



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA MÉDICA**

**PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÕES INVASIVAS PELO  
COMPLEXO *Candida parapsilosis* EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO:  
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

**FORTALEZA-CE**

**2023**

**PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÕES INVASIVAS PELO  
COMPLEXO *Candida parapsilosis* EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO:  
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Microbiologia Médica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rossana de Aguiar Cordeiro.

**FORTALEZA-CE**

**2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

P431p Peixoto, Paulo.  
Perfil clínico-epidemiológico de infecções invasivas pelo Complexo Candida parapsilosis em um hospital pediátrico terciário: um estudo transversal / Paulo Peixoto. – 2023.  
135 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Fortaleza, 2023.  
Orientação: Profa. Dra. Rossana de Aguiar Cordeiro.

1. Complexo C. parapsilosis. 2. Infecções fúngicas invasivas. 3. Hospedeiro imunocomprometido. 4. Leucemia. I. Título.

CDD 616.9

---

**PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÕES INVASIVAS PELO  
COMPLEXO *Candida parapsilosis* EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO:  
UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Microbiologia Médica.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lisandra Serra Damasceno  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Victor Alves Carneiro  
Universidade Federal do Ceará (UFC) – Sobral / Centro Universitário INTA (UNINTA) –  
Sobral

---

Prof. Dr. Paulo César Pereira de Sousa  
Centro Universitário Christus (Unichristus) / Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)

## AGRADECIMENTO

A Deus, por tocar meu coração e me denotar a empatia para com o outro e me fazer acreditar que é possível quando se acredita;

A minha mãe em especial, Idilva Maria Lima Soares Peixoto, pelo amor, força, incentivo e por ser minha inspiração;

Ao meu pai, Veridiano Peixoto de Lima, pela humildade;

A minha irmã, Ana Larissa Peixoto Soares, pela determinação;

A minha tia, Mara Rúbia Lima Soares, pelo apoio;

Aos amigos, pelo suporte e alegria;

A minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rossana de Aguiar Cordeiro, por me proporcionar alcançar esse feito e me possibilitar projetar outros voos;

Aos meus colegas do Laboratório de Bioagentes Infecciosos (BIOS), pelo suporte; e

Ao Hospital Infantil Albet Sabin (HIAS), por me abrir as portas ao trabalho, estudo, pesquisa e aprendizado.

“As descobertas científicas ajudam os seres  
humanos a viver melhor.”

Louis Pasteur

## RESUMO

As espécies de *Candida* estão associadas a diversas manifestações clínicas, sendo relacionadas como as principais infecções fúngicas em hospitais terciários. O gênero compreende aproximadamente 300 espécies, algumas são potencialmente patogênicas para o homem, como o Complexo *Candida parapsilosis*, formado por *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, indistinguíveis para os laboratórios de microbiologia clínica. O presente estudo teve como objetivo descrever as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais das infecções fúngicas invasivas causadas pelo Complexo *C. parapsilosis* ocorridas em um hospital pediátrico terciário brasileiro durante a pandemia de COVID-19. As amostras clínicas foram processadas pelo sistema BACT/ALERT® 3D ou diretamente em placas de ágar. A identificação definitiva foi obtida por MALDI-TOF MS. A suscetibilidade aos antifúngicos foi realizada pelo cartão VITEK 2 AST-YS08 e confirmada pelo protocolo CLSI. Os dados dos pacientes foram coletados dos prontuários médicos por meio de um questionário estruturado. Espécies do Complexo *C. parapsilosis* foram isoladas em 124 pacientes durante um período de 18 meses, sendo: *C. parapsilosis sensu stricto* (83,87%), *C. orthopsilosis* (13,71%) e *C. metapsilosis* (2,42%). Não foi detectada resistência antifúngica. Pacientes com idade <1 a 18 anos e a maioria proveniente dos setores relacionados à oncologia, sendo mais acometidos por *C. parapsilosis sensu stricto* (p=0,012). As infecções por *C. orthopsilosis* foram significativamente mais frequentes (p=0,012) em pacientes de unidades de terapia intensiva. Infecções invasivas causadas por diferentes patógenos ocorreram em 75 pacientes até 30 dias após o isolamento das cepas do Complexo *C. parapsilosis*. No geral, 23 (18,55%) pacientes morreram em 30 dias após o incidente de cultura pelo Complexo *C. parapsilosis*. A remoção do cateter e a terapia antifúngica foram medidas importantes para prevenir a mortalidade. A coinfeção por COVID-19 foi detectada em apenas um paciente.

**Palavras-chave:** Complexo *C. parapsilosis*; infecções fúngicas invasivas; hospedeiro imunocomprometido; leucemia.

## ABSTRACT

*Candida* species are associated with several clinical manifestations, being listed as the main fungal infections in tertiary hospitals. The genus comprises approximately 300 species, some of which are potentially pathogenic for humans, such as the *Candida parapsilosis* complex, formed by *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* and *C. metapsilosis*, indistinguishable for clinical microbiology laboratories. The present study aimed to describe the clinical, epidemiological and laboratory characteristics of invasive fungal infections caused by the *C. parapsilosis* complex that occurred in a Brazilian tertiary pediatric hospital during the COVID-19 pandemic. Clinical samples were processed by the BACT/ALERT® 3D system or directly onto agar plates. Definitive identification was obtained by MALDI-TOF MS. Susceptibility to antifungals was performed using the VITEK 2 AST-YS08 card and confirmed using the CLSI protocol. Patient data were collected from medical records using a structured questionnaire. Species of the *C. parapsilosis* complex were isolated from 124 patients over a period of 18 months, namely: *C. parapsilosis sensu stricto* (83.87%), *C. orthopsilosis* (13.71%) and *C. metapsilosis* (2.42%). No antifungal resistance was detected. Patients aged <1 to 18 years and most from sectors related to oncology, being more affected by *C. parapsilosis sensu stricto* (p=0.012). *C. orthopsilosis* infections were significantly more frequent (p=0.012) in intensive care unit patients. Invasive infections caused by different pathogens occurred in 75 patients up to 30 days after isolation of *C. parapsilosis* complex strains. Overall, 23 (18.55%) patients died within 30 days of the *C. parapsilosis* complex culture incident. Catheter removal and antifungal therapy were important measures to prevent mortality. Co-infection with COVID-19 was detected in only one patient.

**Keywords:** *C. parapsilosis* complex; invasive fungal infections; immunocompromised host; leukemia.

## LISTA DE GRÁFICOS

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| Gráfico 1 – Panorama dos exames ..... | 53 |
|---------------------------------------|----|

## LISTA DE TABELAS

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabela 1 –  | Distribuição do Complexo <i>Candida parapsilosis</i> .....  | 53 |
| Tabela 2 –  | Sensibilidade antifúngica em Vitek® .....   | 54 |
| Tabela 3 –  | Formação de biofilme .....  | 55 |
| Tabela 4 –  | Espécimes clínicos dos isolados do Complexo <i>Candida parapsilosis</i> .....   | 56 |
| Tabela 5 –  | Distribuição dos espécimes clínicos dos isolados de interesse por unidade hospitalar .....  | 57 |
| Tabela 6 –  | Idade dos pacientes da pesquisa .....   | 58 |
| Tabela 7 –  | Sexo dos pacientes da pesquisa .....  | 58 |
| Tabela 8 –  | Motivos de atendimentos .....   | 59 |
| Tabela 9 –  | Efetivação da doenças de base dos pacientes da pesquisa .....   | 60 |
| Tabela 10 – | Uso de antimicrobianos e/ou outros condicionantes .....   | 61 |
| Tabela 11 – | Uso de corticoides, antineoplásicos e/ou outros condicionantes de interesse .....   | 62 |
| Tabela 12 – | Condição dos níveis dos neutrófilos dos pacientes .....   | 63 |
| Tabela 13 – | Detecção concomitante dos isolados de interesse com outros micro-organismos em mesmo espécime clínico e período .....                             | 63 |
| Tabela 14 – | Detecção concomitante dos isolados de interesse com outros micro-organismos em espécimes clínicos diferentes em mesmo período .....               | 64 |
| Tabela 15 – | Presença de micro-organismos de interesse clínico anteriormente à data de detecção dos isolados de interesse durante período de internação .....  | 65 |
| Tabela 16 – | Presença de micro-organismos de interesse clínico posteriormente a data de detecção dos isolados de interesse durante período de internação ..... | 66 |
| Tabela 17 – | Medidas de intervenção/tratamento .....   | 67 |
| Tabela 18 – | Candidemia pelo Complexo <i>Candida parapsilosis</i> .....  | 68 |
| Tabela 19 – | Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) pelo Complexo <i>Candida parapsilosis</i> .....   | 68 |
| Tabela 20 – | Categorias de atendimento .....   | 68 |

