

**Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal- SES-DF  
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde-FEPECS**

**Hospital Materno Infantil de Brasília**

**Programa de residência médica em UTI pediátrica**

## **Perfil epidemiológico de infecção invasiva por *Candida spp* em recém-nascidos no Hospital Materno Infantil**

---

**Pesquisadores: Henrique Yuji Watanabe Silva<sup>1</sup> e Felipe Teixeira de Mello Freitas<sup>2</sup>**

1- Médico residente em terapia intensiva pediátrica do Hospital Materno Infantil de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

2- Médico infectologista, chefe do Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Materno Infantil de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil.

**BRASÍLIA – DISTRITO FEDERAL**

**2018**

# Índice

Introdução .....	3
Materiais e métodos .....	5
Resultados .....	8
Discussão .....	12
Conclusão.....	16
Bibliografia .....	17

## Introdução

Em unidades de terapia intensiva neonatal, as infecções de corrente sanguínea por *Candida* são menos frequentes que aquelas causadas por bactérias gram-negativas e gram-positivas, porém as infecções fúngicas apresentam taxas de mortalidade e morbidade maiores.

(1) A candidíase invasiva (CI) é a segunda causa mais comum de infecção de corrente sanguínea nosocomial em pacientes de extremo baixo peso ao nascer (EBP). (2) Estima-se que 4 a 8% dos pacientes de EBP desenvolvem CI, que tem mortalidade de 30% nessa população. (1)

Neonatos são particularmente susceptíveis à CI, com incidência 3-5 vezes maior quando comparados com adultos e crianças. (3) Fatores de risco associados à CI incluem prematuridade, muito baixo peso ao nascer, cateteres centrais, nutrição parenteral, administração de antibióticos de amplo-espectro, cirurgia abdominal, uso de bloqueadores de H<sub>2</sub>, internação hospitalar prolongada e ventilação mecânica pulmonar. (4)

Peso ao nascimento e idade gestacional são os fatores de risco mais importantes. Neonatos nascidos com menos de 28 semanas e/ou peso <1000g têm maior risco de desenvolvimento de CI, enquanto o risco geralmente é baixo em neonatos nascidos menores de 32 semanas e/ou peso >1500g. Neonatos com patologia abdominal que necessita de cirurgia também tem risco significativamente aumentado, relacionado ao fato do trato gastrointestinal ser o maior sítio com colonização por *Candida*. (3)

Apesar do número crescente de fatores de risco de CI por melhora da sobrevivência de pré-terminos extremos e de extremo baixo peso, dados epidemiológicos tem demonstrado que a incidência geral de CI tem declinado desde o fim dos anos 90, aparentemente por combinação do uso reduzido de antibióticos de amplo espectro, medidas otimizadas de controle infeccioso e a introdução de profilaxia fúngica. (3)

O presente estudo objetivou determinar a epidemiologia de CI na UTIN do HMIB

durante os anos de 2015 a 2017, além de determinar os fatores de risco da doença localmente para melhor desenvolvimento de medidas preventivas futuras no hospital.

## **Materiais e métodos**

### **Instituição**

O HMIB é um hospital de ensino, assistência secundária, com 20 leitos de UTIN e 15 leitos de UCIN. A UTIN possui complexidade para atendimento de pacientes prematuros extremos e cirúrgicos (malformações do trato gastrointestinal).

### **Desenho do estudo**

Um estudo observacional e descritivo de todos os casos de CI identificados na UTIN do HMIB no período de abril 2015 à abril 2017. O número de admissões totais na UTIN nesse período de 2 anos foi de 962 pacientes.

Os dados foram obtidos a partir de uma lista com todas as culturas processadas na microbiologia do HMIB e disponibilizadas no Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar. Foram incluídos no estudo todos os neonatos que tiveram pelo menos uma hemocultura ou cultura de líquido positiva para *Candida spp.* e sinais e sintomas de infecção. Apenas o primeiro episódio foi considerado para os pacientes com recorrência ou episódios de candidemia subsequentes.

