)

4.3 CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS

Em relação ao método utilizado para obtenção de amostras nos ambientes de UTIneo, o montante dos artigos selecionados para a análise se dividiu em dois grupos: estudos conduzidos com amostradores de ar e aqueles realizados a partir da

análise de superfícies do ambiente. A maioria dos estudos conduziu investigações acerca dos fungos presentes no ar: Abbasi, Samaei (2018); Gniadek *et al* (2010B); Macedo *et al.*, (2013); Mahieu *et al.* (2000); Martins-Diniz *et al.* (2005); Mirhorseini *et al.*, (2020); Quadros *et al.* (2009); Roshan *et al.* (2019) e Rostami *et al.* (2016). Quatro estudos utilizaram apenas amostras de superfícies para verificação das cepas do local, sendo esses: Bokullch *et al.*, (2013); Gniadek *et al.*, (2020a); Heisel *et al.*, (2019) e Simões *et al.*, (2010). Os estudos de Gniadek *et al* (2010b); Martins-Diniz *et al.*, (2005) e Newman (2002) utilizaram tanto amostras obtidas do ar, quanto amostras superficiais.

4.3.1 Métodos de amostragem

4.3.1.1 Métodos de obtenção das amostras de ar

Em sua grande maioria, os estudos voltados a partículas fúngicas em aerossol utilizaram de amostradores de ar automáticos. Abbasi Samaei (2018); Martins-Diniz *et al* (2005); Mirhorseini *et al* (2020) e Quadros *et al* (2009) fizeram uso do equipamento *Andersen Bioaerossol Sampler*. O instrumento *MAS-100 Air Monitoring System* [MERCK SA] *Family* foi utilizado por Gniadek *et al* (2010B); Macedo *et al.*, (2013) e Mahieu *et al.* (2000). Roshan *et al.* (2019), utilizaram o equipamento *The QuickTake® 30 air sample pump* equipado de um *Biostage© Impactor*. Outros, como Newman (2002) e Rostami *et al* (2016), por sua vez, empregaram métodos mais tradicionais como a exposição de placas de Petri abertas para deposição natural de propágulos em sua superfície.

O amostrador de Andersen faz uso do princípio de camadas de impacto, onde o utensílio dispõe de um, dois ou seis estágios com aberturas para a passagem de ar em locais diversos, com 400 vasões para entrada de jatos em cada um desses, impulsionando ar para dentro do equipo (ANDERSEN, 1958). Além disso, os estágios para onde o jato é disposto contêm uma placa de Petri no seu interior, o que permite a deposição do conteúdo em sua superfície (ANDERSEN, 1958; MADIGAN, MATINKO, 2006).

Da mesma forma dos Amostradores de Andersen, os outros equipamentos utilizados (*MAS-100 Air Monitoring System* [MERCK SA], *The QuickTake® 30 air*

sample pump, *Biostage*® *Impactor*) também fazem uso do princípio da cascata de impacto, com as 400 vasões para a passagem de ar e deposição de conteúdo na placa de Petri (MEIER, ZINGRE, 2000; XU, WEI, WU, *et al*, 2013). Assim, entende-se que, a partir da metodologia de Andersen, todos os amostradores utilizados nos trabalhos analisados seguem o mesmo tipo de lógica de amostragem.

Tratando-se dos equipamentos da família MAS-100, o funcionamento se dá pela passagem do aspirado, vertical ou horizontalmente, por um prato perfurado com quatrocentos orifícios de 0,7mm e assim, impulsionando de forma constante o volume de ar até a placa de Petri contendo o meio de cultivo, em um volume de 100 litros de ar por minuto (MEIER, ZINGRE, 2000).

Finalmente, os aparelhos da *Biostage* acoplados com a tecnologia *QuickTake air sampler pump* são a forma mais comumente utilizada, e seu funcionamento se dá pela mesma teoria de amostradores de Andersen, sendo considerada o sexto estágio do mesmo (XU, WEI, WU, *et al*, 2013). Nesse caso, utiliza-se apenas uma camada de passagem de ar, que por sua vez, é acoplada a apenas uma placa de Petri. Assim, obtém-se amostragens de menor tempo (XU, WEI, WU, *et al*, 2013). A tecnologia *QuickTake30* (aspira 30 litros de ar por minuto), conta com a utilização de um filtro de 2,5mm, o que traz consigo amostras mais seletivas para organismos, evitando sujidades em excesso (MARONE, A., KANE, C. T., *et al*, 2020).

As especificações das metodologias de amostragem supracitadas de acordo com cada estudo incluso no presente trabalho estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3 – Métodos de amostragem de ar segundo autor

(Continua)

Autor	Metodologia de amostragem
Abbasi, Samaei 2018	Modelo Andersen single-step
Gniadek <i>et al</i> 2010B	MAS-100 (MERCK AS)
Macedo <i>et al.</i>, 2013	Monitor Microbiológico Air M Air T™-Millipore (MERCK AS)
Mahieu <i>et al.</i> 2000	MAS-100 (MERCK AS)
Martins-Diniz <i>et al.</i> 2005	Modelo Andersen single-step.
Mirhorseini <i>et al.</i>, 2020	Modelo Andersen single-step
Newman, 2002	Método da placa aberta.

Tabela 3 – Métodos de amostragem de ar segundo autor

(Conclusão)

Autor	Metodologia de amostragem
Quadros et al. 2009	Amostrador de Andersen single-step;
Roshan et al. 2019	Biostage acoplado com QuickTake Air Sampler Pump;
Rostami et al. 2016	Método da placa aberta;

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

As metodologias de coleta de amostras de ar ativas (amostradores automáticos) são mais comumente usadas em relação às passivas (deposição em placa aberta) por conta da presença de bioaérossóis (suspensões bacterianas, virais, fúngicas, enzimáticas e pólenes polidispersas no ambiente com tamanhos variando entre 2µm-5µm), uma vez que suas dimensões propiciam à suspensão atmosférica por diversas horas (MAHIEU *et al.*, 2000; LINDSLEY *et al.*, 2017; HAIG, MACKAY, WILLIAMS 2016), possibilitando uma coleta mais ampla das cepas fúngicas presentes no ambiente assistido.

4.3.1.2 Metodos de obtenção de amostras de superfícies

Tratando-se das amostras de superfícies, os artigos selecionados coincidiram, em sua maioria, pela utilização de *swabs* estéreis para o isolamento dos fungos de interesse em seus locais de pesquisa. No entanto, outra metodologia utilizada para processo de coleta contaminantes de superfícies foi a técnica *Count-Tact* (MERCK SA), utilizada por Gniadek *et al.*, (2020a) e Gniadek *et al.* (2010b). Esse processo consiste na utilização de uma placa de Petri contendo um ágar de 25cm² que é pressionada contra a superfície por aproximadamente 10 segundos (PINTO *et al.*, 2009). A placa então deve ser incubada a 25°C por três a sete dias para posterior contagem de leveduras e bolores, de acordo com instruções do fabricante (PINTO *et al.*, 2009).

As metodologias de coleta de amostras segundo os autores estão discriminadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Metodos de obtenção de amostras de superfícies de acordo com autor

Autor	Metodologia de amostragem
Bokullch et al., 2013	<i>Swab</i> estéril embebido em tampão fosfato-salino, friccionado em uma superfície de 4m ² em formato de S; <i>swab</i> rotacionado 360°
Gniadek et al., 2020a	Técnica ágar Count-Tact; <i>swabs</i> estéreis em equipamentos médicos e superfícies
Gniadek et al., 2010b	Técnica ágar Count-Tact
Heisel et al., 2019	<i>Swabs</i> estéreis embebidos de água nuclease-free
Martins-Diniz et al. 2005	<i>Swabs</i> estéreis esfregados no local
Newman, 2002	<i>Swabs</i> estéreis embebidos em caldo nutriente
Simões et al., 2010	<i>Swabs</i> estéreis esfregados no local

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4.3.2 Número de amostras, locais e período de coleta

4.3.2.1 Amostras de ar

A demonstração da localização da área crítica onde a coleta da amostra foi realizada é uma forma de analisar o padrão de higiene e contaminação de uma UTIneo, dadas as características funcionais e geográficas do ambiente. A especificação dos locais onde as coletas de amostras foram realizadas não foi realizada por Abbasi, Samaei (2018), Macedo *et al.*, (2013), Rostami *et al.* (2016) e Newman (2002). Por outro lado, essa especificação foi exposta por Gniadek *et al.*, (2010B); Mahieu *et al.*, (2000); Martins-Diniz *et al.*, (2005); Mirhorseini *et al.*, (2020), Quadros *et al.* (2009) e Roshan *et al.*, (2019).