## SUMÁRIO

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 1       | <b>INTRODUÇÃO</b> .....  | 14 |
| 2       | <b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....   | 18 |
| 2.1     | <b>Gênero <i>Candida</i>: Características gerais e identificação laboratorial</b> .....              | 18 |
| 2.1.1   | <i>Características gerais</i> .....  | 18 |
| 2.1.2   | <i>Ciclo de vida</i> .....   | 18 |
| 2.1.3   | <i>Identificação laboratorial</i> .....  | 19 |
| 2.1.3.1 | <i>Características macroscópicos</i> .....   | 20 |
| 2.1.3.2 | <i>Características microscópicas</i> .....   | 20 |
| 2.1.3.3 | <i>Identificação microbiológica por métodos rotineiros</i> .....                                     | 21 |
| 2.1.3.4 | <i>Outros métodos de identificação microbiológica</i> .....  | 22 |
| 2.1.4   | <i>Fatores de risco e pacientes acometidos por candidíases</i> .....                                 | 24 |
| 2.1.5   | <i>Doenças causadas por <i>Candida</i> de importância médica</i> .....                               | 24 |
| 2.1.5.1 | <i>Manifestações clínicas por <i>Candida albicans</i></i> .....                                      | 24 |
| 2.1.5.2 | <i>Manifestações clínicas por espécies <i>Candida</i> spp. não-<i>albicans</i></i> .....             | 25 |
| 2.2     | <b>Espécies do Complexo <i>Candia parapsilosis</i>: Características gerais e identificação</b> ..... | 26 |
| 2.2.1   | <i>Características gerais</i> .....  | 26 |
| 2.2.2   | <i>Identificação laboratorial</i> .....  | 28 |
| 2.3     | <b>Fatores de virulência das espécies do Complexo <i>Candia parapsilosis</i></b> .....               | 31 |
| 2.3.1   | <i>Mecanismos de Adesão</i> .....  | 31 |
| 2.3.2   | <i>Morfologia</i> .....  | 31 |
| 2.3.3   | <i>Biofilme</i> .....  | 32 |
| 2.3.4   | <i>Produção de enzimas hidrolíticas</i> .....  | 32 |
| 2.3.5   | <i>Montagem da parede celular</i> .....  | 34 |
| 2.3.6   | <i>Metabolismo de ácidos graxos</i> .....  | 35 |
| 2.3.7   | <i>Produção de prostaglandinas (PG)</i> .....  | 36 |
| 2.3.8   | <i>Competição de nutrientes</i> .....  | 36 |
| 2.3.9   | <i>Estratégias de sobrevivência</i> .....  | 37 |
| 2.3.10  | <i>Metabolismo de hidroxiderivados de benzeno e ácido benzoico</i> .....                             | 37 |
| 2.4     | <b>Epidemiologia das espécies do Complexo <i>Candia parapsilosis</i></b> .....                       | 38 |
| 3       | <b>PERGUNTAS DE PARTIDA</b> .....  | 45 |
| 4       | <b>HIPÓTESES</b> .....   | 46 |

|                |  |     |
|----------------|--|-----|
| <b>5</b>       | <b>OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICOS</b> .....  | 47  |
| <b>5.1</b>     | <b>Objetivo geral</b> .....  | 47  |
| <b>5.2</b>     | <b>Objetivos específicos</b> .....   | 47  |
| <b>5.2.1</b>   | <i>Análises laboratoriais do Complexo Candida parapsilosis</i> .....             | 47  |
| <b>5.2.2</b>   | <i>Análises clínico-epidemiológicas dos pacientes da pesquisa</i> .....          | 47  |
| <b>6</b>       | <b>METODOLOGIA</b> .....   | 49  |
| <b>6.1</b>     | <b>Modelo e tamanho da pesquisa</b> .....  | 49  |
| <b>6.2</b>     | <b>Aspectos éticos</b> .....   | 49  |
| <b>6.3</b>     | <b>Descrição da área ou local de estudo</b> .....                                | 49  |
| <b>6.4</b>     | <b>Critérios de inclusão e exclusão de amostras</b> .....                        | 50  |
| <b>6.4.1</b>   | <i>Critérios de inclusão</i> .....   | 50  |
| <b>6.4.2</b>   | <i>Critérios de exclusão</i> .....   | 50  |
| <b>6.5</b>     | <b>Descrição do método ou procedimentos</b> .....                                | 50  |
| <b>6.5.1</b>   | <i>Análise laboratorial</i> .....  | 50  |
| <b>6.5.1.1</b> | <i>Seleção e tratamento dos isolados de interesse</i> .....                      | 50  |
| <b>6.5.1.2</b> | <i>Identificação definitiva – MALDI-TOF MS</i> .....                             | 50  |
| <b>6.5.1.3</b> | <i>Ensaio de sensibilidade aos antifúngicos</i> .....                            | 51  |
| <b>6.5.1.4</b> | <i>Quantificação da biomassa do biofilme</i> .....                               | 51  |
| <b>6.5.2</b>   | <i>Procedimento de coleta de dados dos pacientes</i> .....                       | 52  |
| <b>6.6</b>     | <b>Análise estatística</b> .....   | 52  |
| <b>7</b>       | <b>RESULTADOS</b> .....  | 53  |
| <b>8</b>       | <b>DISCUSSÃO</b> .....   | 70  |
| <b>9</b>       | <b>CONCLUSÃO</b> .....   | 82  |
| <b>10</b>      | <b>PERSPECTIVAS</b> .....  | 84  |
|                | <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | 85  |
|                | <b>APÊNDICE I – TCLE</b> .....   | 97  |
|                | <b>APÊNDICE II – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS</b> .....                        | 100 |
|                | <b>APÊNDICE III – CARACTERIZAÇÃO DOS ISOLADOS DE INTERESSE DA PESQUISA</b> ..... | 108 |
|                | <b>APÊNDICE IV – MANUSCRITO SUBMETIDO A REVISTA</b> .....                        | 129 |
|                | <b>ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA</b> .....                                | 130 |
|                | <b>ANEXO II – FLUXOGRAMA DE SURTO CCIH</b> .....                                 | 131 |
|                | <b>ANEXO III – RELATÓRIO DE CONTROLE DE SURTOS</b> .....                         | 132 |



## 1 INTRODUÇÃO

Leveduras do gênero *Candida* pertencem ao filo *Ascomycetes*, com ampla distribuição, nos mais variados ambientes (NEMETH; GACSER, 2018; PROCOP, 2018). Caracterizam-se por serem seres eucarióticos, unicelulares, heterotróficas e que se reproduzem por brotamento unipolar (reprodução assexuada), ou seja, classificados como fungos imperfeitos (TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, 2012). O gênero *Candida* compreende aproximadamente 300 espécies, com algumas potencialmente patogênicas para o homem, sendo cinco espécies mais comuns: *C. albicans*, Complexo *C. glabrata*, Complexo *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* (BROOKS et al., 2014).

Estas espécies são capazes de colonizar de maneira simbiote diversos sítios do hospedeiro, tais como a pele, trato gastrointestinal e geniturinário, entretanto, também estão associadas a diversos tipos de manifestações clínicas em hospitais terciários (ARNONI, 2014; VERONESI, 2015).

Candidíase invasiva (CI) é um termo referente a um grupo de síndromes infecciosas ocasionadas por espécies do gênero *Candida*, englobando a candidemia e a disseminação do patógeno para órgãos viscerais, sistema nervoso central (SNC), olhos, ossos, articulações, dentre outros (MCCARTY; WHITE; PAPPAS, 2021). O Complexo *C. parapsilosis* é uma das espécies de *Candida* spp. *não-albicans* mais comuns que causam candidemia, especialmente candidíase invasiva (GUO et al., 2021).

O que tem se observado nos últimos anos é o aumento significativo de infecções ocasionadas por *Candida* spp. *não-albicans*, modificando o perfil epidemiológico de infecções fúngicas, e conseqüentemente, as alternativas terapêuticas (GOVENDER et al., 2016; CANELA et al., 2017; BOAN; GARDAM, 2019; MEDEIROS et al., 2019; PFALLER et al., 2019; WARRIS et al., 2020).

As infecções por *Candida* spp. podem ocorrer de forma mais frequente por via endógena, a partir da translocação bacteriana precedida pela colonização, bem como, por via exógena, ocorrendo a partir da manipulação de materiais e soluções parenterais contaminados por profissionais de saúde. Desse modo, as manifestações podem ser desde simples e cutâneas até doenças invasivas e sistêmicas, tendo como os mais acometidos aqueles indivíduos com sistema imunológico debilitado, crianças e idosos (ARNONI, 2014; BROOKS et al., 2014; MADIGAN et al., 2016). Entre os pacientes pediátricos, os principais grupos de risco são aqueles oncológicos, prematuros e de baixo peso ao nascer (ARNONI, 2014).

Além desses, os fatores de risco que contribuem para o acometimento por infecções fúngicas envolvem doenças imunossupressoras, uso prévio de antibióticos de amplo espectro e antineoplásicos, uso de cateteres vasculares, uso de nutrição parenteral, antecedentes de cirurgias de grande porte, exposição a procedimentos cirúrgicos, internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e outros (BROOKS et al., 2014; MANTADAKIS; PANA; ZAOUTIS, 2018).

