

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
ESCOLA DE ENFERMAGEM – EENF
BACHARELADO EM ENFERMAGEM

JAYANE OMENA DE OLIVEIRA

**RESPOSTA IMUNE DE NEONATOS PREMATUROS FRENTE A INFECÇÕES POR
FUNGOS DO GÊNERO *Candida*: REVISÃO DE ESCOPO**

MACEIÓ
2022

JAYANE OMENA DE OLIVEIRA

**RESPOSTA IMUNE DE NEONATOS PREMATUROS FRENTE A INFECÇÕES POR
FUNGOS DO GÊNERO *Candida*: REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simões, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Professora Doutora Rossana Teotônio de Farias Moreira

Coorientador: Professor Mestre Davi Porfírio da Silva

MACEIÓ

2022

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

O48r Oliveira, Jayane Omena de.
Resposta imune de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida* : revisão de escopo / Jayane Omena de Oliveira. – 2022.
72 f. : il.

Orientadora: Rossana Teotônio de Farias Moreira.
Co-orientador: Davi Porfírio da Silva.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Enfermagem) –
Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 59-70.
Anexos: f. 71-72.

1. Imunidade. 2. Recém-nascido prematuro. 3. Candidíase. I. Título.

CDU: 616.934

Folha de Aprovação

AUTORA: JAYANE OMENA DE OLIVEIRA

Título: RESPOSTA IMUNE DE NEONATOS PREMATUROS FRENTE A INFECÇÕES POR FUNGOS DO GÊNERO *Candida*: REVISÃO DE ESCOPO

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao corpo docente do curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Alagoas, Campus A.C. Simões, e aprovado em 13 de dezembro de 2022.

Documento assinado digitalmente
 ROSSANA TEOTONIO DE FARIAS MOREIRA
Data: 14/12/2022 14:28:29-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof^ª. Dr^ª. Rossana Teotônio de Farias Moreira, Escola de enfermagem
(Orientadora)

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
 VALTER ALVINO DA SILVA
Data: 14/12/2022 16:57:32-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof^º. Dr^º. Valter Alvino da Silva, Instituto de Ciências Farmacêuticas
(Examinador Externo)

Documento assinado digitalmente
 PATRICIA DE CARVALHO NAGLIATE
Data: 16/12/2022 14:12:00-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof^ª. Dr^ª. Patrícia de Carvalho Nagliate, Escola de Enfermagem
(Examinadora Interna)

Documento assinado digitalmente
 DAVI PORFIRIO DA SILVA
Data: 14/12/2022 16:25:48-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof^º. Me. Davi Porfírio da Silva, Escola de Enfermagem
(Coorientador e Examinador Interno)

Dedico este trabalho à minha família.

Obrigada por sempre me apoiarem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, pelas bênçãos e conquistas que Ele me proporciona a cada dia e por sempre estar presente em minha jornada.

À minha família, pelo apoio e amor incondicional. Sem vocês não seria quem sou e não chegaria onde estou.

À orientadora Professora Doutora Rossana Teotônio de Farias Moreira, pelas oportunidades ofertadas, pelo carinho e pela confiança que sempre depositou em mim.

Ao coorientador Professor Mestre Davi Porfírio da Silva, por todos os momentos de aprendizados que vivemos na graduação e também por seus ensinamentos, quando nem mesmo era sua obrigação.

Aos membros da banca, professores Doutora Patrícia de Carvalho Nagliate e Doutor Valter Alvino da Silva, pelas contribuições para o aperfeiçoamento desse trabalho.

À minha amiga Laís Nicolly, pelos momentos de colaboração, parceria e aprendizado que compartilhamos desde o ensino médio. Obrigada por topar as minhas loucuras e ajudar a tornar esse trabalho de conclusão de curso real. Serei eternamente grata.

Às minhas amigas Diane, Caroline e Thaynara, pelo apoio e parceria sempre. Vocês são luz na minha vida, iluminando e aquecendo meus dias. Obrigada por sempre acreditarem em mim, quando nem eu mesma acreditava.

Aos meus colegas de curso, que me apoiaram direta ou indiretamente, e percorreram essa caminhada, que é a graduação, ao meu lado.

RESUMO

A prematuridade é considerada um grave problema de saúde pública global. Nesse contexto, recém-nascidos prematuros são mais vulneráveis a inúmeros quadros infecciosos em virtude das fragilidades de seu sistema imunológico. Nesse sentido, dentre os patógenos que podem afetar esse público, os fungos do gênero *Candida* se destacam, tendo em vista sua prevalência nas infecções hospitalares, gerando grande morbimortalidade neonatal. Dessa forma, objetivou-se mapear a produção científica sobre os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*. Trata-se de uma revisão de escopo, baseada nas recomendações do *Joanna Briggs Institute*. As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE via PubMed, CINHAHL, SCOPUS, Embase, *Web of Science* e LILACS, e na literatura cinzenta, através do *Google Scholar* e da *ProQuest Dissertation and Theses*. Os descritores em ciências da saúde utilizado para a pesquisa foram *Infant, premature, Immunity* e *Candida*, combinados por meio do operador *booleano AND*. Foram considerados estudos nos idiomas inglês, português e espanhol, sem recorte temporal. Os dados foram extraídos, tabulados e analisados por dois pesquisadores de forma independente. Foram resgatados 35.567 estudos em todas as bases e portais analisados, dos quais 18 compuseram a amostra final desse estudo. Os artigos incluídos compararam componentes do sistema imunológico de neonatos prematuros e/ou a termo, ou abordaram aspectos do sistema imunológico de neonatos prematuros contra as infecções fúngicas a partir de dados obtidos na literatura vigente. Dentre as ações desempenhadas pelo sistema inato, a barreira física, a fagocitose e a produção de citocinas pró-inflamatórias são as que mais se destacaram. Por sua vez, quanto às respostas imunes adaptativas, a ação desenvolvida pela imunidade celular se destaca em detrimento a imunidade humoral. Os estudos ainda demonstraram que existem diferenças significativas entre a resposta imune inata e adaptativa de neonatos a depender da idade gestacional, sendo que nos prematuros elas se encontram potencialmente mais fragilizadas. Assim, os estudos incluídos nessa revisão concorrem com entendimento da ação dos sistemas imunes inato e adaptativo para a proteção de neonatos prematuros contra infecções causadas por fungos do gênero *Candida*.

Palavras-chave: Resposta Imune; Recém-Nascido Prematuro; Candidíase.

ABSTRACT

Prematurity is considered a serious global public health problem. In this context, premature newborns are more vulnerable to numerous infectious conditions due to the weaknesses of their immune system. In this sense, among the pathogens that can affect this public, fungi of the genus *Candida* stand out, in view of their prevalence in hospital infections, generating high neonatal morbidity and mortality. Thus, the objective was to map the scientific production on the mechanisms involved in the innate and adaptive immune response of premature neonates against infections by fungi of the genus *Candida*. This is a scoping review, based on the recommendations of the Joanna Briggs Institute. Searches were performed in MEDLINE databases via PubMed, CINAHL, SCOPUS, Embase, Web of Science and LILACS, and in gray literature via Google Scholar and ProQuest Dissertation and Theses. The descriptors in health sciences used for the research were Infant, premature, Immunity and *Candida*, combined using the Boolean AND operator. Studies in English, Portuguese and Spanish were considered, with no time frame. Data were extracted, tabulated and analyzed by two researchers independently. A total of 35,567 studies were retrieved from all databases and portals analyzed, of which 18 made up the final sample of this study. The articles included compared components of the immune system of premature and/or full-term neonates, or addressed aspects of the immune system of premature neonates against fungal infections based on data obtained from the current literature. Among the actions performed by the innate system, the physical barrier, phagocytosis and the production of pro-inflammatory cytokines are the ones that stood out the most. In turn, regarding adaptive immune responses, the action developed by cellular immunity stands out to the detriment of humoral immunity. Studies have also shown that there are significant differences between the innate and adaptive immune response of neonates depending on gestational age, and in premature infants they are potentially more fragile. Thus, the studies included in this review compete with the understanding of the action of the innate and adaptive immune systems for the protection of premature neonates against infections caused by fungi of the genus *Candida*.

Keywords: Immune response; Premature Newborn; Candidiasis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Candidíase cutânea acometendo região genital e inguinal de um neonato do sexo feminino	21
Figura 2 – Fluxograma de Pesquisa segundo critérios do <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-ScR, 2020)</i>	30
Figura 3 – Principais ações protetoras desenvolvidas pelas barreiras epiteliais e suas células no combate a microrganismos estranhos	42
Figura 4 – Mecanismo de opsonização através da proteína C3b, facilitando o processo de fagocitose.....	44
Figura 5 – Esquema Representativo da formação de NETs pelos neutrófilos humanos.....	46
Figura 6 – Diferenciação de linfócitos T CD4+ em células efetoras Th17 e suas principais funções.....	49

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** – Elaboração de estratégia mnemônica para formulação da pergunta norteadora .26
- Quadro 2** – Validação da Estratégia de Busca nas bases de dados MEDLINE e CINAHL ... 27
- Quadro 3** – Síntese descritiva dos estudos incluídos na amostra final referente às evidências científicas sobre os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*. 31
- Quadro 4** – Células e Componentes do Sistema Imunológico e suas ações desempenhadas contra fungos do gênero *Candida* segundo as evidências científicas sobre os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*..... 39
- Quadro 5** – Diferenças nos componentes do sistema imune inato e adaptativo de neonatos a termo e prematuros segundo as evidências científicas sobre os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida* 40

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
APC	Célula Apresentadora de Antígeno
DC	Célula Dendrítica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
IgA	Imunoglobulina A
IG	Idade Gestacional
IL-1	Interleucina 1
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-17	Interleucina 17
IL-23	Interleucina 23
JBI	Institute Joanna Briggs
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MEC	Matriz Extracelular
NET	Armadilha Extracelular de Neutrófilos
NF κ B	Fator Nuclear kappa B
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PAMP	Padrões Moleculares Associados aos Patógenos

PBPs	Fagócitos Sanguíneos Periféricos
PRR	Receptores de Reconhecimento Padrão
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido Pré-Termo
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
Sp	Espécie
Spp	Espécies
TCR	Receptor de Célula T
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TLR	Receptor semelhante a toll
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 O Contexto da Prematuridade como Fator de Risco	16
2.2 Sistema Imunológico	17
2.3 Colonização e infecção no Recém-Nascido	18
2.4 Infecções por <i>Candida</i> em Recém-nascidos Prematuros	20
3 OBJETIVOS	24
3.1 Geral	24
3.2 Específicos	24
4 METODOLOGIA	25
4.1 Tipo de Estudo	25
4.2 Pergunta Norteadora	25
4.3 Bases Consultadas e Critérios de Inclusão e Exclusão	25
4.4 Seleção das Evidências	26
4.5 Análise Descritiva dos Estudos	27
4.6 Aspectos Éticos	28
5 RESULTADOS	29
6 DISCUSSÃO	42
6.1 Resposta Imunológica do Sistema Inato contra Fungos de <i>Candida</i>	42
6.2 Fagocitose de <i>Candida</i> por Neutrófilos e Macrófagos	43
6.3 A fagocitose de <i>Candida</i> spp. difere a depender da espécie e de sua forma morfológica	45
6.4 Ativação da Inflamação	47
6.5 Resposta Imunológica do Sistema Adaptativo contra <i>Candida</i> spp.	48
6.6 Neonatos apresentam diferenças significativas em suas funções imunes inatas a depender da idade gestacional	50

6.7 Respostas imunes adaptativas se encontram mais fragilizadas entre os neonatos prematuros	54
7 CONCLUSÃO	57
REFERÊNCIAS	59
ANEXOS	71

1 INTRODUÇÃO

O objeto desse estudo diz respeito aos mecanismos envolvidos na resposta imune de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*. O interesse pela temática surgiu como um desdobramento de pesquisas anteriores, no âmbito das atividades de iniciação científica, que abordaram a monitorização da colonização e infecção em neonatos prematuros por *Candida* spp. Como proposta de estudo, buscou-se mapear os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*.

O desenvolvimento dos cuidados e da ciência ao longo do tempo contribuiu significativamente para a melhoria e avanço das tecnologias ligadas à área da saúde, possibilitando, assim, o aumento da sobrevivência de neonatos prematuros. No entanto, ainda que sejam monitorados e acompanhados continuamente por uma equipe especializada, alguns fatores, como a resposta imune imatura, tornam esses neonatos vulneráveis à ação de inúmeros agentes infecciosos (PINHAT *et al.*, 2012; SHARMA *et al.*, 2012; PESSOA, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Recém-nascidos a termo são mais vulneráveis a quadros infecciosos quando comparados às crianças maiores ou adultos (MARÓDI, 2006). Entre os prematuros, isto é, aqueles que nasceram antes das 37 semanas de gestação, há um aumento dessa vulnerabilidade, tendo em vista as fragilidades do seu sistema imunológico e a necessidade de vários procedimentos invasivos, tais como nutrição parenteral, alimentação por gavagem, aspiração de vias aéreas ou ventilação mecânica invasiva, que requerem o uso de sondas e cateteres que, por estarem em contato com as barreiras epiteliais e mucóides, podem acabar rompendo-as (SHARMA *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Nesse contexto, dentre os patógenos que podem afetar diretamente os neonatos prematuros, os fungos pertencentes ao gênero *Candida* são os que mais se destacam (MARÓDI, 2006; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017), sendo que *Candida albicans* representa a principal espécie do gênero causadora de candidíases, embora outras espécies não *albicans*, como a *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei* também contribuam para o desenvolvimento dessas infecções (PINHAT *et al.*, 2012; LINDEN *et al.*, 2013; KOOSHKI; REZAEI-MATEHKOLAEI; MAHMOUDABADI, 2018).

Em condições normais, os neonatos prematuros possuem a pele colonizada, de forma natural, por esses agentes, principalmente durante o parto e através do contato com as mãos dos profissionais de saúde durante a prestação dos cuidados (LUPPETTI *et al.*, 2002; FILIPPIDI *et*

al., 2013; SILVA *et al.*, 2022). Nesse sentido, quando há um desequilíbrio entre a microbiota e o sistema imune, esses fungos oportunistas podem encontrar uma porta de entrada e gerar um quadro infeccioso, podendo se manifestar como infecções superficiais, em que apenas a pele e as mucosas são acometidas ou infecções invasivas, como a sistêmica, envolvendo vários órgãos e tecidos e a candidemia, que envolve a corrente sanguínea (NETEA e MARÓDI, 2010; PAPPAS *et al.*, 2018).

Ademais, Chow, Linden e Bliss (2012) apontam que espécies do gênero *Candida* estão apresentando um potencial patogênico cada vez maior, devido à manifestação de vários fatores de virulência, que contribuem para sua rápida colonização, invasão e camuflagem frente ao sistema imunológico. Dessa forma, os serviços de saúde enfrentam novos desafios para elaborar uma estratégia terapêutica mais adequada, uma vez que a morbidade e a mortalidade dos neonatos prematuros infectados podem aumentar (SHARMA *et al.*, 2012; CHOW; LINDEN; BLISS, 2012).

Nesse sentido, o sistema imunológico consiste na primeira linha de defesa contra qualquer patógeno reconhecidamente estranho ao corpo (DINIZ e FIGUEIREDO, 2014; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017). Em vista disso, a melhor compreensão acerca dos mecanismos moleculares e celulares do sistema imunológico frente às infecções fúngicas poderá possibilitar no melhor entendimento da candidíase, orientando o desenvolvimento de terapias medicamentosas seguras, com vista a prevenir, tratar e melhorar o quadro clínico de saúde dos neonatos (MARÓDI, 2006; SHARMA *et al.*, 2012).