Outro ponto levantado por apenas determinados autores foi a existência de climatização no ambiente de UTIneo, juntamente com a presença ou não de filtros nos equipamentos de condicionamento de ar. Abbasei, Samaei (2018), Macedo *et al.* (2013), Rostami *et al.* (2016) e Newman (2002) não informaram sobre a presença de ar condicionados no local, enquanto Martins-Diniz *et al.* (2005), Mirhorseini *et al.*,

(2020), e Roshan *et al* (2019) especificaram a presença, sem afirmar, no entanto, o uso de filtros. Mahiei *et al* (2000) e Quadros *et al* (2009) por sua vez, demonstraram os tipos de filtros de ar condicionado utilizados nos locais de coleta.

A determinação do número de amostras coletadas pode levar em conta a área total que está ou não recebendo climatização. Ou seja, deve-se levar em consideração a área construída e não apenas número de ambientes ou o local que está recebendo climatização (COZAC, 2020). Além disso, para melhor precisão, os pontos amostrais devem ser selecionados uniformemente, e o coletador deverá estar localizado a 1,5m de altura da superfície (COZAC, 2020).

Os estudos demonstraram variações entre os locais de coleta selecionados para obtenção de amostras de ar. Com relação aos períodos de coleta, houve uma grande variação entre os estudos, tanto quanto ao horário de coleta, como quanto a extensão do período dos estudos, conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 – Número de amostras, local de coleta e período de coleta de amostras de ar

(Continua)

Autor	Nº Amostras	Locais de Coleta	Período de Coleta
Abbasi, Samaei, 2018	28.3 L/min (10 minutos); Nº total de amostras N/I	Local de coleta N/I.; coletado a 1,5mt acima do piso; Ar condicionado N/I	Entre 9h00min (matutino) e 15h00min (vespertino), de novembro a dezembro de 2015
Gniadek <i>et al</i> 2010B	30 amostras; 200L aspirados	Hall de entrada; meio da UTIneo; próximo as janelas; coletado a 0,5mt acima do piso; sem ar condicionados nos locais;	Entre 7h00min-7h30min (mat) e 17h00min-17h30min (vesp). De 19-23 de novembro 2007.
Mahieu <i>et al.</i> 2000	25L/min (4min); Nº amostras N/I	Corredor; isolamento; cuidados medianos; cuidados intensivos; Locais com ar condicionados com filtro HEPA; coletado a 1,20mt acima do piso.	Horário N/I; de 6 de fevereiro a 31 de dezembro de 1998.
Martins-Diniz <i>et al.</i> 2005	80L coletados; nº de amostras N/I	Entrada da área crítica; locais com ar condicionado sem filtro HEPA.	Coleta início da manhã e final da tarde (horário N/I); outubro de 2001 a agosto de 2002
Mirhorseini <i>et al.</i> , 2020	28L/min (5min); nº de amostras não especificado;	Locais N/I; presença de ar condicionados sem filtro HEPA; coletado a 1,5mt acima do piso;	10h00min a 13h00min (uma coleta/dia); setembro 2017 a abril 2018.

Tabela 5 – Número de amostras, local de coleta e período de coleta de amostras de ar

(Conclusão)

Autor	Nº Amostras	Locais de Coleta	Período de Coleta
Newman, 2002	15 Amostras	N/I	N/I
Quadros <i>et al.</i> 2009	28L/min (10min); nº de amostras não especificado	Locais N/I; presença de ar condicionados com dois filtros HEPA; um filtro G3 e dois filtros F7; coletado a 1,5m acima do piso	Horário N/I; março de 2008.
Roshan <i>et al.</i> 2019	28,3L/min por 2.5min; nº de amostras N/I	1m de distância das camas, paredes e obstáculos; ar condicionados sem filtros; coletado a 1,5m acima do piso;	Entre 8h00min (mat) e 15h00min (vesp); março a agosto de 2017
Rostami <i>et al.</i> 2016	120 amostras; exposição por 20 min	N/I coletado a 1-1,5m acima do piso	Horário N/I; 2011.
Macedo <i>et al.</i> , 2013	100L/min (5min); Nºtotal de amostras N/I	Local de coleta N/I; coletado a 1mt acima do piso; Ar condicionado N/I	10h00min (mat) e 15h00min (vesp); dezembro 2011.

N/I: Não Informado

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4.3.2.2 Amostras de superfícies

Noutro sentido dos estudos que utilizaram amostras coletadas do ar, os artigos envolvendo coleta de amostras de superfícies não apresentaram uma variação de metodologias tão evidente. Bokullch *et al.*, 2013; Heisel *et al.*, (2019); Martins-Diniz *et al.*, (2005) e Simões *et al.*, (2010) fizeram uso de *swabs* estéreis para o recolhimento de possíveis propágulos fúngicos, variando quanto ao tipo de veículo de imersão dos *swabs* pré-coleta, tendo em vista a metodologia de identificação escolhida em cada estudo. Os únicos autores que se diferenciaram quanto a metodologia de coleta, foi Gniadek *et al.* (2020a) e Gniadek *et al.* (2010b), que utilizaram em seus estudos a metodologia de Agar-Count-Tact para a coleta das amostras.

Conforme a realidade do hospital e do país em questão, foram selecionados os locais críticos para coleta das amostras de superfícies. O detalhamento da descrição desses locais de amostragem variaram desde uma descrição mais genérica, como em Martins-Diniz *et al.* (2005) e Newman (2002), até estudos com detalhamento mais preciso dos locais de coleta, como em Bokullch *et al.*, (2013); Gniadek *et al.*, (2020a); Gniadek *et al.*, (2010b); Heisel *et al.*(2019) e Simões *et al.*

(2010). De qualquer forma, ao contrário do exposto sobre os artigos que utilizaram metodologias de coleta de amostras do ar, nenhum artigo se isentou de especificar os locais de coleta.

Assim como nos estudos que utilizaram amostras de ar, os estudos que fizeram uso de amostragens de superfícies também variaram quanto a forma de coleta, período e número de amostras obtidas (Tabela 6).

Tabela 6 – Número de amostras, local de coleta e período de coleta de amostras de superfície

Autor	Nº amostras	Locais de coleta	Período de coleta
Bokullch et al., 2013	147 amostras	Estetoscópio, C-PAP, chupeta, 1 ventilador, 3 incubadoras, 2 aquecedores de colchões, colchões, monitor de frequência cardíaca, descarte de fraldas telefone, teclado e tela de computador, mouse, maçaneta, interfone, fechadura eletrônica; uso de ar condicionado N/I	Antes e após a limpeza dos locais; agosto a dezembro de 2012;
Gniadek et al., 2020a	419 amostras	Mesa de preparação; balança pediátrica; fraldário; incubadora (interior e exterior); colchão incubadora; banheira pediátrica; lavatório (interior e torneira); parede acima do lavatório; parede acima da incubadora; prateleira acima da incubadora; maçanetas; superfície da mesa das enfermeiras; superfície da CPU; tubo auxiliar do umidificador; tubos do respirador mecânico. Ar condicionados sem filtro.	Os materiais presentes dentro da ala da UTIneo fora coletados por um período de 7 meses; a mobília e outros equipamentos foram coletados por 5 dias, matutino e vespertino..
Gniadek et al., 2010b	120 amostras	Cuba do lavatório; incubadora; chão do meio do quarto; dentro das paredes da incubadora; banheira pediátrica; balanças pediátricas; colchões; mesa de instrumentação	De 19-23 de novembro 2007, duas vezes ao dia.
Heisel et al., 2019	Amostras em duplicata, nº total N/I	Diafragma do estetoscópio; aberturas de manuseio da incubadora; mouse do computador; teclado do computador	Quatro semanas
Martins-Diniz et al. 2005	Nº de amostras N/I	Superfície de mobiliário; maçanetas; leitos; aparelhos telefônicos	Outubro de 2001 a agosto de 2002; periodicidade de coleta N/I
Newman, 2002	91 amostras	Equipamentos; incubadoras; berços.	N/I
Simões et al., 2010	180 amostras (triplicata)	Bobinas de resfriamento e filtros de ar condicionado central; ar condicionado janela; ar condicionado split	Agosto a dezembro de 2007

N/I: Não informado

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4.3.3 Metodologias de identificação de fungos isolados do ambiente de UTIneo

Os fungos isolados dos ambientes de UTIneo foram identificados a partir da avaliação macroscópica e microscópica das colônias, reconhecimento taxonômico dos fungos a partir da técnica de reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR) e identificação baseada em provas de assimilação e fermentação de carboidratos com uso do kit API 20C AUX, conforme descrito na Tabela 7.