Dentre as espécies causadoras de manifestações clínicas, o Complexo *C. parapsilosis* tem se destacado. Trata-se de micro-organismos comensais da microbiota humana, encontrando-se limitado quando a pele está intacta, mas oportunista com potencial de patogenicidade para candidíase superficial e sistêmica em condições favoráveis, apesar de menos comum do que *C. albicans* (SILVA, 2014; SADEGHI et al., 2018). É um grupo frequentemente isolado das mãos humanas, o que embasa diversas discussões a respeito da patogenicidade e oportunismo em certas infecções (JOHN WEEMS, 1992; STRAUSBAUGH et al., 1994; TROFA et al., 2008; TÓTH et al., 2019).

Dentro do complexo *C. parapsilosis* é revelado a presença de três espécies distintas, caracterizado por duas novas. A distinção é estabelecida com base nos perfis de isoenzimas e através da análise da região específica no DNA ribossomal e de regiões adjacentes (LIN et al., 1995). Com isso a denominação ou separação da *C. parapsilosis* ficou em *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, indistinguíveis nos laboratórios de microbiologia clínica (SILVA, 2014; CAROLINA et al., 2018).

Nessa perspectiva, *C. albicans* é a espécie mais isolada dos casos de fungemia, no entanto, já é descrito o aumento da frequência de infecções causadas por espécies de *Candida* spp. *não-albicans* (YAMIN et al., 2022).

As espécies de *Candida* spp. *não-albicans* aumentaram drasticamente, e quando soma-se os casos, atualmente, ultrapassam *C. albicans* como as causas de infecções invasivas mais prevalentes (TÓTH et al., 2019). Sabe-se que as manifestações clínicas, por espécies de *Candida* spp. *não-albicans*, são de grande relevância, sendo observado maior patogenicidade e virulência. Além disso, a resistência a antifúngicos representa grande problemática, especialmente em pacientes imunodeprimidos, acarretando na maior morbidade e mortalidade, o que leva à necessidade de mudanças nas estratégias de prevenção e tratamento (ARNONI, 2014; MANTADAKIS; PANA; ZAOUTIS, 2018).

Das infecções por isolados de *Candida*, as espécies *Candida* spp. *não-albicans*, especificamente o Complexo *C. parapsilosis*, é a segunda ou terceira mais prevalente,

dependendo do nicho de pacientes e regiões geográficas (GOVENDER et al., 2016; BOAN; GARDAM, 2019; PFALLER et al., 2019). É o segundo causador mais comum de candidemia em crianças (SILVA et al., 2020; WARRIS et al., 2020), tornando a espécie predominante em alguns hospitais pediátricos (CANTÓN et al., 2011; BARRIENTOS et al., 2021; SHUPING et al., 2021) e, nos EUA, foi o segundo mais comum em pacientes jovens (34%) (MACÊDO, 2013).

Estudos envolvendo a epidemiologia das cepas do Complexo *C. parapsilosis* em infecções hospitalares como importantes causadores de infecções invasivas, mostrou maior prevalência de *C. parapsilosis sensu stricto*, seguido por *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, havendo estudos, inclusive, que este último não foi detectado (BONFIETTI et al., 2012; ZICCARDI et al., 2015; CANELA et al., 2017; MORENO et al., 2017; WARRIS et al., 2020; GUO et al., 2021; RIERA et al., 2022).

Nesse sentido, Pfaller et al. (2019) realizaram um estudo no qual analisaram 20.788 isolados invasivos em 39 países, observando uma frequência de 46,4% para *C. albicans* em 2015-2016, e um aumento paralelo com o Complexo *C. glabrata*, Complexo *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e outras espécies mais raras. Na distribuição das espécies *Candida* spp. *não-albicans*, o Complexo *C. glabrata* foi mais comum na América do Norte (24,3%), e o Complexo *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* foram mais prevalentes (24,3% e 17,0%, respectivamente) na América Latina. Na Europa do Norte ou Central, apresentaram maiores incidências para *C. albicans*, Complexo *C. glabrata* e Complexo *C. parapsilosis*, respectivamente. Em relação ao último trecho, a prevalência dessas cepas para os países mediterrâneos, é revertível do último para o primeiro colocado, ou seja, o Complexo *C. parapsilosis* é mais prevalente. Na Ásia, especialmente na China, *C. albicans* (32,9%), o Complexo *C. parapsilosis* (27,1%) e *C. tropicalis* (18,7%) representam a maior incidência dos casos de candidemia pelo gênero em questão (PFALLER et al., 2019).

Ainda, em um estudo retrospectivo multinacional de 11 anos em 10 países europeus, dos 1395 episódios de candidemia, 36,4% ocorreram em recém-nascidos ( $\leq$  44 semanas de idade pós-menstrual), 13,8% em lactentes ( $>$  44 semanas de idade pós-menstrual até 1 ano) e 49,8% em crianças e adolescentes. *C. albicans* (52,5%) e *C. parapsilosis sensu stricto* (28,1%) foram as espécies predominantes (WARRIS et al., 2020).

No que concerne ao Brasil, pesquisa no estado de São Paulo, entre junho de 2014 e novembro de 2015, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, foi caracterizado 79 isolados sanguíneos (candidemia). Desses, *C. albicans* foi a espécie

predominante (44%), seguida pelo Complexo *C. glabrata* (19%), *C. tropicalis* (19%), *C. parapsilosis sensu stricto* (14%) e *C. orthopsilosis* (4%) (CANELA et al., 2017). No Nordeste do Brasil, no Hospital Onofre Lopes (Natal, Brasil), hospital universitário terciário, um estudo de coorte observacional, retrospectivo e unicêntrico avaliou 68 episódios de candidemia. A distribuição das espécies foram *C. albicans* (35,3%), *C. tropicalis* (27,4%), Complexo *C. parapsilosis* (21,6%) e Complexo *C. glabrata* (11,8%) (MEDEIROS et al., 2019).

Este trabalho tem por justificativa propor ao hospital, com base nas informações clínicas apresentadas dos pacientes acometidos com as cândidas, a elaboração de medidas de prevenção, junto ao Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), em estratégias para estratificar os pacientes com maior risco de desenvolver candidemia: imunodeprimido, imunossuprimido e de pior prognóstico; que o hospital invista em métodos moleculares, para identificação rápida e precisa das cândidas, com a finalidade de desvendar diagnósticos ou de margem epidemiológicas, que servirão como ferramentas úteis para resolver problemas de difíceis resoluções; e que através deste último, melhore o manejo dos antifúngicos.

Portanto, o objetivo desse trabalho foi conhecer as características clínico-epidemiológicas causadas pelo Complexo *C. parapsilosis* nas infecções invasivas em população pediátrica atendida no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), durante o período de 18 meses.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Gênero *Candida*: Características gerais e identificação laboratorial

#### 2.1.1 Características gerais

Os fungos são quimio-heterotróficos e, assim como as bactérias, absorvem nutrientes em vez de ingeri-los, são capazes de crescimento anaeróbico facultativo (a maioria das leveduras é anaeróbica facultativa), utilizam oxigênio ou um composto orgânico como aceptor final de elétrons, ou seja, respiram aerobicamente para metabolizar hidratos de carbono formando dióxido de carbono e água, o que permite sobreviver em vários ambientes. Na ausência de oxigênio, elas fermentam os hidratos de carbono e produzem etanol e dióxido de carbono, essa fermentação é usada na fabricação de cerveja e vinho e nos processos de panificação. Exemplo, espécies de *Saccharomyces* produzem etanol nas bebidas fermentadas e dióxido de carbono para fermentar a massa do pão (TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, 2012).

O fungos do gênero *Candida* pertencem ao Reino *Fungi*, filo *Ascomycota*, e compreende aproximadamente 300 espécies que possuem características morfofisiológicas distintas. São micro-organismos leveduriformes, unicelulares, tipicamente esféricos ou ovais (blastoconídios/blastóporos), sendo que algumas espécies podem ser capazes de formar hifas verdadeiras ou pseudo-hifas/pseudo-filamento (TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, 2012; CHACON, 2019).

Da mesma forma que os fungos filamentosos, as leveduras são amplamente distribuídas na natureza e podem ser encontradas como parte da microbiota normal da pele, cavidade oral, trato gastrointestinal e trato geniturinário humano (BROOKS et al., 2014). Embora estejam na microbiota comum (em equilíbrio) com homem, por vezes, passam de comensais a patógenos causando doenças, denominado candidíase, como agentes infecciosos (VERONESI, 2015; PAPPAS et al., 2018).

#### 2.1.2 Ciclo de vida

No ciclo de vida, tanto a reprodução sexuada quanto a assexuada ou blástica em fungos ocorrem pela formação de esporos. Os esporos assexuais são produzidos pelos fungos

por mitose e subsequente divisão celular, ou seja, não há fusão de núcleos de células. Os fungos produzem esporos assexuais com mais frequência que os esporos sexuais, ou seja, a maioria dos fungos apresentam apenas esporos assexuais. As leveduras apenas podem se dividir assexuadamente, através do brotamento/gemulação, no qual se enquadra por exemplo os gêneros *Candida* e *Rhodotorula*, e cissiparidade/fissão, exemplo: *Corpo fumagóide* (MADIGAN et al., 2016).

