


IDADE GESTACIONAL E DESENVOLVIMENTO DE LESÕES ORAIS FÚNGICAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL

 <https://doi.org/10.56238/arev7n5-409>

Data de submissão: 28/04/2025

Data de publicação: 28/05/2025

Maria da Conceição Ferreira

Cirurgiã-dentista. Doutoranda do Programa de Ciências, Área de Concentração de Saúde Bucal da Criança, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Bolsista CAPES)

E-mail: maria.conceicao-ferreira@unesp.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-4770>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/9762729549217330>.

Juliano Pelim Pessan

Professor Associado da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

E-mail: juliano.pessan@unesp.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1550-3933>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2591135229049859>.

Douglas Roberto Monteiro

Professor Assistente da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”

E-mail: douglas.monteiro@unesp.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5229-5259>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2795875575479712>

Rogério de Souza Torres

Advogado e Defensor Médico-hospitalar

E-mail: torres.rogerio@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4208-2217>

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/1210398736760384>

RESUMO

Esta revisão tem por objetivo apurar a relação entre idade gestacional e desenvolvimento de lesões fúngicas do gênero *Candida* na cavidade bucal de prematuros intubados orotraquealmente em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTINs). Buscaram-se artigos de 2014 a 2024 nas bases BVS, *PubMed* e *Google Scholar*, usando os descritores “candida infection”, “newborn”, “neonatal intensive care”, “candidíase”, “recém-nascido” e “terapia intensiva neonatal”. Pelos critérios de inclusão (irrepetibilidade, data de publicação e relação temática), selecionaram-se 24 artigos. De forma geral, manifestações de candidíase oral pseudomembranosa em prematuros estavam relacionadas à prematuridade, baixo peso, complicações respiratórias, imaturidade do sistema imunológico, baixa integridade das mucosas, longas internações, uso de antimicrobianos de largo espectro, potencial de virulência, fácil adesão deste fungo a células epiteliais dos tecidos moles e a dispositivos de suporte à vida, e elevado percentual de UTINs com presença deste patógeno. Merece destaque a relação inversamente proporcional entre menor idade gestacional (prematuridade) com intubação orotraqueal e o aparecimento de lesões por infecção fúngica do gênero *Candida* por força de alguns fatores.

CONCLUSÃO: A patogenicidade desses agentes fúngicos e sua capacidade em formar biofilmes com outras espécies microbianas enfatizam a necessidade do cumprimento de protocolos de biossegurança, higienização das mãos, administração de profilaxia antifúngica em casos necessários, avaliação e higienização da cavidade bucal, bem como a substituição de dispositivos comprometidos estruturalmente por biofilmes fúngicos, visando à proteção de neonatos, especialmente os extremos e muito prematuros, internados em UTINs.

Palavras-chave: Candidíase bucal. Infecção fúngica disseminada. Recém-nascido. Terapia intensiva neonatal.

1 INTRODUÇÃO

O Relatório global *Born too soon: decade of action on preterm birth* (Nascido muito cedo: uma década de ações sobre nascimentos pré-termo), da Organização Mundial da Saúde (OMS) destacou que, entre 2010 e 2020, ocorreram 152 milhões de nascimentos prematuros, ou seja, o nascimento de 1 bebê pré-termo a cada 2 segundos. A prematuridade é a principal causa de mortalidade infantil observada nos primeiros cinco anos de vida e este fato pode ter relação com a morte de 1 bebê pré-termo a cada 40 segundos¹, como destaca o Relatório (WHO, 2023).

No Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (2024), nasceram mais de 3,5 milhões de recém-nascidos pré-termo (RNPTs) entre 2012 e 2022. Entretanto, conciliando os dados deste último Boletim (2024) com os levantamentos da OMS (2012) e do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (2013), o perfil epidemiológico brasileiro difere do perfil mundial. Enquanto no Brasil a prematuridade parece ser reflexo tanto de pobreza quanto do elevado número de partos por cirurgia cesariana, em nível global a prematuridade está intrinsecamente ligada à pobreza (DOMINGUES, DIAS, SCHILITZ, LEAL, 2016; WBG, 2022; WHO, 2023).

Conceitualmente, o parto prematuro ou pré-termo ocorre quando o bebê nasce antes de completar 37 semanas de gestação, em decorrência de algum fator etiológico maternofetal, tais como estresse materno, tabagismo, etilismo, doença periodontal, infecção de trato urinário, processos infecciosos, diabetes, hipertensão gestacional, baixo crescimento fetal, parto cesáreo, entre outros (MOREIRA, LOPES, CARVALHO, 2004; MEDLEY, POLJAK, MAMMARELLA, ALFIREVIC, 2018; BRASIL, 2022). Comparado a um recém-nascido a termo (entre 37 e 40 semanas) ou com um pós-termo (com mais de 40 semanas), o recém-nascido pré-termo (RNPT) nasce com menor maturidade fisiológica e baixa integridade das mucosas (AHMAD et al., 2017; ONG PREMATURIDADE, 2024).

Segundo a Classificação da Prematuridade formulada pela OMS, o RNPT pode ser prematuro extremo, muito prematuro, prematuro moderado ou prematuro tardio (DOMINGUES, DIAS, SCHILITZ, LEAL, 2016; AHMAD et al., 2017; ONG PREMATURIDADE, 2024). Na tentativa de facilitar a adaptação extrauterina do RNPT, a preferência das equipes obstétricas é pelo suporte respiratório não invasivo. Já o suporte respiratório invasivo é, majoritariamente, administrado por equipes médicas em caso de assistência a prematuros extremos e muito prematuros (com baixo peso

¹ Nesse sentido, os 193 Estados-membros signatários da Agenda 2030 objetivam reduzir a mortalidade tanto de neonatos (até 12:1.000 nascidos vivos), quanto de menores de cinco anos (até 25:1.000 nascidos vivos), conforme previsão do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3.2.

ou com displasia broncopulmonar) para lhes garantir o suporte à vida (MOREIRA, LOPES, CARVALHO, 2004).

Ressalta-se que a intubação orotraqueal também funciona como uma porta aberta para a entrada de patógenos na cavidade bucal de prematuros intubados orotraquealmente em UTINs. O risco durante longas internações não reside somente na facilidade de adesão de fungos a superfícies bióticas e abióticas, mas na disseminação de infecções fúngicas que acentuam um desequilíbrio entre microrganismos (com alto potencial de virulência) e hospedeiro (prematuros com baixo peso, imaturidade do sistema imunológico e baixa integridade das mucosas) (BENSI et al., 2020; COUTO et al. 2020).

Considerando as possíveis complicações decorrentes da intubação orotraqueal e os diferentes níveis de prematuridade conforme a classificação da OMS, a presente revisão de literatura objetivou compilar as evidências disponíveis sobre idade gestacional dos RNPTs submetidos a intubação orotraqueal e o possível desenvolvimento de lesões nos tecidos moles por infecção fúngica do gênero *Candida* decorrentes da intubação.