Tabela 7 – Métodos de cultivo e identificação de fungos isolados do ambiente de UTIneo

(Continua)

Autor	Forma de Cultivo	Método de identificação
Abbasi, Samaei, 2018	ASD com cloranfenicol 3-7 dias (15°C, 25°C e 37°C)	Quantificação (dia 3) e identificação a partir da macromorfologia e micromorfologia (campo escuro)
Bokulich et al., 2013	Cultivo não realizado	PCR
Gniadek et al., 2020a	ASD (Count-Tact) 14 dias (27°C)	Identificação macromorfológica e micromorfológica (pesquisa direta com lactofenol e microcultivo); prova bioquímica (API 20C AUX test)
Gniadek et al. 2010b	ASD Seletivo com gentamicina e cloranfenicol; por 3-14 dias (27°C)	Quantificação (dia 3) e identificação a partir da macromorfologia e micromorfologia (pesquisa direta com lactofenol)
Heisel et al., 2019	Cultivo não realizado	PCR
Macedo et al., 2013	ADB 3-6 dias (28°C).	Identificação a partir de macromorfologia e micromorfologia (pesquisa direta e microcultivo)
Mahieu et al. 2000	ASD; 3-7 dias (20-25°C)	Quantificação (dia 3) e identificação a partir de macromorfologia e micromorfologia (método N/I)
Martins-Diniz et al. 2005	ASD com cloranfenicol; período de incubação e temperatura N/I	Identificação a partir de macromorfologia e micromorfologia (pesquisa direta e microcultivo)
Mirhorseini et al., 2020	AEM; 3-7 dias (27±2°C)	Quantificação (dia 3) e identificação a partir de macromorfologia e micromorfologia (pesquisa direta com lactofenol)
Quadros et al. 2009	ASD 2-3 dias (25±1°C)	Identificação a partir da macromorfologia e micromorfologia (microcultivo)

Tabela 7 – Métodos de cultivo e identificação de fungos isolados do ambiente de UTIneo

(Conclusão)

Autor	Forma de Cultivo	Método de identificação
Newman, 2002	Agar Sangue/MacConkey 2 dias (37°C)	N/I
Roshan <i>et al.</i> 2019	ASD 4-5 dias (25°C); Ágar Czapek-Dox e ADB para culturas características de <i>Aspergillus sp.</i> (25°C)	Identificação a partir da macromorfologia e micromorfologia (microcultivo); chaves taxonômicas e microcultivo para <i>Aspergillus sp.</i>
Rostami <i>et al.</i> 2016	ASD 7-10 dias (32°C)	Identificação a partir da macromorfologia e micromorfologia (pesquisa direta com lactofenol)
Simões <i>et al.</i> , 2010	AEM; Ágar Czapek para fungos do gênero <i>Paecilomyces</i> e <i>Penicillium</i> 7 dias (37°C); ASD, AEB, AEM, Mycosel para colônias do gênero <i>Cladosporium</i> (incubados 14 dias – 14°C; 30°C; 37°C; 40°C; 45°C); Ágar Czapek para fungos do gênero <i>Aspergillus</i> (7 dias – 27°C)	Aspectos macromofológicos (cor da colônias, medição de tamanho em mm; perfil de crescimento em diferentes temperaturas); teste API 20C AUX

ASD: Ágar Saboraud Dextrose; ADB: Ágar Dextrose Batata; AEM: Ágar Extrato de Malte; N/I: Não informado; PCR: reação em cadeia da polimerase

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Nos trabalhos inclusos na presente revisão, as formas de cultivo e identificação dos fungos isolados seguiram um padrão semelhante, sendo a avaliação macroscópica e microscópica da morfologia das colônias cultivadas em meio de cultura, a forma de identificação mais comumente utilizada.

Os meios Ágar Saboraud Dextrose ou Maltose e Ágar Dextrose Batata² – usados por Macedo *et al* (2013) e Roshan *et al* (2019) – são utilizados para identificação de praticamente todos os fungos de interesse clínico (OLIVEIRA, 2014; MORAES *et al*, 2013), e foram utilizados tanto nos estudos com amostras de ar, quanto nos estudos com amostras de superfícies.

Estudos como os de Abbasi, Samaei (2010) e Gniadek *et al* (2010) utilizaram meios acrescidos de cloranfenicol e cicloheximida, a fim de melhorar a seletividade durante o isolamento. Essas são substâncias dificultadoras de crescimento de fungos ambientais e bactérias, o que favoreceria o crescimento de fungos patogênicos

²Uso mais recomendado para o cultivo ou microcultivo – técnica utilizada para preservar a disposição original dos fungos, mantendo sua estrutura saprofítica íntegra, facilitando a identificação da amostra (BRASIL, 2013).

(OLIVEIRA, 2014; MORAES *et al*, 2013). No entanto, cabe salientar que há fungos patogênicos e fungos saprófitas oportunistas que são sensíveis à cicloheximida.

O meio Czapek-Dox, utilizado nos artigos para o estudo e caracterização de fungos da família Aspergillaceae e também de agentes da cromomicose, principalmente fungos do gênero *Cladosporium*, a (BRASIL, 2013; MORAES *et al.*, 2013; OLIVEIRA, 2014), Roshan *et al*, (2019) e Simões *et al* (2010).

O uso de Ágar Sangue ou Ágar Chocolate na micologia é menor, e de fato, na presente revisão, notou-se que este meio foi utilizado apenas em Newman, 2002. Quando esses meios são utilizados, têm-se por propósito a obtenção da fase leveduriforme de determinados fungos patogênicos, em uma temperatura de 37°C (OLIVEIRA, 2014).

A metodologia de PCR, utilizada nos estudos de Bokullch *et al* (2013) e Heisel *et al*, (2019), é uma técnica de alta sensibilidade onde, com uma prévia extração e purificação de DNA, consegue-se amplificar a carga genética, antes encontrada em cargas diminutas, transformando-as em milhões de cópias de um segmento deoxiribonucleico (GRANDA *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2007). Essa técnica permite o posterior sequenciamento genético, trazendo consigo uma identificação mais precisa de gênero e espécie fúngica dos inóculos identificados nos trabalhos.

Finalmente, a técnica bioquímica para identificação e diferenciação de leveduras, operada por Gniadek *et al* (2020a) e Gniadek *et al* (2010b), faz uso de provas de assimilação de carboidratos com o sistema comercial denominado API 20C AUX® test (Biomérieux®). O teste consiste em 20 poços contendo substratos desidratados para testes de assimilação, onde, uma cepa inoculada juntamente com uma fração mínima de ágar, somente crescerá caso faça uso de determinado substrato (HIPPIÓLITO *et al.*, 2015).

4.3.4 Fungos isolados nos ambientes de UTIneo

Os gêneros mais comumente isolados em ambientes hospitalares de terapia intensiva neonatal foram *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Cladosporium* e *Penicillium*.

Abbasi, Samaei (2018) compararam os efeitos de incubação de amostras de ar em três temperaturas diferentes (15°C, 25°C e 37°C) para com amostras internas

do ambiente hospitalar – emergência; análises clínicas; obstetrícia; maternidade; UTIneo; ala VIP; cirurgia infantil; sala cirúrgica; radiologia; ginecologia – e externas do mesmo. O hospital estudado fica em uma colina, e sofre com ocasionais tempestades de areia vindas do Iraque, contaminando a área hospitalar interna e externa. Os resultados a partir das coletas na área de UTIneo variaram conforme a temperatura: Houve mínimo crescimento de Unidades Formadoras de Colônia (UFC) por metro cúbico (UFC/m³) a 37°C, num total de menos de 3 UFC/m³ de espécies do gênero *Aspergillus niger*, enquanto a maior concentração de fungos se deu a 15°C, chegando a aproximadamente 70 UFC/m³, dividindo-se entre *Fusarium* sp. (predominância de crescimento), *Paecylomices* sp., e *Penicillium* sp. Na temperatura de 25°C, a concentração de fungos chegou próxima a 30 UFC/m³, variando entre *Fusarium* sp. e *Penicillium* sp.. Todos os valores foram estatisticamente significativos.