Em seguida feita extensa revisão de prontuários eletrônicos de todos os pacientes com cultura positiva para fungos e colhidos dados demográficos e fatores de risco para candidemia. Foram excluídos os pacientes com contaminação de cultura ou cultura de ponta de cateter positiva para fungos sem hemocultura pareada.

Procurou-se por dados específicos que incluíram sexo, tipo de parto, idade gestacional, peso ao nascimento, data da positividade da primeira hemocultura para cândida, óbito ou cura, presença de plaquetopenia na ocasião da suspeita de infecção fúngica e fatores de risco

consagrados para candidemia, como tempo de cateter venoso central, tempo de ventilação mecânica, tempo de uso de nutrição parenteral, tempo de internação, realização de cirurgias abdominais, uso de múltiplos antibióticos ( $\geq 3$  tipos), tempo de antibiótico, uso de antifúngicos e desfecho do paciente (alta ou óbito).

### **Estudos microbiológicos e identificação de cepa de fungo**

Os pacientes com suspeita de infecção tinham suas amostras de sangue coletadas, sempre que possível, no volume de 1 mL e imediatamente inoculadas em garrafas para hemoculturas. As hemoculturas eram submetidas a um sistema de monitoramento contínuo automatizado para detecção de micro-organismos (série fluorescente BACTEC System® Becton Dickinson Microbiology System). Quando positivas, realizava-se coloração de gram. Em seguida, era utilizado painel automatizado de identificação de micro-organismos (MicroScan Walk-AWAY® Dade Behring Inc.) para identificar a espécie de levedura.

### **Definições**

Episódio de CI foi definido como sendo aquele em que o recém-nascido tivesse uma hemocultura ou cultura líquórica positiva para o isolamento de cândida sem bactéria associada e com sinais e sintomas compatíveis com sepse neonatal.

A duração da intubação foi definida como dias de ventilação totais na internação. O tempo de acesso central foi definida como a soma dos dias entre a inserção do cateter venoso central e retirada que existiram antes da primeira cultura positiva para cândida. A duração de nutrição parenteral foi definida como os dias totais contados entre entrada e saída da nutrição parenteral antes da primeira cultura positiva. Foram colhidos dados de antibioticoterapia (dias e quais antibióticos) que foram instituídos antes do quadro CI. Uso prolongado de antibióticos foi definido como uso > 14 dias de administração contínua, uso de nutrição parenteral prolongada foi definida como uso > 14 dias e internação prolongada foi definida como internação maior do que 14 dias.

Quando nenhum outro patógeno foi isolado do sangue/líquor e quando não houve nenhuma outra causa alternativa aparente para o óbito, as mortes foram atribuídas à CI (mortalidade por cândida). Candidemia persistente foi definida como nenhuma mudança ou piora dos sinais clínicos de CI quando o paciente já estivesse recebendo pelo menos 5 dias de terapia antifúngica.

### **Estatística**

Os dados foram sumarizados utilizando a Plataforma do SPSS versão 21. Para as variáveis contínuas foi utilizado a mediana com intervalos mínimo e máximo. Para as variáveis dicotômicas, foi feita análise percentual. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética na Plataforma Brasil (CAAE: 81693317.6.0000.5553).

## Resultados

### Dados demográficos (tabela 1)

Foram identificados 30 casos com culturas positivas para fungos. Desses pacientes, 6 foram excluídos (1 paciente com isolamento de *Rhodotorula mucilaginosa*, 1 por contaminação de hemocultura e outros 4 por resultado de levedura em ponta de cateter sem hemocultura pareada nem clínica de fungemia). Ao fim analisamos os dados de 24 pacientes.