2 METODOLOGIA

Esta revisão narrativa buscou artigos científicos completos, de livre acesso e publicados nas bases de dados *BVS*, *PubMed* e *Google Scholar*, entre 2014 e 2024, utilizando os descritores em inglês “candida infection”, “newborn”, “neonatal intensive care” e em português “candidíase”, “recém-nascido” e “terapia intensiva neonatal”, previamente, consultados na base DeCS e associados a dois operadores Booleanos *AND* e *OR*.

Utilizando os descritores em inglês e português foram encontrados, respectivamente, 78 e 25 artigos publicados em línguas inglesa e portuguesa. Os artigos foram exportados para o gerenciador de referências *EndNote* a fim de se organizar, excluir textos duplicados e realizar a seleção final. Com a organização do levantamento inicial, fez-se a leitura de títulos e *abstracts*. Considerando os critérios de inclusão – irrepetibilidade, data de publicação, pacientes prematuros recém-nascidos, menção a suporte respiratório invasivo e relação temática com a infecção fúngica na cavidade bucal – restaram 15 artigos em língua inglesa e 9 artigos em língua portuguesa. A última pesquisa foi realizada em 26 de fevereiro de 2025 para avaliar outros artigos observados nas referências dos estudos previamente selecionados.

Também foram examinados informativos, relatórios institucionais (*grey literature*), bem como manuais das áreas de patologia oral, odontopediatria e pediatria, para contextualizar a prematuridade e entender quais os riscos da imaturidade fisiológica e da idade gestacional reduzida em prematuros

frente ao crescimento desordenado de agentes que desencadeiam a instalação e a propagação de infecções fúngicas.

3 RESULTADOS

A revisão sistemática *Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis* publicada na revista *The Lancet – Global Health* mostrou que o Brasil ocupava 9ª posição do ranking mundial de países com maiores taxas de nascimentos prematuros, atrás de Índia, China, Nigéria, Bangladesh, Indonésia, Paquistão, EUA e Etiópia (CHAWANPAIBOON et al., 2019).

Segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, divulgado em final de 2024, o Brasil continua apresentando elevado número de partos prematuros. O Boletim relativo ao período de 2012 a 2022 mostrou que mais de 11% dos partos foram pré-termo. Dos 3.530.568 neonatos prematuros, 4,9% (172.998) foram prematuros extremos, 9,1% (321.282) foram prematuros moderados, 86% (3.036.289) foram prematuros tardios e 45,2% (1.595.817) RNPTs apresentavam baixo peso ao nascer (BRASIL, 2024).

Em consulta à tabela *Prevalência de nascimentos prematuros, segundo região, UF e ano* inclusa nesse Boletim, os números mostraram que, em 2015, o Brasil alcançou o menor percentual de partos prematuros, com a marca histórica de 10,83%. A mesma tabela destaca que a predominância de partos prematuros começou a decair de 2012 até 2015 e oscilou entre 2015 e 2017, momento em que se formou um ponto de flexão que ascendeu de 2017 até 2021, quando se observou uma progressão considerável dos dados entre 2021 e 2022. Nos anos 2012 e 2022 registraram-se as piores marcas de todo o período, respectivamente, com 11,9% e 11,9% (CHAWANPAIBOON et al., 2019; OHUMA et al., 2023; BRASIL, 2024).

Pobreza e parto cesáreo (emergencial ou eletivo) formam o perfil epidemiológico brasileiro, conforme dados da OMS (2012), do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (2013) e do Boletim Epidemiológico (2024). Neste Boletim, o mapeamento da *Prevalência de nascimentos prematuros por região brasileira e ano – Brasil, 2012 a 2022*, mostrou que a macrorregião norte, pautada pela pobreza, exibiu os maiores percentuais de prematuridade do país. A tabela *Proporção de nascimentos prematuros segundo a região e as características do recém-nascido, da mãe e da gestação – Brasil, 2012 a 2022* revelou que as macrorregiões sudeste (855.419) e sul (303.974) se destacaram quanto aos nascimentos pré-termo por partos cesáreos (BRASIL, 2024). Alguns estudos indicam que os índices da região norte têm relação com desigualdades regionais, baixos índices de escolaridade, menor assistência pré-natal e baixo peso de neonatos ao nascer. Entretanto, os índices

das regiões sudeste e sul, que elevam os índices de prematuridade tardia, decorrem do parto cesáreo entre gestantes com maiores índices de escolaridade (DOMINGUES, DIAS, SCHILITZ, LEAL, 2016; DAMIAN, WATERKEMPER, PALUDO, 2016; SZWARCOWALD et al., 2019; GOMES, DE QUEIROZ, COSTA, MOREIRA, 2021; BRASIL, 2024).

Todos esses dados são relevantes para o trabalho em função de se objetivar: *i)* buscar a melhor compreensão dos motivos pelos quais o Brasil se encontra na 9ª posição do ranking global e *ii)* reconhecer o perfil de RNPT que podem ser propensos a desenvolver infecções fúngicas durante internações em UTINs.

A tabela 1 sumariza os 24 artigos incluídos na presente revisão, contendo informações sobre os autores, tipo de estudo incluído e principais achados de cada estudo.

Tabela 1. Principais achados nos estudos publicados entre 2014 e 2024 nas bases *BVS*, *PubMed* e *Google Scholar*, nos idiomas português e inglês, sobre prematuridade, necessidade de ventilação mecânica e infecções fúngicas

AUTORES (ANO)	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS - TEXTOS EM INGLÊS
AHMAD et al. (2017)	Relato de caso	Parto prematuro decorrente de ruptura prematura de membranas amnióticas. O nascimento de bebê pré-termo com 21 semanas e 4 dias determinou a ventilação mecânica em razão de displasia broncopulmonar registrada.
AL-RUSAN, DARWAZEH, LATAIFEH (2017)	Estudo clínico	Fungos do gênero <i>Candida</i> spp. Encontrados na microbiota de mucosas da cavidade bucal (49%) e reprodutiva (40%) das genitoras. Com a transmissão vertical de <i>Candida</i> durante o parto, observou-se manifestação oral em 7% dos recém-nascidos.
BENJAMIN et al. (2014)	Estudo clínico randomizado	O emprego da profilaxia antifúngica com fluconazol em bebês com extremo baixo peso ao nascer deve ser limitado a UTINs com incidência moderada ou alta de candidíase invasiva.
BOO, CHEAH (2016)	Estudo retrospectivo	Bebês pré-termos com muito baixo peso e com peso igual ou inferior a 1.500 g apresentam alta taxa de internação em UTINs. Logo, as estratégias para enfrentar as taxas de sepse são fundamentais para proteger este perfil de pacientes nas UTINs.
CALLEY, WARRIS (2017)	Revisão de literatura	Avaliar a aplicação de profilaxia antifúngica em neonatos internados em UTINs continua sendo a estratégia para evitar que infecções fúngicas evoluam sistematicamente, aumentando a morbidade e a mortalidade.
CHAWANPAIBOON et al. (2019)	Revisão sistemática	O aumento de intervenções obstétricas contribui para o aumento de taxas de parto prematuro tardio, o qual ronda em torno de 85% do total de partos prematuros.
CLANCY, NGUYEN (2018)	Revisão de literatura	A sobrevivência de pacientes com candidíase invasiva depende da rápida administração da terapia antifúngica. Além do emprego de culturas, já se empregam testes não culturais para redução do tempo de diagnóstico.
ISAYAMA et al. (2016)	Revisão sistemática com metanálise	Como a intubação pode causar traumas nas vias aéreas e desfechos mais graves, a administração menos invasiva de surfactante é uma estratégia de suporte respiratório que pode reduzir a opção pela ventilação mecânica e,

