

Infecções da corrente sanguínea por *Candida* spp. em unidade de terapia intensiva de adultos de hospital terciário na Região Sudeste do Brasil

Bloodstream infections by Candida spp. in adult intensive care unit of a tertiary hospital in the southeast region of Brazil

Íria Rigoti Andrade¹, Bruno Spalenza da Silva², Gabriela Stefenoni Costa¹, Alecsandro dos Santos Dala Fina³

¹ Farmacêutica Residente em terapia intensiva – Graduação em Farmácia /Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC). Colatina, ES, Brasil.

² Mestre em Nutrição e biotecnologia alimentar/ Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC). Colatina, ES, Brasil.

³ Especialista em microbiologia – Graduado em farmácia/Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC). Colatina, ES, Brasil.

Resumo

Candida é uma levedura fortemente associada à infecção de corrente sanguínea geralmente relacionada ao uso de dispositivos invasivos e à assistência à Saúde (IRAS) e da qual se evidencia um considerável aumento nos últimos anos, principalmente a espécie do gênero *Candida glabrata*. O estudo expõe uma análise retrospectiva de 14 casos de fungemia no Hospital e Maternidade São José, região central do estado do Espírito Santo, no período de janeiro de 2019 a julho de 2020. *Candida glabrata* foi a espécie mais prevalente (78,57%), seguida de *Candida albicans* (7,14%) e *Candida* spp. (14,29%). A idade dos pacientes variou de 22 a 88 anos com uma média de 66 anos, sendo oito do sexo masculino (57,14%) e seis do sexo feminino (42,86%). As condições de risco encontradas com prevalência foram: longo período de internação (média 31 dias), utilização de cateter venoso central (100%), sonda vesical (100%), ventilação mecânica (90%) e uso prévio de antibióticos de amplo espectro (100%). A alta taxa de mortalidade foi evidenciada com a evolução de 11 (79%) pacientes a óbito. Assim, este estudo destaca tendências preocupantes na prevalência e mortalidade de pacientes com fungemia por *Candida*, em UTIs adulto, em que se objetivou realizar um levantamento do perfil epidemiológico das leveduras isoladas em pacientes críticos.

Palavras-chave: *Candida*; Infecções Oportunistas; Hemocultura

Abstract

Candida is a yeast strongly associated with bloodstream infection generally related to the use of invasive devices and health care (HAI) and has shown a considerable increase in recent years, especially the species of the genus *Candida glabrata*. The study exposes a retrospective analysis of fourteen cases of fungemia in the Hospital and Maternidade São José, central region of the state of Espírito Santo, from January 2019 to July 2020. *Candida glabrata* was the most prevalent species (78.57%), followed by *Candida albicans* (7.14%) and *Candida* spp. (14.29%). The age of the patients ranged from 22 to 88 years with an average of 66 years, with eight being male (57.14%) and six female (42.86%). The prevalent risk conditions were: long hospital stay (average 31 days), use of central venous catheter (100%), bladder catheter (100%), mechanical ventilation (90%) and previous use of broad-spectrum antibiotics (100%). The high mortality rate was evidenced by the evolution of 11 (79%) patients who died. Thus, this study highlights worrying trends in the prevalence and mortality of patients with *Candida* fungi in adult ICUs, and aimed to survey the epidemiological profile of isolated yeasts in critically ill patients.

Keywords: Opportunistic Infections; *Candida*; Blood Culture

Correspondência

Íria Rigoti Andrade

E-mail: iriariigotti@gmail.com

Recebido em 03/02/2021 | Aprovado em 04/03/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202202104

INTRODUÇÃO

Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é a área da medicina que cuida do paciente crítico, pacientes definidos pelos critérios de instabilidade fisiológica, falência orgânica e necessidade de monitoramento contínuo através de diversos dispositivos invasivos de suporte à vida. Neste cenário, a complexidade do quadro destes pacientes e a incidência de infecções fúngicas sistêmicas, também conhecidas como fungemia ou candidemia, têm se elevado consideravelmente durante as últimas décadas, demonstrando elevados índices de mortalidade dos pacientes.

O presente artigo expõe uma análise retrospectiva de 14 casos de infecções de corrente sanguínea desencadeadas pela *Candida* spp., em uma UTI adulto, relacionado ao perfil sociodemográfico dos pacientes, a fatores de risco, a antifúngicos utilizados no tratamento e ao índice de mortalidade no período de janeiro de 2019 a junho de 2020.