Nessa perspectiva, o presente estudo apoiou-se na compreensão dos aspectos imunológicos relacionados ao quadro infeccioso desencadeado por leveduras do gênero *Candida* em neonatos pré-termo e na consolidação de evidências que amparem à assistência em saúde. Dessa forma, o objetivo desta pesquisa é mapear a produção científica sobre os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*. Para isso, foi realizada uma revisão de escopo (*Scoping Review*), seguindo as recomendações metodológicas do *Joanna Briggs Institute* (JBI), versão 2020 (PETERS *et al.*, 2020).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O Contexto da Prematuridade como Fator de Risco

A prematuridade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como qualquer parto que ocorra antes das 37 semanas de gestação (BLENCOWE *et al.*, 2013). Conseqüentemente, os neonatos prematuros, também chamados de pré-termo, são aqueles que apresentam idade gestacional (IG) inferior a 37 semanas, e podem ser subdivididos em prematuros extremos (nascimento > 28 semanas), prematuros moderados (nascidos entre 28 e >34 semanas) e prematuros tardios (nascidos entre 34 e > 37 semanas) (SOUZA, 2019; GAÍVA *et al.*, 2021).

Em âmbito global, estima-se que anualmente aproximadamente 15 milhões de crianças nasçam de forma prematura (HARRISON e GOLDENBERG, 2016). Em relação ao Brasil, o país ocupa o nono lugar entre os países com maiores taxas de prematuridade, equivalente a 11,2 por 100 nascidos vivos (DIAS *et al.*, 2022). Ademais, as complicações do parto prematuro são responsáveis por 35% das 3,1 milhões de mortes anuais de bebês no mundo, além de se caracterizar como uma das causas mais comuns de morte em menores de 5 anos (BLENCOWE *et al.*, 2013; JONG *et al.*, 2017). Nesse contexto, a prematuridade é considerada um grave problema de saúde pública global e sua prevenção representa um dos principais desafios na saúde para o século XXI (OLIVEIRA; CHISTOFFEL; MACHADO, 2021).

As altas taxas de morbimortalidade relacionadas à prematuridade ocorrem devido a fatores intrínsecos e extrínsecos, que em conjunto, aumentam a vulnerabilidade do recém-nascido prematuro (RNPT) a inúmeras patologias e infecções. Dessa forma, os principais fatores intrínsecos consistem no desenvolvimento incompleto de vários órgãos e sistemas, bem como o baixo peso ao nascer, que geralmente está abaixo de 2.500 gramas. Assim, esses fatores são responsáveis pela imaturidade metabólica e imunológica do neonato, contribuindo diretamente com seu adoecimento (MOHAN *et al.*, 2013; QUINELLO *et al.*, 2014; JONG *et al.*, 2017; SILVA; XAVIER; RÖDER, 2020; CRUZ *et al.*, 2020; TOSO; VIEIRA; MACHINESKI, 2021).

Nesse contexto, o cuidado direcionado a esse público foi evoluindo ao longo dos anos, iniciando-se com o uso das incubadoras, ao final do século XIX, até chegar aos dias atuais, com tecnologias cada vez mais avançadas, como a criação de respiradores infantis de alta frequência, que possuem suporte de pressão e volume altamente computadorizados, além da criação de políticas públicas de enfrentamento para esse problema de saúde. Essa necessidade de assistência em saúde cada vez mais sólida e fortificada surgiu principalmente na década de

1990, época em que o número de bebês com IG inferior a 25 semanas e peso ao nascer entre 500 e 750 gramas aumentaram consideravelmente (OLIVEIRA; CHRISTOFFEL; MACHADO, 2021).

Assim, as Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTINs) ganharam grande destaque nesse tipo de assistência, por oferecerem equipes capacitadas, ambiente especializado e cuidados imprescindíveis para o melhor manejo perinatal e aumento da qualidade de vida dos Recém-nascidos (RNs). Dentre os cuidados fornecidos pelas UTINs se encontram as terapias de reposição de surfactante, cuidado e regulação para a manutenção da temperatura, nutrição parenteral e enteral, suporte ventilatório, dentre outros (SHARMA *et al.*, 2012; OLIVEIRA; CHRISTOFFEL; MACHADO, 2021).

Embora essa internação seja importante para a manutenção e melhora do seu quadro clínico, ela também representa o principal fator extrínseco de risco que contribui com o desenvolvimento de infecções. Isso ocorre porque, durante a internação hospitalar, o neonato é submetido a inúmeros procedimentos invasivos, como punção venosa periférica e/ou central, ventilação mecânica invasiva, nutrição parenteral e por gavagem ou aspiração das vias aéreas. Desse modo, esses procedimentos requerem o uso de tubos que, quando em contato com as mucosas fragilizadas, podem lesionar e proporcionar vias de entradas para diversos microrganismos (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004; SHARMA *et al.*, 2012; KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016; SILVA; XAVIER; RÖDER, 2020).

Ademais, a infusão prolongada de antibióticos de amplo espectro, durante a internação hospitalar, também pode contribuir com o aumento da infecção no neonato, já que pode promover resistência bacteriana e diminuição da microbiota comensal protetora (CRUZ *et al.*, 2020; SILVA; SOUZA; NOBRE, 2021). Além disso, em casos de interrupção prematura da gestação, pode ser necessário a adoção de medidas para garantir a adequada maturação pulmonar, através do uso de medicamentos imunossupressores, como corticoesteróides, que diminuem ainda mais as respostas imunológicas dos RNs (SWAMYDAS; BREAK; LIONAKIS, 2015; KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016; SILVA; XAVIER; RÖDER, 2020; CRUZ *et al.*, 2020; CRUZ; PROSDOSSIMI; ANGELO, 2021).

2.2 Sistema Imunológico

O sistema imunológico consiste no conjunto de células e substâncias moleculares envolvidas no processo de defesa do organismo humano contra qualquer agente reconhecidamente estranho. Dessa forma, quando atuam de modo coordenado e em conjunto contra um patógeno, o sistema imune está desenvolvendo uma resposta imunológica, o que

confere, por consequência, imunidade ao organismo, ou seja, proteção contra determinada doença (SHIN-CHIN *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2013; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Classicamente, o sistema imunológico é subdividido em dois componentes principais, isto é, o sistema imune inato e o sistema imune adaptativo. Ambos são compostos por moléculas, substâncias e células diferentes, e apresentam características distintas entre si, porém desempenham funções com o mesmo objetivo, que é conferir proteção (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; SANTOS e FARIA, 2021).

Nesse contexto, a resposta imune inata, também chamada de imunidade natural ou inespecífica, consiste na primeira linha de defesa do organismo. Sua principal característica é reconhecer e formular respostas de combate, de forma rápida, a qualquer microrganismo, eliminando-o sem a necessidade de uma exposição primária, isto é, sem a necessidade de um primeiro contato com o agente estranho (KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; ADAMS; WEBER; JOHNSON, 2020).

Dentre os componentes do sistema inato estão: as barreiras físicas/epiteliais, as células fagocitárias (neutrófilos, macrófagos e monócitos), as células dendríticas, as proteínas sanguíneas (como o sistema complemento e os peptídeos antimicrobianos), as células *natural killer* e as citocinas pró e anti-inflamatórias (ZASADA *et al.*, 2014; COLLINS; WEITKAMP; WYNN, 2018; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; SANTOS e FARIA, 2021).

Por outro lado, a resposta adaptativa, também chamada de específica, desempenha uma ação secundária e mais lenta, quando comparada à resposta inata, e depende de um contato prévio com determinado patógeno. Sua principal característica é desenvolver memória imunológica, a fim de combater o mesmo microrganismo e de forma mais potente a cada exposição sucessiva. Dessa forma, os principais componentes da imunidade adaptativa são células intituladas linfócitos, bem como as proteínas produzidas e secretadas por eles, que são chamadas de anticorpos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; ADAMS; WEBER; JOHNSON, 2020).

2.3 Colonização e infecção no Recém-Nascido

Naturalmente os bebês apresentam em seus tecidos vários microrganismos comensais, isto é, que vivem de forma harmônica com as células, sem causar qualquer tipo de dano. Desse modo, o conjunto desses microrganismos recebe o nome de microbiota e sua disposição harmônica nos tecidos é chamada de colonização (KUSAHARA *et al.*, 2012; YANG *et al.*, 2016).

Nesse contexto, a colonização pode acontecer de duas formas, a saber: colonização vertical, em que os microrganismos surgem a partir do parto, devido ao contato com o canal vaginal da mãe; ou colonização horizontal, com surgimento oriundo do contato com a pele materna, com as mãos dos profissionais de saúde ou através do ambiente hospitalar que se encontram (ALVIM, 2014; YANG *et al.*, 2016; CATANA *et al.*, 2020).

Entretanto, alguns fatores internos e externos ao hospedeiro, tais como alta virulência do patógeno e baixa imunidade, podem alterar esse equilíbrio da colonização e favorecer a translocação desses microrganismos para dentro das células. Assim, uma vez que conseguem os nutrientes essenciais para se proliferarem, esses agentes patogênicos podem começar a invadir os tecidos adjacentes ou a corrente sanguínea, causando lesões e dando origem a uma infecção (BARBOSA, 2016; OPAS, 2017; SILVA *et al.*, 2022).

Sendo assim, existem diversos tipos de infecção que podem acometer os RNs e elas variam a depender da espécie causadora. Geralmente, o reconhecimento de qualquer tipo de infecção nesse público é difícil, devido à alta inespecificidade dos sinais e sintomas manifestados e que, em sua grande maioria, são comuns a várias patologias. Além disso, cada microrganismo apresenta um potencial infeccioso diversificado, o que gera quadros infecciosos com patogenidades diferentes (PIRES *et al.*, 2015; OPAS, 2017).

Nesse contexto, as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) se caracterizam como qualquer infecção adquirida dentro do ambiente hospitalar por um hospedeiro suscetível. De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), todas as infecções que ocorrem no período neonatal, isto é, nos primeiros 28 dias de vida de um bebê, são consideradas IRAS e podem estar relacionadas com o contato direto com a mãe, com os profissionais de saúde ou ainda com objetos contaminados (OPAS, 2017; JESUS, 2020; LIMA *et al.*, 2022).

Nesse sentido, as IRAS podem ser classificadas em precoce, quando se manifestam nas primeiras 48 horas de vida, ou ainda em tardias, quando se manifestam após as 48 horas de vida. De modo geral, elas causam grande morbidade aos pacientes acometidos, além de elevarem o tempo de internação e os custos hospitalares, representando um verdadeiro desafio para as instituições de saúde. Entre os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento no público neonatal, estão a imaturidade imunológica, o peso ao nascer, a submissão a procedimentos invasivos e o uso de antibióticos de amplo espectro (CARVALHO *et al.*, 2014; OPAS, 2017; SANTOS e MARTINS, 2019; JESUS, 2020).

Dessa forma, os neonatos, sobretudo os prematuros, estão vulneráveis ao desenvolvimento de infecções por qualquer agente patogênico, tendo em vista as fragilidades

do seu sistema imunológico associado à necessidade de internação e cuidado intensivo nas UTINs. Dentre os principais agentes patogênicos, as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas são as que mais se destacam, como o *Staphylococcus coagulase negativo*, a *Escherichia coli* e a *Klebsiella* spp., seguido das infecções fúngicas, especialmente por fungos do gênero *Candida* (PINHEIRO *et al.*, 2009; LIMA *et al.*, 2022).

2.4 Infecções por *Candida* em Recém-nascidos Prematuros

Atualmente, as infecções fúngicas causadas por espécies do gênero *Candida* são consideradas uma das principais infecções oportunistas presentes nas UTINs. Dessa maneira, ela representa uma preocupação para os serviços de saúde, especialmente devido ao surgimento de cepas cada vez mais resistentes aos antifúngicos disponíveis e pelas altas taxas de morbidade e mortalidade entre os neonatos prematuros (ALVIM, 2014; COUTO; CARLOS; MACHADO, 2011; CIOCIOLA *et al.*, 2021).

Estudo realizado por Menezes (2018) em uma UTIN de um hospital público brasileiro mostrou que dos 881 neonatos atendidos no período de 3 anos, 8,6% apresentaram infecção fúngica e 5,4% apresentaram infecção bacteriana e fúngica associadas. A IG média desses RNs foi de 29 semanas e cerca de 52,6% nasceram com peso inferior a 1.000 gramas. Ademais, os neonatos que desenvolveram infecção fúngica permaneceram mais tempo internados (em média, de 15 a 35 dias) e evoluíram a óbito 2,6 vezes mais em relação àqueles RNs sem infecção (MENEZES, 2018).

Como organismo comensal, *Candida* spp. estão presentes de forma harmônica na superfície dos tecidos e mucosas dos seres humanos, constituindo, assim, a microbiota desses locais. Nos neonatos, a colonização ocorre especialmente pelo contato com o fungo no trato genital materno ou pelas mãos dos profissionais de saúde. Deste modo, ao se deparar com um desequilíbrio na imunidade ou da microbiota, *Candida* spp. podem tornarem-se oportunistas, invadindo os tecidos adjacentes e causando um quadro infeccioso (IP e LAU, 2004; SWAMYDAS; BREAK; LIONAKIS, 2015; SILVA *et al.*, 2022).

De forma geral, o quadro infeccioso causado por fungos do gênero *Candida* pode ser chamado de candidíase e suas manifestações variam a depender do tipo de infecção. Dessa forma, existem três tipos de quadros infecciosos causados por esse patógeno. O primeiro consiste na candidíase mucocutânea, em que as mucosas, especialmente as da cavidade oral e vaginal, são acometidas, sendo a presença de lesões de coloração esbranquiçada típica, que se assemelham a um queijo, a principal manifestação desse tipo de infecção (BARBEDO e SGARBI, 2010; PEIXOTO *et al.*, 2014; PAPPAS *et al.*, 2018).

O segundo tipo se trata da candidíase cutânea, em que as lesões acometem o epitélio e se apresentam como lesões pruriginosas, eritematosas e com presença de pústulas (Figura 1). Ademais, os locais mais comuns para o aparecimento das lesões epiteliais consistem em zonas intertriginosas, ou seja, de dobras de pele, como na região axilar, submamária, inguinal ou pregas interglúteas (BARBEDO e SGARBI, 2010; PEIXOTO *et al.*, 2014; PAPPAS *et al.*, 2018; TALAPKO *et al.*, 2021).

Figura 1 – Candidíase cutânea acometendo região genital e inguinal de um neonato do sexo feminino.



Fonte: Cunha, 2019.

O terceiro tipo de infecção corresponde a candidíase invasiva, que consiste em um processo infeccioso mais grave e é caracterizada pelo acometimento de órgãos e/ou da corrente sanguínea, o qual também pode ser chamada de candidemia. Seu desenvolvimento não é tão comum, exceto em casos de pacientes imunocomprometidos, causando a formação de abscessos e processos inflamatórios graves, que se não tratados, podem levar a óbito (PEIXOTO *et al.*, 2014; PAPPAS *et al.*, 2018; TALAPKO *et al.*, 2021).

Nesse contexto, mais de 15 espécies diferentes do gênero *Candida* são potencialmente patogênicas ao ser humano, porém, dentre as espécies mais invasivas, as que se destacam são *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata* (SHIN-CHIN *et al.*, 2012; PAPPAS *et al.*, 2018; TALAPKO *et al.*, 2021; CIOCIOLA *et al.*, 2021). Todas essas espécies apresentam características morfológicas e de virulência distintas, e juntas, são responsáveis por cerca de 92% dos casos de candidíase no âmbito global (BAZANA, 2018).

Nessa conjuntura, *C. albicans* é uma espécie de grande relevância clínica, tendo em vista que, sozinha, é responsável por cerca de 70% das infecções fúngicas em todo o mundo, tanto nas formas superficiais quanto invasivas (BARBEDO e SGARBI, 2010; TALAPKO *et al.*, 2021). Sua plasticidade fenotípica associado à capacidade de formar biofilmes representam seus principais mecanismos de patogenicidade, embora não sejam os únicos. Deste modo, por ser um fungo polimórfico, essa espécie consegue assumir três formas celulares diferentes, a saber: levedura, com característica oval ou arredondada; pseudo-hifas, com formas elípticas alongadas; e por fim como hifas, que apresentam formatos mais tubulares (MAYER; WILSON; HUBE, 2013; CHEN *et al.*, 2020).