		consequentemente, o desfecho morte em bebês prematuros.
LEE et al. (2020)	Estudo de coorte retrospectivo	Nascimentos pré-termos causam várias morbidades que afetam a qualidade de vida dos pacientes. A menor idade gestacional está ligada ao maior desenvolvimento de morbidades ou ao desfecho morte.
LEWIS, WILLIAMS (2017)	Revisão	Estima-se que <i>C. albicans</i> esteja vinculada a 80% dos casos relacionados a agravos orais fúngicos. Esta espécie, na forma de hifas ou pseudo-hifas, penetra epitelialmente e destrói os respectivos tecidos.
MALINOVSKÁ (2023)	Revisão	O contato com tubos ou outros dispositivos durante longas internações contribui para a morbimortalidade de pacientes hospitalares, em razão do célere mecanismo de desenvolvimento, fácil instalação e propagação das espécies fúngicas.
SADDIKI, SANI, TIN-OO (2017)	Estudo transversal	Manobras de higienização bucal de pacientes intubados em UTIs são complexas para parcela significativa de enfermeiros do estudo. Contudo, segundo a maioria dos profissionais de enfermagem, elas são importantes para evitar a colonização de certos patógenos.
SANAMI, RADFAR, SHIRVANI, NABAVI (2015)	Estudo descritivo e observacional	Imaturidade dos recém-nascidos prematuros e baixo peso ao nascer estão relacionados ao alto risco de desenvolvimento de infecção fúngica por <i>Candida</i> . Prematuros com baixo peso ao nascer podem desenvolver infecções fúngicas em razão do contato com cateteres e da administração de corticosteróides. Prematuros com muito baixo peso podem desenvolvê-las em função de longas internações, nutrição parenteral, ventilação mecânica, contato com cateteres e administração de corticosteróides. Ainda assim, tubos traqueais tiveram menor colonização por <i>Candida</i> do que reto, umbigo e orelha de prematuros e mesmo do que cateteres.
STOLL et al. (2015)	Ensaio clínico	Entre 1993 e 2005, as cesarianas aumentaram 44% nos EUA. Entre os recém-nascidos prematuros do estudo com idade gestacional de 22 semanas até 28 semanas incompletas e pesando entre 401 e 1500 g, a maioria foi ventilada mecanicamente. De 1993 até 2012, na sala de parto, houve uma diminuição de intubações, compressão torácica e medicamentos para ressuscitar, opondo-se ao aumento de terapia com surfactante. Sepses com início tardio por contato com agentes fúngicos foi uma das morbidades registradas.
VASILEIOU, APSEMIDOU, VYZANTIADIS, TRAGIANNIDIS (2018)	Revisão de “diretrizes, recomendações e consensos de especialistas”	Existe maior tendência para desenvolver candidíase invasiva e candidemia em prematuros com menor idade gestacional internados em UTINs. Recomendações sugerem tratamento antifúngico com início imediato e controle de todas as condições previsíveis nestes pacientes.
AUTORES (ANO)	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS - TEXTOS EM PORTUGUÊS
BHERING ET AL., (2021)	Revisão de literatura	Em relação às gestantes sem a doença causada pelo SARS-CoV-2, os índices de prematuridade parecem ser maiores entre mulheres grávidas com agravos respiratórios promovidos pelo vírus.
DAMIAN, WATERKEMPER, PALUDO (2016)	Estudo transversal	Em 2013, a prematuridade foi a principal causa de internação em UTIN de hospital de referência, localizado na região nordeste do Rio Grande do Sul (69,9%). O perfil de neonatos com baixo peso ao nascer e complicações respiratórias exige suporte respiratório e

		antibioticoterapia. Longas internações (por mais de 3 meses) são rotina de neonatos nascidos com menos de 26 semanas e alavancam os índices de infecções hospitalares e o uso de antibióticos.
DE JESUS BATISTA et al. (2021)	Revisão bibliográfica	A prematuridade pode levar à internação de neonatos em UTIN, expondo-os a diversos procedimentos para preservação da vida. Profissionais de saúde que atuam em UTINs devem atuar em rede para conseguir acolher integralmente pacientes vulneráveis com risco de morte e respectivas famílias.
KUSAHARA, VIEIRA, AVELAR (2020)	Estudo descritivo e exploratório	Para profissionais de enfermagem de UTINs, de dois hospitais da cidade de São Paulo, a higienização bucal é uma ação prioritária que traz conforto e previne doenças respiratórias nos neonatos. Parcela destes profissionais considera a higienização bucal difícil de ser executada tanto por conta da gravidade dos neonatos (prematurados, com malformações congênitas ou com alterações respiratórias), quanto pelo risco de extubação. A higiene bucal com gaze e água destilada é realizada uma vez a cada plantão, estando ou não sob suporte respiratório.
LANGER, STAUDT, CARMO, ALVES (2018)	Revisão de literatura	As infecções causadas pelo gênero <i>Candida</i> correspondem a 80% das infecções fúngicas nosocomiais. Estas infecções causadas por fungos provocam 60% das mortes em ambiente hospitalar. A condição do paciente associada à capacidade de adesão, agregação, multiplicação, maturação e dispersão do biofilme de <i>Candida</i> tornam o enfrentamento complexo, haja vista, a rápida formação desta comunidade organizada e a elevada resistência dos microrganismos em UTINs.
LUZ, SCHNEIDER, CARMO (2021)	Revisão de literatura	Os nascidos vivos com maior probabilidade de desenvolver agravos fúngicos pelo agente <i>Candida</i> são os pré-termos e com baixo peso submetidos a ventilação mecânica, cateter e nutrição parenteral.
ROCHA et al. (2022)	Revisão de literatura	A prematuridade é uma síndrome multifatorial que pode ser influenciada por 3 níveis hierárquicos distintos (distal, intermediário e proximal). Assim, compreender as influências relacionadas às condições socioeconômicas da mãe, da família e presentes na região domiciliar, ou ao volume de acesso aos serviços de saúde ou aos fatores maternofetais, pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias para a prevenção da prematuridade.
SOUZA et al. (2019)	Estudo transversal	<i>Candida</i> é um microrganismo comensal encontrado na microbiota do trato gastrointestinal, pele e cavidade bucal. Fungos do gênero <i>Candida</i> estão entre os principais agentes de infecções em UTINs. No Brasil, a sepse neonatal é uma das principais causas da mortalidade infantil no período neonatal.
SZWARCWALD et al. (2019)	Estudo transversal	Após avaliação de informações do <i>Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos</i> , os percentuais de prematuridade informados revelaram maior prevalência na macrorregião Norte por força das desigualdades geográficas.