962 recém-nascidos foram admitidos na UTIN do HMIB no período de abril 2015 a abril de 2017. Nesse período foram identificados 24 casos que desenvolveram quadro de cândida invasiva (CI) confirmada por hemocultura ou cultura líquórica.

Nesse grupo a mediana da idade gestacional foi de 36 semanas (24-39 semanas) e o peso variou de 515g a 3735g (mediana 1760g). Dos 24 pacientes, 14 (58,3%) eram sexo masculino, 15 (62,5%) nasceram de parto cesáreo e 15 (62,5%) eram prematuros. No período a incidência de CI foi de 2,59% (25/962) e de 3% (5/162) quando avaliado no grupo de nascidos menores de 1000g.

### Fatores de risco (tabelas 1, 2 e 3)

Dos 24 casos, 15 (62,5%) eram prematuros. 14 desses prematuros tinham peso <2500g (4 BP, 5MBP e 5 EBP).

Quando investigados sobre alguns fatores de risco clássicos para CI, foi identificado que 100% fizeram uso de cateter central, 100% foram submetidos à intubação orotraqueal, 100% fizeram uso de nutrição parenteral (NPT), 87,5% utilizaram NPT prolongada, 75% foram submetidos à cirurgia para correção de malformação do trato gastrointestinal, 100% utilizaram antibióticos, 91,3% utilizaram mais de 3 antibióticos previamente ao quadro de CI e 100% tiveram tempo de internação prolongada em UTI. Nenhum paciente apresentou enterocolite e

nenhum paciente utilizou bloqueador de H2.

O tempo de internação em UTIN variou de 7-250 dias (mediana 72 dias), tempo em VM 0-212 dias (mediana 18), tempo de NPT de 7-247 dias (mediana 34), número de acessos venosos antes da candidemia variou de 1 a 6 (mediana 2), tempo de uso de acesso venoso central antes da candidemia de 3-109 dias (mediana 22) e o tempo de antibiótico anterior à candidemia variou de 6-117 dias (mediana 37). Vancomicina foi utilizada por 17 pacientes (70,8%) previamente ao quadro de CI.

<b>Tabela 1- Características clínicas dos 24 pacientes com cândida invasiva</b>	
<b>Características clínicas</b>	<b>N (%)</b>
<b>Prematuridade</b>	
Termo	9 (37,5)
Pré-termo	15 (62,5)
<b>Peso ao nascimento</b>	
EBP ( $\leq 1000g$ )	5 (20,8)
MBP (1001-1500g)	6 (25)
BP (1501-2500g)	4 (16,7)
>2500g	9 (37,5)
<b>Gênero</b>	
Feminino	10 (41,7)
Masculino	14 (58,3)
<b>Tipo de parto</b>	
Vaginal	9 (37,5)
Cesárea	15 (62,5)
<b>Cateter venoso central</b>	
Uso de cateter central antes da fungemia	24 (100)
Uso de cateter (> 14 dias)	17 (70,8)
<b>Nutrição parenteral</b>	
Uso de NPT	24 (100)
Uso de NPT prolongada (>14 dias)	21 (87,5)
<b>Patologias do trato gastrointestinal</b>	
Malformações do trato gastrointestinal	18 (75)
Enterocolite	0
Realizaram cirurgia corretiva	18 (75)
<b>Uso de antibióticos e antifúngico</b>	
Uso de mais de 3 antibióticos antes da fungemia	22 (91,7)
Uso de antifúngico	22 (91,7)
Uso de segundo antifúngico	7 (29,2)
<b>Outros fatores de risco</b>	
Uso de bloqueador de H2	0
Tempo de internação prolongada em UTIN (>14 dias)	24 (100)
<b>Achados laboratoriais</b>	
Plaquetopenia	23 (95,8)
Hemocultura positiva	23 (95,8)
Cultura de líquido positiva	1 (4,2)
Número de óbitos	8 (33,3)