Assim, a capacidade dessa espécie de mudar sua forma de levedura para hifa, processo que recebe o nome de dimorfismo, está diretamente relacionado ao seu alto potencial de invasão e infecção tecidual. Isso porque a forma de hifa se apresenta com caráter mais invasivo, ao passo que a forma leveduriforme está ligada a disseminação. Quanto à forma de pseudo-hifa, ainda não se sabe se ela desempenha papel relevante durante um quadro infeccioso (MAYER; WILSON; HUBE, 2013; BAZANA, 2018).

C. glabrata é considerada a segunda espécie que mais causa candidíase, com altos níveis de mortalidade entre as espécies de *Candida* não *albicans*. Apresenta-se sob a forma leveduriforme, porém em tamanho menor quando comparada à *C. albicans*, e sua patogenicidade não depende de sua morfologia celular. Entretanto, demonstra alta resistência aos antifúngicos azólicos, o que torna seu tratamento bastante complexo (BARBEDO e SGARBI, 2010; BAZANA, 2018; CARDOSO, 2020).

Por sua vez, *C. tropicalis* é considerada a terceira espécie que mais causa candidíase, especialmente em pacientes que necessitam de cateterismo por tempo prolongado. Por não ser um microrganismo que coloniza de forma habitual à mucosa ou o epitélio de neonatos, sua presença nesse público indica fortemente uma infecção, já que apresenta alto potencial de transmissão nosocomial. Sua capacidade de disseminação é alta, principalmente em indivíduos neutropênicos (BARBEDO e SGARBI, 2010; BAZANA, 2018).

A espécie *C. krusei* representa uma verdadeira preocupação, visto que sua virulência está diretamente associada à sua resistência natural ou a baixa sensibilidade a alguns dos principais antifúngicos utilizados no combate a esse microrganismo, como o fluconazol, a anfotericina B e a 5-fluorocitosina. Dessa forma, essa espécie se torna mais perigosa para pacientes imunocomprometidos, tais como pessoas vivendo com HIV, neutropênicos, portadores de hanseníase, leucemia, dentre outros (BARBEDO e SGARBI, 2010; BAZANA, 2018).

Por fim, *C. parapsilosis* emergiu como importante espécie causadora de infecção entre os RNPT, principalmente associado ao uso de cateteres venosos, já que apresenta alta capacidade de adesão a superfícies biológicas e protéticas, bem como sua presença colonizando as mãos dos profissionais de saúde, que acabam por transmitir o fungo durante os cuidados na internação hospitalar. Dessa forma, as infecções causadas por essa espécie são mais invasivas, do tipo candidemia, ou seja, que atingem a corrente sanguínea (BARBEDO e SGARBI, 2010; CHOW; LINDEN; BLISS, 2012; SILVA; SANCHES; BAUKEN, 2022).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Mapear as evidências científicas sobre os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*.

3.2 Específicos

- Identificar as células e substâncias envolvidas na resposta imune de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida* descritas nos estudos selecionados;
- Compreender o comportamento e alterações gerais do sistema imune de neonatos prematuros frente a infecções fúngicas a partir da literatura publicada;
- Identificar diferenças entre a resposta imune de neonatos prematuros e nascidos a termo nos estudos avaliados.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão de escopo, tipo de estudo que utiliza uma abordagem sistemática para identificar conceitos, lacunas, teorias e fontes, bem como mapear as evidências sobre determinado tema (TRICCO *et al.*, 2018). Todas as etapas metodológicas seguiram os critérios estabelecidos pelo *Institute Joanna Briggs* (JBI) (PETERS *et al.*, 2020). O relatório desta revisão foi elaborado conforme a declaração PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for scoping reviews*) para revisões de escopo (TRICCO *et al.*, 2018), conforme Anexo - A. Além disso, o protocolo desta pesquisa foi registrado na *Open Science Framework* (<https://osf.io/k3mwz>).

4.2 Pergunta Norteadora

Para a construção da pergunta norteadora da revisão, utilizou-se a estratégia mnemônica PCC (acrônimo de *Population, Concept e Context*). Desse modo, definiu-se: P – neonatos prematuros; C – resposta imune inata e adaptativa e C – *Candida*, conforme detalhado no Quadro 1. Com base nessas definições, foi estabelecida a seguinte pergunta norteadora: “Quais as evidências científicas disponíveis acerca dos mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*?”

4.3 Bases consultadas e Critérios de Inclusão e Exclusão

As buscas foram realizadas nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via PubMed, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), SCOPUS, Embase, *Web Of Science* e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), através do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Por sua vez, a pesquisa na literatura cinzenta ocorreu através do *Google Scholar* e *ProQuest Dissertation and Theses*.

Foram incluídos artigos que abordaram a resposta imune de neonatos frente a infecções por *Candida*, publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, que estivessem disponíveis nas bases de dados citadas ou pudessem ser acessados pelo portal de periódicos CAPES via Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Foram excluídas publicações em websites,

editoriais, publicações de opiniões, consensos, retratações e estudos duplicados. Não houve restrição quanto ao ano de publicação.

Quadro 1 – Elaboração de estratégia mnemônica para formulação da pergunta norteadora.

Acrônimo	Palavras-chave	Definição*
P	Neonatos Prematuros	Lactente humano nascido antes de 37 semanas de gestação.
C	Resposta Imune Inata e Adaptativa	Conjunto de ações coordenadas do sistema imune para conferir proteção ao organismo contra um determinado patógeno.
C	<i>Candida</i>	Gênero de fungos mitospóricos semelhantes a leveduras da ordem Saccharomycetales caracterizados por produzirem células levedurais, micélios, pseudomicélios e blastóforos. Geralmente faz parte da flora normal da pele, boca, trato intestinal e vagina, mas pode causar uma variedade de infecções, incluindo Candidíase, onicomicose, candidíase vulvovaginal e sapinho.

*Nota: definições de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

4.4 Seleção das evidências

A coleta dos dados foi realizada entre outubro de 2021 e março de 2022 por dois pesquisadores, de forma independente. Em casos de divergência, um terceiro pesquisador estava disponível para consulta. Conforme recomendações da JBI, a seleção das evidências ocorreu seguindo três etapas (PETERS *et al.*, 2020), a saber: Etapa 1 – validação da estratégia de busca; Etapa 2 – busca nas bases de dados e portais; Etapa 3 – análise das referências a partir das fontes primárias.

Nesse sentido, a etapa 1 consistiu no cruzamento de descritores controlados em duas bases de dados, com o objetivo de encontrar artigos padrão-ouro, ou seja, artigos que condiziam com a proposta de investigação e que validassem o cruzamento escolhido, reduzindo, assim, a possibilidade de viés de perda. Desse modo, as bases escolhidas foram a MEDLINE e a

CINAHL e foram utilizadas várias combinações dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) / *Medical Subject Headings* (MeSH), conforme demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2 - Validação da Estratégia de Busca nas bases de dados MEDLINE e CINAHL.

BASE DE DADOS	CRUZAMENTO DE DESCRITORES	FILTROS UTILIZADOS NA BASE DE DADOS	RESULTADO	ARTIGO PADRÃO OURO
MEDLINE	Infant, premature AND Immunity AND <i>Candida</i>	Texto completo; Texto completo gratuito	15	SIM
CINAHL	Infant, premature AND Immunity AND <i>Candida</i>	Texto completo; Texto completo gratuito	1	NÃO
MEDLINE	Newborn AND Immunity AND <i>Candida</i>	Texto completo; Texto completo gratuito	40	SIM
CINAHL	Newborn AND Immunity AND <i>Candida</i>	Texto completo; Texto completo gratuito	3	NÃO

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Os descritores foram utilizados no idioma inglês, a fim de ampliar os resultados de artigos disponíveis nas bases e portais consultados. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados, foi definido como estratégia de busca o cruzamento “*Infant, premature AND Immunity AND Candida*”. Uma vez padronizado o cruzamento dos descritores, utilizou-os em todas as bases de dados, caracterizando, assim, a etapa 2. Desse modo, para a seleção dos estudos, seguiu-se as recomendações da JBI (PETERS *et al.*, 2020), em que foram analisados previamente títulos e resumos, e posteriormente, os artigos de interesse foram lidos na íntegra; essa etapa é relatada conforme o fluxograma presente na declaração PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021). Para excluir artigos duplicados, utilizou-se o gerenciador de referências EndNote Web. Por fim, a etapa 3 consistiu na leitura e análise das referências dos artigos primários, para identificação de estudos adicionais.

4.5 Análise Descritiva dos Estudos

As informações foram extraídas a partir de um instrumento elaborado pela autora conforme recomendações da JBI (PETERS *et al.*, 2020), o qual contemplou identificação do artigo (título), autores, ano e local de publicação, objetivos, características metodológicas e principais resultados. As informações extraídas foram tabuladas para a posterior síntese descritiva dos dados. Ademais, o risco de viés dos estudos não foi avaliado.

4.6 Aspectos Éticos

O presente estudo assegura os aspectos éticos, garantindo a autoria dos artigos pesquisados e utilizando as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para citar e referenciar os autores. Além disso, este estudo dispensou a submissão ao Comitê de Ética por se tratar de dados científicos que estão sob domínio público e livre acesso à comunidade acadêmica, obedecendo, portanto, a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

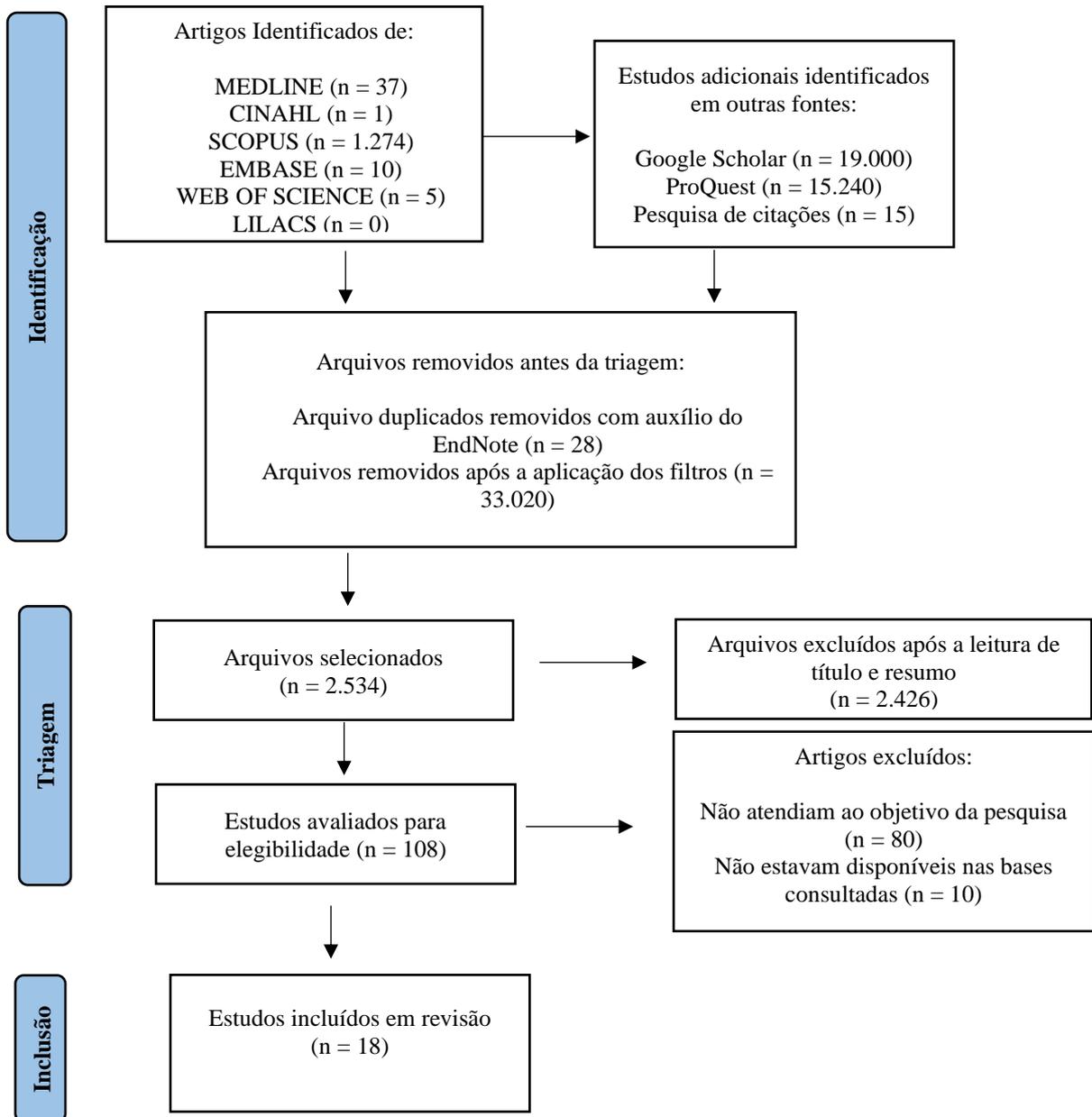
5 RESULTADOS

As buscas nas bases e portais selecionados resultaram no total de 35.567 artigos. Com o auxílio do gerenciador de referências EndNote Web e aplicação dos filtros conforme critérios de inclusão, 33.048 artigos foram excluídos. Estes estudos foram submetidos a uma análise de seus títulos e resumos, dos quais 2.426 foram excluídos. Desse modo, 108 artigos foram lidos na íntegra, dos quais 90 foram considerados inelegíveis. Assim, 14 artigos compuseram a amostra final desse estudo. Ademais, a partir da leitura primária dos artigos selecionados, identificaram-se 15 artigos a partir de suas referências, sendo que 4 foram adicionados a amostra final, totalizando, assim, 18 artigos. Destes, 12 foram provenientes da Medline e 6 da Scopus. O fluxograma da seleção das evidências está detalhado na Figura 2 (Anexo – B).

Todos os artigos incluídos apresentam o inglês como idioma de publicação e foram publicados em 1975 (n = 1), 1997 (n = 1), 1999 (n = 1), 2002 (n = 1), 2004 (n = 1), 2006 (n = 1), 2009 (n = 1), 2012 (n = 1), 2013 (n = 1), 2015 (n = 1), 2016 (n = 2), 2017 (n = 3), 2018 (n = 2) e 2019 (n = 1). Quanto ao país de origem, a maior parte dos estudos têm origem nos Estados Unidos, com um total de 9 artigos, seguido de 4 estudos do Canadá, 2 da Hungria e 1 estudo da Rússia, 1 estudo da Romênia e 1 estudo da Alemanha.

Entre os artigos selecionados, 55,6% apresentavam delineamento experimental não randomizado (n = 10), 38,9% eram estudos do tipo revisão narrativa da literatura (n = 7) e 5,5% eram ensaios controlados randomizados (n = 1). No Quadro 3 estão descritas as características dos estudos incluídos na análise.

Figura 2 – Fluxograma de Pesquisa segundo critérios do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-ScR, 2020)*.



Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Quadro 3 – Síntese descritiva dos estudos incluídos na amostra final referente as evidências científicas sobre os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*. Maceió, Brasil, 2022.