O blastoconídio ou blastóporo, um tipo de conídio, consiste em um broto originado de uma célula parental ou célula germinativa ou célula mãe. No processo de reprodução ou brotamento, a célula parental forma uma protuberância (broto) na sua superfície externa. À medida que o broto se alonga, o núcleo da célula parental se divide, e um dos núcleos migra para o broto. O material da parede celular é então sintetizado entre o broto e a célula parental, e o broto acaba se separando. Uma célula de levedura pode produzir mais de 24 células-filhas por brotamento. Algumas leveduras produzem brotos que não se separam uns dos outros, esses brotos formam uma pequena cadeia de células denominada pseudo-hifas ou pseudo-filamentos. Exemplo: *C. albicans*, possui forma leveduriforme e característico de reprodução assexuada, e pode apresentar pseudo-hifas e clamidoconídios/clamidospóros (TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, 2012).

### **2.1.3 Identificação laboratorial**

As leveduras são responsáveis pela maioria dos casos de infecções fúngicas graves, especialmente infecções de cunho sistêmico, os laboratórios de microbiologia dos hospitais, devem estar preparados para a identificação dos diferentes gêneros e, seguido de, espécies, uma vez, necessária e importante para a terapêutica e relevância epidemiológica (OPLUSTIL et al., 2020).

O cultivo de micro-organismos parte da premissa de semeio de material em meios de cultura, que proporcionaram o crescimento de colônias para análises subsequentes, por exemplo, identificação, teste de sensibilidade e outros. As leveduras crescem em meios micológicos e bacteriológicos comuns: ágar sangue, ágar chocolate, ágar Sabouraud dextrose e *Brain Heart Infusion* (BHI), geralmente dentro de 48 horas, sob temperatura entre 25 e 37° C (OPLUSTIL et al., 2020).

### 2.1.3.1 Características macroscópicas

Considerando aspectos macroscópicos, as colônias podem apresentar características de: tamanhos pequenas ou médias, formatos circulares, elevações convexas, bordas regulares, textura glabra (cremosa e mucoide), coloração branca ou bege (na ausência em meios cromogênicos) e em meios comogênicos produzem pigmentação específica de acordo com a espécie, luz da superfície brilhante ou apenas densidade opaca, e odor de cevada ou cerveja. Na dependência de condições nutricionais ou de incubação, os isolados podem demonstrar borda fina estrelada ou franjada na margem da colônia. As colônias de cândidas, podem ainda quando jovens serem confundidas com bactérias, *Staphylococcus* coagulase-negativos. Essas características anteriormente citadas, podem variar de acordo com gênero ou espécie isolada. Testes adicionais e/ou complementares macromorfológicos podem ser necessários para um correto diagnóstico laboratorial (SIDRIM; ROCHA, 2004; PROCOP, 2018).

### 2.1.3.2 Características microscópicas

Nas características microscópicas, temos: O exame direto com emprego do Hidróxido de Potássio (KOH) em solução aquosa a 10% ou 20%, utilizado como clarificante, ou seja, tem por conceito, realizar a degeneração de material orgânico, como queratina e muco, e destacar, de forma a observar estruturas fúngicas translúcidas; temos também a utilização da coloração lactofenol azul de algodão, o fenol destrói os contaminantes da amostra, o ácido láctico preserva e o azul-algodão colore de azul as estruturas fúngicas; e na coloração de Gram, apesar dessa coloração não ser exclusiva para este grupo de micro-organismo, todos os fungos são Gram-positivos, as estruturas fúngicas ficam coloridas de azul-enegrecido devido a presença de parede celular, constituída de proteínas,  $\alpha$ - $\beta$ -glucanas e quitina, no qual retém o complexo cristal violeta-iodo na célula fúngica (BRASIL, 2013; MOREIRA; CARVALHO; FROTA, 2015).

Na visualização (exame microscópico), observa-se estruturas esféricas ou ovais (blastoconídios), e ainda, acompanhados ou não de brotamento, pseudo-hifas e clamidoconídios (SIDRIM; ROCHA, 2004; TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, 2012). Testes adicionais e/ou complementares micromorfológicas podem ser necessários para um correto diagnóstico laboratorial (SIDRIM; ROCHA, 2004; PROCOP, 2018).

### 2.1.3.3 Identificação microbiológica por métodos rotineiros

As espécies de *Candida* são identificadas por vários métodos na rotina laboratorial clínica e de pesquisa, como: Sistemas de identificação automatizados (análises bioquímicas e espectrometria de massa), uso de meios cromogênicos, teste do tubo germinativo e/ou morfologia em microcultivo (SIDRIM; ROCHA, 2004; PROCOP, 2018; OPLUSTIL et al., 2020).

Nos sistemas automatizados, o princípio baseia-se em provas de assimilação e fermentação de carboidratos (serão descritos adiante): Teste de assimilação de carboidratos, assimilação de nitrogênio e fermentação de carboidratos; além de outras atividades metabólicas, como por exemplo, crescimento ou não na presença de inibidores. Os equipamentos trabalham com cartelas ou painéis para identificação de amostras denominadas, por exemplo, Reagent Card. Os cartões contendo substratos são incubados e reidratados com a suspensão da levedura, o sistema óptico do equipamento, fluorescência e sinais colorimétricos, se encarrega de realizar a leitura do cartão, de acordo com as reações bioquímicas (MONTEIRO, 2016). O resultado é comparado com banco de dados do fornecedor e automaticamente interpretados. Os métodos automatizados mais difundidos são VITEK® 2 Compact - bioMérieux e BD Phoenix™, outros existentes são Microscan, API 20AUX, API 32ID, RapidID Yeast Plus e Auxacolor (SIDRIM; ROCHA, 2004).

A espectrometria de massa, *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight* (MALDI-TOF) está sendo introduzido nos laboratórios de microbiologia aos poucos, devido ao elevado custo do aparelho, principalmente a nível de estado, nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), para identificação rápida de bactérias, micobactérias e fungos (ESTADO DO CEARÁ, 2021). Consiste em um método proteômico (caracterização de proteínas/peptídeos) para a identificação rápida e eficaz de micro-organismos, que pode fornecer resultados com 15 minutos após obter o material biológico enriquecido. No qual o material biológico (uma colônia ou um concentrado de hemocultura) é colocado em uma placa com matriz polimérica e irradiado (bombardeado) com um laser que evapora a amostra, um sistema ioniza moléculas proteicas e aspira o material volatilizado num tubo de vácuo, que chega a detectores, conforme o registro do tempo em que a substância chega ao detector (*time of flight*) e sua quantidade, que é analisado por um software (com base de dados que interpreta e fornece os resultados), através de gráficos com vários picos, cada patógeno tem um espectro

característico (PASTERNAK, 2012; ANDRADE, 2020; ALMEIDA et al., 2021; SAMANTARAY; SINGH, 2022).

Embora os custos para obtenção do equipamento MALDI-TOF sejam altos, a economia com os gastos dos reagentes, que é coberto em pouco tempo, outra vantagem, já relatada, é o tempo mais curto necessário à identificação, que é crucial e impactante na evolução clínica (PASTERNAK, 2012; ANDRADE, 2020; ALMEIDA et al., 2021; SAMANTARAY; SINGH, 2022).

O Ágar Cromogênio *Candida* (CHROMagar®), meio de cultura cromogênio seletivo e diferencial, utilizado sempre em paralelo com outros testes, principalmente sistemas automatizados baseados em assimilação e fermentação de carboidratos, para o isolamento e a identificação presuntiva de determinadas espécies de leveduras mais comuns clinicamente, especialmente *C. albicans*, como também, útil no reconhecimento de culturas mistas. O princípio é a observação dos padrões característicos de cor das colônias que ocorre por reações enzimáticas específicas, com um substrato cromogênico do meio, além da morfologia das colônias, usados para diferenciar as espécies de leveduras (PROCOP, 2018).

A prova do tubo germinativo, é definido como uma extensão filamentosa, que não têm constrição na base, originada de uma célula progenitora. É um método de triagem que permite a identificação presuntiva de *C. albicans* (tubo germinativo positivo) de outras espécies de leveduras (tubo germinativo negativo). Contudo, nem todas as cepas de *C. albicans* formam estas estruturas, mas, 90% dos isolados de *C. albicans* produzem tubo germinativo, a realização de outros testes podem se fazer necessários (SIDRIM; ROCHA, 2004).

A prova do microcultivo possibilita o estudo micromorfológico das leveduras em meio ágar-fubá-Tween 80 ou ágar-arroz-Tween 80. O princípio da técnica baseia-se na baixa tensão de oxigênio que estimula a produção de conídios e filamentação, sendo possível sugerir a o gênero e, até mesmo, a espécie, através da presença e disposição dos blastoconídios, artroconídios, hifas verdadeiras e pseudo-hifas (SIDRIM; ROCHA, 2004; PROCOP, 2018).