4 DISCUSSÃO

4.1 PARTO PREMATURO

A prematuridade é uma condição influenciada por um contexto multifatorial que pode acontecer entre a 20ª semana de gestação (a partir do 140º dia) e a 37ª semana de idade gestacional (até o 259º dia). Este grave problema de Saúde Pública contribui para a maior causa de mortalidade infantil e para inúmeras morbidades, capazes de comprometer o desenvolvimento físico, cognitivo, sensorial e neuromotor dos pacientes (BENJAMIN et al., 2014; BITTAR, 2018; ROCHA et al., 2022).

Segundo a Classificação da Prematuridade formulada pela OMS, o RNPT pode ser, de acordo com a idade gestacional: *i)* prematuro extremo, quando o bebê nasce entre a 20ª e 27ª semana e 6 dias; *ii)* muito prematuro ou prematuro grave, se o neonato nasce entre a 28ª e a 31ª semana e 6 dias; *iii)* prematuro moderado, nascendo o recém-nascido entre a 32ª e a 33ª semana e 6 dias; *iv)* ou prematuro tardio, quando o bebê nasce entre a 34ª e a 36ª semana e 6 dias, contados após o início da gestação (DOMINGUES, DIAS, SCHILITZ, LEAL, 2016; AHMAD et al., 2017; ONG PREMATURIDADE, 2024).

A patogenia do trabalho de parto pré-termo ainda não é clara, mas a identificação de fatores de risco por profissionais de saúde proporciona melhores resultados, diminui os custos operacionais, aumenta as oportunidades de gestantes e neonatos e promove qualidade de vida (BRASIL, 2022). Entre as principais causas que podem levar à antecipação do parto, destacam-se histórico obstétrico (parto prematuro prévio, antecedentes de perdas fetais, gravidez gemelar, complicações pré-natais e reprodução assistida), estresse gestacional (depressão e ansiedade), fatores demográficos (assistência pré-natal inadequada, vulnerabilidades socioeconômicas e desnutrição), hábitos deletérios (tabagismo, etilismo ou uso de entorpecentes), complicações obstétricas (diabetes gestacional, hipertensão gestacional, hiperêmese gravídica, colestase gravídica, baixo crescimento fetal e ruptura prematura de membrana ovular) e reações a tratamentos (sífilis e vaginose bacteriana). Em acréscimo, alguns estudos apontam possível relação entre o vírus SARS-CoV-2 e maiores complicações em gestantes que já convivem naturalmente com um conjunto de alterações fisiológicas e, consequentemente, também contribuir para a antecipação do parto (ZUGAIB, FRANCISCO, BITTAR, 2015; EDMONDS, 2018; KENKEL, 2021; BHERING et al., 2021; BRASIL, 2022; ROCHA et al., 2022).

Na ocorrência do parto prematuro, as equipes médicas podem constatar situações de emergência e complicações no RNPT que exigem o emprego direto de um suporte respiratório invasivo no RNPT, ao invés de recorrer primeiramente a uma modalidade não invasiva. Logo, o suporte respiratório precisa ser adequado ao caso concreto – considerando idade gestacional, peso e

limitações fisiopatológicas – para facilitar a adaptação extrauterina, evitar complicações ainda mais severas e estabilizar o RNPT (AHMAD et al., 2017; CERTAIN, 2022).

Conforme previamente mencionado, em situações de emergência, a literatura demonstra que os profissionais de saúde preferem eleger o suporte respiratório invasivo em prematuros extremos (nascidos entre a 20^a e a 27^a semanas e 6 dias), muito prematuros (com menos de 32 semanas), com baixo peso ou displasia broncopulmonar (MOREIRA, LOPES, CARVALHO, 2004; AHMAD et al., 2017; CERTAIN, 2022). Considerando as hipóteses previstas para o emprego do suporte respiratório invasivo, os dados do boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (2024) e a possível relação com intubação orotraqueal, presume-se que, de 2012 a 2022, no Brasil, 1.768.815 de neonatos (prematuros extremos e prematuros com baixo peso) tinham o perfil para receber suporte respiratório invasivo durante permanência em UTINs e desenvolver infecções micóticas. Pode-se afirmar que a limitação desta revisão reside na dificuldade de confirmar com exatidão o número de RNPTs que necessitaram de intubação orotraqueal durante internações em UTINs e que desenvolveram infecções fúngicas nesse mesmo período no Brasil (BRASIL, 2024).

4.2 INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

A intubação é um suporte respiratório invasivo utilizado para estabilização definitiva das vias aéreas de prematuros extremos e muito prematuros (com baixo peso ou com displasia broncopulmonar²) (MOREIRA, LOPES, CARVALHO, 2004; DAMIAN, WATERKEMPER, PALUDO, 2016; KUSAHARA, VIEIRA, AVELAR, 2020). A intubação orotraqueal, todavia, é uma porta aberta para uma variedade de microrganismos que se instalam na cavidade bucal do RNPT, capazes de provocar infecções do tipo nosocomial. A fácil adesão fúngica às superfícies abióticas dos equipamentos de intubação e a presença de *Candida albicans* - em até 75% dos casos diagnosticados em UTINs - pode agravar a condição dos neonatos que vivenciarem prolongadas internações, conforme a idade gestacional e a seriedade das imaturidades fisiológica, imunológica, pulmonar e tecidual (STOLL, HANSEN, BELL, 2015; ISAYAMA, IWAMI, MCDONALD, 2016; LANGER, STAUDT, CARMO, ALVES, 2018; VASILEIOU, APSEMIDOU, VYZANTIADIS, TRAGIANNIDIS, 2018; MANTADAKIS, TRAGIANNIDIS, 2019; LEE, BELTEMPO, MCMILLAN, 2020; BRASIL-FIOCRUZ).