Frente o exposto, tem-se como objetivo principal demonstrar o gênero prevalente de candidemia neste cenário hospitalar e relacionar com suas características que são fatores de risco e realizar o levantamento do índice de mortalidade. A população estudada baseia-se nos casos de pacientes internados nas duas UTIs geral adulto do Hospital e Maternidade São José (HMSJ) que desenvolveram infecções de corrente sanguínea ocasionadas por leveduras e comprovadas através de pelo menos uma hemocultura positiva para *Candida* spp., no período de janeiro de 2019 a julho de 2020. A amostra foi gerada através do levantamento de dados dos pacientes transversalmente ao prontuário eletrônico PEP SOUL® e dos relatórios parciais e laudos do laboratório de microbiologia próprio do hospital.

Sendo assim, este estudo destaca tendências preocupantes na incidência e mortalidade de pacientes críticos que desenvolveram fungemia, e a importância de reportar os dados encontrados de candidemias ocasionadas pelas espécies não *albicans* no setor de terapia intensiva adulto, para que sejam implementadas medidas preventivas para diminuir o risco de IRAS e protocolos específicos para tratamento desses casos de fungemia, desde a suspeita, através da instituição de terapia empírica de acordo com o perfil encontrado, em busca de diminuir o índice de mortalidade.

Infecções de corrente sanguínea estão fortemente relacionadas à assistência à saúde, em que geralmente estas fungemias estão associadas a dispositivos intravasculares, podendo ocorrer formação de biofilme microbiano, principalmente os de longa permanência, podendo aumentar na

incidência de morbimortalidade de pacientes hospitalizados e imunossuprimidos.^(1,2)

As leveduras do gênero *Candida* podem ser encontradas em diversos ecossistemas, fazendo parte, assim, da microbiota do homem e de alguns animais. Estes microrganismos degradam proteínas e carboidratos para obterem carbono e nitrogênio, macronutrientes essenciais para seu desenvolvimento. Possuem capacidade adaptativa de se replicar tanto na presença de oxigênio quanto em anaerobiose, se reproduzem de maneira assexuada, por meio de estruturas chamadas de conídios. São leveduras comensais, que habitam primariamente no trato gastrointestinal, podendo fazer parte da microbiota vaginal, da uretra e dos pulmões. No entanto, podem se tornar patogênicas quando ocorre um desequilíbrio em sua relação com o hospedeiro, por isso são considerados oportunistas.⁽³⁾

A candidemia é considerada um grave problema de saúde pública, podendo acontecer tanto em regiões desenvolvidas como em países em desenvolvimento. A gravidade de complicação da doença associada com doenças crônicas subjacentes pode aumentar o tempo de internação hospitalar, além de gerar maiores custos socioeconômicos.⁽³⁾ Atualmente estudos mostram que a incidência de infecções da corrente sanguínea por leveduras do gênero *Candida* têm demonstrado elevado crescimento, em razão da sua capacidade de colonização e oportunismo, gerando desafios terapêuticos decorrentes do desenvolvimento de resistência a alguns antifúngicos.⁽⁴⁾

Em estudo adjacente realizado nos EUA, foram analisados 24.179 casos de infecções por *Candida*, da qual foi possível analisar que esta foi a quarta causa mais comum de internações hospitalares. Oportuno se torna mencionar que um estudo na Suíça reportou que a *Candida* spp. foi a sétima causa de infecção hospitalar mais comum de corrente sanguínea de média complexidade.⁽⁵⁾

A incidência de candidíase disseminada, incluindo a infecção da corrente sanguínea, aumentou significativamente nas últimas décadas. As espécies de *Candida* se tornaram prevalente em fungemias em pacientes hospitalizados e nos EUA se tornaram a quarta causa mais comum de infecções hospitalares de corrente sanguínea. A candidemia está associada a uma internação hospitalar prolongada, resultando em aumento de custos e alta mortalidade de 25% a 60%.⁽⁶⁾

As infecções causadas por *Candida* spp. são principalmente de linhagem endógena e podem resultar em proliferação ou alterações na microbiota humana normal, tendo como fatores de risco principais: administração ao longo prazo de antibióticos de amplo espectro, cirurgias,

transplantes de órgãos, procedimentos invasivos, nutrições nasogástricas, sonda uretral, hemodiálise, ventilação mecânica e outros tratamentos.⁽⁴⁾