<b>Variáveis</b>	<b>Mínimo e máximo</b>	<b>Mediana</b>
Idade gestacional (semanas)	24,2-39	36
Peso ao nascer (gramas)	515-3735	1760
Tempo de internação em UTIN (dias)	7-250	73
Tempo de ventilação mecânica (dias)	7-212	18
Tempo de nutrição parenteral (dias)	7-247	35
Tempo de acesso venoso central antes da candidemia (dias)	3-109	22
Tempo de antibiótico anterior à candidemia (dias)	6-117	40
Tempo de vida para isolamento de cândida (dias)	7-205	24
Número de acessos venosos antes da candidemia (dias)	1-6	2

<b>Antibióticos</b>	<b>N (%)</b>
Meropenem	11 (45,8)
Cefalosporinas de terceira geração	0
Cefepime	8 (33,3)
Vancomicina	17 (70,8)
Piperacilina com tazobactam	9 (37,5)

#### **Cirurgias do trato gastrointestinal (tabela 4)**

Dos 24 pacientes, 18 (75%) apresentavam malformação congênita no trato gastrointestinal. Em ordem decrescente foram identificados: 5 gastrosquises (20,8%), 4 atresias duodenais (16,7%), 3 atresias esofágicas (12,5%), 2 megacólon congênitos (8,3%), 1 pâncreas anular (4,2%), 1 perfuração gástrica (4,2%), 1 atresia ileal (4,2%) e 1 hérnia encarcerada (4,2%).

Desses 18 pacientes cirúrgicos, 8 tinham peso maior do que 2500g, 4 baixo peso, 5 muito baixo peso e 1 extremo baixo peso.

<b>Tipos de malformação</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Gastrosquise	5	20,8
Atresia duodenal	4	16,7
Atresia esofágica	3	12,5
Megacólon congênito	2	8,3
Pâncreas anular	1	4,2
Perfuração gástrica	1	4,2
Atresia ileal	1	4,2
Hérnia encarcerada	1	4,2

### Achados laboratoriais (tabela 5)

Espécies de cândidas foram isoladas em 23 das amostras para hemocultura e 1 em líquido. Foram isolados em ordem decrescente de frequência: *Candida albicans* (29,2%), *Candida spp* (29,2%), *Candida guilliermondii* (12,5%), *Candida tropicalis* (8,3%), *Candida parapsilosis* (8,3%), *Candida lusitaniae* (8,3%), outros (4,2%). A mediana de tempo de vida para isolamento de cândida foi de 24 dias (mínimo 4 e máximo de 205). Plaquetopenia foi identificada em 23 casos (95,8%) no momento da suspeita do diagnóstico. Foram identificados 2 casos de meningite fúngica e 1 caso de endocardite após avaliação de foco profundo. Não foram identificadas alterações em fundo de olho de nenhum dos pacientes.

<b>Tipo de cândida</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>
<i>Candida albicans</i>	7	29,2
<i>Candida guilliermondii</i>	3	12,5
<i>Candida tropicalis</i>	2	8,3
<i>Candida parapsilosis</i>	2	8,3
<i>Candida lusitaniae</i>	2	8,3
<i>Candida spp</i>	7	29,2
Levedura	1	4,2

### Uso de antifúngicos (tabela 1)

Dos 24 pacientes, 22 (91,7%) fizeram uso de antifúngicos. 2 faleceram antes do diagnóstico e sem terapia antifúngica instituída. O antifúngico mais utilizado como primeiro esquema foi a anfotericina B (87,5%; n=21), seguida do fluconazol (4,2%; n=1).

7 pacientes (31,8% dos casos tratados) necessitaram de um segundo esquema, sendo utilizados fluconazol (72%=7), anfotericina B (14%=1) e anidulofungina (14%=1). 8 pacientes foram a óbito posteriormente (4 dessas mortes atribuíveis à CI, as outras foram atribuídas a complicações cirúrgicas, choque séptico bacteriano e hemorragia pulmonar). A mortalidade por CI correspondeu a 2,89% (4/138) das mortes no período estudado. A letalidade ficou estimada em 16,6%.