Alguns estudos confirmam a relação entre menor idade gestacional de RNPT submetido a intubação orotraqueal e o desenvolvimento de lesões em tecidos moles por infecção fúngica do gênero

² Em RNPTs, extremos prematuros e muito prematuros, a prevalência da displasia broncopulmonar ao nascimento é inversamente proporcional à idade gestacional.

Candida. A imaturidade do sistema imunológico e a baixa integridade das mucosas podem resultar em risco de infecções fúngicas inversamente proporcional à idade gestacional de pré-termo, especialmente prematuros extremos e muito prematuros (com baixo peso ou com displasia broncopulmonar) (ARSENAULT, BLISS, 2015; BOO, CHEAH, 2016; CALLEY & WARRIS, 2017).

4.3 FORMAÇÃO DE BIOFILMES DO GÊNERO *CANDIDA*

Candida é um microrganismo comensal encontrado na microbiota de mucosas da cavidade bucal, gastrointestinal e reprodutiva de metade das pessoas saudáveis, e transmitido por via horizontal ou vertical. Mesmo estando presente nas mucosas de pacientes saudáveis, fungos do gênero *Candida* podem crescer excessivamente e tornar-se patogênicos, afetando a cavidade bucal de RNPT e se disseminar para outras áreas (TORTORA, 2012; NEU, 2016; LEWIS, WILLIAMS, 2017; AL-RUSAN, DARWAZEH, LATAIFEH, 2017).

O biofilme de *Candida albicans* é composto por inúmeros tipos celulares que formam, em menos de 72 horas, uma comunidade sésil e organizada sobre superfícies bióticas e abióticas. Na fase inicial, ainda reversível, a extrema versatilidade deste gênero permite que esta levedura (em estágio de célula planctônica) faça a adesão de forma aleatória em superfícies bióticas (células epiteliais dos tecidos moles do RNPT), abióticas (tubos, sondas, cânulas e cateteres do equipamento da intubação orotraqueal) ou em fluídos (agregados celulares). As adesinas localizadas na superfície celular de *Candida albicans* facilitam as interações físico-químicas com receptores do hospedeiro, tornando o final da primeira fase mais coeso com agregação de células fúngicas entre si e em superfícies bióticas. Para superfícies abióticas, as interações físico-químicas contam com ajuda, por exemplo, da gravidade, hidrofobicidade e forças intermoleculares. Na fase intermediária, acontece a transição de leveduras para hifas que se desenvolvem em pH alcalino. Esta fase é marcada pela multiplicação, microcolônias que se diferenciam em macrocolônias e secreção preliminar de matriz extracelular. Na fase de maturação, surge uma película turva com maior robustez por força de genes específicos que garantem a virulência e a resistência para formação de mais biofilmes. Hifas, pseudo-hifas e leveduras envoltas em matriz extracelular contribuem para um crescimento tridimensional. Nesta etapa, a matriz extracelular do biofilme facilita a troca de nutrientes e protege as células da ação terapêutica antifúngica e o biofilme torna-se tolerante. Na fase de dispersão, algumas leveduras deste biofilme se disseminam no meio para se aderir a outras superfícies no RNPT e continuar formando um novo biofilme. Por fim, a comunicação celular (*quorum sensing*) é um fenômeno no qual células fúngicas se detectam a partir de moléculas e ajuda a formar biofilmes fúngicos mistos (envolvendo bactérias e outros fungos) para melhor adaptabilidade, adesão e comunicação (LANGER, STAUDT, CARMO,

ALVES, 2018; MALINOVSKÁ, ČONKOVÁ, VÁCZI, 2023; WANG, ZEN, LI, LI, ZHANG, LI, 2024).

Com a adesão de *Candida albicans* aos tecidos moles da cavidade bucal do RNPT, pode acontecer o rompimento da integridade das barreiras epiteliais da mucosa bucal e, conseqüentemente, uma exposição das proteínas da matriz extracelular das células epiteliais que aumentam a adesão e a disseminação de microrganismos (ARSENAULT & BLISS, 2015).

4.4 INFECÇÃO FÚNGICA PELO GÊNERO *CANDIDA*

A intubação orotraqueal funciona como uma porta de entrada de microrganismos exógenos oportunistas na cavidade bucal de RNPTs com baixa integridade das mucosas e imaturidade sistêmica. O crescimento desordenado de *Candida albicans* na cavidade bucal pode propiciar a manifestação de infecções micóticas em RNPTs que se encontram intubados orotraquealmente em UTINs (TORTORA, 2012; AHMAD ET AL., 2017; LUZ, SCHNEIDER, CARMO, 2021).

A tipologia mais comum de candidíase oral é a pseudomembranosa, marcada por placas brancas (semelhantes a queijo cottage) aderidas à mucosa jugal, língua, palato e orofaringe, que podem deixar a mucosa subjacente eritematosa. A candidíase pseudomembranosa pode funcionar como uma fonte primária da candidíase disseminada em RNPTs intubados orotraquealmente e internados por longos períodos em UTINs (PADOVANI et al., 2014; MILLSOP, FAZEL, 2016).

A candidíase sistêmica é uma infecção fúngica que pode levar à sepse, uma grave complicação tardia capaz de comprometer o desenvolvimento neurológico. Todavia, na pior das hipóteses, esta complicação tardia pode evoluir, levando à morte do RNPT submetido a longas internações. Vários estudos reforçam que a candidíase sistêmica é considerada uma das maiores causas de mortalidade entre RNPTs, estando associada ao óbito de extremos prematuros, muito prematuros e prematuros com baixo peso (SANAMI, RADFAR, SHIRVANI, NABAVI, 2015).

Para diminuir a possibilidade de infecção fúngica disseminada em RNPTs – provocada por longas internações, menor idade gestacional e baixo peso – profissionais podem, por exemplo, administrar profilaxia antifúngica, inspecionar superfícies bióticas e abióticas, aumentar a rigidez de protocolos de biossegurança e higienizar com maior frequência a cavidade bucal dos bebês (KUSAHARA, VIEIRA, AVELAR, 2020; LUZ, SCHNEIDER, CARMO, 2021).

4.5 UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL (UTIN)

UTINs são ambientes que demandam grandes investimentos tecnológicos, financeiros e humanos para garantir uma assistência integral a pacientes vulneráveis com risco de morte. Nesse

sentido, é função dos profissionais das UTINs controlar focos infecciosos, pois aproximadamente 75% dos pré-terminos internados em unidades podem contar com a presença de *Candida albicans* (DAMIAN, WATERKEMPER, PALUDO, 2016; AHMAD et al., 2017; MANTADAKIS, TRAGIANNIDIS, 2019; KUSAHARA, VIEIRA, AVELAR, 2020; DE JESUS BATISTA et al., 2021; LUZ, SCHNEIDER, CARMO, 2021; ONG PREMATURIDADE, 2024; BRASIL-FIOCRUZ).

