

ACADÊMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

PRISCILA DE ARCHANGELO DO CARMO

**INFECÇÕES FUNGICAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2018

PRISCILA DE ARCHANGELO DO CARMO

## **INFECÇÕES FUNGICAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA**

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Pós-graduada em Microbiologia, na Academia de Ciências e Tecnologia.

Prof Dra. Margarete Teresa Gottardo de Almeida.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2018

## RESUMO

Desde o século XX, apesar de escassos, relatos de infecções hospitalares fúngicas (IHF) já ocorriam. No entanto, nas últimas décadas estes relatos tem crescido exponencialmente junto aos índices de morbi/mortalidade associados principalmente e severamente à pacientes acomodados nos leitos de terapia intensiva (UTI) tanto pelos estágios graves e estado de imunocomprometimento comum na maioria dos casos bem como a quantidade de procedimentos em que são submetidos diariamente os levando a maior susceptibilidade. Com isto buscou-se trabalhar neste artigo a revisão de aspectos inerentes aos fungos como suas características fisiopatológicas e seus fatores de virulência, principais meios de origem e propagação bem como procedimentos diagnósticos de caráter laboratorial. Assim buscou-se abordar a problemática de modo a realçar a importância da criação de medidas de prevenção e controle e de métodos diagnósticos laboratoriais mais viáveis, rápidos e sobretudo eficazes, que culminem em tratamentos precoces e específicos, melhorando o prognóstico dos pacientes e diminuindo as taxas de mortalidade recorrentes.

Palavras-chave: Infecção hospitalar, infecção fungica, UTI, IHF.

## **SUMARIO**

**1. INTRODUÇÃO**4

**2.OBJETIVOS**7

**2.1 Gerais**7

**2.2 Específicos**7

**3. METODOLOGIA**8

**4. RESULTADO E DISCUSSÃO**9

**5.CONCLUSÃO**13

**REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA**14

## 1. INTRODUÇÃO

Relatos de infecções hospitalares de caráter fungico eram escassos até meados do século XX, porém nas últimas décadas esta problemática tem sido amplamente explanada visto uma crescente onda de casos de infecções provocadas por fungos dentro do ambiente hospitalar, principalmente dentro das Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e pelo aumento progressivo das taxas de morbidade e mortalidade (GIACOBINO, 2018; OLIVEIRA et al.,2001; DINIZ et al.,2005).

As infecções hospitalares são provenientes da ação de microrganismos constam como uma das complicações mais frequentes em paciente internados, tendo em vista a imensa quantidade de processos invasivos aos quais os mesmos são submetidos, associados também as alterações imunitárias dos mesmos bem como as condições de infusos, biomateriais e fontes ambientais inanimadas aos quais os pacientes são expostos (ANDRADE et al.,2015; DAVID,1998).

Neste contexto, as infecções hospitalares fungicas em pacientes de UTI podem ser designadas segundo sua origem, podendo ser atribuídas como comunitárias, isto é, o microrganismo já se apresenta incubado previamente à admissão hospitalar, ou nosocomial em que o surgimento do processo infeccioso se dá após 48 horas de internação (DAVID, 1998). Sendo assim, conhecer a origem do processo infeccioso bem como seus meios de disseminação e caráter fisiopatológico do agente etiológico é de suma importância para direcionar os procedimentos médicos e laboratoriais visando um diagnóstico fidedigno e precoce, assim como um tratamento eficaz e um bom prognóstico (GIACOBINO, 2018; GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010; SANTOS et al., 2018).

Posto isto, evidenciou-se que métodos como: cateterização urinária, intubação traqueal, ventilação mecânica e cateteres intravasculares e outras variáveis como condicionadores artificiais de ar e microbiota presente nas mãos de profissionais de saúde atuantes no atendimento,são potenciais fontes disseminadoras relacionadas as infecções de caráter fungico dentro das UTI's (DINIZ et al.,2005; ANDRADE et al., 2015; DAVID, 1998).

Neste sentido a infecção pode se tornar de superficial a grave, sendo a sepse a resposta sistêmica à infecção em estágios mais graves e principal causadoras das mortes nos leitos de UTI (DAVID,1998).