## Discussão

A candidemia é um problema presente entre os pacientes criticamente enfermos da UTIN, com uma incidência calculada no período de 2,59% (25/962) no HMIB. A incidência pode ter sido subestimada pela falta de frascos de hemocultura e meios de cultura durante o período observado pelo estudo. Ainda assim esse achado é maior do que o reportado em dados da literatura da Europa (1,1-1,3%) e América do norte e sul (0,5- 1,6%). Essa incidência é menor da incidência encontrada em dados da Ásia (4-7,7%)(5). Essa variabilidade pode refletir diferenças em práticas de saúde pública entre os países, assim como o desenho de estudo adotado, incluindo as diferenças entre a população estudada.

Em nosso estudo a maioria dos neonatos infectados foram prematuros (62,5%) e tinham MBP (25%) ou EBP (20,8%). A incidência em menores de 1000g no nosso estudo foi de 3%. É reportado que peso ao nascimento e prematuridade são os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de CI e mortalidade relacionada. Em outros estudos a incidência de CI é baixa (0,06%) entre os pacientes admitidos na UTIN com peso ao nascimento maior do que 1500g. Em comparação, CI se desenvolve em 2-5% dos pacientes com extremo baixo peso. A incidência de CI é inversamente relacionada com o peso ao nascer, mesmo nos paciente com muito baixo peso. (1)

Antimicrobianos são as drogas mais comumente prescritas no hospital e comunidade, especialmente em neonatos. Evidências sugerem que as principais causas neonatais de morbidade como a CI, enterocolite necrosante, sepse tardia em paciente admitidos em UTIN podem ser associadas com a alteração do microbioma por exposição prolongada a antibióticos que frequentemente é desnecessária.(6) O uso de antibióticos e a escolha dos tipos antibióticos para terapia empírica de rotina são os fatores de risco modificáveis mais importantes para CI. Estudo sugere que a exposição à cefalosporina de terceira geração está associada à um risco

dobrado do desenvolvimento de cândida invasiva entre recém-nascido de extremo baixo peso.

(1) Nosso estudo revelou amplo uso de antibióticos (100% dos pacientes utilizaram antibióticos antes da fungemia, sendo que desses 91,7% utilizaram mais de 3 antibióticos) e tempo de antibiótico total anterior à candidemia prolongado, variando de 6-117 dias (mediana 40,5). Foi notável que nenhum utilizou cefalosporina de terceira geração e a maioria utilizou vancomicina (70,8%).

Cateteres venosos centrais são indispensáveis no tratamento dos recém-nascidos prematuros criticamente enfermos, minimizando a necessidade de punção venosa periférica de repetição e facilitando a administração de nutrição parenteral, hemoderivados, inotrópicos e outras medicações. No entanto, esses dispositivos também possuem um papel importante na patogenia da CI, fornecendo uma porta de entrada para cândida, assim como um corpo estranho com superfície para adesão e formação de biofilme. A remoção do cateter venoso central geralmente é necessária para controle da candidemia, enquanto que o atraso da sua retirada (> 1 dia após o início da terapia antifúngica) é associado com o risco aumentado de morte e prejuízo do neurodesenvolvimento.(1) Identificou-se em nosso estudo que todos utilizaram acesso venoso central (PICC, umbilical ou acesso venoso central) e a maioria utilizou cateter venoso com permanência prolongada (>14 dias).

Acredita-se que a maioria dos episódios de CI sejam adquiridos de origem endógena, pela translocação do patógeno através da mucosa do trato gastrointestinal, local onde a colonização por este fungo ocorre em até 70% da população normal. Qualquer variável que provoque desequilíbrio da microbiota ou lesão da mucosa gastrointestinal pode ser um agente facilitador de translocação de *Candida spp* do lúmen intestinal para os capilares mesentéricos.