Quando a infecção fúngica oral por *Candida albicans* não é controlada, ela pode se disseminar facilmente em prematuros intubados orotraquealmente e internados em UTINs. Para evitar o agravamento da condição dos RNPTs, profissionais seguem rigorosos protocolos de higienização de mãos, inspeção e substituição de dispositivos orotraqueais, profilaxia antifúngica, monitoramento e higienização da cavidade bucal dos RNPTs (KUSAHARA, VIEIRA, AVELAR, 2020; LUZ, SCHNEIDER, CARMO, 2021).

A menor idade gestacional, o baixo peso do bebê, complicações respiratórias, múltiplas imaturidades e longa permanência em ambiente hospitalar são fatores que exigem a racionalização de antimicrobianos de amplo espectro em RNPTs intubados orotraquealmente, especialmente quando internados em UTINs. A resistência dos microrganismos a antimicrobianos é um grave problema de saúde pública que se manifesta com maior intensidade em Unidades de Tratamento. Segundo a Nota Técnica GVIMS/GGTES/DIRE3/ ANVISA nº 01/2025, para enfrentar este problema é necessário fortalecer a prevenção e o controle das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), padronizar o modelo de vigilância, aperfeiçoar a notificação compulsória das IRAS e produzir indicadores que auxiliem a formulação de políticas públicas (KUSAHARA, VIEIRA, AVELAR, 2020; LUZ, SCHNEIDER, CARMO, 2021).

4.6 PREVENÇÃO

Presume-se que o estágio grave do paciente, o risco de extubação acidental, o deslocamento e a remoção eventual de cânulas ou sondas e a dificuldade de acesso à delicada cavidade bucal sejam desafiantes para os profissionais de UTIN. Para reduzir a possibilidade de instalação desta infecção fúngica, a qual pode levar à sepse tardia nos piores casos, é necessário afastar os fatores de risco em âmbito hospitalar, identificar precocemente os sinais fúngicos, reforçar a higienização bucal (rodetes gengivais, língua e mucosa jugal com gaze umedecida em água) e avaliar o emprego da profilaxia antifúngica com fluconazol, especialmente em neonatos com menos de 1000 gramas. Para evitar a patogenicidade destes agentes fúngicos – visto que estudos sugerem a relação entre o desenvolvimento de infecções fúngicas e as menores idades gestacionais – profissionais da saúde precisam adotar cuidados extras com prematuros extremos e muito prematuros (com baixo peso ou com displasia

broncopulmonar) submetidos ao suporte respiratório invasivo, considerado uma porta de entrada de patógenos na cavidade bucal de RNPTs (BENJAMIN, et al., 2014; MILLSOP, FAZEL, 2016; SADDKI, SANI, TIN-OO, 2017; KUSAHARA, VIEIRA, AVELAR, 2020; LUZ, SCHNEIDER, CARMO, 2021; BRASIL-FIOCRUZ).

4.7 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico da lesão fúngica pseudomembranosa – considerada a manifestação fúngica mais comum em tecidos moles da cavidade bucal de RNPTs – pode acontecer durante o exame clínico. Se o profissional conseguir remover as placas brancas (semelhantes a queijo cottage) com gaze seca dos tecidos moles, o aspecto eritematoso da mucosa subjacente decorrente do rompimento de barreiras da mucosa indica a modalidade pseudomembranosa em RNPT. Em relação ao reflexo de vômito em RNPT – tanto durante a execução de manobras para destacar, quanto durante a aplicação medicamentosa em regiões posteriorizadas da língua, orofaringe, palato ou rebordos gengivais – o profissional pode utilizar uma gaze em volta do dedo mínimo enluvado para tentar diminuir o desconforto (PADOVANI et al., 2014; MILLSOP, FAZEL, 2016; NEVILLE, DAMM, ALLEN, CHI, 2016; LOPEZ, GRIBELA, KONSTANTYNER, 2018).

Para o tratamento da manifestação fúngica pseudomembranosa, médico ou cirurgião-dentista hospitalar pode prescrever Nistatina em suspensão, na concentração de 100.000 UI/mL. A aplicação de 1 mL, 4 vezes ao dia, por até 14 dias, deve ser feita com auxílio de gaze nas áreas de rebordos gengivais, língua, mucosa jugal, palato e orofaringe (MAROSTICA et al., 2018; LOPEZ, GRIBELA, KONSTANTYNER, 2018).

Em casos de suspeita de candidíase disseminada, especialmente em prematuros extremos, estudos indicam a seleção de hemoculturas como o padrão-ouro para se diagnosticar tal infecção (DA SILVA, 2015; NEU, 2016; LUZ, SCHNEIDER, LEWIS, WILLIAMS, 2017; AL-RUSAN, DARWAZE, LATAIFEH, 2017; CLANCY, NGUYEN, 2018). Ressalta-se que existem outros exames diagnósticos mais céleres na detecção desta infecção, mas seu custo elevado ainda inviabiliza sua disponibilidade em UTINs.

Para o tratamento de infecção fúngica invasiva em RNPTs internados em UTINs, pode-se prescrever a anfotericina B por 21 dias, contados da última cultura confirmatória do resultado positivo. No entanto, considerando possíveis efeitos nefrotóxicos por anfotericina B, o profissional pode optar por preparações lipídicas de anfotericina B. A prescrição de fluconazol, em caso de extremos prematuros, deve ter sua prescrição limitada a UTINs com incidência de disseminação de moderada para alta. Havendo resistência, pode-se administrar a caspofungina (equinocandinas) para

controlar a disseminação endógena capaz de levar ao óbito (BENJAMIN, et al., 2014; LANGER, STAUDT, CARMO, ALVES, 2018; SOUZA, COELHO, MESQUITA, PIRES, ROSA, BRITO, 2019; KLIEGMAN et al., 2020).

5 CONCLUSÕES

A literatura aponta que, em situações de emergência, a intubação orotraqueal em UTINs pode ser primordial para a estabilização definitiva das vias aéreas de RNPTs classificados como prematuros extremos e muito prematuros (com baixo peso ou com displasia broncopulmonar). Todavia, essa intubação pode promover agravos a curto prazo, mediados pela invasão de agentes fúngicos que, aderidos às superfícies bióticas e abióticas, conseguem produzir biofilmes patogênicos na superfície de dispositivos orotraqueais de UTINs.

A depender do estágio de imaturidade sistêmica, tempo de internação, atuação profissional, estratégias de enfrentamento e desequilíbrio entre hospedeiro e microrganismo, pode ocorrer a disseminação fúngica com impactos buco-sistêmicos ou, na pior das hipóteses, a morte de RNPTs. A literatura sugere que, entre os prematuros, existe relação inversa entre a idade gestacional dos neonatos submetidos à intubação orotraqueal e o desenvolvimento de lesões em tecidos moles provocadas por fungos do gênero *Candida*.