Todo agravamento se dá pelo mecanismo de ação fisiopatológica fúngica que frequentemente se inicia nas mucosas e têm nos neutrófilos o principal agente de

resposta imunológica sendo progressivamente agravado em pacientes imunodeprimidos (neutropênicos) podendo estar associados a quadros de doenças crônicas e tratamentos prévios com antibioticoterapia e imunodepressores, por tornarem o sistema de defesa orgânico fragilizado e menos capaz de se recompor frente a estes processos infecciosos (GIACOBINO,2018; DAVID,1998).

Outros fatores inerentes ao próprio microrganismo contribuem para a patogênese fungica destacando-se a produção de enzimas extracelulares, dimorfismo, síntese de hemolisinas, capacidade de adesão e formação de biofilme; nisto, uma intervenção medicamentosa precoce minimizando os riscos de resistência microbiana associados a um diagnóstico laboratorial eficaz, são fundamentais para um bom prognóstico (GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010).

Em termos gerais, quanto ao diagnóstico laboratorial, as metodologias clássicas como provas que avaliam as características morfológicas e bioquímicas dos microrganismos continuam sendo o padrão ouro para a identificação fungica; no entanto, apesar do uso destas técnicas na rotina laboratorial, a sua sensibilidade é baixa, produzindo um diagnóstico tardio e aumentando assim as chances de complicações futuras (GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010; MENEZES et al., 2015).

Assim sendo, atualmente lança-se mão de métodos sorológicos para este tipo de avaliação sobre o qual se pesquisa antígenos e anticorpos anti-fungicos específicos, acrescentando maior confiabilidade a pesquisa e um posterior diagnóstico fidedigno. Com a evolução da biologia molecular, muitas outras técnicas foram aperfeiçoadas oferecendo também diagnósticos autênticos e rápidos, porém quando comparados as metodologias clássicas estes perdem espaço visto o seu custo elevado (GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010).

Em suma, medidas de controle são essenciais e emergenciais no contexto de infecções hospitalares fungicas, principalmente ao que se refere ao monitoramento de fontes ambientais, diagnóstico laboratorial de maior especificidade bem como uso de técnicas menos invasivas (quando há possibilidade) e controle em aspectos de farmacovigilância podem diminuir amplamente índices de morbidade e mortalidade derivadas de infecções fungicas dentro das unidades de terapia intensiva (OLIVEIRA et al.,2001;DINIZ et al.,2005; MOBIN & SALMITO 2006; SANTOS et al, 2018).

Assim o objetivo desse estudo segue em revisar as avaliações dos processos de infecções hospitalares fungicas dentro de UTI's, bem como microbiota fungicas

prevalentes, diagnósticos laboratoriais e medidas de prevenção e controle relacionadas as mesmas.

## **2.OBJETIVOS**

### **2.1 Gerais**

Revisar e avaliar o comportamento de infecções hospitalares de origem fúngica associados às unidades de terapia intensiva bem como aspectos associados a mesma, ao que se refere a : meios de contaminação, meios de ação, características fungicas que contribuem ao processo infeccioso, meios diagnósticos dentre outros. De modo a contribuir para disseminar informações sobre as características destes microrganismos fornecendo margens para criação periódica de novos protocolos e medidas de prevenção e contenção bem como para meios diagnósticos a serem aplicados em unidades hospitalares e laboratoriais visando resultados específicos, eficazes e rápidos contribuindo para melhor prognósticos aos pacientes e diminuição das taxas de mortalidade.

### **2.2 Específicos**

Abordar os principais aspectos relacionados a disseminação e estabelecimento de infecções hospitalares fúngicas: índices de mortalidade, principais meios de contaminação, fatores de predisposição, microbiotas prevalentes e seus fatores de virulência e diagnósticos laboratoriais mais eficazes para contribuição em um melhores prognósticos.



### **3. METODOLOGIA**

Este estudo tem como princípio a revisão bibliográfica tomando como base plataformas e acervos virtuais como Medline e Scielo, utilizando textos publicados na íntegra, no período entre 1998 e 2018.

Esta pesquisa segue o seguinte tópico: “Infecções de caráter fungico em unidades de terapia intensiva “, assim buscou-se revisar dentro desta problemática alguns aspectos que envolvem as infecções fúngicas como: seus principais agentes etiológicos, as principais fontes contribuintes bem como a metodologia de análise clínico-laboratorial utilizadas hoje para o seu diagnóstico e meios de controle e prevenção relacionadas as mesmas.