#### 2.1.3.4 Outros métodos de identificação microbiológica

Outros métodos que apresentam maior desprendimento de energia laboral, tendo maior empregabilidade nos laboratórios de pesquisa, são: Os teste de assimilação de carboidratos, assimilação de nitrogênio e fermentação de carboidratos (a identificação de leveduras é fundamentada nesses três testes citados anteriormente), e métodos moleculares, como

*Polymerase Chain Reaction* (PCR) (SIDRIM; ROCHA, 2004; PROCOP, 2018; OPLUSTIL et al., 2020).

A prova da assimilação de carboidratos consiste da propensão das leveduras em crescer de forma aeróbica na presença de determinado carboidrato fornecido proporcional como única fonte de energia. A preparação da levedura pode ser adicionada em meio líquido ou sólido (auxanográfica), e, logo em seguida, adiciona-se alíquotas de carboidrato: dextrose, maltose, sacarose, galactose, lactose, trealose, melibiose, L-arabinose, trealose, celobiose, xilose, rafinose, dulcitol, ramnose, insulina, manitol, inositol e outros. A presença de halo de crescimento da levedura no carboidrato é indicativo de positividade. A prova de assimilação de nitrogênio segue o mesmo do roteiro anterior, em suma, utiliza-se composto nitrogenado como única fonte de energia, emprega-se normalmente, nitrato de potássio como fontes de nitrogênio e peptona como controle positivo (SIDRIM; ROCHA, 2004).

Já a prova da fermentação de carboidratos consiste da propensão das leveduras em crescer de forma anaeróbica na presença de determinado carboidrato fornecido proporcional como única fonte de energia. A preparação da levedura pode ser adicionada em meio sólido, mas para a metodologia clássica emprega-se meio líquido contendo o açúcar e Durham invertido, geralmente os carboidratos utilizados são: dextrose, maltose, sacarose, galactose, lactose e trealose. A interpretação do teste baseia-se na observação da produção de gás carbônico no tubo de Durham e alteração de do pH, através de indicador de pH com mudança de cor (SIDRIM; ROCHA, 2004).

A PCR, permite à amplificação de um bilhões de cópias de um fragmento de DNA ou gene específico a partir de um conjunto complexo de DNA molde, primers, nucleotídeos e DNA polimerase. O princípio da reação em cadeia da polimerase é: desnaturação, anelamento ou hibridização e extensão ou polimerização do DNA. É uma técnica muito sensível que permite a rápida amplificação de um segmento específico de DNA. A PCR é um ensaio enzimático simples, que proporciona para a medicina, como uma das aplicações mais importantes, a detecção de patógenos (MULLIS, 1990; GARIBYAN; AVASHIA, 2013). Versões modificadas de PCR permitiram medições quantitativas da expressão gênica, técnica chamada *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (qPCR). A qPCR fornece informações, proveniente da amostra, da detecção e quantificação do produto do DNA ou gene específico, enquanto está sendo sintetizado ( VANGUILDER; VRANA; FREEMAN, 2008; GARIBYAN; AVASHIA, 2013).

### **2.1.4 Fatores de risco e pacientes acometidos por candidíases**

As espécies de *Candida* são as leveduras isoladas mais comumente dos espécimes clínicos (PROCOP, 2018). As infecções por leveduras ou candidíases, são frequentemente causadas por *C. albicans* (BROOKS et al., 2014; SADEGHI et al., 2018; PFALLER et al., 2019; YAMIN et al., 2022).

Os fatores de risco frequentemente associados a altas infecções fúngicas são: Imunossupressão associada à quimioterapia e aos transplantes de células-tronco e órgãos sólidos e doenças imunossupressoras, prematuridade e o baixo peso ao nascer, internações hospitalares prolongadas, cateterização vascular e administração prolongada de antibacterianos de amplo espectro e antineoplásicos. Estão como fatores de risco adicionais, queimaduras, suporte respiratório artificial, colonização por espécies de *Candida*, transfusões repetidas e outros (MANTADAKIS; PANA; ZAOUTIS, 2018; PROCOP, 2018).

Dentre os pacientes que frequentemente são acometidos por candidíase são: Pacientes com câncer, especialmente com leucemia e outros distúrbios linfoproliferativos nos quais as contagens de leucócitos do sangue periférico estão reduzidos, recém-nascidos em estado crítico e aidéticos. Outras condições que predispõem às infecções causadas por leveduras são defesas imunes alteradas por deficiência proteica ou produção anormal de anticorpos, supressão da flora bacteriana normal, gravidez e diabetes melito ou outras doenças metabólicas crônicas (PROCOP, 2018).

### **2.1.5 Doenças causadas por *Candida* de importância médica**

A *Candida* é um fungo que causa vários tipos de candidemia, a qual é a quarta maior doença infecciosa do sistema sanguíneo (XIE et al., 2019). Na maioria dos casos, a candidíase humana é causada por *C. albicans*, então temos: Candidíase por *C. albicans* e infecções causadas por outras espécies de *Candida* (exceto *C. albicans*) (VERONESI, 2015).

#### **2.1.5.1 Manifestações clínicas por *Candida albicans***

As manifestações clínicas de infecção por *C. albicans* podem ser classificadas basicamente em três tipos: mucocutâneas, cutâneas e sistêmicas. A candidíase mucocutânea, é uma infecção das mucosas, mais comumente da cavidade oral, também chamado de monilíase

(monilia, em latim, significa “colar”) ou “sapinho”, e canal vaginal. No entanto, qualquer segmento do trato alimentar pode abrigar infecções por *Candida*, que mais comumente constituem extensões da doença orofaríngea (ARNONI, 2014; PROCOP, 2018; HARE et al., 2022).

De acordo com Procop e colaboradores (2018), infecções ocasionadas por *Candida* pode acometer recém-nascidos e 100% dos pacientes aidéticos. A candidíase cutânea, que são infecções da pele, comumente são relatadas em áreas intertriginosas úmidas, as membranas interdigitais das mãos e dos pés, a região inframamária, as axilas e as dobras da virilha. Também pode causar onicomicose (infecção das unhas) e paroníquia, acometimento das dobras de pele que circundam as unhas. Nos recém-nascidos é uma infecção comum, a dermatite das fraldas. A candidíase disseminada ou sistêmica, pode ocorrer nos pacientes com doenças imunossupressoras neoplásicas (em leucemia), depois de transplantes de órgãos, principalmente durante a síndrome de rejeição aguda, e ou após colonização endógena ou exógena (ARNONI, 2014; PROCOP, 2018; HARE et al., 2022).

Além dos já citados, existem também outros tipos de candidíase ocasionada por *C. albicans*: Candidíase das vias urinárias, pode causar cistite e pielonefrite, seja por infecção ascendente originada da bexiga ou por disseminação hematogênica a partir de um foco infeccioso primário distante (BARANTSEVICH; BARANTSEVICH, 2022). Na fungemia e endocardite, a maioria dos casos estão associados ao uso de um dispositivo de acesso intravascular, de longa permanência, infusões intravenosas prolongadas e drogas injetáveis ilícitas. Ocorre nos pacientes com doença valvar preexistente, principalmente depois de episódios de septicemia associada ao uso de cateteres. *C. albicans* é a causa mais comum de fungemia e, em geral, representa cerca de 50 a 60%. E na meningite por *Candida*, condição rara, é causada pela disseminação da infecção a partir de focos localizados no trato gastrointestinal ou respiratório, êmbolos sépticos liberados das valvas cardíacas infectadas, traumatismo ou complicação de um procedimento neurocirúrgico (LOPES; LIONAKIS, 2022).

#### 2.1.5.2 Manifestações clínicas por espécies *Candida* spp. não-*albicans*

Nas infecções causadas por outras espécies de *Candida* (exceto *C. albicans*), tem-se as infecções sistêmicas, por Complexo *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, que também fazem parte da microbiota normal das superfícies mucocutâneas e cutâneas. *C.*

*tropicalis*, Complexo *C. parapsilosis* e Complexo *C. glabrata* são frequentemente isolados de pacientes com câncer, precisamente linfoma, leucemia ou tumores sólidos, com neutropenia (NEGRI et al., 2012; MADIGAN et al., 2016; PFALLER et al., 2019).

Embora os casos clássicos sejam causados pela *C. albicans*, outra espécie muito semelhante, *C. dubliniensis*, também pode causar monilíase. Complexo *C. glabrata* está em segundo ou terceiro lugar como causa mais comum de infecções superficiais (orais, esofágicas, vaginais ou urinárias) ou sistêmicas (JACOBSEN, 2015; KHAKSAR BANIASADI et al., 2022; POLKE; HUBE).

A contaminação cruzada pelas equipes hospitalares também é um forte impacto das infecções fúngicas, pois profissionais de enfermagem são frequentemente portadores de leveduras em suas mãos e, dentre elas, as espécies isoladas mais comumente foram *Rhodotorula* e Complexo *C. parapsilosis* (TROFA et al., 2008; PROCOP, 2018).