Seus principais mecanismos de virulência são a capacidade de expressão enzimática extracelular, fosfolipases e proteinases que agem degradando o tecido do hospedeiro, além de algumas outras substâncias tóxicas que provocam lesão celular, sua capacidade de adesão às células e tecidos, além de formação de biofilmes sobre células e superfícies inanimadas.⁽⁴⁾

O diagnóstico precoce é essencial para que o tratamento farmacológico seja rapidamente implementado, aumentando assim a probabilidade de cura. A disponibilidade de fármacos antifúngicos é restrita, necessitando de indicação criteriosa, para evitar o surgimento de novos microrganismos resistentes, o que por muitas vezes dificulta o tratamento farmacológico do paciente. O método de isolamento/diagnóstico utilizado no laboratório é a hemocultura, realizada em processo automático, com sensibilidade de 30% a 50%, requerendo muito tempo de incubação da amostra, de acordo com a espécie, sendo em média $35,3 \pm 18,1$ horas para crescimento de *Candida albicans*, e $80 \pm 22,4$ horas para *Candida glabrata*, levando a um diagnóstico tardio. Após um resultado positivo na hemocultura, é feito um repique no ágar cromogênico *Candida* para que se possa isolar/identificar a espécie, cujas principais são: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*. A identificação da morfologia faz parte do processo de identificação e é essencial.^(3,5)

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo é do tipo descritivo, transversal, retrospectivo, exploratório, documental e com abordagem quantitativa. A pesquisa foi realizada no Hospital e Maternidade São José – HMSJ, hospital vinculado à instituição de ensino Centro Universitário do Espírito Santo, situado no município de Colatina/ES. A população estudada é composta de pacientes internados nas duas UTIs geral adulto do HMSJ que desenvolveram infecções corrente sanguínea ocasionada por leveduras, comprovada através de pelo menos uma hemocultura positiva para *Candida* spp., no período de janeiro de 2019 a julho de 2020.

Os procedimentos microbiológicos de identificação realizam-se através da coleta de duas amostras de hemoculturas, contendo em cada cerca de 8 a 10 mL de sangue do paciente, onde consecutivamente o material deve permanecer incubado no equipamento BacT/Alert® devidamente validado, durante

10 dias. Após a evidência de positividade, procede-se com o repique em placa de ágar sangue, onde a amostra permanece incubada a 37°C por 72 horas, com necessidade de realização da técnica de coloração Gram e observação do aspecto e morfologia para identificação. Posteriormente, faz-se a semeadura e incubação a 37°C da amostra isolada em ágar *Candida* por mais 72 horas, onde distingue-se o tipo de *Candida* através do aspecto colorimétrico de cada espécie, de acordo com a bula do fabricante do ágar em questão.

A amostra foi gerada através do levantamento de dados dos pacientes transversalmente ao prontuário eletrônico PEP SOUL® e dos relatórios parciais e laudos do laboratório de microbiologia próprio do hospital. A coleta dos dados foi realizada no mês de dezembro de 2020, após aprovação do Comitê de Ética.

Foram utilizadas como ferramenta de coleta de dados um instrumento planilhado, estruturado, elaborado pelo pesquisador responsável, com variáveis relacionadas ao perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes abordados pelo estudo. Os dados foram quantificados, tabulados e analisados estatisticamente, utilizando a planilha Software Microsoft Office Excel, versão 2016, para a construção dos gráficos e tabelas. Os dados coletados foram submetidos à análise estatística descritiva, utilizando o software Minitab18®.

ÉTICA

A pesquisa aqui descrita foi realizada em conformidade com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), do Centro Universitário do Espírito Santo, através do Parecer nº 4.447.612, deferido no dia 08 de dezembro de 2020.

RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 14 pacientes com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea por *Candida*, durante o período de internação nas UTIs adulto do HMSJ. A espécie do gênero *Candida glabrata* foi a mais prevalente (78,57%), seguida de *Candida albicans* (7,14%) e de *Candida* spp. (14,29%) (Gráfico 1).

Em relação às características sociodemográficas e de internação, observa-se maior prevalência de infecções nos pacientes do sexo masculino (57,14%) e em pacientes acima de 41 anos (92,86%). O tempo de internação foi superior a 8 dias em 57,14% dos casos, com média e DP de $31 \pm 32,04$, tempo mínimo de permanência de 2 dias e máximo de 68 dias (Tabelas 1 e 2).