A comunidade fúngica presente em amostras coletadas na área externa do hospital foram maiores. As concentrações registradas para as temperaturas de 15, 25 e 37°C foram de 400, 280 e 30 UFC/m³, respectivamente. Apesar disso, as comparações de crescimento entre os dois locais, com suas diferentes temperaturas de incubação, não foram estatisticamente significativas. Os fungos predominantemente encontrados para temperaturas de incubação de 15°C foram *Fusarium* sp., *Penicillium* sp., *Paecylomices* sp. e *Mucor* sp.. Nas temperaturas de incubação de 25 e 37°C não houve crescimento de fungos (ABBASI, SAMAEI, 2018).

Bokulich *et al* (2013) avaliaram a variação da presença de fungos em ambiente de UTIneo antes e depois de limpezas superficiais e terminais, a fim de demonstrar a diminuição da carga fúngica com a intensidade de desinfecção. Da vasta quantidade de amostras adquiridas, na maioria delas não houve crescimento fúngico. Objetos e locais com maior manuseio humano, como trincos de porta, interfone, balanças pediátricas e saboneteiras foram os locais cujas amostras resultaram em crescimento fúngico. Além disso, o crescimento só era demonstrado antes e depois de limpezas superficiais, sendo extinguidos após limpezas terminais.

Os fungos encontrados nos locais citados mencionados foram *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus albidus*, *Debaryomyces fabryi* e *Candida albicans*. A concentração dos mesmos variou entre 10⁴ a 10⁶ células/cm². Suas significâncias não foram testadas, pois a amplificação fúngica não foi possível de ser feita em mais de um ambiente do local (BOKULICH *et al*, 2013).

Gniadek *et al* (2010b) utilizaram de cepas isoladas em ambiente de UTIneo para demonstrar diferentes espécies de *Aspergillus* produtoras de citotoxinas, além de demonstrar a presença de outros fungos ambientais. A partir da coleta e identificação fúngica, pode-se encontrar uma predominância dos seguintes fungos: *Mucor* sp., *Cladosporium* sp., *Penicillium* sp. e *Aspergillus* sp. Todos esses fungos foram encontrados tanto em amostras de ar, quanto em paredes, piso e equipamentos da UTIneo.

Dos fungos do gênero *Aspergillus*, as espécies identificadas foram *A. fumigatus*, encontrado com maior frequência e tanto em amostras de superfície, quanto em amostras de ar; *A. ochraceus*, também encontrada em ambas as formas de amostras; *A. niger*, encontrada apenas em amostras de ar; e *A. glaucus*, encontrado apenas em amostras de superfícies, no segundo dia de coleta. Todas as outras espécies foram encontradas em pelo menos dois dias estudados (GNIADEK *et al*, 2010). As amostras avaliadas foram coletadas das paredes internas das incubadoras, escalas da UTIneo, colchões dos berços e das mesas de instrumentação (GNIADEK *et al*, 2010).

Gniadek *et al* (2020a) estudou a contaminação fúngica na superfície de equipamentos médicos e do ambiente do complexo de UTIneo, localizada em um hospital da Cracóvia. Das 419 amostras coletadas, tanto de superfície quando de materiais utilizados no ambiente, 281 fungos diferentes foram isolados, de 17 gêneros, sendo dois gêneros de fungos leveduriformes e quinze gêneros de fungos filamentosos. De todas as espécies encontradas, os principais gêneros filamentosos foram *Penicillium*, *Cladosporium*, *Aspergillus* e, de fungos leveduriformes, a *Candida*. Além desses, foram relatados em menor quantidade fungos do gênero *Criptococcus*, *Cladosporium*, *Verticillium*, *Chrysogenum*, *Acremonium*, *Mucor*, *Alternaria*, *Geotrichum*, *Sporotrichum*, *Nigrospora*, *Paecilomyces* e *Botritis*. A maioria dos fungos foi encontrada em locais como as prateleiras acima das incubadoras, colchões – do trocador e das incubadoras- e no interior das banheiras dos recém-nascidos.

Heisel *et al* (2019) utilizaram de amostras de superfície e amostras de leite para correlacionar as fontes de fungos em um micobioma de um recém-nascido e entre si. Dos resultados demonstrados nas amostras superficiais, analisadas por PCR, a maior abundância foi de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e

Saccharomyces cerevisiae, demonstrando uma variância significativa das espécies fúngicas encontradas nas amostras biológicas.

Entre as próprias amostras de superfície também houve presença de fungos distintos. Os gêneros e espécies identificadas em menor quantidade nas diferentes superfícies foram: *Aspergillus* sp., *Cladosporium* sp., *Vanrija pseudolonga*, *Pichia kudriazevii* e *Dothidea* sp. nas incubadoras; *Cyberlindnera jadinii*, *Aspergillus vitricola*, *Debaryomyces* e *Curvularia miyakei* nos estetoscópios; *Candida tropicalis*, *Botryosphaeriaceae* sp., *Cryptococcus neoformans* e *Penicillium* sp.. A maior correlação entre as amostras de leite e amostras abióticas foi a presença de *Candida* sp. e *Cryptococcus* sp. em ambas (HEISEL *et al*, 2019).

Macedo *et al*, (2013) avaliaram a qualidade do ar de diferentes áreas clínicas de um hospital –UTI adulto corredores e ambiente externo –, incluindo a UTIneo, pelo período matutino e vespertino, correlacionando os resultados com a quantidade de transeuntes dos locais, relatada como maior no período matutino. Dentre todos os locais, a UTIneo demonstrou o segundo menor valor de UFC/m³ em ambos os períodos, com 55,3 e respectivamente. Os valores não demonstraram significância estatística quando comparados entre si e entre os valores vistos nos locais distintos pesquisados, que variaram entre 23,3 e 304 UFC/m³.

Dos fungos identificados, o gênero de maior prevalência na UTIneo em questão foi *Helminthosporium*, seguido de *Neuróspora*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* e *Rhizopus*.

Mahieu *et al* (2000) avaliaram a relação entre a contaminação do ar com esporos fúngicos, em especial de *Aspergillus* spp. em três áreas –isolamento, cuidados de média intensidade e administração- reformadas em uma UTIneo, equipadas com ar condicionados acoplados de filtros HEPA em um sistema de alta pressão. Para tanto, foram feitas coletas antes e durante as reformas e equiparados os valores em UFC/m³ de ar entre si. Antes das reformas nos três locais da UTIneo, a concentração de *Aspergillus* spp. no ar variou de 0 - 30 UFC/m³ com valor médio de 11 UFC/m³. Logo, durante as reformas, houve aumento da média de UFC/m³ nos três locais, com o desligamento do filtro HEPA. Os valores demonstrados na área administrativa variaram de com média de 397 UFC/m³. Nos cuidados de média intensidade, os valores encontrados da média foram de 143 UFC/m³, variando de 7 - 817 UFC/m³. Os menores valores foram determinados na área de isolamento,

variando entre 7 - 420 UFC/m³, com média de 126 UFC/m³. Todos os valores foram significativamente relevantes (MAHIEU *et al*, 2000).

Já com o uso do filtro HEPA, os valores obtidos demonstraram uma diminuição da concentração dos propágulos de *Aspergillus* encontrados. Os valores da administração passaram a ter uma média de 210 UFC/m³ (50 - 503 UFC/m³). A área de cuidados médio passou a ter a média de 45 UFC/m³ (23 - 93 UFC/m³), e o isolamento passou a ter uma média de 37 UFC/m³ (30 - 80 UFC/m³), sendo o único a ter significância ao ser comparado com o valor anterior (MAHIEU *et al*, 2000).

Mirhoseini *et al* (2020) avaliaram a concentração e diversidade de fungos e bactérias no ar e em relação a concentração de massa de partículas em diversas áreas de um hospital pediátrico – unidade de tratamento cardíaco, oncohematologia pediátrica, otorrinolaringologia, sala de operações e oftamologia –, incluindo a UTIneo. A concentração de bioaérossóis fúngicos na UTIneo teve uma média de 26 ± 12 UFC/m³, sendo a terceira maior registrada dentre todas as áreas avaliadas. Os valores das partículas de massa (PM₁₀) foram de 49,8 ± 10,2 µg/m³, avaliados entre os locais distintos com significância estatística. Os fungos identificados foram *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp., *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Rhizopus* spp., *Acremonium* spp., e *Trichoderma* spp. (MIRHOSEINI *et al*, 2020).