(7) Enterocolite necrosante, anomalias gastrointestinais, perfuração intestinal espontânea e cirurgia abdominal prévia são todos associados com um aumento do risco de CI em recém-nascidos. (1) O HMIB apresenta um perfil de atendimento de neonatos cirúrgicos da rede e, como esperado, pode-se identificar muitos casos de malformação congênita gastrointestinal (75% dos casos de CI).

Apesar de existirem mais de 150 espécies de cândida, a maioria dos casos de CI em recém-nascido é causado por poucas espécies. *Candida albicans* é a espécie mais comumente isolado (44 a 55%), assim como neste estudo. A seguir *C parapsilosis* é a espécie mais frequentemente isolada (20 a 35%), seguida da *C. tropicalis* (1-6%).(1) Diferentemente, em nosso estudo, chama a atenção a incidência mais relevante de *Candida guilliermondi* e menor incidência de *Candida parapsilosis*. Em um estudo chinês com alta incidência de *Candida guilliermondi* identificada em UTIN de hospital terciário, *Candida guilliermondi* foi fortemente associada com prematuridade com baixo peso ao nascer, uso de nutrição parenteral e cirurgia, quando comparada com casos de CI por cândida não-guilliermondi.(8)

Na literatura é reportado que a CI neonatal geralmente ocorre após as 2 primeiras semanas de vida na vigência de prematuridade extrema ou em qualquer idade gestacional com malformações do trato gastrointestinal(1), enquanto este estudo apresentou mediana de tempo de vida para isolamento de cândida de 24 dias.

A apresentação clínica mais comum de infecção fúngica invasiva em neonatos é um quadro de sepse indistinguível do quadro clínico visto em sepse neonatal tardia bacteriana. No entanto, alguns marcadores sanguíneos e fatores de risco aumentam a probabilidade de diagnóstico de CI. Neonatos com CI desenvolvem trombocitopenia mais frequentemente quando comparados com aqueles com bacteremia, tanto com um nível mais baixo de trombocitopenia quanto com uma trombocitopenia mais duradoura. (3) (9) Concordante com o achado de outros estudos, plaquetopenia foi comum em nossos pacientes com CI. Isoladamente trombocitopenia carece de especificidade para o diagnóstico de CI, e estudos analisando o valor preditivo desse achado apresentam conflito de resultados. (1) Combinado com outros fatores de risco existentes, CI deve ser suspeitada em neonato com quadro de sepse e aparecimento de trombocitopenia aguda nova.(3) (9)

Diferente das infecções bacterianas, em que a persistência de hemocultura positiva após o início da antibioticoterapia indica pior desfecho clínico, a interpretação da persistência de

espécies de cândida na corrente sanguínea é incerta. Não se sabe ainda se a persistência de candidemia representa falha de tratamento que resulta em pior desfecho clínico ou se ela é parte da história natural da doença em paciente que responde ao tratamento.(10) Nosso estudo identificou necessidade de um segundo esquema em quase 1/3 dos casos. Poucos estudos investigaram a taxa e a significância clínica de candidemia persistente em UTIN e seus resultados são controversos. Estudo de 2012 revelou que candidemia persistente é comum em neonatos com infecção por cândida e que a sua presença está associada com aumento do risco de mortalidade (54% em CI persistente x 3% em CI não persistente). A resistência ao antifúngico parece não justificar os casos de candidemia persistente. Fatores relacionados ao hospedeiro parecem ser mais importantes e portanto poderiam ser utilizados para identificar aqueles com risco em tempo de instituir medidas preventivas e curativas apropriadas.(10)

## Conclusão

A epidemiologia da CI varia em diferentes regiões e frequentemente de hospital para hospital em uma mesma região. Estudos locais são importantes no intuito de obter dados epidemiológicos e perfil de resistência de cândida a antifúngicos. Esse foi o primeiro estudo epidemiológico específico sobre CI na UTIN do HMIB.