Código do Artigo	Título	Autores	País / Ano	Objetivos	Delineamento do Artigo	Principais Componentes do Sistema Imune
A1	<i>Phagocytosis and killing ability of Candida albicans by blood leucocytes of healthy term and preterm babies</i>	XANTHOU, M. <i>et al.</i>	Estados Unidos, 1975	Testar as funções leucocitárias de recém-nascidos prematuros contra espécies de <i>C. albicans</i> .	Estudo Experimental não randomizado	Leucócitos e Sistema Complemento
A2	<i>Reduced lymphocyte-mediated antifungal capacity in high-risk infants</i>	WITEK-JANUSEK, L.; SHAREEF, M. J.; MATHEWS, H. L.	Estados Unidos, 2002	Avaliar a capacidade antifúngica mediada por linfócitos de neonatos	Estudo Experimental não randomizado	Linfócitos
A3	<i>Galectin-3 expression and effect of supplementation in neonatal mice with disseminated Candida albicans infection</i>	VERMA, P. <i>et al.</i>	Estados Unidos, 2019	Testar a hipótese de que uma resposta deficiente de galectina-3 pode contribuir com a suscetibilidade de RNs a <i>C. albicans</i> ; Explorar se a suplementação de galectina-3 poderia	Ensaio Controlado Randomizado	Galectina-3

				atenuar a doença na candidíase neonatal disseminada.		
A4	<i>Oxidative Burst of Neonatal and Adult Peripheral Blood Phagocytes Confronting Escherichia coli and Candida albicans</i>	SULAR, F. L. et al.	Romênia, 2018	<p>Identificar o impacto que a imaturidade em recém-nascidos prematuros e a termo tem na capacidade dos fagócitos sanguíneos periféricos (PBPs) de gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) na presença de vários estímulos quando comparados a adultos saudáveis;</p> <p>Estabelecer o quão ativos os PBPs neonatais são na produção de ROS quando exposta a um estímulo bacteriano opsonizado de <i>Escherichia coli</i> em comparação com a levedura <i>C. albicans</i> não opsonizada.</p>	Estudo Experimental não randomizado	Linfócitos (B, T, NK, T helper e T citotóxico), neutrófilos e monócitos
				Discutir dados recentes subjacentes à base	Revisão Narrativa da literatura	<u>Resposta Imune Inata:</u> camadas epiteliais, peptídeos antimicrobianos,

A5	<i>Antifungal immunological defenses in newborns</i>	MICHALSKI, C.; KAN, B.; LAVOIE, P. M.	Canadá, 2017	imunológica para o aumento da suscetibilidade de RNs a infecções por <i>Candida</i> .		neutrófilos, macrófagos/monócitos e células dendríticas <u>Resposta Imune Adaptativa:</u> células dendríticas, linfócitos B e T
A6	<i>Local and systemic host defense mechanisms against Candida: immunopathology of candidal infections</i>	MARÓDI, L.	Hungria, 1997	Relatar os avanços recentes na compreensão dos mecanismos de defesa do hospedeiro contra <i>Candida</i> .	Revisão Narrativa da literatura	Células Fagocitárias
A7	<i>Neonatal innate immunity to infectious agents</i>	MARÓDI, L.	Hungria, 2006	Descrever os avanços recentes e a compreensão atual da imunidade neonatal inata a agentes infecciosos que se acredita serem responsáveis por morbidade e mortalidade significativas em recém-nascidos.	Revisão Narrativa da literatura	Macrófagos e dectina-1
A8	<i>Reduced capacity of neonatal lymphocytes</i>	SHAREEF, M. J. et al.	Estados Unidos, 1999	Determinar se a atividade antifúngica de linfócitos ativados foi reduzida em		Linfócitos

	<i>to inhibit the growth of Candida albicans</i>			recém-nascidos a termo e prematuros quando comparados a linfócitos ativados adultos.	Estudo Experimental não randomizado	
A9	<i>The role of galectin-3 in phagocytosis of Candida albicans and Candida parapsilosis by human neutrophils</i>	LINDEN, J. R.; LAFORCE-NESBITT, S. S.; BLISS, J.	Estados Unidos, 2013.	Examinar o papel da galectina-3 na fagocitose de <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. albicans</i> .	Estudo Experimental não randomizado	Galectina-3
A10	<i>NETosis in Neonates: Evidence of a Reactive Oxygen Species-Independent Pathway in Response to Fungal Challenge</i>	BYRD, A. S. et al.	Estados Unidos, 2015	Entender a resposta de neutrófilos de neonatos a β -glucana fúngica na presença de componentes da Matriz Extracelular (MEC).	Estudo Experimental não randomizado	Neutrófilos
A11	<i>The developing human preterm neonatal immune system: A case for more research in this área</i>	SHARMA, A. A. et al.	Canadá, 2012	Apresentar perspectivas sobre o sistema imunológico inato humano na fase inicial da vida; identificar lacunas de conhecimento sobre as características do sistema imunológico inato em bebês nascidos muito cedo na gestação.	Revisão Narrativa da literatura	Citocinas imunes inatas

A12	<i>An Immunological Perspective on Neonatal Sepsis</i>	KAN, B.; RAZZAGHIAN, H.; LAVOIE, P. M.	Canadá, 2016	Entender como os recém-nascidos reagem a maturação incompleta do sistema imune antes de um período completo de gestação e como isso afeta na vulnerabilidade a infecção.	Revisão Narrativa da literatura	Neutrófilos, monócitos e citocinas
A13	<i>Oxidative Burst and Phagocytosis of Neonatal Neutrophils Confronting Candida albicans and Candida parapsilosis</i>	DESTIN, K. G. <i>et al.</i>	Estados Unidos, 2009	Observar se os neutrófilos neonatais apresentam uma deficiência de desenvolvimento em sua capacidade de gerar uma explosão oxidativa em resposta a espécies de <i>Candida</i> .	Estudo Experimental não randomizado	Neutrófilos
A14	<i>Reduced PICD in monocytes mounts altered neonate immune response to candida albicans</i>	DRESCHERS, S. <i>et al.</i>	Alemanha, 2016	Entender se a fagocitose de <i>C. albicans</i> causa morte celular induzida por fagocitose e se essa resposta difere entre monócitos neonatais e monócitos de sangue periférico adulto devido à menor estimulação das respostas imunes	Estudo Experimental não randomizado	Monócitos

				mediadas por receptores semelhante a Toll (TLR).		
A15	<i>Cellular metabolism constrains innate immune responses in early human ontogeny</i>	KAN, B. <i>et al.</i>	Canadá, 2018	Compreender os mecanismos em recém-nascidos que regulam a resposta de receptores de reconhecimento padrão frente ao estímulo com <i>Candida</i> spp.	Estudo Experimental não randomizado	Monócitos
A16	<i>Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants</i>	KAUFMAN, D.; FAIRCHILD, K. D.	Estados Unidos, 2004	Relatar acerca dos organismos bacterianos e fúngicos que causam sepsis adquirida no período perinatal e nosocomial em recém-nascidos de muito baixo peso e os vários esforços para prevenir a infecção nessa população.	Revisão Narrativa da literatura	Neutrófilos, macrófagos, citocinas, barreiras epiteliais, anticorpos
A17	<i>Comparative Assessment of Cytokine Pattern in Early and Late Onset of Neonatal Sepsis</i>	KHAERTYNO V, K. S. <i>et al.</i>	Rússia, 2017	Investigar a expressão de citocinas séricas em indivíduos com sepsis neonatal.	Estudo Experimental não randomizado	Citocinas pró-inflamatórias e Anti-inflamatórias

A18	<i>Age-appropriate functions and dysfunctions of the neonatal neutrophil</i>	LAWRENCE, S. M.; CORRIDEN, R.; NIZET, V.	Estados Unidos, 2017	Explicar sobre as diferenças entre os neutrófilos neonatais e adultos.	Revisão Narrativa da literatura	Neutrófilos
-----	--	--	----------------------	--	---------------------------------	-------------

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Todos os estudos experimentais não randomizados (n = 10) utilizaram células e componentes do sistema imunológico obtidos a partir do sangue periférico de neonatos prematuros e/ou a termo, e 70% desses artigos (n = 7) utilizaram o sangue periférico de adultos como controle. Por outro lado, o único ensaio controlado randomizado obteve as amostras a partir de camundongos neonatais e utilizou camundongos adultos como controle. Ademais, as revisões narrativas da literatura (n = 7) abordaram aspectos do sistema imunológico de neonatos prematuros contra as infecções fúngicas a partir de dados obtidos na literatura vigente.

Dentre as principais células e componentes do sistema imunológico atuantes contra infecções causadas por fungos do gênero *Candida*, os neutrófilos foram as células mais destacadas nos artigos incluídos, sendo citada por 8 estudos (A4-6; A10; A12; A13; A16; A18), seguida dos monócitos, citado por 6 estudos (A1; A4; A5; A12; A14; A15), linfócitos, citado por 5 estudos (A1; A2; A4; A5; A8), macrófagos, citados por 4 estudos (A1; A5; A7; A16), citocinas, também sendo citada por 4 estudos (A11; A12; A16; A17), a galectina-3, citado por 2 estudos (A3; A9), barreiras epiteliais, citado por 2 estudos (A5; A16), dectina-1 (A5; A7) e sistema complemento (A1; A5), que foram citadas por 2 estudos. Outras células e componentes, como células dendríticas, anticorpos e peptídeos antimicrobianos foram citados apenas por 1 estudo (A5).

Nesse sentido, dentre todas as células e componentes citados nos estudos, 11 fazem parte do sistema imune inato, ao passo que apenas 1 célula pertence ao sistema imune adaptativo. Por sua vez, quanto as principais funções e ações desempenhadas pelas células imunes frente a infecções por fungos de *Candida*, a fagocitose é a que mais se destaca, podendo ser exercida por diferentes células. Entretanto, outras ações são desempenhadas para eliminar esses patógenos, conforme detalhado no quadro 4.

Em relação a fagocitose, os estudos demonstraram diferenças significativas entre essa resposta imunológica a depender da espécie e da morfologia fúngica adotada durante o quadro infeccioso. Assim, quando *Candida* spp. se apresenta sob a forma leveduriforme, ela estimula o processo de fagocitose habitual. Por sua vez, quando presente sob a forma de hifa, a fagocitose ocorre através de mecanismos extracelulares executados pelos neutrófilos. Além disso, algumas espécies de *Candida*, como a *C. parapsilosis*, parece ser mais suscetível a ação das células fagocíticas, além de aumentar a eficiência da fagocitose (A9 e A18).

Quadro 4 – Células e Componentes do Sistema Imunológico e suas ações desempenhadas contra fungos do gênero *Candida* segundo as evidências científicas sobre os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*. Maceió, Brasil, 2022.

Célula / Componente do Sistema Imune	Ação / Função exercida contra fungos do gênero <i>Candida</i>
Células fagocitárias (Neutrófilos, Macrófagos e Monócitos)	Atuam fagocitando as células de <i>Candida</i> opsonizadas e não opsonizadas (A4; A6; A12; A13; A14; A15)
Linfócitos	Inibem o crescimento de <i>C. albicans</i> através de vários mecanismos (A2; A4; A8)
Citocinas	São marcadores biológicos e atuam auxiliando no combate à <i>Candida</i> (A11; A17)
Sistema Complemento	Auxilia na capacidade opsônica dos leucócitos contra a <i>Candida</i> (A1; A5)
Galectina-3	Proteína que auxilia e efetiva a migração e fagocitose dos neutrófilos contra a <i>Candida</i> (A3; A9; A16)
Dectina-1	Proteína responsável pelo reconhecimento dos fungos de <i>Candida</i> (A7)

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

Em comparação com bebês a termo, os prematuros apresentam diferenças significativas em vários componentes do sistema imune inato e adaptativo. Dessa forma, o quadro 5 resume as principais diferenças entre esses dois públicos.

Quadro 5 – Diferenças nos componentes do sistema imune inato e adaptativo de neonatos a termo e prematuros segundo as evidências científicas sobre os mecanismos envolvidos na resposta imune inata e adaptativa de neonatos prematuros frente a infecções por fungos do gênero *Candida*. Maceió, Brasil, 2022.

Célula / Componente do Sistema Imune	Diferenças do sistema imune entre neonatos a termo e prematuros
Leucócitos fagocíticos (Neutrófilos, monócitos e macrófagos)	<ul style="list-style-type: none"> • Prematuros apresentam diminuição da opsonização e da fagocitose (A16); • Os monócitos neonatais de prematuros se apresentam reduzidos e com amplos comprometimentos metabólicos, diminuindo, assim, sua função (A15; A16); • Os prematuros apresentam menores contagens de neutrófilos, bem como diminuição de seus pools proliferativos. Além disso, os neutrófilos neonatais apresentam deficiência na quimiotaxia, rolamento e adesão, além de apresentam redução na capacidade de explosão oxidativa e diminuição de seu conteúdo granular (A4; A5; A10; A16; A18)
Linfócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Os linfócitos de prematuros apresentam produção diminuída de anticorpos (A16); • Linfócitos de recém-nascidos a termo e prematuros apresentam redução da inibição do crescimento de <i>C. albicans</i>. Entretanto, essa redução é ainda maior entre os prematuros (A8); • Os prematuros apresentam menos linfócitos T CD4+ que se diferenciam em Th17 (A5); • A inibição do crescimento fúngico é muito menor e menos eficiente entre os prematuros e entre neonatos que nasceram com peso inferior a 2.300 gramas (A2); • Prematuros apresentam atividade antifúngica linfocitária diminuída em comparação com bebês a termo (A8); • A capacidade adesiva dos linfócitos é reduzida entre os prematuros e entre neonatos com peso de nascimento inferior a 3.399 gramas (A2)

Citocinas	<ul style="list-style-type: none"> Os neonatos prematuros apresentam níveis reduzidos de galectina-3 e produção diminuída de citocinas, como interleucina 1β (IL-1β); interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) (A11; A18)
Receptores de Reconhecimento Padrão (PRRs)	<ul style="list-style-type: none"> Os neonatos prematuros apresentam uma função e expressão mais atenuada dos TLRs (A11); As células neonatais prematuras não respondem de forma eficiente a estímulos de receptores como dectina-1 e TLR (A11; A15)
Sistema Complemento	<ul style="list-style-type: none"> Os neonatos prematuros apresentam níveis mais baixos de moléculas do sistema complemento (A16; A18)
Barreira Epitelial e outros	<ul style="list-style-type: none"> Os neonatos prematuros carecem de vérnix caseosa e apresentam menos peptídeos antimicrobianos (A5); Os neonatos prematuros apresentam pele mais fina, com menos estrato córneo e queratina, além de maior perda de água pela pele. Também apresentam níveis mais baixos de defensinas (A16)

Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

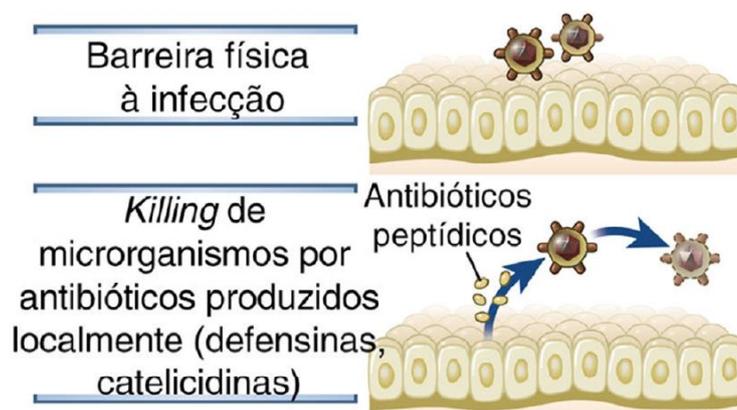
6 DISCUSSÃO

6.1 Resposta Imunológica do Sistema Inato contra Fungos do gênero *Candida*

Os estudos apontam que a maior parte das células e moléculas envolvidas no combate a infecções por *Candida* spp. pertence ao sistema imune inato, que consiste na primeira linha de defesa contra qualquer patógeno. Dessa forma, Maródi (2006) explica que isso se deve ao fato do sistema inato se desenvolver primeiro durante a gestação, conseguindo, assim, formular respostas mais rápidas do que o sistema adaptativo (MARÓDI, 2006 ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Nesse sentido, a ação protetora do sistema inato se inicia a partir das barreiras epiteliais, que representam uma verdadeira contenção física, devido as suas células justapostas e a presença de queratina e lípideos, impedindo, assim, a passagem de microrganismos. Além disso, as células epiteliais, assim como alguns leucócitos, apresentam a propriedade de liberar peptídeos antimicrobianos (Figura 3), que desempenham ações protetoras, contribuindo com a eliminação fúngica (KAUFMAN e FAICHILD, 2004; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Figura 3 – Principais ações protetoras desenvolvidas pelas barreiras epiteliais e suas células no combate a microrganismos estranhos.



Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019.