Martins-Diniz *et al* (2005) monitorou e caracterizou fungos anemófilos e leveduras de fontes bióticas e abióticas de uma UTIneo, UTI adulto e centro cirúrgico hospitalares equipada com climatização acoplada com filtro HEPA, além de amostras superficiais de leitos e aparelhos telefônicos dos mesmos. No geral, as unidades formadoras de colônia das UTI foram avaliadas em conjunto, com um valor médio de 317,1 UFC/m³ nos ambientes internos e 454,6 UFC/m³ para os ambientes externos às salas de internação. A maior prevalência de fungos encontrados tanto no ar quanto na superfície dos ambientes de UTIneo foi dos fungos do gênero *Cladophialophora*, *Fusarium*, *Penicillium* e *Aspergillus*.

Newman (2002) demonstrou os microorganismos passíveis de causar infecções nosocomiais a partir da coleta com *swabs* estéreis de equipamentos, incubadoras e outras áreas de uma UTIneo, além de amostras de ar. Foi encontrada a presença de cepas de *Candida* sp. no ambiente e nos equipamentos coletados.

Quadros *et al* (2009) supervisionaram a qualidade de ar em ambientes hospitalares – UTI adulto, UTIneo e centro cirúrgico (CC) -, avaliando a concentração

de CO₂, renovação de ar e formação de bioaéroseis nos locais demonstrados, além de monitorar a temperatura e umidade relativa dos mesmos, nos períodos matutino e vespertino. A UTIneo apresentou uma concentração média de bioaéroseis fúngicos de 62 UFC/m³ pelo período matutino e 351 UFC/m³ no período vespertino. Seus gêneros mais frequentes foram *Aspergillus* e *Penicillium*, respectivamente. Esses foram seguidos pelos gêneros *Cladosporium*, *Trichoderma*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Circinella*, *Curvularia*, *Verticillium*, *Pithomyces*, sendo os quatro últimos tendo sido isolados apenas uma vez dentre as amostras (QUADROS *et al*, 2009).

Roshan *et al* (2019) estudou a relação entre a concentração e tipo de bioaéroseis nos ambientes internos e externos de um hospital infantil, durante as estações da primavera e verão. Dentre os locais avaliados, constaram todas as clínicas médicas e cirúrgicas do local, além de áreas de especialidades como urologia, a UTIneo, UTIneo cardiologia e as áreas externas. Dos bioaéroseis isolados em ambas UTIs neonatais supracitadas, os gêneros mais demonstrados foram: *Penicillium* (16,93 ± 27,80 e 11,04 ± 19,21 UFC/m³), *Cladosporium* (19,87 ± 29,15 e 24,29 ± 30,17 UFC/m³), *Aspergillus flavus* (1,47 ± 4,98 e 0 ± 0 UFC/m³) *Aspergillus niger* (0 ± 0 e 1,10 ± 4,41 UFC/m³), micélios (2,20 ± 5,96 e 3,31 ± 7,12 UFC/m³) e leveduras não identificadas (0 ± 0 e 2,20 ± 8,83 UFC/m³), além de outros fungos não diferenciados (0,736 ± 3,60 e 0 ± 0 UFC/m³). Não foram demonstradas mudanças de crescimento significativas entre as estações e entre os sítios internos e externos.

Rostami *et al* (2017) demonstrou o total e a diversidade de fungos filamentos transportados pelo ar em ambientes internos e externos de sítios selecionados em um hospital-escola. Dos ambientes analisados, foram incluídas as clínicas de oncohematologia, doenças infecciosas, otorrinolaringologia e UTIneo. Todos os ambientes foram avaliados em seus perímetros internos e externos. Os valores de UFC/m³ do interior e exterior da UTIneo foram 21 ± 1,414 e 73 ± 3,877, respectivamente. Em ambos os ambientes foram encontrados os fungos *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *Aspergillus* spp., *Alternaria* spp., *Geotrichum* spp., *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Syncephalastrum* spp., *Ulocladium* spp., *Fusarium* spp., *Chrysosporium* spp., e leveduras não identificadas.

Simões *et al* (2010) apresentou a biota fúngica presente nos equipamentos de ar condicionados centrais e split das alas de tratamento intensivo (neonatal e adulto)

de dois hospitais distintos, comparando-as entre si. Ambos os hospitais tiveram o crescimento de fungos do gênero *Aspergillus* e *Penicillium*, sendo que o hospital A, apresentou diversas espécies: *A. carbonarius*, *A. flavus*, *A. melleus*, *A. nidulans*, *A. paradoxus*, *A. parasiticus*, *A. terreus*, *A. unguis*; e *P. expansum/spinolosum*. O hospital B, em contrapartida, apresentou apenas *A. candidus*, *A. niger*, *A. tamarisii* e *P. expansum*. Outras espécies foram isoladas, mas não coincidiram entre os hospitais estudados. O hospital A teve crescimento de *Cryptococcus laurentii*, *C. unigutulattus*, *Paecilomyces lilacinus* e *Candida rugosa*. O hospital B, por sua vez, teve isolamento de *Cladosporium cladosporioides* e *Malbranchea pulchella*, além dos supracitados no parágrafo anterior.

De uma maneira geral, os estudos analisados apresentavam objetivos distintos entre si, convergendo na busca de fungos em ambientes de UTIneo. Conforme as características geográficas, climáticas e regionais *in locu*, além da metodologia de coleta escrita, nota-se uma variação entre os fungos encontrados (Tabela 8).

Tabela 8 – Fungos isolados em ambientes de UTIneo.

(Continua)

Autor	Fungos isolados
Abbasi, Samaei, 2018	<i>Fusarium</i> spp., <i>Paecilomyces</i> spp., <i>Penicillium</i> spp., <i>Aspergillus niger</i>
Bokulich et al., 2013	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Cryptococcus albidus</i> , <i>Debaryomyces fabryi</i> , <i>Candida albicans</i>
Gniadek et al 2010b	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. ochraceus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. glaucus</i> , <i>Penicillium</i> sp., <i>Cladosporium</i> sp., <i>Penicillium</i> sp.
Gniadek et al., 2020^a	<i>Mycella strilla</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Candida lusitanae</i> , <i>Candida guilliermondii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Geotrichum</i> sp., <i>Cladosporium</i> sp., <i>Penicillium</i> sp., <i>Penicilium citrinum</i> , <i>Penicillium chrysogenum</i> , <i>Nigrospora</i> sp., <i>Chaetomium</i> sp., <i>Botritis</i> sp., <i>Sporotrichum</i> sp., <i>Paecilomyces</i> sp., <i>Verticillium</i> sp., <i>Chrysogenum</i> sp., <i>Acremonium</i> sp., <i>Mucor</i> sp., <i>Alternaria alternata</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus ochraceus</i> , <i>Aspergillus terreus</i> , <i>Aspergillus versicolor</i> , <i>Aspergillus glaucus</i> , <i>Aspergillus flavus</i>
Heisel et al., 2019	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Candida glabrata</i>
Macedo et al., 2013	<i>Alternaria</i> sp., <i>Aspergillus</i> sp., <i>Cladosporium</i> sp., <i>Fusarium</i> sp., <i>Helminthosporium</i> sp., <i>Mucor</i> sp., <i>Neurospora</i> sp., <i>Penicillium</i> sp., <i>Rhizopus</i> sp.,

Tabela 8 – Fungos isolados em ambientes de UTIneo.