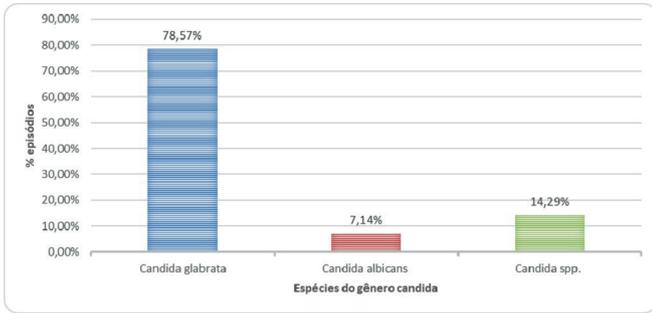


Gráfico 1

Perfil epidemiológico dos isolados fúngicos dos pacientes

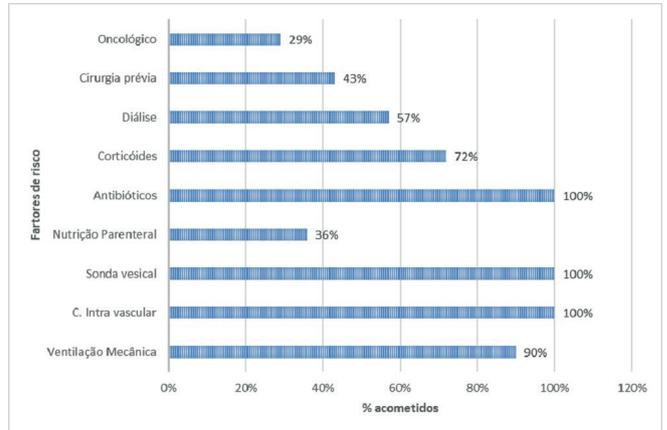


Gráfico 2

Correlação associados aos fatores de risco

Tabela 1

Perfil sociodemográfico e de internação relacionado ao desfecho alta/óbito dos pacientes avaliados.

Variáveis	Desfecho		
	Alta n(%)	Óbito n(%)	Total n(%)
Sexo			
Feminino	0 (0)	6 (54,5)	6 (42,86)
Masculino	3 (100)	5 (45,5)	8 (57,14)
Faixa etária			
18-40 anos	1 (33,33)	0 (0)	1 (7,14)
41-88 anos	2 (66,66)	11 (100)	13 (92,86)
Tempo de internação na UTI			
Até 7 dias	0 (0)	1 (9,09)	1 (7,14)
8 dias - 30 dias	1 (33,33)	7 (63,64)	8 (57,14)
31 dias ou mais	2 (66,66)	3 (27,27)	5 (35,71)

Tabela 2

Média de internação dos pacientes.

Média	31
Desvio padrão	32,04
Variância	684,66
n amostral	14

Entre as condições associadas aos fatores de risco mostradas no Gráfico 2, as mais frequentes foram uso de antibióticos (100%), uso de sonda vesical (100%), presença de cateter intravascular (100%), ventilação mecânica (90%), uso de corticosteroide (72%), hemodiálise (57%), cirurgia prévia (43%), nutrição parenteral (36%), sendo 29% dos acometidos pacientes oncológicos.

Quatro pacientes (28,57%) receberam a terapia empírica com fluconazol, porém apenas 1 deles foi diagnosticado com *Candida albicans*, que possui sensibilidade inata ao azólico. Os demais pacientes tiveram seu tratamento escalonado para anfotericina e micafungina (Gráfico 3).

Alguns pacientes (28,57%) não receberam terapia antifúngica devido os resultados microbiológicos terem sido liberados no *post mortem*.

Após liberação da microbiologia com evidência de *Candida glabrata*, 4 (28,57%) dos pacientes receberam terapia guia com anfotericina B e 6 (42,86%) dos pacientes foram tratados com o antifúngico equinocandina, micafungina (Gráfico 3).

Apesar da maioria (71,43%) dos pacientes terem recebido tratamento antifúngico os 50% desta mesma porcentagem apresentou eficácia na resposta da terapêutica introduzida, comprovada através da negatização de hemoculturas posteriores, no entanto a taxa de mortalidade total foi de 78,57%, conforme representado pelo Gráfico 4.