#### 4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Com base no cruzamento de dados de artigos com principal enfoque sobre a problemática “Infecções hospitalares fungicas em UTI’s” (IHF) pode-se constatar os principais microrganismos descritos nestes quadros, dentre eles: *Aspergillus*, *Fasarium*, *Penbicillium*, *Cladosporium* e *Curvulária*. (Andrade et al.,2015). Verificou-se que esta variação de espécies é evidenciada pelos diferentes fatores (bióticos e/ou abióticos) aos quais os pacientes são expostos como: infusos, ventilação artificial, técnicas de coleta, umidade e qualidade do ar, uso prolongado de antifúngicos ou antibióticos de amplo espectro, tempo de internação prolongado, dentre outros (GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010).

Neste contexto evidenciou-se que cerca de 25 a 35% dos pacientes em UTI’s são acometidos por IHF que frequentemente evoluem ao óbito (SOUZA, 2012). Sendo assim, foi constatada uma grande ascensão quanto aos estudos de particularidades destes microrganismos como fatores de virulência e mecanismos fisiopatológicos que auxiliam no estabelecimento e estabelecimento do processo infeccioso, sendo os de maior relevância: produção de enzimas que degradam tecido hospedeiro, produção de substâncias citotóxicas, capacidade de adesão e formação de biofilme, atividade hemolítica, produção de tubo germinativo e polimorfismos. Em termos gerais, estas características fungicas são responsáveis por degradar o tecido celular e facilitar a sua adesão ao hospedeiro bem como por atribuir resistência aos mesmo quanto a condições do ambiente de adesão, proteção contra defesa imune do hospedeiro e à ação de antimicrobianos (DING et al., 2015; GIACOBINO, 2018; GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010; MOARAIIS et al., 2017; SANTOS et al., 2018).

Neste sentido, conhecer as peculiaridades de estabelecimento do processo infeccioso gerado por esta classe de microrganismos é de extrema relevância tanto para o auxilio diagnóstico como para o tratamento dos processos patológicos e barreiras epidemiológicos referindo-se a pacientes que recebem o auxilio de serviços de assistência a saúde bem como aqueles que se encontram nas UTI’s em estágios críticos (ANDRADE et al.,2015; DAVID, 1998).

O foco sobre esta origem de infecção hospitalar têm crescido ainda mais na última década, uma vez que as infecções de caráter fúngico progrediram amplamente em aspectos epidemiológicos, como em seus processos de estabelecimento caracterizando patologias que vão desde alergias até micoses

sistêmicas que frequentemente evoluem ao óbito. A saber que pesquisas apontam que aproximadamente 8% dos pacientes que ingressam em ambiente hospitalar são acometidos por IHF (DING et al., 2015; PEREIRA et al.,2014).

Observou-se também que a maioria das infecções são decorrentes da exposição a aerossóis biocontaminantes. Assim temos como principal quesito de barreira e medida de contenção a qualidade do ar das UTI's bem como de todo ambiente hospitalar, ao que se refere a ventilação por condicionadores de ar que devem obrigatoriamente receber manutenção periódica eficiente bem como a exposição de setores internos com janelas de circulação de ar externo, que também dever receber devida atenção (DING et al., 2015; PEREIRA et al.,2014).

Além disso os cuidados com a manipulação de infusos bem como a higiene do local são primordiais para evitar esse tipo de processo infeccioso (SOUZA, 2012).

Nestes casos estima-se que para um bom prognóstico um diagnóstico adequado e o tratamento eficaz e precoce são fundamentais; Assim, um diagnóstico laboratorial rápido que identifique a espécie fúngica adequadamente produz maior perspectiva de tratamentos específicos com intervenção medicamentosa imediata minimizando as crescentes taxas de mortalidades decorrentes destas infecções (PEREIRA et al.,2014).

Para identificação laboratorial fúngica são utilizadas várias provas que visam avaliar características morfológicas e bioquímicas, usualmente lança-se mão do uso de testes de observações como: produção de tubo germinativo, microcultivo em ágar Fubá Tween 80, assimilação de carboidrato ou nitrogênio bem como fermentação de carboidratos. Estas provas são realizadas rotineiramente em laboratórios do mundo todo e são avaliados como padrão ouro para este propósito, no entanto diante de tantas tecnologias já se fazem obsoletas (GIACOBINO, 2018; GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010).