Independentemente da idade gestacional, a literatura indica que os profissionais devem respeitar e fazer respeitar os protocolos de biossegurança, considerar a profilaxia antifúngica em casos necessários, fiscalizar e higienizar a cavidade bucal, lavar as mãos corretamente e substituir dispositivos com estruturas comprometidas por biofilme fúngico amadurecido. Logo, bebês com maior idade gestacional podem ser alvo da patogenicidade desses agentes fúngicos se houver o descumprimento das regras preservativas da vida. Para evitar maiores complicações, pode-se prescrever profilaxia antifúngica.

Por último, considerando que o problema dos biofilmes de *Candida* reside na heterogeneidade, cabe aos profissionais se antecipar em âmbito hospitalar e identificar precocemente sinais a fim de diminuir a instalação e a disseminação de infecções com reflexos buco-sistêmicos, especialmente, em prematuros extremos e muito prematuros (com baixo peso ou com displasia broncopulmonar) internados em UTINs.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio institucional (Código 001) e bolsa de estudos ao primeiro autor e à médica-pediatra Dra. Nancy Tazioli Zantut por sua contribuição técnica.

REFERÊNCIAS

- AHMAD KA, FREY CS, FIERRO MA, KENTON AB, PLACENCIA FX. Two-Year Neurodevelopmental Outcome of an Infant Born at 21 Weeks' 4 Days' Gestation. *Pediatrics*. Dec;140(6):e20170103. 2017.
- AL-RUSAN RM, DARWAZEH AM, LATAIFEH IM. The relationship of Candida colonization of the oral and vaginal mucosae of mothers and oral mucosae of their newborns at birth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 123(4):459-463. 2017.
- ARSENAULT, AB, BLISS, JM. (2015). Neonatal candidiasis: new insights into an old problem at a unique host-pathogen interface. *Current fungal infection reports*, 9(4), 246-252. 2015.
- BENJAMIN DK JR, HUDAK ML, DUARA S, RANDOLPH DA, BIDEGAIN M, MUNDAKEL GT, NATARAJAN G, BURCHFIELD DJ, WHITE RD, SHATTUCK KE, NEU N, BENDEL CM, KIM MR, FINER NN, STEWART DL, ARRIETA AC, WADE KC, KAUFMAN DA, MANZONI P, PRATHER KO, TESTONI D, BEREZNY KY, SMITH PB. Fluconazole Prophylaxis Study Team. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA*.311(17):1742-9. 2014.
- BENSI C, COSTACURTA M, BELLI S, PARADISO D, DOCIMO R. Relationship between preterm birth and developmental defects of enamel: A systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent*. Nov;30(6):676-686. 2020.
- BHERING NBV, ARNDT CG, GONÇALVES FILHO DAP, VITA DTP, CHAGAS FRC, GAZZONI GAS, BESSA IPP, COSTA JRS, SILVA JCBM, COSTA TMM. O parto prematuro induzido pela covid-19: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*. v. 4, n. 2, p. 4401-4415. 2021.
- BITTAR RE. Parto pré-termo. *Revista de Medicina*. v. 97, n. 2, p. 195-207. 2018.
- BOO NY, CHEAH IG. Factors associated with inter-institutional variations in sepsis rates of very-low-birth-weight infants in 34 Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore Med J*. 57(3):144-52. 2016.
- BRASIL, FIOCRUZ. Portal de boas práticas em Saúde da mulher, da criança e do adolescente. Principais questões sobre infecção fúngica no recém-nascido. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/principais-questoes-sobre-infeccao-fungica-no-recem-nascido/> Acesso em: 05 nov 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – 1. ed. rev. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Perfil epidemiológico dos nascimentos prematuros no Brasil, 2012 a 2022. *Boletim Epidemiológico*. v 55. 30 set 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria

de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

CALLEY JL, WARRIS A. Recognition and diagnosis of invasive fungal infections in neonates. *J Infect.* 74 Suppl 1:S108-S113. 2017.

CERTAIN, L. Contraindicações e complicações do uso da ventilação não invasiva no Departamento de Emergência: Revisão da Literatura. *JBMEDE Jornal Brasileiro de Medicina de Emergência*, v. 2, n. 1, p. e22002-e22002, 2022.

CHAWANPAIBOON S, VOGEL JP, MOLLER AB, LUMBIGANON P, PETZOLD M., HOGAN D, LANDOULSI S, JAMPATHONG N, KONGWATTANAKUL K, LAOPAIBOON M, LEWIS C, SIWANON RATTANAKANOKCHAI S, TENG N, THINKHAMROP J, WATANANIRUN K, ZHANG J, ZHOU W, GÜLMEZOGLU AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet global health*, v. 7, n. 1, p. e37-e46, 2019.

CLANCY CJ, NGUYEN MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol.* 25;56(5):e01909-17. 2018.

COUTO LV, POZO EP, ESCOBAR JIS, LÓPEZ JM, RUÍZ-EXTREMERA A, POZO PP. Oral manifestations in premature infants: a systematic review. *Research Square.* p. 1-29. 2020

DA SILVA, CM. Candidemia em neonatos: Epidemiologia, perfil de susceptibilidade antifúngica e avaliação dos fatores de virulência dos agentes etiológicos. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Biológicas. 2015.

DAMIAN A, WATERKEMPER R, PALUDO CA. Perfil de neonatos internados em unidade de tratamento intensivo neonatal: estudo transversal. *Arq Ciênc Saúde.* v. 23, n. 2, p. 100-5. 2016.

DE JESUS BATISTA G, PEREIRA CTJ, FELIPE FR, LUZ KMG, DA CRUZ MM, DE OLIVEIRA SILVA DJ, MELO KSP, FURTADO NRAL, SILVA DS, GOMES LC, DA SILVA JM. Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (utin): A importância na sobrevivência dos recém-nascidos. *Research, Society and Development.* 10(6), e40910615884-e40910615884. 2021.

DOMINGUES RM, DIAS MA, SCHILITZ AO, LEAL MD. Factors associated with maternal near miss in childbirth and the postpartum period: findings from the birth in Brazil National Survey, 2011-2012. *Reprod Health.* 17;13(Suppl 3):115. 2016.

EDMONDS, D. Keith. Dewhurst: ginecologia & obstetrícia: Manual prático. Thieme Revinter Publicações LTDA, 2018.

GOMES TGACB, DE QUEIROZ MN, COSTA ABMP, MOREIRA ADCG. Desfechos perinatais relacionados a idade materna e comorbidades gestacionais nos nascimentos prematuros. *Comunicação em Ciências da Saúde*, v. 32, n. 01, 2021.

ISAYAMA T, IWAMI H, MCDONALD S, BEYENE J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 9;316(6):611-24. 2016.