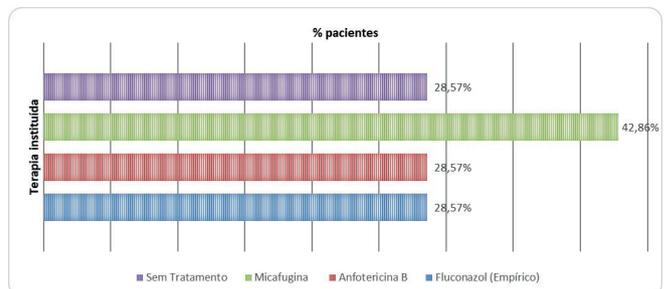
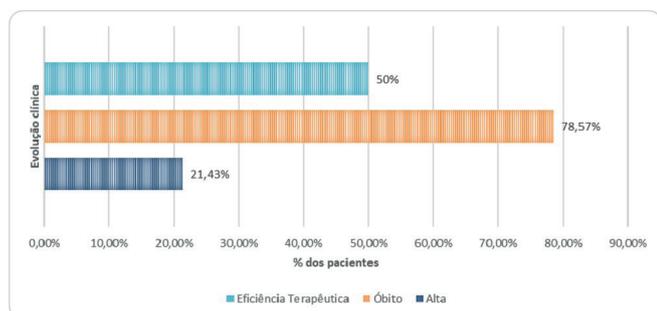


Gráfico 3

Correlação da terapêutica instituída

**Gráfico 4**

Correlação do índice de mortalidade e desfechos clínicos.

DISCUSSÃO

Conforme já visto no Gráfico 1, a predominância de fungemias ocasionadas pela espécie *Candida glabrata* é justificável em vários estudos que apontam sua maior incidência em pacientes adultos e principalmente idosos, que é o perfil das UTIs em que o estudo foi realizado, contrastando com os trabalhos da América do Norte que também observam a maior ocorrência de *C. glabrata* devido ao mesmo público estudado. A maioria dos estudos brasileiros aponta predominância de fungemias pela espécie *C. albicans*, e dentre as espécies não *albicans*, maior incidência de *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, além de demonstrar um pequeno número de ocorrência de *Candida glabrata*.

O tempo de internação foi superior a 8 dias em 57,14% dos casos (Tabela 1), com média de 31 dias conforme visto na Tabela 2. As candidemias são mais frequentes em pacientes com longo período de exposição hospitalar, e após a infecção pelo fungo apresentam maior tempo de internação e custos para o hospital.

Os fatores predisponentes a infecção de corrente sanguínea ocasionada por leveduras se devem ao fato de os pacientes apresentarem maior vulnerabilidade através de procedimentos invasivos, e os que acarretam imunodeficiência, funcionando como uma porta de entrada para patógenos oportunistas.

Diversos pesquisadores, apontam que os índices de candidemia vêm aumentando nos últimos anos, e que o diagnóstico é difícil e, na maioria dos casos, tardio, devido às técnicas de identificação hoje mais comumente utilizadas, o que aumenta a taxa de mortalidade. Existem algumas ferramentas que auxiliam na terapêutica mais adequada ao suspeitar-se de infecção por fungos, e uma delas é o escore *Candida*.⁽⁷⁾

Pesquisadores desenvolveram um sistema de pontuação que funciona como uma ferramenta de avaliação de fatores preditivos de candidemia, que pode ser realizado à beira do leito, denominado "*Candida score*". Eles examinaram a incidência de candidíase invasiva entre os pacientes de uma UTI cirúrgica com sepse, nutrição parenteral total (NPT) e colonização multifocal por *Candida*. O valor de um ponto foi atribuído a cada um dos quatro fatores de risco (colonização multifocal: 1 ponto; NPT: 1 ponto; cirurgia prévia: 1 ponto; e presença de sepse: 2 pontos). Os pacientes com pontuação superior a 2,5 obtiveram aproximadamente oito vezes mais probabilidade de ter candidemia do que os pacientes com pontuação de 2,5 ou menos.⁽⁸⁾

Conforme evidenciado por Leroy, o "escore de *Candida*" é uma ferramenta interessante para diferenciar, entre pacientes de UTI com sepse grave adquirida em hospital ou choque séptico, aqueles que se beneficiam com o tratamento antifúngico precoce (pontuação >3) daqueles para os quais a candidíase invasiva é altamente improvável (pontuação ≤3).⁽⁹⁾

Estudo realizado evidencia uma regra de predição de risco clínico para a candidíase invasiva. Entre 3.000 pacientes de UTI nos Estados Unidos e no Brasil, a combinação de vários fatores foi preditiva de candidíase invasiva em pacientes que haviam sido internados na UTI por pelo menos 3 dias.⁽¹⁰⁾