(Conclusão)

Autor	Fungos isolados
Mahieu <i>et al</i> , 200	<i>Aspergillus</i> sp.
Martins-Diniz <i>et al.</i> 2005	<i>Cladophialophora</i> spp., <i>Candida</i> sp., <i>Trichosporon</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.
Mirhorseini <i>et al.</i> , 2020	<i>Cladosporium</i> spp., <i>Penicillium</i> spp., <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Paecilomyces</i> spp.
Quadros <i>et al.</i> 2009	<i>Aspergillus</i> sp., <i>Penicillium</i> sp., <i>Cladosporium</i> sp., <i>Trichoderma</i> sp., <i>Acremonium</i> sp., <i>Fusarium</i> sp., <i>Circinella</i> sp., <i>Curvularia</i> sp., <i>Verticillium</i> sp., <i>Pithomyces</i> sp.
Newman, 2002	<i>Candida</i> sp.
Roshan <i>et al.</i> 2019	<i>Penicillium</i> sp., <i>Cladosporium</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucor</i> spp., <i>Paecilomyces</i> spp.
Rostami <i>et al.</i> 2016	<i>Penicillium</i> spp., <i>Alternaria</i> spp., <i>Aspergillus niger</i> ., <i>A. flavus</i> <i>Geotrichum</i> spp., <i>Rizhopus</i> spp.
Simões <i>et al</i> , 2010	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus tamarii</i> , <i>Aspergillus carbonarius</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus melleus</i> , <i>Aspergillus nidulans</i> , <i>Aspergillus paradoxus</i> , <i>Aspergillus parasiticus</i> , <i>Aspergillus terreus</i> , <i>Aspergillus unguis</i> , <i>Candida rugosa</i> , <i>Cryptococcus laurentii</i> , <i>Cryptococcus unigutulattus</i> , <i>Paecilomyces lilacinus</i> , <i>Penicillium expansum</i> , <i>Penicillium spinulosum</i> , <i>Aspergillus candidus</i> , <i>Cladosporium cladosporioides</i> , <i>Cladosporium elatum</i> , <i>Malbranchea pulchella</i> , <i>Penicillium expansum</i>

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

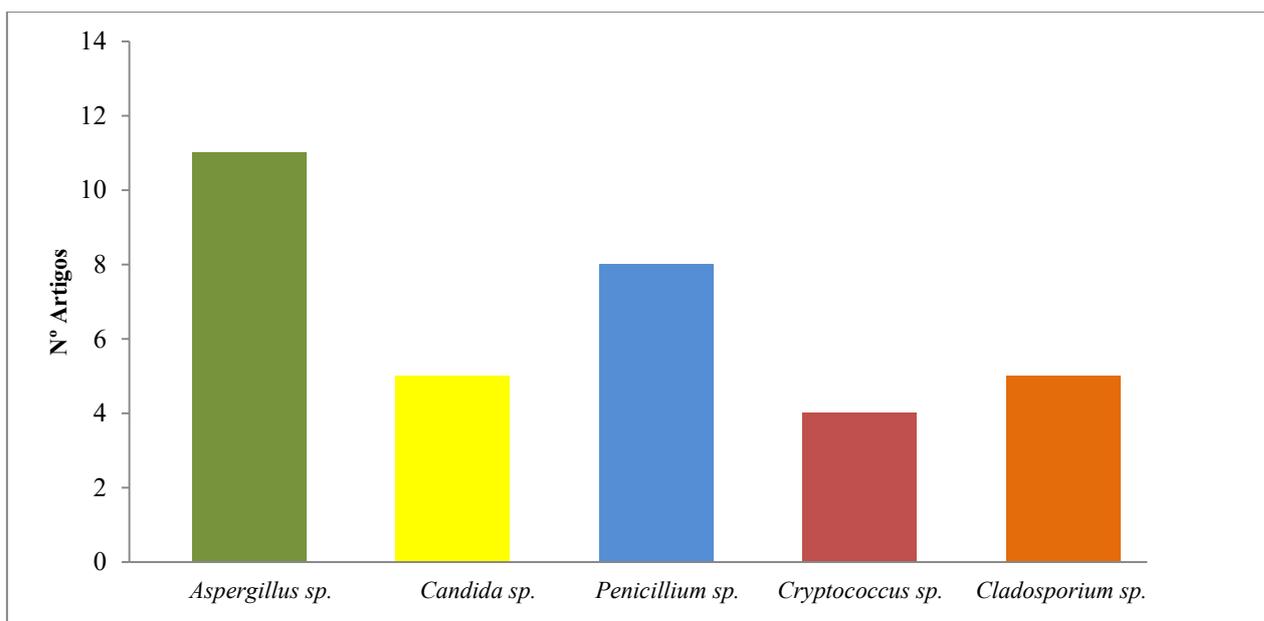
Desses fungos, alguns foram citados nos artigos com maior frequência. Os gêneros fúngicos mais demonstrados nos 14 estudos determinados para esta revisão foram *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Cladosporium* e *Penicillium*, conforme ilustrado na Figura 2.

Historicamente, a *Candida albicans* é o fungo com a maior prevalência em infecções sistêmicas (HEMEDEZ *et al*, 2018; GIOLO, SVIDIZINSKI, 2010), e o público recém-nascido prematuro, principalmente os de peso extremamente baixo, são os que mais acometem candidemias por *C. albicans* (WALSH *et al*, 2019). Ainda, é uma doença complexa e um problema relevante em pacientes assistidos em UTIneo, tornando necessário o monitoramento de amostras clínicas e tratamentos complexos, dependendo do grau e prognóstico da mesma (GIOLO, SVIDIZINSKI, 2010; HEMENDEZ *et al*, 2018; WALSH *et al*, 2019).

Em contrapartida, infecções por candidas não-albicans apresentam um crescimento notável (GUINEA, 2014; BLYTH *et al*, 2009). Candidemias causadas por candidas não-albicans demonstram valores de mortalidade significativos em âmbito

internacional, com variação de 15 e 59% dos casos em neonatos pré-termos, principalmente os assistidos que demonstram alguma doença de base (BORGES *et al*, 2009; GONDIM *et al*, 2009; SPIOLIOULOU *et al*, 2012).

Figura 2 – Fungos comumente isolados nos estudos avaliados



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

A presença de fungos ambientais, como os fungos do gênero *Mucorales* – vistos com menor frequência nos artigos analisados – atesta risco para infecção dos neonatos assistidos. Pacientes com fatores de risco como leucemias, uso de quimioterápicos em geral, transplantes, alimentação parenteral ou uso de catéter venoso central têm uma maior tendência a adquirir infecções sistêmicas por fungos ambientais, como é o caso das aspergiloses e mucormicoses (KING *et al*, 2017) e infecções meningoencefálicas causadas por *Cryptococcus laurentii* em pacientes recém-nascidos HIV positivos, em menor frequência (COTTON *et al*, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação e monitoramento dos fungos em um ambiente hospitalar como a UTIneo é de suma importância para a inspeção e controle local, a fim de evitar possíveis disseminações e surtos de IRAs fúngicas, além de diminuir a probabilidade de contato entre fungos alergênicos e o paciente, dificultando assim os quadros de hipersensibilidade respiratória (GRAUDENZ *et al*, 2004; GNIADNEK *et al*, 2020a).

As formas de monitoramento podem ser feitas tanto por amostras de ar, quanto por amostras superficiais (GNIADNEK *et al*, 2020a). Além disso, é importante que a área esteja aceitável em termos de ausência de contaminantes em concentrações que possam ser perigosas à saúde dos assistidos, mantendo a qualidade do interior do ar mantido em condicionamento, seguindo os padrões referenciais de qualidade determinados pela legislação sanitária de cada país, como os padrões da Sociedade Americana de Engenheiros de Aquecimento, Refrigeração e Climatização (ASHRAE) de qualidade de ar interno dos Estados Unidos, as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as diretrizes da OMS para controle do clima interno (AMERICAN NATIONAL STANDARDS, 2003; BRASIL, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Outros pontos a se considerar na manutenção da presença de fungos em ambientes de UTIneo são o controle da umidade, vazamentos de água, infiltrações ou focos de condensação no local; higienizar e manter os padrões de limpeza no climatizador de ar e seus componentes, contando com a presença de filtros G1, que auxiliam na renovação do ar externo, além de manter um tratamento constante nas superfícies dos quartos, eliminando ou restringindo o máximo possível a presença de materiais porosos (BRASIL, 2003).

Por fim, o isolamento e a caracterização das espécies fúngicas nesses ambientes abióticos é importante para as atualizações dos protocolos de higienização de uma CCIH, a fim de tornar a passagem do paciente pelo ambiente a mais tranquila possível. Essa determinação se torna mais ampla e precisa com o uso de metodologias ativas, como os Amostradores de Andersen e suas variações, uma vez que permitem determinar as partículas dos fungos no ar atmosférico em qualquer periodicidade, ressaltando as diferenças entre predominâncias de fungos do local.

Dessa forma, ressalta-se a importância da vigilância do ambiente abiótico de cuidados intensivos neonatais, juntamente com a adequação de procedimentos operacionais de higienização e ventilação para a realidade do hospital, contribuindo para obstar potenciais fontes de contaminação e propagação de IHF nos neonatos assistidos.