A partir de meados de 1990 passou-se a utilizar também meios de cultura cromogênicos que permitem a detecção fungica de modo rápido e eficaz garantindo uma intervenção terapêutica imediata, no entanto nos últimos anos novas técnicas com princípios focados em processos automatizados ou semi-automatizados e simplificadas quanto a processos têm sido infundidos no mercado. Todavia, tais técnicas ainda são limitadas visto: custo, necessidade de treinamento profissional e ausência do produto no mercado nacional), sendo estes aspectos decisivos para prevalências das técnicas clássicas na rotina laboratorial. Porém, devido as

limitações destas técnicas apresenta-se a necessidade de abordagens mais sensíveis, rápidas e baratas para esta finalidade, assim técnicas moleculares estão sendo largamente utilizadas (GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010; SOUZA,2012).

Neste sentido têm-se lançado mão da técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) que possui uma vertente designada como “Amplificação aleatória de DNA polimórfico” conhecida como RAPD. Esta produz a amplificação aleatória de fragmentos de DNA mediante o uso de primers comerciais e têm passado por uma ascensão em seu uso devido sua fácil execução e possibilidade de comparação genotípica com amostras obtidas em outras fontes, tornando possível conhecer a provável origem de surtos hospitalares mediante a constatação de isolados genotipicamente idênticos. As principais vantagens da aplicação do RAPD está na rapidez na execução, baixo custo, metodologia simplificada e sua possível aplicação em estudos epidemiológicos (GIACOBINO, 2018; GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010).

Outro fator de grande importância que também traz preocupação atualmente esta na progressiva resistência dos fungos às medicações, que por consequência em casos de infecções podem evoluir rapidamente ao óbito. Apesar de esporádicas, estas situações podem ocorrer e o uso de antifúngicos específicos a cada caso diminui grandemente esta probabilidade além de minimizar chances de infecções mais invasivas; uma vez que, quando expostos a antifúngicos de amplo espectro (não específicos), estes microrganismos podem sofrer ou desenvolver alterações de caráter fenotípico ou genotípico que o tornam mais resistentes e agressivos (CHOWDHARY, SHARMA, MEIS, 2017; DING et al., 2015; GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010; MORAIS et al., 2017; SOUZA,2012; PEREIRA et al.,2014).

Assim, técnicas com princípios voltados a avaliar a susceptibilidade a antifungicos são fundamentais para produzir um tratamento eficaz e seguro. Neste sentido, têm-se utilizado metodologias cujo princípio esta na diluição em caldo, que vem produzindo resultados satisfatórios. No entanto, esta técnica apresenta muitos interferentes que dificultam sua aplicação na rotina laboratorial como processos e manipulação extremamente minuciosos e leitura dificultada (GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010).

Assim, visando minimizar estas problemáticas foram sintetizados novos testes comerciais como os “E testes” que possuem o mesmo principio de diluição em caldo, mas processos menores e simplificados e com menor tempo necessário para

observação de resultados. Porém, os custos destes ainda são demasiadamente altos e sua disponibilidade é limitada (GIACOBINO, 2018; SOUZA, 2012).

A saber, uma alternativa sugerida é a metodologia de difusão em discos, semelhantes ao antibiograma convencional, em que se avalia o crescimento ou não dos fungos conforme os antifúngicos e suas concentrações, tornando possível a classificação em: resistentes, sensíveis e dose dependente, todavia esta metodologia ainda não é válida para todos os tipos de fungos catalogados (GIGOLO & SVIDZIWSKI, 2010; SOUZA,2012; PEREIRA et al.,2014).

Dessa maneira, salienta-se a necessidade de mais abordagens técnicas e metodologias que possam garantir uma identificação correta e rápida proporcionando a possibilidade de tratamento em estágios precoces de modo a melhorar o prognóstico para quadros de IHF em UTI's.

## 5. CONCLUSÃO

Sendo as infecções hospitalares de caráter fungico dentro de UTI's uma crescente ao que se refere aos índices de mortalidade cada vez maiores, torna-se imprescindível o estudo destes microrganismos em prol de conhece – los para trabalhar em novas estratégias aplicáveis a rotina de unidades hospitalares e laboratoriais como medidas de contenção e prevenção, tratamento e diagnóstico.