Uma vez que conseguem romper as barreiras epiteliais e invadir os tecidos adjacentes, *Candida* spp. se deparam com as células fagocíticas, especialmente os macrófagos e os neutrófilos. Essas células atuam rapidamente porque os macrófagos estão presentes constitutivamente nos tecidos e por isso respondem prontamente em casos de invasão. Por sua vez, os neutrófilos e os monócitos, que são precursores dos macrófagos, estão presentes em

grande abundância na corrente sanguínea, e podem ser transportados rapidamente para o local da infecção (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Nesse sentido, as principais ações desempenhadas pelos fagócitos consistem no recrutamento de células, identificação, ingestão e destruição do agente patogênico. Desse modo, a identificação ocorre através do reconhecimento de estruturas moleculares que são típicas ao patógeno, diferenciando-o de uma célula do próprio organismo. Essas estruturas recebem o nome de Padrões Moleculares Associados aos Patógenos (PAMPs) e seu reconhecimento ocorre através de Receptores de Reconhecimento Padrão (PRRs) (LINDEN; LAFORCE-NESBITT; BLISS, 2012; VERMA *et al.*, 2019; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

No caso de *Candida* spp, os principais PAMPs consistem no manano e na β -glucana, que são carboidratos presentes na constituição de sua parede celular fúngica. Dentre os principais PRRs envolvidos em seu reconhecimento, estão os receptores semelhantes a toll (TLRs), os receptores de lectina do tipo S, sendo seu principal representante a galectina-3, e os receptores de lectina do tipo C, especialmente a dectina-1 (MARÓDI, 2006; DRESCHERS *et al.*, 2016; VERMA *et al.*, 2019).

Nesse contexto, os PRRs dos fagócitos estão localizados em diferentes sítios celulares, tais como no citoplasma, na membrana endossômica ou na membrana plasmática. Uma vez que há o reconhecimento entre o receptor e o PAMP, os fagócitos são ativados por meio de uma cascata intracelular, causando uma transdução de sinais que irão estimular, por consequência, as funções antimicrobianas e as reações pró-inflamatórias (MARÓDI, 2006; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Uma vez ativados, os fagócitos desenvolvem dois tipos principais de respostas imunológicas, a saber: internalização e morte dos fungos, processo que recebe o nome de fagocitose; e produção de citocinas pró-inflamatórias, que aumentam as funções antimicrobianas das células. Desse modo, as citocinas só podem ser produzidas pelos macrófagos, ao passo que a fagocitose pode ser desempenhada de forma eficiente tanto por neutrófilos como por macrófagos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

6.2 Fagocitose de *Candida* por Neutrófilos e Macrófagos

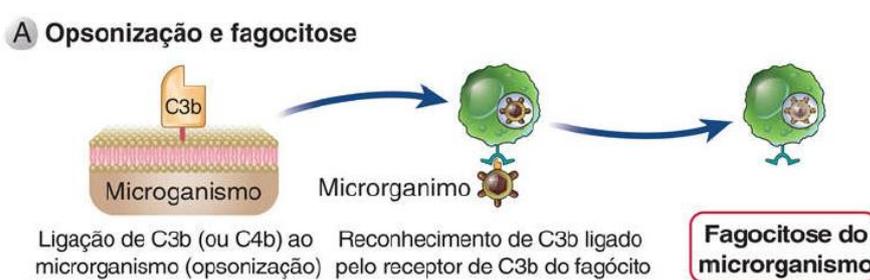
Embora várias células e moléculas do sistema inato atuem de forma inicial para a proteção do organismo contra espécies de *Candida*, como a barreira física imposta pelos epitélios ou a ação microbicida dos peptídeos antimicrobianos, os estudos demonstram que a fagocitose consiste na principal resposta inata desenvolvida (SULAR *et al.*, 2018; KAN *et al.*, 2018). Dessa forma, Poloni e seus colaboradores (2021) corroboram com essa ideia, afirmando

que os neutrófilos são células essenciais no desenvolvimento da fagocitose. Por sua vez, Maródi (2006) afirma que os macrófagos também são células importantes nesse processo de reconhecimento, captura e morte das leveduras.

De forma geral, a fagocitose ocorre em conjunto com a ação do sistema complemento. Esse sistema é composto por diversas proteínas plasmáticas que estão livres no plasma sanguíneo e que podem ser ativadas pelas vias alternativas ou clássica. No caso de uma infecção por *Candida* spp. em específico, a principal via para a ativação do sistema complemento consiste na via alternativa, em que a proteína C3 reconhece componentes da parede celular fúngica, especialmente a galactomanana e a beta glucana (XANTHOU *et al.*, 1975; MARÓDI, 2006; FOGAÇA, 2007; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Desse modo, o produto da ativação do complemento, que são proteínas como C3b, C4b e iC3b, se ligam covalentemente as superfícies celulares de espécies de *Candida*, marcando-a como um agente estranho. Esse processo de marcação do agente patogênico é chamado de opsonização e essas proteínas podem ser chamadas de opsoninas (Figura 4). Nesse sentido, os fagócitos apresentam receptores específicos que reconhecem as opsoninas. Assim, quando há uma ligação entre as opsoninas e seus receptores fagocíticos, há um aumento no processo de fagocitose, já que os fagócitos conseguem internalizar os microrganismos de forma mais eficiente (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Figura 4 – Mecanismo de opsonização através da proteína C3b, facilitando o processo de fagocitose.



Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019

Desse modo, uma vez opsonizados, os fungos da espécie *Candida* podem ser fagocitados pelos neutrófilos e pelos macrófagos. Entretanto, os macrófagos apresentam a capacidade de fagocitose independente do sistema complemento, fagocitando também, células de *Candida* spp. não opsonizadas (MARÓDI, 1997; KAUFMAN e FAICHILD, 2004).

Nesse sentido, uma vez ativados, seja através de receptores de opsoninas ou PAMPs, os fagócitos irão projetar uma porção de sua membrana plasmática sobre a célula fúngica, englobando-a e internalizando-a em uma vesícula chamada de fagossomo. Essa vesícula irá se fundir com o lisossomo, organela celular rica em substâncias enzimáticas, formando, assim, o fagolisossomo, onde, por sua vez, irá ocorrer os principais mecanismos microbicidas dos fagócitos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Dentre os principais mecanismos microbicidas para a destruição de *Candida* spp. dentro dos fagolisossomos, está a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), que consiste na produção de radicais livres altamente tóxicos através do consumo de oxigênio, num processo chamado de explosão respiratória; produção e liberação de peptídeos microbianos, como defensinas e catelicidinas, que agem como moléculas microbicidas; e a produção de enzimas proteolíticas para destruição dos microrganismos (BYRD *et al.*, 2013; BYRD *et al.*, 2015; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

6.3 A fagocitose de *Candida* spp. difere a depender da espécie e de sua forma morfológica

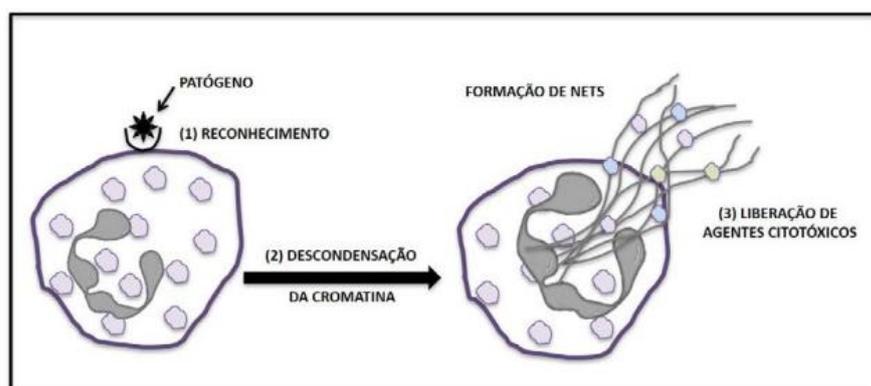
De forma geral, *Candida* spp. se apresentam sob a forma leveduriforme. Entretanto, *C. albicans* é, entre todas as espécies, o fungo que apresenta grande patogenicidade, em virtude de sua capacidade de assumir diferentes morfologias. Dessa forma, além de apresentarem propriedades invasivas distintas, as formas de leveduras e de hifas também provocam diferentes respostas imunes, especialmente devido ao tamanho de suas células. Nesse sentido, as leveduras de *C. albicans* e *C. glabrata* são unicelulares, esféricas e pequenas, o que facilita a sua fagocitose. Por sua vez, as hifas e as pseudo-hifas de *C. albicans* são pluricelulares, maiores e mais tubulares, o que dificulta a internalização para a fagocitose (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004; BARBEDO e SGARBI, 2010; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; KAN *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2020).

Nesse contexto, as respostas imunes inatas desenvolvem ações extracelulares importantes de combate a esse patógeno, com destaque para a ação desempenhada por neutrófilos. Essas células fagocíticas, também chamadas de granulócitos, apresentam em seu citoplasma grânulos de dois tipos, a saber: grânulos específicos, ricos em enzimas como elastase, lisozima e colagenase; e grânulos azurófilos, rico em enzimas e substâncias antimicrobianas, como defensinas e catelicidinas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Dessa forma, ao se deparar com hifas de *C. albicans*, os grânulos azurófilos depositam suas substâncias no núcleo celular, provocando a descondensação da cromatina e liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), conforme demonstrado na Figura 5 (POLONI

et al., 2021). Assim, as NETs, que consistem num aglomerado de fibras de DNA e enzimas granulares, conseguem aprisionar as hifas de *Candida* no espaço extracelular, provocando a sua lise, ou seja, a destruição da sua membrana citoplásmatica (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004; BYRD *et al.*, 2013; KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016; LAWRENCE; CORRIDEN; NIZET, 2017).

Figura 5 – Esquema Representativo da formação de NETs pelos neutrófilos humanos.



Fonte: Correia *et al.*, 2018.

A formação de NETs pelos neutrófilos podem ocorrer de duas formas distintas. A primeira ocorre através da resposta a citocinas, como o TNF- α ou a interleucina-8 (IL-8), consumindo oxigênio e gerando ROS. A segunda forma ocorre independente de ROS, após a ativação pelo sistema complemento e pelo TLR (LAWRENCE; CORRIDEN; NIZET, 2017). Entretanto, independente da via acionada, para atuar de forma eficiente, a formação de NETs é extremamente dependente de fibronectina, que consiste em uma proteína presente na matriz extracelular (BYRD *et al.*, 2015). Desse modo, uma resposta imunológica eficiente através da geração de NETs só ocorre a nível tecidual.

Estudos de Linden, Laforce-Nesbitt e Bliss (2012) e de Lawrence, Corriden e Nizet (2017) têm demonstrado diferenças significativas na fagocitose entre espécies de *Candida*, especialmente entre a *C. albicans* e a *C. parapsilosis*. Dessa forma, os autores demonstraram que os neutrófilos fagocitaram a *C. parapsilosis* de forma mais rápida e mais eficiente quando se comparado à levedura de *C. albicans*. Além disso, quando englobaram as leveduras de *C. albicans*, a membrana dos neutrófilos produziram projeções mais alargadas e enrugadas, ao contrário de quando engolfaram leveduras de *C. parapsilosis*.

Ademais, os autores ainda demonstraram que, de forma isolada, os neutrófilos envolveram múltiplas *C. parapsilosis* ao mesmo tempo e quando colocados leveduras de *C.*

parapsilosis e *C. albicans* em conjunto, a fagocitose de ambas as espécies aumentou significativamente (LINDEN; LAFORCE-NESBITT; BLISS, 2012; LAWRENCE; CORRIDEN; NIZET, 2017).

Essas diferenças na fagocitose se devem a composição diferenciada da molécula de β -(1-2) oligomanana, que compõe a parede celular da *C. parapsilosis*. Esse polissacarídeo, quando em contato com neutrófilos, conseguem ativá-los via galectina-3 e promover a liberação extracelular desse receptor. Assim, quando secretado por neutrófilos ativados por *C. parapsilosis*, esse receptor de lectina do tipo S parece exercer um efeito pró-inflamatório autócrino/parácrino, aumentando a produção de ROS e, por consequência, facilitando e efetivando a fagocitose independente da espécie (LINDEN; LAFORCE-NESBITT; BLISS, 2012; LAWRENCE; CORRIDEN; NIZET, 2017).

6.4 Ativação da Inflamação

Como mostrado pelos estudos analisados, várias células e componentes que fazem parte do sistema imune inato estão diretamente ligados ao combate dos fungos de *Candida* spp. Isso se deve ao fato de que, quando todas essas células estão em conjunto, se inicia a inflamação, etapa importante no combate de qualquer agente estranho ao organismo.

Desse modo, a inflamação se inicia através da ativação dos macrófagos. Essas células, quando ativadas através de seus PRRs, seja por um PAMP ou por receptores de opsoninas, desenvolvem uma cascata intracelular de sinais que levará ao desenvolvimento de duas respostas imunológicas: a fagocitose e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Dentre as principais citocinas produzidas estão a interleucina 1β (IL- 1β), o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6) (KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; KAN *et al.*, 2018; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Nesse contexto, o aumento dessas citocinas irá estimular a produção de neutrófilos pela medula óssea, bem como aumentar o movimento e recrutamento de moléculas protetoras e de leucócitos, especialmente os neutrófilos e os monócitos sanguíneos, que no tecido, se transformam em macrófagos. Assim, o acúmulo dessas células, de proteínas e moléculas no local da infecção caracteriza o início da inflamação aguda e o aumento das citocinas é seu marcador biológico (KHARTYNOV *et al.*, 2017; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). Desse modo, essas células e moléculas, através de seus mecanismos já supracitados, irão atuar de forma coordenada e em conjunto para eliminar o patógeno fúngico.

6.5 Resposta Imunológica do Sistema Adaptativo contra *Candida* spp.

As respostas adaptativas são desempenhadas pelos linfócitos T e B, e os produtos secretados pelos linfócitos B, chamados de anticorpos (KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016). Após o nascimento, essas células são originadas na medula óssea a partir de precursores linfoides. Nesse sentido, os linfócitos B amadurecem parcialmente nesse local e posteriormente migram para o baço, onde terminam o processo de maturação. Por sua vez, os linfócitos T saem da medula como precursores linfoides imaturos e vão amadurecer no timo (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Uma vez maduros, os linfócitos circulam por todo o corpo através do sangue e do sistema linfático. Entretanto, essas células ainda não são capazes de desempenhar ações microbidas contra qualquer agente patogênico, sendo, portanto, chamados de linfócitos virgens ou *naives*. Desse modo, essas células precisam ser ativadas através da apresentação de antígenos específicos por células chamadas de apresentadoras de antígenos (APCs) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

De forma geral, várias células do sistema imune inato e adaptativo podem desempenhar o papel de APCs. Entretanto, as que mais se destacam são as células dendríticas (DCs), os macrófagos e os linfócitos B. Assim, essas células são capazes de reconhecer e apresentar os antígenos, que se caracterizam como qualquer molécula biológica do patógeno, tal como um peptídeo, um carboidrato, um ácido nucléico, dentre outros componentes (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Em relação à *Candida*, a principal APC envolvida em seu reconhecimento e apresentação consistem nas DCs. Dessa forma, essas células, assim como os fagócitos, reconhecem fungos de *Candida* spp. através de vários PRRs, especialmente os TLRs e as lectinas do tipo C, facilitando seu reconhecimento e endocitose. Quando ingeridos, os fungos são eliminados e seus peptídeos são apresentados através de moléculas específicas na superfície das DCs, chamadas de moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) (MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

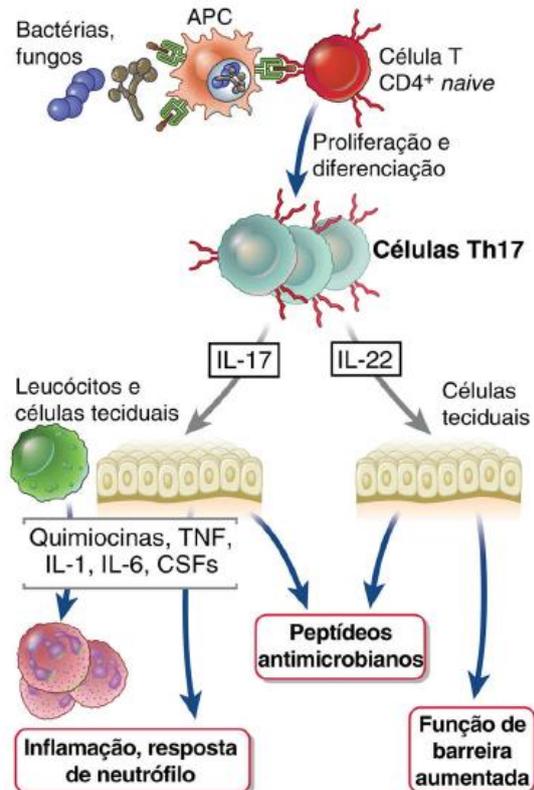
Esses peptídeos fúngicos, por sua vez, irão ser apresentados aos linfócitos T virgens que estão circulando pelos linfonodos. Desse modo, existem dois tipos principais de linfócitos T virgens, a saber: os linfócitos auxiliares, que apresentam em sua superfície glicoproteínas do tipo CD4, sendo também chamados de linfócitos T CD4+; e os linfócitos citotóxicos, que apresentam em sua superfície glicoproteínas do tipo CD8, sendo por isso chamados de linfócitos T CD8+ (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Nesse sentido, os peptídeos fúngicos são apresentados, em sua maioria, para os linfócitos T CD4+ virgens, que os reconhecem através de receptores antigênicos chamados de

TCR (receptor de célula T). Dessa forma, esse reconhecimento gera um sinal de ativação através da proteína CD3, que está covalentemente ligada ao TCR. Uma vez ativada, os linfócitos T CD4⁺ permanecem ligados às APCs por um tempo, formulando a chamada sinapse imunológica, que consiste na liberação de várias citocinas e moléculas de crescimento, favorecendo a diferenciação e o aumento de células efetoras e de memória (WITEK-JANUSEK; SHAREEF; MATHEWS, 2002; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Nesse contexto, as APCs secretam principalmente IL-6, IL-1 e IL-23, que irão estimular a diferenciação do linfócito em uma célula efetora Th17. Por sua vez, essa célula diferenciada irá produzir IL-17, que apresenta a função de estimular a produção de quimiocinas, que aumentam o recrutamento de neutrófilos para o local da infecção, bem como citocinas que estimulam a produção de peptídeos antimicrobianos, conforme demonstrado na Figura 6 (KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Figura 6 – Diferenciação de linfócitos T CD4⁺ em células efetoras Th17 e suas principais funções.



Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019

Sendo assim, a infecção fúngica é combatida, principalmente, através desta resposta imunológica adaptativa. Ademais, os linfócitos T de memória gerados assumem um estado quiescente, sobrevivendo no organismo durante anos após a eliminação do patógeno (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Por outro lado, os linfócitos B são ativados pela ligação entre o antígeno e moléculas de superfície chamadas de imunoglobulinas. A partir daí, eles irão exercer sua resposta efetora, produzindo anticorpos e células de memória. Entretanto, essa resposta ao antígeno pode ser dividida em T-dependentes, quando os linfócitos T estimulam a produção de anticorpos, ou T-independentes, quando a ativação ocorre pela ligação direta ao antígeno e sem o auxílio das células T (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Em relação à *Candida*, o principal anticorpo produzido é a IgA (imunoglobulina A), molécula presente especialmente nas mucosas. Dentre as principais funções desempenhadas por esse anticorpo está a opsonização, a ativação do complemento e atividade fungicida direta (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). Dessa maneira, as principais respostas adaptativas contra fungos de *Candida* spp. são essencialmente celulares, com uma pequena participação da imunidade humoral.

6.6 Neonatos apresentam diferenças significativas em suas funções imunes inatas a depender da idade gestacional

As evidências apontam que neonatos prematuros, quando comparado àqueles nascidos a termo, apresentam diferenças significativas em várias funções e componentes do sistema imune. Sabe-se que, para o ser humano, a gestação a termo dura em torno de 40 semanas. Desse modo, bebês que nascem antes do tempo apresentam desenvolvimento incompleto de vários órgãos e sistemas, como, por exemplo, as barreiras epiteliais (KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016).

Nesse contexto, a pele humana se caracteriza como a principal barreira epitelial e sua formação começa a partir da quarta semana de gestação. Ademais, sua principal característica é ser um epitélio estratificado, isto é, que apresenta várias camadas celulares, porém em relação a proteção, duas camadas se destacam, a saber: o estrato córneo e o estrato granuloso. Dessa forma, o estrato córneo consiste na camada mais superficial e suas células anucleadas impedem a penetração de patógenos estranhos. Por sua vez, a camada granulosa se encontra abaixo do estrato córneo e suas células apresentam a função de produzir grânulos de queratina, substância rica em proteínas como histidina e cisteína (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013; TAÏEB, 2018).

Nesse sentido, diariamente, ocorre uma transição entre o estrato córneo e o granuloso, e vários corpos lamelares ricos em queratina e lipídeos, que são provenientes da camada granulosa, são depositados acima do estrato córneo, recobrando-o. Assim, a queratina forma uma camada lipídica hidrofóbica, e junto às células mortas adjacentes, desempenham papel crucial na proteção contra agentes externos estranhos e também contra a perda de água (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013; TAÏEB, 2018).

Embora a formação da pele se inicie precocemente no desenvolvimento fetal, o processo de queratinização do estrato córneo só se completa ao final da gestação, por volta do último trimestre. Desse modo, em bebês prematuros, o estrato córneo apresenta menos camadas celulares, além de serem recobertos por uma camada mais fina de queratina, facilitando sua danificação. Além disso, por serem mais finas, há uma perda maior de água por essas camadas (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004; BAMALAN; MOORE; MENEZES, 2022).

O estrato córneo fetal, junto ao sebo produzido pelas glândulas sebáceas, produz em conjunto o vérnix caseoso. Essa substância branca gelatinosa, que é composta essencialmente de água, lipídios e proteínas, apresenta funções importantes para a proteção de neonatos. Isso ocorre porque a sua composição proteica é rica em mais de 41 proteínas, como catelicidinas e defensinas, dentre outras que apresentam propriedades antimicrobianas diretas, sendo, portanto, componentes essenciais da imunidade inata fetal (TAÏEB, 2018; BAMALAN; MOORE; MENEZES, 2022).

No entanto, como a maturação completa do estrato córneo só ocorre no último trimestre gestacional, a produção de vérnix também só ocorre nesse período (BAMALAN; MOORE; MENEZES, 2022). Desse modo, os bebês prematuros apresentam a pele com menos vérnix, ao passo que aqueles extremamente prematuros carecem completamente dessa substância (MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017).

Sendo assim, esses fatores podem facilitar a colonização da pele do prematuro por *Candida*, uma vez que o ambiente úmido, causado pela maior perda de água, é propício para o desenvolvimento dessas espécies. Ademais, a falta de proteção microbiana do vérnix, associada a camadas mais finas de queratina, podem facilitar a penetração desses microrganismos pela epiderme e sua posterior invasão pelos tecidos (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004).

As mucosas dos tratos respiratório e gastrointestinal, como barreiras epiteliais, também desempenham propriedades protetoras essenciais para o organismo. As células presentes nesses locais apresentam inúmeros mecanismos imunes, como produção de muco, presença de TLR, produção de defensinas e imunoglobulinas, que em sua maioria, apresentam ação reduzida entre os prematuros, visto que amadurecem apenas no terceiro trimestre de gestação. Além disso, a

barreira química promovida pela acidez gástrica também se encontra amenizada entre esse público, o que favorece a colonização e invasão dos microrganismos (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; SILVA; SOUZA; NOBRE, 2021).

Para a adequada eliminação do patógeno pela célula fagocítica, é necessário, inicialmente, haver seu eficiente reconhecimento. Desse modo, esse papel é desempenhado pelos PRRs, que estão presentes, principalmente, na membrana extracelular das células fagocíticas. Assim, em condições normais, quando ativados, os PRRs extracelulares, principalmente os do tipo TLR, usam proteínas adaptadoras, como a MyD88 e MALT1, para ativar fatores de transcrição NF κ B (fator nuclear kappa B) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Além disso, a ativação dos PRRs também provoca alterações metabólicas celulares, causando uma glicólise aeróbica, ou seja, a quebra de glicose na presença de oxigênio. Essa mudança, que também recebe o nome de efeito Warburg, favorece a produção de energia e substratos anabólicos essenciais para a estabilização da transcrição gênica, aumentando, assim, a produção das citocinas pró-inflamatórias (KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017).

Entretanto, a expressão e a funcionalidade dos PRRs variam a depender da idade gestacional do neonato, tendo em vista que seu desenvolvimento ocorre em momentos diferentes durante a vida fetal. Nesse sentido, a expressão dos PRRs endossomais e citoplasmáticos ocorre mais precocemente no feto, por volta de 20 a 24 semanas de gestação, em comparação com os extracelulares, que só aparecem por volta de 33 semanas. Assim, neonatos prematuros, quando comparados a bebês a termo, apresentam menos PRRs de membrana extracelular, menos expressão de MALT1, menos ativação por MyD88 e glicólise aeróbica severamente reduzida, gerando um comprometimento funcional no reconhecimento de *Candida* (MARÓDI, 2006; SHARMA *et al.*, 2012; DRESCHERS *et al.*, 2016; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; KAN *et al.*, 2018; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Nesse sentido, essa diminuição da funcionalidade dos PRRs também promove uma diminuição da produção das citocinas, como IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α (SHARMA *et al.*, 2012; KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016; LAWRENCE; CORRIDEN; NIZET, 2017). Essa diminuição das citocinas foi demonstrada em estudo desenvolvido por Kan e colaboradores (2018), em que, por apresentarem perda de estímulo nos PRRs de membrana extracelular, perda da função MALT1 e também sérios comprometimentos metabólicos, pela diminuição da

glicólise aeróbica, os monócitos de neonatos prematuros foram incapazes de produzirem citocinas na presença de *C. albicans* ou *C. parapsilosis*.

Outras substâncias importantes para a formulação de respostas imunes efetoras são os peptídeos antimicrobianos e as moléculas do sistema complemento. Desse modo, essas substâncias atuam em conjunto com as demais células da imunidade para garantir a adequada proteção do organismo contra patógenos fúngicos. Contudo, a presença dessas substâncias também se encontra reduzida entre os bebês pré-termos. (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; SILVA; SOUZA; NOBRE, 2021).

Quando se trata de respostas imunes inatas, a fagocitose é a principal ação desencadeada no combate a agentes estranhos. Dentre as células que apresentam ação fagocítica, os monócitos, os macrófagos e os neutrófilos são os que mais se destacam no uso desse artifício com o objetivo de proteção (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). Dessa forma, em relação a fagocitose de *Candida*, existem controvérsias científicas acerca de sua real eficiência em células neonatais.

Nesse sentido, de acordo com os estudos de Maródi (1997) e Kan *et al.* (2018), os monócitos e os macrófagos de bebês pré-termo apresentam capacidade normal de fagocitar *Candida*, seja ela opsonizada ou não. Xanthou e colaboradores (1975) também demonstraram que a fagocitose entre bebês prematuros e bebês a termo apresentam capacidade fagocítica semelhante. Entretanto, esses autores afirmam que, quando comparado às células adultas, a fagocitose de bebês prematuros e a termo apresenta capacidade candidicida menor.

Do mesmo modo, os neutrófilos neonatais são alvos de divergências de opiniões. Essas células desempenham suas funções fagocíticas através de mecanismos como produção de ROS e formação de NETs. Assim, Kan, Razzaghian e Lavoie (2016) e Sular *et al.* (2018) demonstraram que neutrófilos prematuros não conseguem formar NETs e apresentam capacidade de produzir ROS prejudicada. Por outro lado, Destin *et al.* (2009) e Byrd *et al.* (2015) demonstraram que não houve diferença significativa na atividade de explosão ou na formação de NET de neutrófilos prematuros, quando comparado às células adultas.

Ainda que haja controvérsias sobre a capacidade fagocítica dos leucócitos neonatais, outros fatores essenciais para a promoção de uma fagocitose eficiente entre os bebês prematuros se encontram severamente prejudicados. Como exemplo, está a diminuição das moléculas do sistema complemento, que acarreta na diminuição da opsonização. Dessa forma, se há diminuição da opsonização de fungos de *Candida*, conseqüentemente haverá prejuízo na sua fagocitose (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004; LAWRENCE; CORRIDEN; NIZET, 2017; KAN et al., 2018).

Segundo Lawrence, Corriden e Nizet (2017), bebês prematuros apresentam uma massa total de neutrófilos bem menor quando se comparado com bebês a termo. Além disso, esse público também apresenta baixo *pool* proliferativo, ou seja, uma baixa reserva de neutrófilos mitóticos que podem se multiplicar. Sendo assim, como essas células são as primeiras a serem recrutadas em casos de infecções, nos prematuros, há um esgotamento mais rápido dos neutrófilos maduros, gerando, como consequência, o “desvio à esquerda”, isto é, a liberação de leucócitos imaturos.

Uma vez que há uma infecção tecidual, substâncias como citocinas e quimiocinas são liberadas no sangue para atrair os leucócitos para o local. Entretanto, a baixa produção de citocinas, especialmente IL-6 e IL-8, diminuem a adesão e rolamento dos neutrófilos, dificultando sua quimiotaxia, ou seja, sua migração. Além disso, neutrófilos de prematuros apresentam responsividade reduzida à sinalização de quimioatraentes, em virtude da baixa mobilização de cálcio intracelular (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004; LAWRENCE; CORRIDEN; NIZET, 2017; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Ademais, a ativação de neutrófilos neonatais está gravemente reduzida entre os prematuros, em virtude dos baixos níveis de galectina-3. Somado a isso, há uma redução do número de grânulos azurofílicos, o que dificulta a formação de NETs, já que não haverá descondensação do material nuclear (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004; BYRD *et al.*, 2013; BYRD *et al.*, 2015; LAWRENCE; CORRIDEN; NIZET, 2017). Dessa forma, a diminuição da eficiência da fagocitose contra espécies de *Candida* desempenhada pelos leucócitos de prematuros parece estar ligada a esses fatores secundários deficientes.

6.7 Respostas imunes adaptativas se encontram mais fragilizadas entre os neonatos prematuros

Assim como as respostas imunes inatas, as respostas adaptativas também se encontram mais fragilizadas entre os neonatos prematuros. De modo geral, a imunidade adaptativa tende a desempenhar proteção mais eficiente contra qualquer tipo de infecção, tendo em vista sua alta especificidade e capacidade de desenvolver memória imunológica. Entretanto, para que sejam realmente eficazes e consigam promover uma adequada proteção, essas respostas precisam de condições ideais de funcionamento (KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Nesse sentido, dentre os principais requisitos para o desenvolvimento de uma resposta adaptativa satisfatória, estão o tempo hábil de maturação dos linfócitos, exposição sucessiva ao antígeno, contato íntimo com o patógeno e número adequado de células e moléculas efetoras

(MARÓDI, 1997; WITEK-JANUSEK; SHAREEF; MATHEWS, 2002; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). Assim, essas condições precisam atuar adequadamente para garantir proteção imunológica, pois quando se encontram fragilizadas ou não funcionam como o esperado, podem contribuir com o aumento da suscetibilidade a infecções pelos neonatos.

Nesse contexto, o primeiro requisito básico consiste no tempo hábil de maturação dos linfócitos, que, entre todos os recém-nascidos, sejam a termo ou prematuros, já se encontra naturalmente enfraquecido (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). Isso ocorre porque durante o desenvolvimento fetal, os precursores linfoides se desenvolvem mais tardiamente quando comparados aos precursores mieloides, sendo, portanto, mais imaturos. Assim, durante os primeiros meses de vida, a proteção imunológica de um bebê depende fortemente de suas respostas imunes inatas, conforme apontam os estudos de Maródi (2006), Sharma *et al.* (2012) e Kan, Razzaghian e Lavoie (2016).