## **2.2 Espécies do Complexo *Candida parapsilosis*: Características gerais e identificação**

### **2.2.1 Características gerais**

*C. parapsilosis* foi descoberta proveniente de um paciente com fezes diarreicas, por Ashford, na cidade de Porto Rico, em 1928 e foi chamada nesse primeiro momento de *Monilia parapsilosis*, para diferenciá-la de *C. albicans*, isolado mais comum da época conhecido por *Monilia psilosis*, sendo que dessa descoberta não se fez a distinção das espécies do Complexo *C. parapsilosis* (ASHFORD, 1928). Possui distribuição ubíqua na natureza, quando comparada com outras espécies de *Candida*. Está presente no solo, ambientes marinhos, insetos e animais domésticos. E no homem é um comensal comum, no entanto, não é considerado um patógeno humano obrigatório, está presente na pele, trato geniturinário e trato gastrointestinal (VERONESI, 2015).

Foi a partir de Lehmann, Lin e Lasker em 1992 e Lin e colaboradores em 1995, com estudos pioneiros, que envolveram a implementação da técnica *Randomly Amplified Polymorphic (DNA) - Polymerase Chain Reaction* (RAPD-PCR), que possibilitou a revelação de três grupos distintos de isolados clínicos de *C. parapsilosis*, denominados como Grupo I, Grupo II e Grupo III (LEHMANN; LIN; LASKER, 1992; LIN et al., 1995). Mas foi somente, Tavanti *et al.* em 2005, após também submeter a técnica RAPD-PCR, que denotou *Candida*

*parapsilosis* para o Grupo I, *Candida orthopsilosis* para o Grupo II e *Candida metapsilosis* para o Grupo III (TAVANTI et al., 2005).

As denominações anteriores por grupos foram substituídas, pelos pesquisadores por diversas nomenclaturas, dentre estes por Complexo *C. parapsilosis* (LOCKHART et al., 2008; GUO et al., 2021; ZOPPO et al., 2021; MIXÃO et al., 2022). Quanto à espécie *C. parapsilosis* propriamente dita, ou seja, para mencionar a espécie *C. parapsilosis sensu stricto*, ficou para um sentido menos abrangente e restrito, sendo utilizado tais quais alguns estudos na literatura (SILVA, 2014; VAN ASBECK et al., 2008; CORDEIRO et al., 2018; HARE et al., 2022).

A princípio, ainda dita como *C. parapsilosis*, era considerada uma levedura não patogênica, até que em 1940 foi isolada de um usuário de drogas intravenosas, resultando em um caso fatal de endocardite, considerada na época uma introdução exógena do micro-organismo por meio dos instrumentos médicos invasivos e soluções de hiperalimentação (JOACHIM; POLAYES, 1940).

Estudos antigos e recentes demonstram a presença dessas leveduras no espaço sub-ungueal das mãos, foi considerado um dos mais frequentes isolados, especialmente em pesquisas com profissionais da área de saúde, o que sugere potenciais reservatórios e vias de transmissão (JOHN WEEMS, 1992; STRAUSBAUGH et al., 1994; TROFA et al., 2008; TÓTH et al., 2019).

Atualmente, o Complexo *C. parapsilosis* é particularmente conhecido, em comparação com outras espécies de *Candida*, pela capacidade de causar infecções mucocutâneas e sistêmicas. *C. parapsilosis sensu stricto* é a espécie responsável pela grande maioria dos casos de candidíase invasiva, quando comparada as outras espécies do complexo (BARANTSEVICH; BARANTSEVICH, 2022; RIERA et al., 2022). Colonizam o hospedeiro imunocomprometido, proveniente da aderência a diferentes superfícies bióticas e abióticas, ou seja, superfícies que incluem dispositivos médicos internos, como cateteres e dispositivos protéticos feitos de *Polyvinyl chloride* (PVC), poliuretano ou silicone, bem como tecidos epiteliais do hospedeiro, além da presença no hospedeiro que fazem uso de nutrição parenteral com alto teor de glicose e lipídio (SILVA-DIAS et al., 2015; RIERA et al., 2022). E ressalta-se ainda que, as habilidades adesivas das espécies é um passo crítico que precede a formação de biofilme (NEMETH; GACSER, 2018).

### 2.2.2 Identificação laboratorial

O Complexo *C. parapsilosis* em macroscopia, podem apresentar colônias pequenas e médias, circulares, convexas, bordas regulares ou finas estreladas ou franjadas na margem das colônias, cremosa ou mucoide, brancas ou beges e em meios comogênicos adquirem pigmentação que geralmente são brancas, brilhantes ou opacas, e odor de cevada ou cerveja (NOSEK et al., 2009). Em microscopia, apresentam estruturas arredondadas ou ovais (blastoconídios), pode estar ou não em agrupamento, associados de brotamento e pseudo-hifas (LAFHEY; BUTLER, 2005). A mudança de levedura para pseudo-hifa está relacionada a um subconjunto específico de aminoácidos, particularmente a citrulina, e a transformação morfológica geralmente está associada a alterações na estrutura da parede celular (KIM; EL BISSATI; MAMOUN, 2006; KOZIK et al., 2015).

Em relação as provas de assimilação e fermentação de carboidratos podem ser realizados de forma manual ou, atualmente, mais rotineiro, por sistemas automatizados, porém os métodos automatizados disponíveis dos laboratórios de microbiologia clínica ainda não distinguem as espécies do Complexo *C. parapsilosis* (MONTEIRO, 2016).

O Complexo *C. parapsilosis*, na prova de assimilação de carboidratos, são positivos para: glicose, sacarose, galactose, xilose, trealose e maltose, e variáveis para ribose; na prova de assimilação de nitrogênio são negativos; e na fermentação de carboidratos são positivos para glicose; variáveis para galactose; e tardios ou negativos para: sacarose, trealose e maltose (SIDRIM; ROCHA, 2004).

No CHROMagar<sup>®</sup> o Complexo *C. parapsilosis* e/ou algumas outras espécies de interesse clínico, produzem colônias brancas à beges e podem apresentar pequenas diferenças nas cores das colônias em decorrência dos diversos fabricantes. Na prova do tubo germinativo, a presença de clamidoconídios é característico de *C. albicans* e *C. dubliniensis* (mais 90% dos isolados de *C. albicans* produzem clamidósporos ou clamidoconídios). E na prova do microcultivo, a presença de pseudo-hifas gigantes é característico de cepas do Complexo *C. parapsilosis*, que podem vir acompanhados de blastoconídios (PROCOP, 2018).

A identificação de leveduras a nível de espécie tem significância prognóstica e terapêutica importantíssima, o qual permite rápida terapia antifúngica. Fato este que se faz necessário da utilização de métodos mais modernos, laboratórios de pesquisa investem em métodos moleculares, com a finalidade de desvendar diagnósticos. Como já relatado, os métodos disponíveis dos laboratórios de microbiologia clínica ainda não distinguem as

espécies do Complexo *C. parapsilosis*, contudo, os métodos moleculares e proteômicas são capazes de identificar as leveduras em nível de espécie, mas que nem sempre estão disponíveis nos laboratórios de diagnóstico microbiológico (PASTERNAK, 2012).

Lehmann, Lin e Lasker (1992), realizaram um estudo para melhor caracterizar a relação genotípica entre as espécies de *Candida* importantes. Foi utilizado a técnica RAPD-PCR, com *primers* de oligômeros curtos (10-mers) com sequências escolhidas arbitrariamente: SOY, RP2, RP4-2, RP1-4. Esse estudo propôs que RAPD deveria ser útil para fornecer caracteres genotípicos para descrições taxonômicas, para confirmar as identidades de isolados de estoque, para tipagem de espécies de *Candida* em investigações epidemiológicas e para uso na identificação rápida de fungos patogênicos. Portanto, RAPD-PCR mostrou produtos para os isolados de *C. albicans*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* e Complexo *C. glabrata*. A análise RAPD diferenciou um painel *C. parapsilosis* em três grupos distintos e para *C. haemulonii* mostrou diversidade genética. Foi observado, perfis de RAPD apresentou polimorfismos de comprimento de DNA intraespécies. Os isolados envolvidos nesse pesquisa proveram de espécimes clínicos, tais como de feridas externas e urina, e cepas controles de diferentes universidades dos Estados Unidos da América (LEHMANN; LIN; LASKER, 1992).

Após poucos anos depois, Lin e colaboradores (1995), realizaram um estudo voltado para *C. parapsilosis*, com a implementação da técnica de PCR, utilizou *primers Internally Transcribed Spacer 1 (ITS1)*, *ITS2*, *ITS4* e *ITSA*, revelou a presença de três grupos distintos entre os isolados clínicos. Foi realizado com base nos perfis de isoenzimas, e análise do ribossomal DNA (rDNA), ou seja, no gene ribossomal Ribonucleic Acid (rRNA) 5,8S e de suas regiões adjacentes ITS1 e ITS2. Os grupos foram então denominados como Grupo I, Grupo II e Grupo III. A heterogeneidade genotípica dos isolados de *C. parapsilosis* caracterizou duas novas espécies. O estudo foi realizado com 45 amostras, das quais 32 foram provenientes de um surto de infecção hospitalar em San Antonio - Texas (LIN et al., 1995).