Conhecer as características fungicas, principalmente seus fatores de virulência , são de ampla relevância à constante criação de planos de ação para medidas de controle à exposição de pacientes em estágios mais graves e imunocomprometidos como os acomodados frequentemente em UTI's a fatores de risco bióticos e/ou abióticos em que são submetidos. Outro ponto de grande relevância em conhecer as características fungicas, está no aspecto terapêutico em que urge a síntese de novos fármacos com ação específica em prol de tratamentos eficazes, minimizando índices de morbi/mortalidade bem como a resistência a antifúngicos que culminam em infecções extremamente invasivas.

Neste sentido, o aspecto diagnóstico é de grande importância pois uma correta identificação produz um tratamento precoce, assim destaca-se a inserção da metodologia RAPD na rotina laboratorial e principalmente em quadros de IHF, pois através desta técnica pode-se determinar as linhagens fungicas e sua origem com relação a suas fontes no meio hospitalar, podendo auxiliar na intervenção em surtos epidemiológicos.

Em suma, a abordagem sobre esta crescente problemática de IHF dentro de UTI's realça a necessidade de renovo constante em protocolos de medidas de contenção e prevenção bem como de diagnóstico e tratamento visando diminuir as taxas de complicações e mortalidade associadas a mesma.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ANDRADE, Daniela F R; SILVA, Helen M G; CARVALHO, Vanessa M C et al. Microbiota fungica no ar em unidade de terapia intensiva e centros cirúrgicos. Revista prevenção de infecção e saúde (REPIS). Vol.1, nº1. 2015; p.74 – 81.
- CHOWDHARY, Anuradha.; SHARMA, Cheshta; MEIS, Jacques. F. Candida auris: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. PLoS Pathogens, v. 13, n. 5. 2017.
- DAVID, Cid M N. Infecção em UTI. Medicina, Ribeirão Preto. Vol.31. 1998; p. 337-348.
- DING, Xiurong et al. Epidemiology and risk factors for nosocomial Non-Candida albicans candidemia in adult patients at a tertiary care hospital in North China. Medical Mycology, v. 53, n. 7, p. 684–90, 2015.
- DINIZ, Jose N M; SILVA, Rosangela A M; MIRANDA, Elaine T et al. Monitoramento de fungos anemófilos e de leveduras em unidade hospitalar. Revista de Saúde Pública. Vol.39, nº1. 2005; p.398-405.
- GIACOBINO,Juliana. Aspectos microbiológicos e ambientais de candidemias em hospital terciário (HC/UNESP/BOTUCATU) Localizado na região Centro-Sul do estado de São Paulo, Brasil. 2018; p.1-16.
- GIOLO, Muriel P; SVIDZINSKI, Terezinha. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Vol.46, nº3. 2010; p.225-234.
- MENEZES, Evarardo A; CUNHA, Maria C S O; FERREIRA, Elson B F et al. Perfil de suscetibilidade de *Candida tropicalis* a antifúngicos sistêmicos. Revista de patologia tropical. Vol.42, nº1. 2015; p. 49-55.
- MOBIN, Mitra; SALMITO, Maria A. Microbiota fungica dos condicionadores de ar nas unidades de terapia intensiva de Terezina PI. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Vol.36, nº6. 2006; p.556-559.
- MORAIS, Thallya G P, PEREIRA, Jacqueline M P, CUNHA, R M et al. Morfologia de fungos isolados de um ambiente hospitalar e avaliação do conhecimento dos visitantes/acompanhantes sobre infecção hospitalar. Anais do congresso de ensino, pesquisa e extensão da UEG. Itapuranga. 2017.

OLIVEIRA, Ricardo B; MAFFEI, Claudia M L; MARTINEZ, Roberto. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero Candida. Revista da Associação Médica Brasileira. Vol.47, nº3. 2001; p.231-235.

PEREIRA, Jessica G; ZAN, Renato A; JARDIN, Cacilda F et al. Revista de epidemiologia e controle de infecção. Hospital Santa Cruz e programa de pós graduação e promoção da saúde. Vol.4, nº1. 2014; p. 18-22.

SANTOS, Tainara A, LIMA, Simonize, SANTOS, Izaura G O et al. PERFIL DE ÓBITOS POR SEPTSEMIA NO ESTADO DE SERGIPE EM 2015. Caderno de graduações. Ciências Biológicas e de Saúde Unit. Aracaju. Vol. 5, nº1. 2018; p. 117-126.

SOUZA, Adriana A P. Estudo de microbiota anemofila presente nos diferentes ambientes do hospital Santa Casa MG. 2012; p. 16-19.