Além disso, para desenvolver uma resposta adaptativa mais eficiente, é necessário o contato sucessivo com o antígeno, com no mínimo duas exposições ao mesmo microrganismo. Esse tipo de resposta recebe o nome de imunidade ativa e como não há exposição a antígenos durante a gestação, geralmente ela só é atingida nos primeiros anos de vida de uma criança. Desse modo, essa exposição sucessiva irá promover o desenvolvimento de uma resposta imune secundária, isto é, uma resposta mais rápida e mais potente, devido a produção de um maior número de células de memória, que já estão imunologicamente maduras (SHARMA *et al.*, 2012; MESQUITA JÚNIOR *et al.*, 2010; MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Ainda que não haja exposição direta de antígenos aos linfócitos durante a gestação, os bebês podem ser protegidos através da chamada imunidade passiva. Esse tipo de resposta adaptativa ocorre através da proteção conferida pela transferência de anticorpos de um indivíduo previamente imunizado. Dessa forma, uma mulher gestante transfere, através do cordão umbilical, anticorpos essenciais para a proteção de seu filho (MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Entretanto, vale salientar que essa transferência placentária de anticorpos maternos só ocorre majoritariamente no último trimestre gestacional. Sendo assim, bebês prematuros carecem dessa imunização passiva, o que favorece seu adoecimento por inúmeros patógenos, incluindo espécies de *Candida* (KAN; RAZZAGHIAN; LAVOIE, 2016).

Estudos realizado por Witek-Janusek, Shareef e Mathews (2002) e Shareef e colaboradores (1999) mostraram que os linfócitos de recém-nascidos apresentam redução significativa na inibição do crescimento de *C. albicans*, sendo essa redução ainda maior entre

os prematuros e entre aqueles com baixo peso ao nascer. Portanto, essa redução ocorre, especialmente, devido a fragilidade na capacidade dos linfócitos de se aderirem à *Candida*.

Nesse sentido, se não conseguem se aderir adequadamente as células leveduriformes, os linfócitos, sejam eles auxiliares ou citotóxicos, não conseguem estabelecer uma sinapse imunológica satisfatória, reduzindo assim, a produção e liberação das citocinas, moléculas de crescimento e imunoglobulinas (SHAREEF *et al.*, 1999; WITEK-JANUSEK; SHAREEF; MATHEWS, 2002; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). É por esse motivo que neonatos prematuros apresentam produção reduzida de anticorpos (KAUFMAN e FAIRCHILD, 2004).

Por fim, a última condição ideal para uma resposta adaptativa eficiente consiste na presença de um quantitativo satisfatório de células efectoras. No entanto, se não há produção e liberação adequada de citocinas e moléculas de crescimento, conseqüentemente não haverá a diferenciação dos linfócitos em células Th17. Sendo assim, bebês prematuros apresentam menos linfócitos TCD4 que se diferenciam em Th17, aumentando sua vulnerabilidade frente a infecções por fungos do gênero *Candida* (MICHALSKI; KAN; LAVOIE, 2017; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

7 CONCLUSÃO

As evidências mostraram que o sistema imunológico desenvolve respostas essenciais para a proteção de neonatos prematuros contra infecções causadas por *Candida* spp, através da ação coordenada dos sistemas imunes inato e adaptativo. Desse modo, a imunidade inata desempenha papel importante no controle e combate inicial da infecção fúngica, principalmente através da barreira física, da fagocitose desenvolvida pelas células fagocíticas, com destaque para os neutrófilos, e da produção de citocinas pró-inflamatórias, desempenhada pelos macrófagos.

Por outro lado, dentre as respostas adaptativas, a imunidade celular apresenta uma função mais relevante contra as infecções fúngicas, representada pela ação dos linfócitos T CD4+, que se diferenciam em células efectoras Th17. Entretanto, ainda que de forma mais reduzida, a imunidade humoral, desenvolvida especialmente pela imunoglobulina A, que é secretada pelos linfócitos B, também desempenha uma pequena parcela na proteção do organismo contra espécies de *Candida*.

Pode-se observar que, o sistema imunológico de neonatos prematuros desenvolve respostas inatas e adaptativas clássicas contra as células fúngicas, sem alterações significativas. Entretanto, a depender da espécie fúngica causadora do quadro infeccioso, a fagocitose, que representa a principal resposta imune inata contra esses microrganismos, tem sua eficiência aumentada.

Ademais, os neonatos apresentam diferenças significativas em suas funções imunes inatas e adaptativas a depender da idade gestacional, de tal modo que, para os prematuros, essas funções estão potencialmente mais fragilizadas. Assim, a interrupção abrupta da gestação contribui diretamente para que diversos órgãos, estruturas, células e moléculas não consigam atingir seu pleno desenvolvimento, aumentando, assim, as vulnerabilidades em saúde dessa população.

Outrossim, destaca-se que durante a elaboração da presente pesquisa, notou-se a falta de artigos científicos brasileiros sobre a temática e também a presença de artigos científicos antigos, com data de publicação superior a 10 anos. Além disso, foi possível notar o maior interesse em pesquisas acerca de infecções bacterianas, bem como estudos com amostras populacionais pequenas. Sendo assim, o conhecimento gerado a partir do presente estudo possibilita reconhecer a importância do tema, principalmente quanto a ampliação do conhecimento sobre as peculiaridades da imunidade de neonatos pré-termo.

Portanto, faz parte da atuação da equipe de enfermagem prestar a devida assistência em saúde a qualquer público, incluindo o público neonatal, através de atualizações constantes que respaldem a melhor tomada de decisão. Sendo assim, o conhecimento sobre os mecanismos imunes de neonatos prematuros frente a fungos de *Candida* spp. pode orientar uma prática baseada em evidências no combate direto as infecções fúngicas neonatais, diminuindo os índices de morbimortalidade e melhorando a qualidade do cuidado de enfermagem.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9ª Ed. Elsevier, 2019.

ADAMS, K.; WEBER, K. S.; JOHNSON, S. M. Exposome and Immunity Trainig: How Pathogen Exposure Order Influences Innate Cell Lineage Commitment and Function. **International Journal of Molecular Sciences**, Basileia, v. 21, n. 22, p. 1-26, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8462/htm>. Acesso em: 06 ago. 2022.

ALVIN, J. F. S. R. **Candidíase Invasiva em Recém-nascidos prematuros menores que 1500g em Unidade Neonatal de referência**. 2013. Trabalho de Curso de Especialização em Prevenção e Controle de Infecções – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-9VVQLZ/1/tcc_juliana.pdf. Acesso em: 28 out. 2022.

ALIAGA, S. *et al.* Changes in the Incidence of Candidiasis in Neonatal Intensive Care Units. **Pediatrics**, Estados Unidos, v. 133, n. 2, p. 236-242, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3904270/>. Acesso em: 30 nov. 2022.

BAMALAN, O. A.; MOORE, M. J.; MENEZES, R. G. Vénix Caseosa. *In:* StatPearls. **Treasure Island (FL)**. StatPearls Publishing LLC: 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559238/>. Acesso em: 17 set. 2022.

BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010. Disponível em: <https://www.bjstd.org/revista/article/view/1070/968>. Acesso em: 08 ago. 2022.

BARBOSA, T.A. **Epidemiologia da colonização e infecção microbiana em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: abordagem clínica e molecular**. 2016. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2016. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/136351>. Acesso em: 07 ago. 2022.

BAZANA, L. C. G. **Potencial Antifúngico de Derivados de Selenocianatos alílicos sobre espécies patogênicas de *Candida***. 2018. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agrícolas e do Ambiente) – Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/213695>. Acesso em: 08 ago. 2022.

BLENCOWE, H. *et al.* Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. **Reproductive Health**, Londres, v. 10, S2, 2013. Disponível em: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4755-10-S1-S2#citeas>. Acesso em: 01 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf. Acesso em: 22 jul. 2022.

BYRD, A. S. *et al.* An extracellular matrix-based mechanism of rapid neutrophil extracellular trap formation in response to *C. albicans*. **The Journal of Immunology**, Rockville, v. 190, n. 8, p. 4136 – 4148, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3622194/>. Acesso em: 08 ago. 2022.

BYRD, A. S. *et al.* NETosis in Neonates: Evidence of a Reactive oxygen Species-Independent Pathway in Response to Fungal Challenge. **The Journal Infectious Diseases**, Oxford, v. 213, n. 4, p. 634 – 639, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721906/>. Acesso em: 08 ago. 2022.

CARDOSO, C. M. **Candidemia por *Candida glabrata*: Revisão de literatura**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Microbiologia Clínica) – Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/220390/001124636.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 08 ago. 2022.

CARVALHO, M. L. *et al.* Infecções hospitalares em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Revista Interdisciplinar.**, Piauí, v. 7, n. 4, p. 189-198, 2014. Disponível em: <http://revistainterdisciplinar.uninovafapi.edu.br/index.php/revinter/article/view/539>. Acesso em: 07 ago. 2022.

CATANA, V. *et al.* Práticas de banho e o seu efeito na colonização da pele do recém-nascido pré-termo: uma *scoping review*. **Cadernos de Saúde**, Lisboa, v. 12, n. Especial, p. 91-92, 2020. Disponível em: <https://revistas.ucp.pt/index.php/cadernosdesaude/article/view/10278>. Acesso em: 07 ago. 2022.

CIOCIOLA, t. *et al.* Anti-infective Antibody-Derived Peptides Active Against Endogenous and Exogenous Fungi. **Microorganisms**, v. 9, n. 1, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/1/143>. Acesso em: 08 ago. 2022.

COLLINS, A.; WEITKAMP, J.; WYNN, J. L. Why are preterm newborns at increased risk of infection?. **BMJ Journals**, Londres, v. 103, Issue 4, p. 391–394, 2018. Disponível em: https://fn.bmj.com/content/103/4/F391?int_source=trendmd&int_medium=trendmd&int_campaign=trendmd. Acesso em: 06 ago. 2022.

CORDEIRO, P. A. S. *et al.* Fungos anemófilos associados ao ambiente das enfermarias em unidade hospitalar do Cabo de Santo Agostinho – PE, Brasil. **SaBios: Revista de Saúde e Biologia**, v. 16, e021010, p. 1 – 8, 2021. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/2821/1204>. Acesso em: 16 out. 2022.

CORREIA, B. C. S. T. *et al.* Nets desempenham papel importante nas doenças crônicas: uma revisão de literatura. **Health and Diversity (Online)**, v.4, p.30-37, 2018. Disponível em: <https://ufr.br/healthdiversity/index.php/component/phocadownload/category/8-volume-2-n-1>. Acesso em: 20 nov. 2022.

COUTO; E. M. P.; CARLOS, D. MACHADO, E. R. Candidíase em neonatos: uma revisão epidemiológica. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde.**, São Paulo, v. 15, n. 4, p. 197-213, 2011. Disponível em: <https://revista.pgskroton.com/index.php/ensaioeciencia/article/view/2871>. Acesso em: 08 ago. 2022.

CHEN, H. *et al.* The regulation of hyphae growth in *Candida albicans*. **Virulence**, Filadélfia, v. 11, Issue 1, p. 337-348, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2020.1748930>. Acesso em: 08 ago. 2022.

CHOW, B. D.; LINDEN, J. R.; BLISS, J. M. *Candida parapsilosis* and the neonate: epidemiology, virulence and host defense in a unique patient setting. **Expert Review of Anti-Infective therapy**, Londres, v. 10, n. 8, p. 935- 946, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23030332/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

CRUZ, A. C.; PROSDOSSIMI, C.; ANGELO, M. Nascimento prematuro e impacto na família. In: GAIVA, M. A. A. *et al.* **Cuidado Integral ao Recém-nascido pré-termo e à família**. São Paulo: Sociedade Brasileira dos Enfermeiros Pediatras, p. 53-67, 2021. Disponível em: <https://journal.sobep.org.br/wp-content/uploads/2021/10/Livro-cuidado-SOBEP-2.x66310.x19092.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2022.

CRUZ, M. R. *et al.* Fatores de risco relacionado à Infecção em UTI neonatal. **Saúde e Ciência em Ação**, v. 6, n. 2, 2020. Disponível em: <http://www.revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/803>. Acesso em: 01 ago. 2022.

CUNHA, G. Candidíase no Bebê. **Educar Saúde**. 2019. Disponível em: <https://www.educarsaude.com/candidiase-no-bebe/>. Acesso em: 06 dez. 2022.

DESTIN, K. G. *et al.* Oxidative Burst phagocytosis of Neonatal Neutrophils Confronting *Candida albicans* and *Candida parapsilosis*. **Early Human development**, Londres, v. 85, n. 8, p. 531 – 535, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752422/>. Acesso em: 08 ago. 2022.

DRESCHERS, S. *et al.* Reduced PICD in Monocytes Mounts Altered Neonate Immune Response to *Candida albicans*. **Plos One**, São Francisco, v. 11, n 11, e0166648, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5117704/>. Acesso em: 08 ago. 2022.

DIAS, B. A. S. *et al.* Prematuridade recorrente: dados do estudo “Nascer no Brasil”. **Revista de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 7, p. 1-13, 2022. Disponível em: <https://scielosp.org/pdf/rsp/2022.v56/7/pt>. Acesso em: 01 ago. 2022.

DINIZ, L. M. O.; FIGUEIREDO, B. C. G. O sistema imunológico do recém-nascido. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 24, n. 2, 2014. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1604>. Acesso em: 19 jun. 2021.

FILIPPIDI, A. *et al.* The effect of maternal flora on *Candida* colonisation in the neonate. **Mycoses**, Berlim, v. 57, n. 1, p. 43- 48, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23758480/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

FOGAÇA, S S. **Efeito do sistema complemento sobre a atividade fungicida e produção de fator de necrose tumoral-alfa por monócitos humanos infectados com *Paracoccidioides brasiliensis***. 2007. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2007. Disponível em: https://www2.ibb.unesp.br/posgrad/teses/bga_me_2007_sergio_foga%E7a.pdf. Acesso em: 08 ago. 2022.

GAÍVA, M. A. M. *et al.* Aspectos éticos e bioéticos no cuidado ao recém-nascido pré-termo. *In: GAÍVA, M. A. A. et al. Cuidado Integral ao Recém-nascido pré-termo e à família*. São Paulo: Sociedade Brasileira dos Enfermeiros Pediatras, p. 68-85, 2021. Disponível em:

<https://journal.sobep.org.br/wp-content/uploads/2021/10/Livro-cuidado-SOBEP-2.x66310.x19092.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2022.

HARRISON, M. S.; GOLDENBERG, R. L. Global Burden os Prematurity. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, Amsterdã, v. 21, n. 2, p. 74-79, 2016. Disponível em: [https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X\(15\)00146-8/fulltext](https://www.sfnmjournal.com/article/S1744-165X(15)00146-8/fulltext). Acesso em: 06 ago. 2022.

IP, W.; LAU, Y. Role of Mannose-Binding Lectin in the Innate Defense against *Candida albicans*: Enhancement of Complement Activation, but Lack of Opsonic Function, in Phagocytosis by Human Dendritic Cells. **The Journal Infectious Diseases**, Oxford, v. 190, Issue 3, p.632-640, 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/190/3/632/941601>. Acesso em: 08 ago. 2022.

JESUS, B. R. M. Atuação do(a) enfermeiro(a) na prevenção e controle das infecções hospitalares na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Revista PubSaúde.**, v. 4, 2020. Disponível em: <https://pubsaude.com.br/wp-content/uploads/2020/12/099-Atuacao-do-a-enfermeiro-a-na-prevencao-e-controle-das-infeccoes-hospitalares-na-UTIN.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2022.

JONG, E. *et al.* The phenotype and function of preterm infant monocytes: implications for susceptibility to infection. **Journal os Leukocyte Biology**, v. 102, Issue 3, p. 645-656, 2017. Disponível em: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.4RU0317-111R>. Acesso em: 01 ago. 2022.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KAN, B. *et al.* Cellular metabolism constrains innate immune responses in early human ontogeny. **Nature Communications**, Londres, v. 9, n. 4822, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-07215-9#citeas>. Acesso em: 08 ago. 2022.

KAN, B.; RAZZAGHIAN, H.; LAVOIE, P. M. An Immunological Perspective on Neonatal Sepsis. **Trends in molecular medicine**, Oxford, v. 22, n. 4, p. 290-302, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5104533/>. Acesso em: 06 ago. 2022.

KAUFMAN, D.; FAIRCHILD, K. D. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 17, n. 3, p. 638 – 680, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC452555/>. Acesso em: 08 ago. 2022.

KHAERTYNOV, K. S. *et al.* Comparative Assessment of Cytokine Pattern in Early and Late Onset of Neonatal Sepsis. **Journal of Immunology Research**, Cairo, N. 8601063, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357566/>. Acesso em: 06 ago. 2022.