Sendo assim, o diagnóstico de um paciente com suspeita de infecção de corrente sanguínea de origem leveduriforme exige uma atenção especial do corpo clínico, surgindo como a primeira ferramenta para a hipótese diagnóstica de infecção, e quando associado aos demais métodos diagnósticos conciliam-se com o objetivo de confirmar o patógeno da doença.⁽¹¹⁾

Assim, estudiosos afirmaram que com o objetivo de otimizar o diagnóstico de candidemia, novas tecnologias devem ser desenvolvidas para obtenção de um diagnóstico rápido, eficaz e preciso de forma a contribuir na escolha da melhor terapia antifúngica e, conseqüentemente, melhor prognóstico do paciente.⁽¹²⁾

CONCLUSÃO

Em conclusão, observamos a importância do reconhecimento prévio do perfil de microrganismos fúngicos que colonizam as unidades de terapia intensiva. A realização de estudos para levantamento do perfil epidemiológico, como investigação das espécies mais incidentes, contribui de forma positiva a fim de formular protocolos para o manejo ideal, com a finalidade de contribuir na escolha terapêutica mais

adequada, otimizar o tratamento e acarretar um melhor prognóstico e, conseqüentemente, reduzir o índice de mortalidade destes pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS

1. Anvisa. Infecção de Corrente Sanguínea: Orientações para prevenção de Infecção Primária de Corrente Sanguínea. 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sudeste/hc-ufcm/documentos/protocolos-assistenciais/IPCSfinal.pdf>. Acesso em: 11 Abr. 2020.
2. Prado SS. Bacteremias em pacientes com HIV em um hospital de terceiro nível na Colômbia, 2014-2016.2018. Rev Medica interna Mex. vol.34 no.3. ISSN 0186-4866. Disponível em: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-48662018000300003&script=sci_abstract&tlng=en. Acesso em: 11 Abr. 2020.
3. Giolo MP. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. 2010. Rev Bras Patol Med Lab. v.46. n.3. p.225-234. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/jJGxZBNpPSJtMZTk7t7Khmk/abstract/?lang=pt#:~:text=Phisiopathogenesis%2C%20epidemiology%20and%20laboratory%20diagnosis%20of%20candidemia&text=Candidemia%20%C3%A9%20a%20infec%C3%A7%C3%A3o%20da,de%20pacientes%20hospitalizados%20s%C3%A3o%20C>. Acesso em: 10 Abr. 2020.
4. Chang MR. Candida bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. 2008. Rev. Inst. Med, Trop. São Paulo. v. 50. P. 265-268. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rimt/a/6Rwttx4GxQQfpRy5HmfB84J/abstract/?lang=en>. Acesso em: 11 abr. 2020.
5. Lazo V. Candidiasis sistêmica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. 2018. rev. Horizmed. v.18n1. p. 75-85. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000100011. Acesso em: 10 abr. 2020.
6. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, & Edmond MB. (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 39(3), 309–317. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306996/>. Acesso em: 19 jan. 2021.
7. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The Epidemiology of Hematogenous Candidiasis Caused by Different Candida Species. Clinical Infectious Diseases, [S.L.], v. 24, n. 6, p. 1122-1128, jun. 1997. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/24/6/1122/339098?login=false>. Acesso em: 21 jan. 2021.
8. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MÁ. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Critical Care Medicine. [S.L.], v. 34, n. 3, p. 730-737, mar. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16505659/>. Acesso em: 01 fev. 2021.
9. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin, D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, & Leroy O. (2011). Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. Annals of intensive care. Disponível em: <https://annalsintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/2110-5820-1-50>. Acesso em: 01 fev. 2021.
10. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen RA, Morrison V. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 271-276, 27 fev. 2007. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17333081/>. Acesso em: 01 fev. 2021.
11. Garzillo C, Bagattini M, Bogdanović L, Popolo A di, Iula VD, Catania MR, Raimondi F, Triassi M, Zarrilli R. 2017. Risk factors for Candida parapsilosis bloodstream infection in a neonatal intensive care unit: a case-control study. Italian Journal of Pediatrics. Disponível em: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-017-0332-5>. Acesso em: 11 abr. 2020.
12. Oliveira RB, Atobe JH, Souza AS, Santos DWCL. Epidemiology of Invasive Fungal Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome at a Reference Hospital for Infectious Diseases in Brazil. Mycopathologia, [S.L.], v. 178, n. 1-2, p. 71-78, 21 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-014-9755-3>. Acesso em: 11 abr. 2020.