Os dados locais de candidemia invasiva fornecem substrato para reflexão quanto ao uso racional de antibióticos, cateteres venosos e da necessidade de suspeição clínica da doença. Também leva à reflexão quanto à estratégia de uso profilático de antifúngicos em casos de alto risco de desenvolvimento da doença como naqueles submetidos à cirurgia abdominal.

Limitações do nosso estudo foram principalmente relacionadas com a natureza retrospectiva do trabalho e com a limitação de seguimento dos pacientes. Várias limitações são reportadas em outros estudos retrospectivos de candidemia, onde o viés de seleção pode se dar pela falta de registros médicos, dados incompletos de pacientes sobre dados demográficos, estado clínico e causa da morte, além da inabilidade de realizar supervisão de culturas, intervenções preventivas e tratamento no tempo correto para candidíase invasiva. O nosso estudo não teve grandes perdas de dados procurados, mas foi prejudicado por falta de insumos na rede de Secretaria de Saúde do Distrito Federal no período, com possíveis casos não identificados por falta de frascos de hemocultura e fungiógrama. É importante ressaltar que quando disponíveis os frascos de hemocultura eram priorizados aos pacientes graves (que incluía os paciente com suspeita de candida invasiva).

Não fizemos análises para identificação do quanto os fatores risco foram contribuintes para o desenvolvimento de CI, por não apresentar dados específicos de pacientes não infectados na UTIN do HMIB (sem grupo controle). Não foi objetivo do estudo avaliar a morbidade e implicação da CI no desenvolvimento cognitivo e motor das crianças a curto e longo prazo.

## Bibliografia

1. Kelly MS, Benjamin DK, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):105–17.
2. Spiliopoulou A, Dimitriou G, Jelastopulu E, Giannakopoulos I, Anastassiou ED, Christofidou M. Neonatal Intensive Care Unit Candidemia: Epidemiology, Risk Factors, Outcome, and Critical Review of Published Case Series. *Mycopathologia*. 2012;173(4):219–28.
3. Calley JL, Warris A. Recognition and diagnosis of invasive fungal infections in neonates. *J Infect* [Internet]. 2017;74:S108–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30200-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30200-1)
4. Fu J, Wang X, Wei B, Jiang Y, Chen J. Risk factors and clinical analysis of candidemia in very-low-birth-weight neonates. *Am J Infect Control* [Internet]. 2016;44(11):1321–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.03.026>
5. Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Barbuti G, Montagna O, Laforgia N, et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. *Biomed Res Int*. 2017;2017(ii).
6. Donà D, Mozzo E, Mardegan V, Trafojer U, Lago P, Salvadori S, et al. Antibiotics Prescriptions in the Neonatal Intensive Care Unit: How to Overcome Everyday Challenges. *Am J Perinatol*. 2017;34(12):1169–77.
7. Borges RM, Soares LR, de Brito CS, de Brito DVD, Abdallah VOS, Filho PPG. [Risk factors associated with colonization by *Candida* spp in neonates hospitalized in a Neonatal Intensive Care Unit in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2009;42(4):431–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19802481>
8. Wu Z, Liu Y, Feng X, Liu Y, Wang S, Zhu X, et al. International Journal of Infectious Diseases Candidemia : incidence rates , type of species , and risk factors at a tertiary care academic hospital in China §. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2014;22:4–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2013.11.011>

9. Daniel A, Jr KB, Kennedy A, Finer NN, Duara S. Neonatal Candidiasis : Epidemiology , Risk Factors , and Clinical Judgment. 2010;126(4):865–73.
10. Robinson JA, Pham HD, Bloom BT, Wittler RR. Risk factors for persistent candidemia infection in a neonatal intensive care unit and its effect on mortality and length of hospitalization. J Perinatol [Internet]. 2012;32(8):621–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2011.162>