KOOSHKI, P.; REZAEI-MATEHKOLAEI, A.; MAHMOUDABADI, A. Z. The patterns of colonization and antifungal susceptibility of *Candida*, isolated from preterm neonates in Khorramabad, South West of Iran. **Journal de Mycologie Médicale**, Paris, v. 28, Issue 2, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1156523317303554#preview-section-abstract>. Acesso em: 25 jun. 2022.

KUSAHARA, D. M. *et al.* Colonização e translocação bacteriana orofaríngea, gástrica e traqueal em crianças submetidas à ventilação pulmonar mecânica. **Acta paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 393-400, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/BjRHzdXwhBQzJtYxqRLvS3b/?lang=pt#:~:text=A%20coloniza%C3%A7%C3%A3o%20bacteriana%20refere%2Dse,do%20hospedeiro%20%C3%A0%20sua%20presen%C3%A7a>. Acesso em: 28 out. 2022.

LAWRENCE, S. M.; CORRIDEN, R.; NIZET, V. Age-Appropriate Functions and Dysfunctions of the Neonatal Neutrophil. **Frontiers in Pediatrics**, Suíça, v. 5, n. 23, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329040/>. Acesso em: 06 ago. 2022.

LIMA, C. S. S. C. *et al.* Determinantes de infecção nosocomial tardia neonatal: estudo de caso-controle no Ceará. **Revista de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 40, p. 1-11, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/vgHWDfVk7vqcHn5vp5Jd9gj/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 07 ago. 2022.

LINDEN, J. R.; LAFORCE-NESBITT, S. S.; BLISS, J. The role of galectin-3 in phagocytosis of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* by human neutrophils. **Cellular Microbiology**, v. 15, Issue 7, p. 1127 – 1142, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cmi.12103>. Acesso em: 06 ago. 2022.

LUPETTI, A. *et al.* Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 40, n. 7, 2002. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.40.7.2363-2369.2002>. Acesso em: 19 jun. 2021.

MARÓDI, L. Local and systemic host defense mechanisms Against *Candida*: immunopathology of candidal infections. **The Pediatric Infectious Disease journal**, Baltimore, v. V. 16, Issue 8, p. 795 – 801, 1997. Disponível em: https://journals.lww.com/pidj/Citation/1997/08000/Local_and_systemic_host_defense__mechanisms.12.aspx. Acesso em: 06 ago. 2022.

MARÓDI, L. Neonatal Innate Immunity to infectious Agents. **Infection and Immunity Journal**, v. 74, n. 4, 2006. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/IAI.74.4.1999-2006.2006>. Acesso em: 19 jun. 2021.

MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, Filadélfia, v. 4, n. 2, p. 119-128, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654610/>. Acesso em: 08 ago. 2022.

MESQUITA JÚNIOR, D. *et al.* Sistema imunitário – parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 552-80, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/kPW8JNvSRfRy7RkdZVjW3tw/>. Acesso em: 15 out. 2022.

MENEZES, R. P. **Candidíase invasiva em neonatos críticos: etiologia, patogenia e perfil molecular**. 2018. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018. Disponível em: [https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/20871/5/Candid%*c3*%adaseInvasivaNeonatos.pdf](https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/20871/5/Candid%c3%adaseInvasivaNeonatos.pdf). Acesso em: 08 ago. 2022.

MICHALSKI, C.; KAN, B.; LAVOIE, P. M. Antifungal Immunological Defenses in Newborns. **Frontiers in Immunology**, Suíça, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00281/full>. Acesso em: 19 jun. 2021.

MOHAN, P. *et al.* *Candida Parapsilosis* is a Significant Neonatal Pathogen a Systematic Review and Meta-analysis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v. 35, Issue 5, p. 206-216, 2016. Disponível em: https://journals.lww.com/pidj/Abstract/2013/05000/Candida_parapsilosis_Is_a_Significant_Neonatal.44.aspx. Acesso em: 01 ago. 2022.

NETEA, M. G.; MARÓDI, L. Innate immune mechanisms for recognition and uptake of *Candida* species. **Trends in Immunology**, Oxford, v. 31, n. 9, p. 346-353, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705510/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

OLIVEIRA, I. C. S.; CHISTOFFEL, M. M.; MACHADO, M. E. D. Cuidados ao recém-nascido pré-termo no contexto hospitalar: perspectiva histórica. *In: GAIVA, M. A. A. et al. Cuidado Integral ao Recém-nascido pré-termo e à família*. São Paulo: Sociedade Brasileira dos Enfermeiros Pediatras, p. 19-33, 2021. Disponível em: <https://journal.sobep.org.br/wp-content/uploads/2021/10/Livro-cuidado-SOBEP-2.x66310.x19092.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2022.

OLIVEIRA, J. A. *et al.* Continuidade do cuidado na prematuridade. **Revista Saúde (Sta. Maria)**, v. 45, n. 1, 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/23912/pdf>. Acesso em: 25 jun. 2022.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde em neonatologia**. 2017. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34361>. Acesso em: 07 ago. 2022.

PAPPAS, P. G. *et al.* Invasive Candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, Inglaterra, v. 4, n. 18026, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201826#citeas>. Acesso em: 25 jun. 2022.

PAGE, M. *et al.* The PRISMA 2020 statement: na updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, Inglaterra, v. 372, N. 71, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 28 out. 2022.

PEIXOTO, J. V. Candidíase – uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 8, n. 2, p. 75-82, 2014. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141001_074435.pdf. Acesso em: 28 out. 2022.

PESSOA, T. A. O. *et al.* O crescimento e desenvolvimento frente à prematuridade e baixo peso ao nascer. **Avances en enfermería [online]**, v. 33, n.3, p.401-411, 2015. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-45002015000300008&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 19 jun. 2021.

PETERS, M. D. J. *et al.* Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). *In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*, JBI, 2020. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. Acesso em: 16 jun. 2021.

PINHAT, E. C. *et al.* Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 3, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/BMKgrZdKrGntb5pDC5mcSjF/?lang=en>. Acesso em: 19 jun. 2021.

PINHEIRO, M. S. Infecção hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: há influência do local de nascimento? **Revista Paulista Pediátrica**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 6-146, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/xLgHsXqH7HWRjNZnB3B6RYG/?lang=pt>. Acesso em: 07 ago. 2022.

PIRES, C. A. Infecções bacterianas primárias da pele: perfil dos casos atendidos em um serviço de dermatologia na Região Amazônica, Brasil. **Rev. Pan-Amaz Saúde.**, Pará, v. 6, n. 2, p. 45-50, 2015. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232015000200006. Acesso em: 28 out. 2022.

POLONI, J. A. T. *et al.* Neutrófilos fagocitando hifas no sedimento urinário. **Brazilian Journal of Nephrology**, São Paulo, v. 43, n.3, p. 431 – 433, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/8FbV5zJpGH8STdj594sYH6J/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 08 ago. 2022.

QUINELLO, C. *et al.* Phenotypic Differences in Leucocyte Populations among Healthy Preterm and Full-Term Newborns. **Scandinavian Journal of Immunology**, Oxford, v 80, Issue 1, p. 57-70, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.12183>. Acesso em: 01 ago. 2022.

SANTOS, A. O.; BARROS, F. P. C.; DELDUQUE, M. C. A pesquisa em saúde no Brasil: desafios a enfrentar. **Saúde debate**, v. 43, n. 5, p. 126 – 136, 2019. Disponível em: <https://scielosp.org/article/sdeb/2019.v43nspe5/126-136/>. Acesso em: 16 out. 2022.

SANTOS, J. S.; SANTIAGO, S. F. C. **Identificação de espécies fúngicas anemófilas de potencial patogênico encontradas na biblioteca de uma instituição particular do município de Várzea Grande – MT.** 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, 2018. Disponível em: <http://www.repositoriodigital.univag.com.br/index.php/biomedicina/article/view/502/489>. Acesso em: 16 out. 2022.

SANTOS, N. M.; FARIA, T. A. V. Recém-nascido Pré-termo: Revisão Integrativa acerca das consequências da pele imatura como primeira barreira imunológica. **Brazilian Medical Students Journal**, v. 5, n. 8, 2021. Disponível em: <https://bms.ifmsabrazil.org/index.php/bms/article/view/39>. Acesso em: 06 ago. 2022.

SANTOS, P. C. F.; MARTINS, M. J. L. Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde na UTI neonatal: Uma Revisão Integrativa. **Revista H-Tec Humanidades e Tecnologia**, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 164-191, 2019. Disponível em: <https://www.revista.fateccruzeiro.edu.br/index.php/htec/article/view/121>. Acesso em: 07 ago. 2022.

SHAREEF, M. J. *et al.* Reduced capacity of neonatal lymphocytes to inhibit the growth of *Candida albicans*. **Biology of the neonate**, Basel, v. 75, n. 1, p. 31 – 39, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9831681/>. Acesso em: 30 set. 2022.

SHARMA, A. A. *et al.* The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. **Clinical Immunology Society**, Orlando, v. 145, n. 1, p. 61- 68, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926079/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

SHIN-CHIN, C. *et al.* Interplay between *Candida albicans* and the Mammalian Innate Host Defense. **Infections and Immunity**, v. 80, n. 4, 2012. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.06146-11>. Acesso em: 06 ago. 2022.

SILVA, C. D. G.; SANCHES, C. G.; BAUKEN, F. C. *Candida parapsilosis*: resistência aos antifúngicos. **SaBios: Revista de Saúde e Biologia**, v. 17, n. 1, p. 1-16, 2022. Disponível em: <http://68.183.29.147/revista/index.php/sabios/article/view/3113>. Acesso em: 30 set. 2022.

SILVA, G. L. P.; XAVIER, H. M. D.; RÖDER, D. V. D. B. Infecções Relacionadas à Assistência em neonatos com peso menor que 1500g: etiologia, fatores de risco e formas de prevenção. **Journal of Infection Control**, v. 9, n. 4, 2020. Disponível em: <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/345>. Acesso em: 01 ago. 2022.

SILVA, V. M.; SOUZA, N. M. G.; NOBRE, K. S. S. Cuidados de enfermagem ao recém-nascido pré-termo com sepse. *In*: GAIVA, M. A. A. *et al.* **Cuidado Integral ao Recém-nascido pré-termo e à família**. São Paulo: Sociedade Brasileira dos Enfermeiros Pediatras, p. 224-245, 2021. Disponível em: <https://journal.sobep.org.br/wp-content/uploads/2021/10/Livro-cuidado-SOBEP-2.x66310.x19092.pdf>. Acesso em: 17 set. 2022.

SILVA, S. *et al.* Tempo de ocorrência da colonização de recém-nascidos por microrganismos de importância epidemiológica em unidade de terapia intensiva. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 3, p. 10826-10840, 2022. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/48900>. Acesso em: 28 out. 2022.

SOUZA, V. J. População de risco e proteção social: o apoio social em nascimentos prematuros. **Psicologia E Saúde Em Debate**, v. 5, Suppl. 2, p. 17–19, 2019. Disponível em: <http://psicodebate.dpgpsifpm.com.br/index.php/periodico/article/view/545>. Acesso em: 01 ago. 2022.

SULAR, F. L. *et al.* Oxidative Burst of Neonatal and Adult Peripheral Blood Phagocytes Confronting *Escherichia coli* and *Candida albicans*. **Romanian Biotechnological letters**, Bucureste, 2018. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/340931295_Oxidative_Burst_of_Neonatal_and_Adult_Peripheral_Blood_Phagocytes_Confronting_Escherichia_coli_and_Candida_albicans. Acesso em: 17 set. 2022.

SWAMYDAS; M.; BREAK, T. J.; LIONAKIS, M. S. Mononuclear phagocyte-mediated antifungal immunity: the role of chemotactic receptors and ligands. **Cellular and Molecular Life Sciences**, Basel, v. V. 72, p. 2157-2175, 2015. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-015-1858-6#citeas>. Acesso em: 01 ago. 2022.

TAÏEB, A. Skin barrier in the neonate. **Pediatric Dermatology**, Boston, v. 35, Issue S1, p. 5 – 9, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pde.13482>. Acesso em: 17 set. 2022.

TALAPKO, J. *et al.* *Candida albicans* – The Virulence factors and Clinical Manifestations of Infection. **Journal of Fungi**, Basel, v. 7, n. 2, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2309-608X/7/2/79>. Acesso em: 08 ago. 2022.

TOSO, B. R. G. O.; VIEIRA, C. S.; MACHINESKI, G. G. Determinação Social da Saúde Perinatal e Neonatal e Políticas Públicas para Redução da Prematuridade. *In*: GAIVA, M. A. A. *et al.* **Cuidado Integral ao Recém-nascido pré-termo e à família**. São Paulo: Sociedade Brasileira dos Enfermeiros Pediatras, p. 34-52, 2021. Disponível em: <https://journal.sobep.org.br/wp-content/uploads/2021/10/Livro-cuidado-SOBEP-2.x66310.x19092.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2022.

TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Annals of internal medicine**, Filadélfia, v. 169, n. 7, p. 467 – 473, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178033/>. Acesso em: 22 jul. 2022.

VERMA, P. *et al.* Galectin-3 expression and effect of supplementation in neonatal mice with disseminated *Candida albicans* infection. **Pediatric Research**, Nova Iorque, v. 85, p. 527–532, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0279-x#citeas>. Acesso em: 08 ago. 2022.

WANG, M. *et al.* Mannan-Binding Lectin Inhibits *Candida albicans*-Induced Cellular Responses in PMA-Activated THP-1 Cells through Toll-Like Receptor 2 and Toll-Like Receptor 4. **Plos One**, São Francisco, v. 8, Issue 12, e83517, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/authors?id=10.1371/journal.pone.0083517>. Acesso em 06 ago. 2022.

WITEK-JANUSEK, L.; SHAREEF, M. J.; MATHEWS, H. L. Reduced Lymphocyte-Mediated Antifungal Capacity in High-Risk Infants. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v.186, Issue 1, p. 129–133, 2002. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/186/1/129/837229>. Acesso em: 08 ago. 2022.

XANTHOU, M. *et al.* Phagocytosis and killing ability of *Candida albicans* by blood leucocytes of healthy term and preterm babies. **Archives of Disease in Childhood**, Londres, v. 50, n.1, p. 72 – 75, 1975. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1544493/>. Acesso em: 08 ago. 2022.

YANG, I. *et al.* The Infant Microbiome: Implications for infant health and neurocognitive Development. **Nursing Research**, Nova Iorque, v. 65, n. 1, p. 76-88, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681407/#:~:text=Because%20of%20extensive%20physiological%20influence,newborn%20care%20and%20parental%20education>. Acesso em 28 out. 2022.

ZASADA, M. *et al.* Development and Maturation of the Immune System in Preterm Neonates: Results from a Whole Genome Expression Study. **Biomed Research International**, Nova Iorque, v. 2014, p. 1-8, 2014. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/498318/>. Acesso em 06 ago. 2022.

ANEXOS

ANEXO A – CHECKLIST PRISMA PARA REVISÕES DE ESCOPO

Table. PRISMA-ScR Checklist

Section	Item	PRISMA-ScR Checklist Item
Title	1	Identify the report as a scoping review.
Abstract		
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable) background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.
Introduction		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.
Methods		
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).
Summary measures	13	Not applicable for scoping reviews.
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.
Risk of bias across studies	15	Not applicable for scoping reviews.
Additional analyses	16	Not applicable for scoping reviews.
Results		
Selection of sources of evidence	17	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.
Characteristics of sources of evidence	18	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.
Critical appraisal within sources of evidence	19	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).
Results of individual sources of evidence	20	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.
Synthesis of results	21	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.
Risk of bias across studies	22	Not applicable for scoping reviews.
Additional analyses	23	Not applicable for scoping reviews.
Discussion		
Summary of evidence	24	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.
Limitations	25	Discuss the limitations of the scoping review process.
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.
Funding	27	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.

JBI = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where sources of evidence (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with information sources (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents).

ANEXO B – MODELO DE FLUXOGRAMA PRISMA 2020 PARA REVISÕES SISTEMÁTICAS