Outro estudo, de Tavanti *et al.* (2005), para atestar diferenças genotípicas dos isolados de *C. parapsilosis*, submeteu a técnica de RAPD-PCR, utilizou *primer* específico RPO2. Proporcionou à amplificação de fragmentos de DNA: COX3, L1A1, SADH, SYA1 e mais outros sete genes, presentes em ensaios que foram divididos em grupos e que foram posteriormente sequenciados. Adicionalmente, foram realizadas análises do rDNA, especificamente da região do rRNA de subunidades grandes D1/D2, e adjacentes do rRNA 5,8S, as sequências do ITS1 e ITS2. O elevado polimorfismo dos genes específicos de DNA

(COX3, L1A1, SADH, SYA1 e mais outros sete genes) analisados e juntamente com sequências de DNA <90% da região ITS1 dos grupos, possibilitou a designação formal de três espécies distintas de *C. parapsilosis*. Com isso, a denominação *Candida parapsilosis* ficou reservada para o Grupo I e foram propostas duas novas espécies, *Candida orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, foram propostas para substituir designações de estudos anteriores existentes de *C. parapsilosis* grupos II e III, respectivamente, ou seja, ficou *Candida orthopsilosis* para o Grupo II e *Candida metapsilosis* para o Grupo III. Esse estudo foi realizado com 32 isolados de diversos sítios (unhas, vagina, boca, mãos, sangue, cateter, válvula aórtica, entre outros) originados de várias regiões do mundo (Reino Unido, Coréia, Portugal, Espanha, Estados Unidos, entre outras) (TAVANTI et al., 2005).

MALDI-TOF tem mostrado resultados condizentes com os obtidos por genotipagem para a diferenciação das espécies do Complexo *C. parapsilosis*. Em um estudo de De Carolis e colaboradores (2014), houve a avaliação o desempenho do MALDI-TOF MS para a identificação de *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, com score satisfatório ( $\geq 2.0$ ) (CAROLIS et al., 2014). Outros estudos de Fraser *et al.* (2016) e Stefaniuk *et al.* (2016) também realizaram a identificação de leveduras patogênicas utilizando MALDI-TOF. A análise permitiu a identificação correta de 99,8% e 98,4% dos isolados em nível de espécie usando escores de  $\geq 2.000$ , respectivamente. E o que chamou a atenção para o estudo de Fraser *et al.* foi a quantidade de isolados identificados com a tecnologia proteômica, totalizando 6328 leveduras patogênicas (FRASER et al., 2016; STEFANIUK et al., 2016; SAMANTARAY; SINGH, 2022).

Xie *et al.* 2019, realizaram um estudo no qual o objetivo foi verificar a acurácia do MALDI-TOF MS na detecção de *Candida*. Foi realizada uma análise conjunta de artigos sobre MALDI-TOF MS para diagnóstico de candidemia, para obter sensibilidade e especificidade. O teste de Egger foi utilizado para avaliar o viés de publicação dos artigos científicos incluídos. Foram utilizados 16 artigos no Pubmed, 79 artigos no Embase, 1 artigo na Cochrane Library, 30 artigos no Web of Science e 3 de outras fontes. A acurácia do MALDI-TOF MS para a identificação de *Candida* foi de 100% (XIE et al., 2019). Andrade (2020), em sua Tese de doutorado, com a publicação de 3 artigos, concluiu que a ferramenta proteômica MALDI-TOF é eficaz para diferenciar as espécies do Complexo *C. parapsilosis* (ANDRADE, 2020).

## 2.3 Fatores de virulência das espécies do Complexo *Candida parapsilosis*

### 2.3.1 Mecanismos de adesão

Proteínas estão relacionadas a mecanismos moleculares de adesão do Complexo *C. parapsilosis* à aderência a superfícies abióticas e bióticas, sendo que a hidrofobicidade das superfícies celulares das espécies estão fortemente correlacionadas com a adesão (SILVA-DIAS et al., 2015; ZOPPO et al., 2020). As Proteínas da Parede Celular, conhecidas como PPCs “verdadeiras”, por exemplo, Als adesinas e Hwp, ou PPCs “atípicas” provenientes do citoplasma ligam-se efetivamente às proteínas da Matriz Extracelular (MEC) da célula hospedeira tais como fibronectina, vitronectina e laminina. Abrange proteínas verdadeiras do tipo Als-, Hwp- ou Hyr-like, tais como proteínas transitórias necessárias para vários processos metabólicos. As proteínas reguladoras da glicólise e da gliconeogênese Pgc (fosfoglicerato quinase [Pgc1]) e enolase 1 (Eno1) demonstraram ser necessárias para a adesão a materiais feitos de silicone. Pseudo-hifas apresentam na superfície proteínas Als-like, e CpALS7 também é necessário para aderir às proteínas da MEC do hospedeiro sob força de cisalhamento (GACSER, 2016; TÓTH et al., 2019).

### 2.3.2 Morfologia

As pseudo-hifas do Complexo *C. parapsilosis* contribuem para a virulência, são mais resistentes à morte por macrófagos e induzem níveis elevados de danos às células hospedeiras *in vitro*, contribuindo assim para a patogenicidade da espécie. Fatores de transcrição estão envolvidos na regulação da morfologia, além de adesão e regulação do biofilme, e para esses dois últimos, quinases também estão envolvidas (RUPERT; RUSCHE, 2022).

O fator de transcrição UME6 e outros reguladores, tais como, ortólogos CPH2 e CZF1 e CaCWH41 (CPAR2\_501400) promovem crescimento filamentososo, ou seja, regulam positivamente a troca de levedura para pseudo-hifa. Já CpEFG1, CpOCH1 e CpSPT3 são fatores importantes na virulência, devido aos seus efeitos pleiotrópicos como reguladores de sinalização (TÓTH et al., 2018).

### **2.3.3 Biofilme**

O Complexo *C. parapsilosis*, tem como principal fonte de infecção clínica a formação de biofilme em dispositivos médicos plásticos implantados. A presença de biofilme maduro está atrelado à proteção contra reconhecimento imunológico e antifúngicos, tornando-se uma ameaça, principalmente, ao hospedeiro imunocomprometido (SILVA-DIAS et al., 2015; FRANCO-DUARTE et al., 2022). E a presença de meios com elevadas taxas de glicose ou lipídios, está intimamente correlacionado à rapidez na formação de biofilme, fato correspondente com candidemias em pacientes que recebem nutrição parenteral (MANTADAKIS; PANA; ZAOUTIS, 2018).

Em termos estruturais, os biofilmes formados do Complexo *C. parapsilosis*, consistem de blastoconídios e pseudo-hifas agregados, e grandes quantidades de carboidratos extracelulares com baixos níveis de proteínas (SILVA-DIAS et al., 2015; RIERA et al., 2022). Grande variação nas habilidades gerais de formação de biofilme entre diferentes isolados clínicos foi relatada (ŠTEFÁNEK et al., 2022).

Embora a rede reguladora de biofilme de *C. parapsilosis* ainda não tenha sido totalmente definida. Muitos dos genes regulados positivamente em ambas as condições codificam proteínas envolvidas na biossíntese de ácidos graxos ou glicólise. A secreção de lipase hidrolítica, bem como o metabolismo da trealose, também influenciam o desenvolvimento do biofilme (SÁNCHEZ-FRESNEDA et al., 2015; CASTILLO; AZCURRA; SOTOMAYOR, 2019).

Os genes CZF1, UME6, GZF3, CPH2, ACE2, BCR1, EFG1, MKC1, NDT80 e NRG1 estão relacionados na morfogênese, ou seja, contribuem para o desenvolvimento de biofilmes no Complexo *C. parapsilosis*. Além disso, uma proteína de superfície celular chamada RBT1, foi confirmada na promoção da formação de biofilme (ROSSIGNOL et al., 2009; UPPULURI et al., 2010; HOLLAND et al., 2014).

### **2.3.4 Produção de enzimas hidrolíticas**

As enzimas hidrolíticas, secretadas por fungos patogênicos, degradam barreira do hospedeiro, além de promover adesão celular, formação de biofilme e sobrevivência na absorção de nutrientes. Essas enzimas dividem-se em três grupos principais: aspartil proteases secretadas (Saps), lipases e fosfolipases. Aspartil proteases e lipases são as mais bem

caracterizadas (RAMOS et al., 2015; BRILHANTE et al., 2018; CASTILLO; AZCURRA; SOTOMAYOR, 2019).

Foram identificados três genes codificadores de aspartil protease (SAPP1, SAPP2 e SAPP3). O SAPP1 é responsável pela maior parte da produção do Sapp e gera loci SAPP1a e SAPP1b. Embora Sapp1 determine grandemente a virulência do Complexo *C. parapsilosis*, não é o único responsável pela produção de proteases. Os genes SAPP contribuem para a invasão de barreira do hospedeiro, através da degradação de proteínas, da matriz extracelular e proteínas da superfície celular, o que ocasiona rompimento de membranas das células, o que possibilita para o micro-organismo, durante a invasão, aumento na aquisição de nutrientes, tais como fontes de carbono e nitrogênio (RAPALA-KOZIK et al., 2018).