REFERÊNCIAS

- ABBASI, F, SAMAEI, M., R., **The Effect of the Temperature on Airborne Filamentous Fungi in the Indoor and Outdoor Space of a Hospital.** Environmental and Pollution Research International, v.26 n.7 p. 16868-16876, jun 2019.
- AMERICAN NATIONAL STANDARDS. **Ventilation for Acceptable Indoor Air Quality.** ASHRAE, 62 ed. s/n. Disponível em:
<https://www.ashrae.org/File%20Library/Technical%20Resources/Standards%20and%20Guidelines/Standards%20Addenda/62-2001/62-2001_Addendum-n.pdf>. Acesso em: 23 abr 2021.
- ANDERSEN, Ariel. A. **New Sampler for the Collection, Sizing and Enumeration of Viable Airborne Particles.** Journal of Bacteriology, v. 76, n.5, p 471-484, nov. 1958.
- BENOV, Ludmil., **Effect of growth media on the MTT colorimetric assay in bacteria.** Plos One, v.14, n.8, p. 1-15, ago 2019.
- BLYTH, C. C., *et al.*, **Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients.** Pediatrics Journal, v. 123, n.5, p. 1360-1368, mai 2009.
- BRASIL, ANVISA. **Microbiologia Clínica Para O Controle De Infecção Relacionada À Assistência À Saúde. Módulo 8: Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica** Agencia Nacional De Vigilância Sanitária 1ª ed, Brasília, 2013. Acesso em: 11 mar 2021.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resolução nº 9, de 16 de janeiro de 2003: Padrões Referenciais de Qualidade do Ar Interior em Ambientes Climatizados Artificialmente de Uso Público e Coletivo.** Disponível em:
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0009_16_01_2003.html>. Acesso em: 23 abr 2021.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. Dispõe Sobre A Obrigatoriedade Da Manutenção Pelos Hospitais Do País, De Programa De Controle De Infecções Hospitalares..** Disponível Em:
<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html>. Acesso em: 2 fev 2021.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE **Cardernos de Atenção Básica – Atenção ao Pré-Natal de Baixo Risco.** Ministério da Saúde, 2013. Disponível em:
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_pre_natal_baixo_risco.pdf>. Acesso em: 15 ab 2021.
- BOKULLCH, N *et al.* **Surfaces Microbes in the Neonatal Intensive Care Unit: Changes with Routine Cleaning and over Time.** Journal of Clinical Microbiology, v.51, n.8, p. 2617-2624, ago 2013..

BORGES, R., M., *et al.* **Fatores de risco associados à colonização por *Candida spp* em neonatos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal brasileira.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 42, n. 4, p. 431-435, ago. 2009.

COTTON, M., F., *et al.* **A prospective study of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected children from high prevalence countries.** PLoS One. V.14, n.7, p. 1-17, jul 2019.

COZAC, L. **Atenção a Falhas em Laudos da Qualidade do Ar.** Abrava s/v, s/n, p 26-28, jun 2020. Disponível em: <http://www.climatizacaoerefrigeracao.net.br/edicoesanteriores/76_abrava_clima_julho.pdf>. Acesso em: 18 mar 2021.

DA SILVA E LIMA DE FERNANDO, F. *et al.* **Contaminação por fungos antes e após limpeza e desinfecção de colchões hospitalares.** ACTA Paulista de Enfermagem, v. 26, n. 5, p. 485–491, 2013.

GIOLO, Muriel., Padovani, SVIDZINSKI, Terezinha, Inez., Estivalet., **Fisiopatogenia, Epidemiologia e Diagnóstico Laboratorial da Candidemia** Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial. v.46, n.3, p.225-234..

GNIADEK, A., *et al.* **Citotoxicity of *Aspergillus* Strains Isolated From the Neonatal Intensive Care Unit Environment** Advances in medical Sciences, v. 55 n. 2, p 242-249, 2013.

GNIADEK, A., *et al* **Fungal Contamination of Ward Furnishings and Medical Equipment Used in the Treatment and Nursing of Newborns** Annals of Agricultural and Environmental Medicine. v.27, mar 2020.

GOUDIM, B., A., *et al.* **Risk Factors For Colonization And Sepsis By *Candida Albicans* And Nonalbicans *Candida* In Critical Newborns.** Arquivo de Ciência da Saúde. V. 16 n. 3, p 105-109..

GRANDA, E. A., *et al* **Técnicas moleculares aplicadas à microbiologia de alimentos.** Acta Scentenarium Technology v.30 n.1 p. 109-118, 2008.

GRAUDENZ G.S., *et al.* **Exposição Alergenica e Sintomas Respiratórios em Ambientes Climatizados.** SP. Rev. Bras. Alergia Imunopatologia. v.27, n.3, p.94-102, 2004.

GUINEA, J. **Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia.** Clinical Microbiology Infections, v.20, n.6, p 5-10, mar 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24506442/>>. Acesso em: 15 ab 2021.

HAIG, C., W. *et al.*, **Bioaerosol sampling: sampling mechanisms, bioefficiency, and field studies.** Journal of Hospital Infection, v. 93, n. 3, p. 242-255, 2016.

HALE, K. A., *et al.* **Epidemiology Of Paediatric Invasive Fungal Infections And A Case-Control Study Of Risk Factors In Acute Leukaemia Or Post Stem Cell Transplant.** British Journal of Haematology v. 149 n. 2 p. 263-272, jan 2010.

HEISEL, T., *et al.* **Breastmilk and NICU Surface and Potential Sources of Fungi for Infant Mycobiomes.** *Fungal Genetics and Biology*, v. 128, p 29-35, 2019.

HIPPÓLITO, Daise Damaro Carnieto.; ROBERTO, Thiago Nunes; ARAÚJO; Maria Rando., PUKINSAS; Sandra Regina Brasil Stolf. **Diferentes Intervalos De Tempo De Leitura Do Sistema API 20C AUX® Na Identificação De Leveduras De Interesse Médico** *Revista Instituto Adolfo Lutz* v. 74, n.1., p. 71-74, 2015.

HEMEDEZ C. *et al.*, **Pathology of Neonatal Non-albicans Candidiasis: Autopsy Study and Literature Review.** *Pediatric and Development Pathology* v. 22, n.2, p.98-105, mar-ab 2019.

KING, J. *et al.* **Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children.** *Journal of Pediatric Infections Diseases Society*, v. 6, n.1, p. S12-S21, ago 2017.

KRETZER, S. L. **Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde em Hospital Universitário de Santa Catarina: Perfil Epidemiológico de Candidemia no Período de Janeiro de 2009 a Dezembro de 2013.** 2015. (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/160562>>. Acesso em: 2 fev 2021.

LI, Z. *et al.* **A non-albicans Candida fungemia in very low birth weight infants in the neonatal intensive care unit of an “AAA” tertiary hospital in Shenzhen, China** *Biomedical Research*. Shanghai: Allied Academies, 27 jul. 2013. Disponível em: <<http://www.biomedres.info>>. Acesso em: 2 jan. 2021.

LINDSLAY, W. G., *et al.* **Sampling and characterization of bioaerosols**, 5th ed. CDC editor, mar 2017.

MACEDO, J. I. *et al.* **Air Quality in a Hospital Environment.** *Safety and Security Engineering*, 2014. Disponível em:

MADIGAN, M. T., MARTINKO, J. M., **Brock Biology of Microorganisms.** 11. ed. Upper Saddle River, New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2006. Acesso em: 2 mar 2021.

MAHIEU, L. M. *et al.* **A prospective Study on Factors Influencing Aspergillus Spore Load in The Air During Renovation Works in a Neonatal Intensive Care Unit.** *The Hospital Infection Society* jul. 2000.

MARONE, A., KANE, C. T., *et al.* **Characterization Of Bacteria On Aerosols From Dust Events In Dakar, Senegal, West Africa.** *GeoHealth* v. 4, n.6, mai 2020.

MARTINS-DINIZ, J. N., *et al.* **Monitoramento de Fungos Anemófilos e de Leveduras em Unidade Hospitalar.** *Saúde Pública*, v. 39, n. 3, jun 2005.

MEIER, R., ZINGRE, H. **Qualification of Air Sampler Systems: The Mass-100.** *Revista Suiça da Indústria Farmacêutica* v. 22, n.1-2, p.15-21, 2000. Disponível

em:<https://www.mbv.ch/media/microbialairsamplerqualificationmas100_1.pdf>.
Acesso em: 02 mar 2021.