KENKEL, William. Birth signalling hormones and the developmental consequences of caesarean delivery. *Journal of Neuroendocrinology*, v. 33, n. 1, p. e12912, 2021.

KLIEGMAN RM, GEME JS, BLUM N, SHAH SS, TASKER RC. *Tratado de pediatria*. Barcelona, Espanha: Elsevier Health Sciences. 2020.

KUSAHARA DM, VIEIRA ML, AVELAR AF. Higiene oral de recém-nascidos em unidades de terapia intensiva neonatal. *Rev Soc Bras Enferm Ped*. 20(2):66-72. 2020.

LANGER LTA, STAUDT KJ, CARMO RL, ALVES IA. Biofilmes em infecção por *Candida*: uma revisão da literatura. *Revista interdisciplinar em ciências da saúde e biológicas*. v. 2, n. 2. 2018.

LEE SK, BELTEMPO M, MCMILLAN DD, SESHIA M, SINGHAL N, DOW K, AZIZ K, PIEDBOEUF B, SHAH OS. Outcomes and care practices for preterm infants born at less than 33 weeks' gestation: a quality-improvement study. *CMAJ*. 27;192(4):E81-E91. 2020.

LEWIS M, WILLIAMS DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *BDJ*. 223(9), 675–681. 2017.

LOPEZ FA, GRIBELA F, KONSTANTYNER T. *Terapêutica em pediatria*. 3ª ed. Barueri, SP : Manole, 2018.

LUZ GA, SCHNEIDER GC, CARMO MS. Candidíase e candidemia neonatal: Revisão de literatura. *Research, Society and Development*. v. 10, n. 4, e53710414326, 2021.

MANTADAKIS, E., TRAGIANNIDIS, A. Invasive Fungal Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *J. Pediatr. Infect. Dis. Baltimore*, v.38 n.9, p.216-218, 2019.

MALINOVSKÁ Z, ČONKOVÁ E, VÁCZI P. Biofilm Formation in Medically Important *Candida* Species. *J Fungi (Basel)*. 22;9(10):955. 2023.

MAROSTICA PJC, VILLETI MC, FERRELLI RS, BARROS E. *Pediatria: consulta rápida*. Artmed. 2018.

MEDLEY N, POLJAK B, MAMMARELLA S, ALFIREVIC Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG*. 125(11):1361-1369. 2018.

MILLSOP JW, FAZEL N. Oral candidiasis. *Clinics in Dermatology*, 34(4), 487– 494, 2016.

MOREIRA MEL, LOPES JMA, CARVALHO, M (orgs). *O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 564 p. ISBN 85-7541-054-7. 2004.

NEU, J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 21, 373–379. 2016.

NEVILLE, BW, DAMM DD, ALLEN CM, CHI AC. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

OHUMA EO, MOLLER AB, BRADLEY E, CHAKWERA S, HUSSAIN-ALKHATEEB L, LEWIN A, OKWARAJI YB, MAHANANI WR, JOHANSSON EW, LAVIN T, FERNANDEZ DE, DOMÍNGUEZ GG, DE COSTA A, CRESSWELL JA, KRASEVEC J, LAWN JE, BLENCOWE H, REQUEJO J, MORAN AC. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 402(10409):1261-1271. 2023.

ORGANIZAÇÃO DA NAÇÕES UNIDAS (ONU). Objetivos de desenvolvimento sustentável. Transformando nosso mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável. 2015. Traduzido pelo Centro de Informação das Nações Unidas para o Brasil (UNIC Rio), última edição em 13 de outubro de 2015. Disponível em: <https://sustainabledevelopment.un.org>.

ONG PREMATURIDADE. O bebê prematuro. Associação brasileira de pais, familiares, amigos e cuidadores de bebês prematuros. 2024.

PADOVANI MC, SANTOS MT, SANT'ANNA GR, GUARÉ RO. Prevalence of oral manifestations in soft tissues during early childhood in Brazilian children. *Braz Oral Res*. 28:S1806-83242014000100246. 2014.

ROCHA AS, FALCÃO IR, TEIXEIRA CSS, ALVES FJO, FERREIRA AJF, SILVA NJ, ALMEIDA MF, RIBEIRO-SILVA RC. Determinantes do nascimento prematuro: proposta de um modelo teórico hierarquizado. *Ciênc. saúde coletiva*. 27 (08) 22 Jul 2022Ago 2022. 2022.

SADDKI N, SANI FE, TIN-OO MM. Oral care for intubated patients: a survey of intensive care unit nurses. *Nurs Crit Care*. 22(2):89-98. 2017.

SANAMI MN, RADFAR M, SHIRVANI F, NABAVI M. Candida Colonization in Low Birth Weight and Very Low Birth Weight Infants in a Neonatal Intensive Care Unit. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 3(4):e21234. 2015.

SOUZA NA, COELHO AGV, MESQUITA CHS, PIRES FGB, ROSA PB, BRITO ILP. Seps neonatal-perfil microbiológico e sensibilidade antimicrobiana em um hospital no Nordeste do Brasil. *Rev. bras. anal. clin*, p. 46-51. 2019.

STOLL BJ, HANSEN NI, BELL EF, WALSH MC, CARLO WA, SHANKARAN S, LAPTOOK AR, SÁNCHEZ PJ, VAN MEURS KP, WYCKOFF M, DAS A, HALE EC, BALL MB, NEWMAN NS, SCHIBLER K, POINDEXTER BB, KENNEDY KA, COTTEN CM, WATTERBERG KL, D'ANGIO CT, DEMAURO SB, TRUOG WE, DEVASKAR U, HIGGINS RD. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 8;314(10):1039-51. 2015.

SZWARCWALD CL, LEAL MDC, ESTEVES-PEREIRA AP, ALMEIDA WDS, FRIAS PG, DAMACENA GN, SOUZA JÚNIOR PRB, ROCHA NM, MULLACHERY PMH. Avaliação das informações do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), Brasil [Evaluation of data from the Brazilian Information System on Live Births (SINASC)]. *Cad Saude Publica*. 7;35(10):e00214918. 2019.

TORTORA GJ. Microbiologia. 10ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

VASILEIOU E, APSEMIDOU A, VYZANTIADIS TA, TRAGIANNIDIS A. Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines. *Curr Med Mycol.* Sep;4(3):28-33. 2018.

WANG D, ZENG N, LI C, LI Z, ZHANG N, LI B. Fungal biofilm formation and its regulatory mechanism. *Heliyon.* 2;10(12):e32766. 2024.

WORLD BANK GROUP. Poverty and shared prosperity 2022. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preterm birth. Geneva: World Health Organization. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Born too soon: decade of action on preterm birth. Geneva: World Health Organization. 2023.

ZUGAIB M, FRANCISCO RPV, BITTAR RE. Assistência pré-natal na segunda metade da gestação *in* Zugaib obstetrícia básica. p. 168-209. 2015.