MIGOTO, Michelle Thais; PALLISSER DE OLIVEIRA, Rafael; SILVA, Ana Maria Rigo
Mortalidade neonatal precoce e fatores de risco: estudo caso-controle no Paraná. Rev Bras Enferm, v. 71, n. 5, p. 2675–83, 2018.

MIRHORSEINI, H. S., *et al.* **Indoor Exposure to Airborne Bacteria and Fungi in Sensitive Wards of an Academic Pediatric Hospital.** Aerobiologia, v. 36, p. 225-232, 2020.

MORAES, A.M.L., PAES, R.A, HOLANDA, V.L.H. **Capítulo 4. Micologia** In: MOLINARO, E.M., CAPUTO, L.F. G, AMENDOEIRA, M.R.R. Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2010. ISBN: 978-85-98768-41-0. Acesso em: 11 mar 2021.

NAKAMURA, H. M *et al* **De Infecções Fúngicas Em Pacientes Cirúrgicos: Uma Abordagem Retrospectiva.** Rev. SOBECC, [s.n] jul/set. 2013.

NETO, R. **A Importância Do Farmacêutico Na Área De Análises Clínicas.** Centro Universitário São Camilo, [s.n.], 2015.

NEWMAN, Mercy. J., **Neonatal Intensive Care Unit: Reservoirs of Nosocomial Pathogens.** West African Journal of Medicine, v.21, n.4, p-310-312, out-dez 2002.

OLIVEIRA, M. C. S., *et al.* **Fundamentos Teórico-Práticos E protocolos De Extração E De Amplificação De Dna Por Meio Da Técnica De Reação Em Cadeia Da Polimerase.** Primeira Edição, EMBRAPA, São Carlos-SP, 2007

OLIVEIRA, J. C., **Tópicos Em Micologia Médica**, 4ª ed, Rio de Janeiro, p.19-34, 2014. Disponível em: <https://so.controllab.com/pdf/topicos_micologia_4ed.pdf>
Acesso em: 11 mar 2021.

OLIVEIRA, T. G., *et al.*, **Escore de Apgar e Mortalidade Neonatal em um Hospital Localizado na Zona Sul do Município de São Paulo.** Revista Hospital Albert Einstein, [s.v], [s.n], out 2010.

OLIVEIRA, L. L. *et al.*, **Fatores Maternos e Neonatais Relacionados à Prematuridade.** Revista da Escola de Enfermagem, v.50 n.3, s/n, mai/jun 2016.
Disponível em:

ORTIGAO-DE-SAMPAIO, M.B.; CASTELLO-BRANCO, L.R.R.. **Imaturidade Imunológica Fetal E Neonatal: Implicações Na Evolução Clínica Da Infecção Pelo HIV-1 Em Crianças.** Revista da Associação Médica Brasileira v. 43, n. 1, p. 29 34, 1997.

OUZZANI, Mourad e colab. **Rayyan-A Web And Mobile App For Systematic Reviews.** Systematic reviews, v. 5, n. 1, p. 210, 5 Dez 2016

PEGUES, D. A. *et al.* **Cluster of Cases of Invasive Aspergillosis in a Transplant Intensive Care Unit: Evidence of Person-to-Person Airborne Transmission.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 34, n. 3, p. 412–416, 1 fev. 2002.

PERDELLI, F. *et al.* **Fungal Contamination in Hospital Environments.** *Infection Control & Hospital Epidemiology*, v. 27, n. 1, p. 44–47, jan. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418986/>>. Acesso em: 29 jan. 2021.

PEREIRA, J. G. *et al.* **ANÁLISE DE FUNGOS ANEMÓFILOS EM HOSPITAL DA CIDADE DE ARIQUEMES, RONDÔNIA, AMAZÔNIA OCIDENTAL, BRASIL.** *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 4, n. 1, 30 jun. 2014.

PANA, Z. D., *et al.* **Epidemiology Of Invasive Fungal Disease In Children.** *Journal of the Pediatric Infections Diseases Society* v. 1, n.6, p. 3-11. Set 2017.

PINTO, F., HIOM, S., GIRDLESTONE, S., MAILLARD, J. Y. **Evaluation of the effectiveness of commercially available contact plates for monitoring microbial environments.** *Letters In Applied Microbiology*, v.48, n.3, p.379-382, fev 2009.

POMPILIO, Arianna; BONAVENTURA, Giovanni di., **Ambient Air Pollution and Respiratory Bacterial Infections, a Troubling Association: Epidemiology, Underlying Mechanisms, and Future Challenges,** *Critical Reviews in Microbiology*, v.4, n.6, p. 1-31, 2020.

QUADROS, M. E. *et al.* **Qualidade do Ar em Ambientes Internos Hospitalares: Estudo de Caso e Análise Crítica dos Padrões Atuais.** *Engenharia Sanitária Ambiental*, v.14, n.3, p. 431-438, 2009.

RINGER, S. A. **MANUAL OF NEONATAL CARE.** 7. ed. Filadélfia, p 150-168. v. 3. Disponível em:<<http://www.ypeda.com/attachments/article/150/manual%20of%20neonatal%20care%207th.pdf>> Acesso em: 29 fev 2021.

ROSHAN, S. K., *et al.* **Study on the Relationship Between the Concentration and Type of Fungal Bio-aerosols at Indoor and Outdoor Air in the Children's Medical Center, Tehran, Iran.** *Springer Nature Switzerland*, v.191, n.48 p. 1-13, 4 jan 2019.

ROSTAMI, N. *et al.* **Assessment of Indoor and Outdoor Airborne Fungi in an Educational, Research and Treatment Center.** *Italian Journal of Medicine*, v. 11, n.4, p. 52-56, 2016

SIMÕES, Sara de Almeida Alves; JÚNIOR, Diniz Pereira Leite Júnior; HAHN, Rosane Christine. **Fungal Microbiota in Air-conditioning Installed in Both Adult and Neonatal Intensive Treatment Units and their Impact in Two University Hospitals of the Central Western Region, Mato Grosso, Brazil.** *Mycopathologia*, v.172 n. 2, p-109-116, ago 2011.

SPILIOPOULOU, A., *et al.* **Neonatal Intensive Care Unit Candidemia: Epidemiology, Risk Factors, Outcome, and Critical Review of Published Case Series.** *Mycopathologia* v.173, s/n, p. 219–228, 2012

STOCKERT, J., C., *et al.* **MTT assay for cell viability: Intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets** ACTA Histochemica v. 114, s/n, p. 785-796, jan 2012.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. **Integrative review: what is it? How to do it?**. Einstein (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.

SOUZA, E. S. *et al.* **Mortalidade E Riscos Associados A Infecção Relacionada À Assistência À Saúde Mortality And Risks Related To Healthcare-Associated Infection**. Texto Contexto Enfermagem v. 24, n. 1, p. 220–228, 2015

SRIVASTAVA, S.; SHETTY, N. **Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds** Journal of Hospital Infection, abr. 2007.

VIEIRA, Fabiola Supino. **Possibilidades De Contribuição Do Farmacêutico Para A Promoção Da Saúde**. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro , v. 12, n. 1, p. 213-220, Mar. 2007.

VIEIRA, A. A. **O pré-maturo de alto-risco: Sepsis no Período Pré-natal**. Editora FioCruz, Coleção Criança, Mulher e Saúde, 1ª ed, cap 11 p 265-288. Disponível em: <<https://static.scielo.org/scielobooks/wcgvd/pdf/moreira-9788575412374.pdf>>. Acesso em: 15 ab 2021.

WALSH *et al* **Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment**. Journal of Fungi. v. 5, n.1, p. 1-11, mar 2019.

WATTIER, R. L. *et al.*, **A Prospective, International Cohort Study of Invasive Mold Infections in Children** Journal of Pediatric Infectious Diseases Society, v. 4, n.4, p-313-322, jul 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION., **Preterm Births**, 19 fev 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>>. Acesso em: 14 ab 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Air Quality Guidelines: Global Update, 2005**. Druckpartner Moser , 2006. Disponível em: <https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf>. Acesso em: 23 abr 2021

XU Z., WEI K., WU Y., *et al.* **Enhancing Bioaerosol Sampling By Andersen Impactors Using Mineral-Oil-Spread Agar Plate**. PLoS One, v.8, n.2, e56896, fev. 2013.

YANG, Yun-Lang. **Virulence factors of Candida species**. Microbiol. Immunol. Infect, v. 36, p. 223-228, 30 ago. 2003.