Essas enzimas também estão envolvidas, na degradação de proteínas envolvidas na defesa do hospedeiro, como complemento, proteínas antimicrobianas e anticorpos. Outra protease, a pepstatina A está relacionada também na destruição das superfícies epiteliais e epidérmicas do hospedeiro. As proteases são alguns dos fatores de virulência mais potentes relacionadas a patogenicidade do Complexo *C. parapsilosis*. Estudos relataram que 88% dos isolados clínicos do Complexo *C. parapsilosis* secretaram Saps ativamente, com variabilidade entre as espécies (RAPALA-KOZIK et al., 2018).

As lipases com os genes CpLIP1 e CpLIP2, estão relacionados à invasão bem-sucedida do hospedeiro, incluindo aquisição de nutrientes, com sustentabilidade em um ambiente rico em lipídios e progressão da invasão do tecido hospedeiro, aumento da adesão, formação de biofilme, e supressão das respostas imunes celulares e humorais durante a infecção, com promoção da sobrevivência após a fagocitose. A lipase ebelactona B está relacionado em infecções. As lipases secretadas possuem quatro genes codificadores de proteínas no genoma do Complexo *C. parapsilosis*, no entanto, apenas dois, LIP1 e LIP2, foram confirmados. As lipases variam de 36% a 80% entre os isolados do Complexo *C. parapsilosis* (TÓTH et al., 2017; CASTILLO; AZCURRA; SOTOMAYOR, 2019).

As espécies do Complexo *C. parapsilosis* também secretam fosfolipases e dados na literatura demonstram que as fosfolipases fúngicas podem aumentar a virulência ao romperem as membranas das células hospedeiras (ZICCARDI et al., 2015; TÓTH et al., 2019). No entanto, ainda não há relação direta com patogenicidade, embora com ampla variação intra-espécie, com estudos relatando que 9 a 90% dos isolados clínicos produzem a enzima (SILVA et al., 2015).

### 2.3.5 Montagem da parede celular

Para entendermos melhor os mecanismos de fatores de virulência relacionados à parede celular, necessitamos a princípio conhecer sua estrutura. As paredes celulares dos fungos contêm quatro componentes principais em diferentes camadas. Variando do interior ao exterior, a parede celular das espécies de *Candida* contém em sua camada basal quitina, revestida por  $\beta$ -1,3- e  $\beta$ -1,6-glicanos, e em sua camada mais externa, tem-se manoproteínas acopladas altamente glicosiladas e coberta por uma camada rica de mananos (NGUYEN; MATANGKASOMBUT; RITPRAJAK, 2018; PROBST et al., 2022).

A depender do local da manosilação, pode-se diferenciar entre mananos ligados a N (oligossacarídeos ligados à asparagina) e ligados a O (oligossacarídeos ligados a serina/treonina), no qual influenciam tanto na adesão celular, quanto na integridade da parede celular. Além disso, a quantidade de glicano sob a camada de manana pode funcionar para fortalecer/estabilizar a parede celular. Os mananos ligados à O do Complexo *C. parapsilosis* são naturalmente ocultados por mananos ligados a N, o que pode afetar as interações com células imunes (PÉREZ-GARCÍA et al., 2016). Pesquisas demonstram que, paredes celulares de *C. albicans* e do Complexo *C. parapsilosis* apresentam diferenças sutis, mas relevantes, tanto na composição quanto na organização (STANISZEWSKA, 2020).

Um mecanismo que pode disfarçar o Complexo *C. parapsilosis*, evitando, dessa forma, o reconhecimento por elementos do sistema imunológico é a presença de proteínas, tais como, laminina, fibronectina e vitronectina da matriz extracelular que interagem com proteínas do soro humano, como componentes do complemento, apolipoproteínas, fibrinogênio, vitronectina e albumina. Além destas, proteínas fúngicas, tais como a proteína de choque térmico Ssa2, as proteínas do tipo Als e a 6-fosfogluconato desidrogenase 1 com possíveis papéis de ligação ao plasminogênio humano e ao cininogênio de alta massa molecular também foram identificadas posteriormente (KARKOWSKA-KULETA et al., 2017; KARKOWSKA-KULETA; MADDI, 2022).

As proteínas imunogênicas associadas à parede celular também modificam as interações hospedeiro-patógeno. Entre as mais prevalentes do Complexo *C. parapsilosis* estão a subunidade do fator de iniciação da tradução eIF4A (Tif1), subunidade beta da ATP sintase (Atp2), enolase (Eno1), gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (Gap1), choque térmico proteína 70 (Ssb1p), piruvato descarboxilase (Pdc11), subunidade de ATP sintase alfa (Atp1), fosfoglicerato quinase (Pgc1), álcool desidrogenase (Adh1), frutosebifosfato aldolase (Fba1),

isocitrato desidrogenase (Idh2) e subunidade de proteína de ligação de nucleotídeo de guanina proteína tipo beta (Bel1). Outros PPCs como a proteinase aspártica 1 (Aspp1) ou uma ectofosfatase, podem ter um papel na aquisição de nutrientes ou na adesão às células epiteliais do hospedeiro (TÓTH et al., 2019).

A 1,6 manosiltransferase Och1 é uma das poucas proteínas caracterizadas até o momento no Complexo *C. parapsilosis* e proporciona a adição do primeiro resíduo de manose da cadeia externa do glicano N-ligado, permitindo a extensão adicional do esqueleto de 1,6-polimanose que é decorado por mano-oligossacarídeos laterais (PÉREZ-GARCÍA et al., 2016).

Para a biossíntese da parede celular e regulação da homeostase da quitina estão relacionados ortólogos CHS1, CHS2, CHS3 e CHS8 (codificam quitina sintases) e CHT1, CHT2, CHT3 e CHT4 (codificam quitinases). Notavelmente, no entanto, um estudo recente demonstrou o papel de *C. parapsilosis* Spt3, um fator de transcrição regulador do crescimento filamentosos, na manutenção da homeostase da parede celular (TÓTH et al., 2018).

### **2.3.6 Metabolismo de ácidos graxos**

Os ácidos graxos constituem de ácidos graxos saturados e ácidos graxos insaturados, são moléculas necessárias para a construção de lipídios, ou seja, são essenciais para a viabilidade celular. Estes proporcionam organização e manutenção das membranas celulares da membrana, regulam os processos metabólicos e servem como precursores para uma ampla variedade de macromoléculas complexas, incluindo prostaglandinas imunomoduladoras, além de influenciar na virulência de fungos patogênicos (NGUYEN et al., 2008; BEGUM et al., 2022).

Os genes CpFAS1, CpOLE1 e semelhantes estão envolvidos no crescimento e metabolismo do Complexo *C. parapsilosis* (NGUYEN; TROFA; NOSANCHUK, 2009; GRÓZER et al., 2015).

No Complexo *C. parapsilosis*, o gene FIT2, regula a viabilidade fúngica, ou seja, regula a formação de gotículas lipídicas, servindo como reservatórios de ácidos graxos livres e precursores lipídicos, para evitar a glico e lipotoxicidade celular. FAS2 e OLE1 também são necessários para proteção contra glico e lipotoxicidade através do aumento da formação de gotículas lipídicas. CpOLE2, precursor do ácido graxo dessaturase Ole2, é responsável pelo metabolismo de ácidos graxos, como ácidos palmitoleico e oleico, além da regulação da

produção de prostaglandinas, particularmente PGE<sub>2</sub>, no qual está envolvido em regulação de virulência, proporcionando aumento da fagocitose e conseqüentemente morte celular e níveis aumentados de interleucina-10 (IL-10) (NGUYEN; TROFA; NOSANCHUK, 2009; GRÓZER et al., 2015).

### ***2.3.7 Produção de prostaglandinas (PG)***

As prostaglandinas são compostos lipídicos semelhantes a hormônios, com diversas variações. Controlam processos como inflamação, fluxo sanguíneo, formação de coágulos sanguíneos e indução do parto (RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011). O Complexo *C. parapsilosis* é capaz de produzir moléculas semelhantes a prostaglandinas a partir de ácidos araquidônicos exógenos, inclui a biossíntese de PGE<sub>2</sub> e PGD<sub>2</sub>, e outros subconjuntos de prostanóides em quantidades menores (por exemplo, PGA<sub>2</sub> e PGB<sub>2</sub>), estes estão relacionados ao aumentam da patogênese, atuando na dispersão as respostas imunes do hospedeiro (GRÓZER et al., 2015; MENDOZA et al., 2021).

CpOLE2, CpFET3, CpPOT1 e outros genes ortólogos de CaFET3, ScPOX1-3 e ScPOT1, atuam na regulação de PGE<sub>2</sub>, 15-ceto PGE<sub>2</sub> e PGD<sub>2</sub>, influenciando, como já mencionado anteriormente, na patogenicidade dos fungos (CHAKRABORTY et al., 2018).

### ***2.3.8 Competição de nutrientes***

Os fungos patogênicos estão em constante competição com o hospedeiro, juntamente com os micróbios comensais residuais, para a sobrevivência no hospedeiro durante o processo de invasão, as lipases e proteases secretadas segregam elementos necessários para sua sobrevivência. Os fungos patogênicos requerem, fontes de carbono e nitrogênio e oligoelementos (KÖHLER et al., 2017; MBA; NWEZE, 2020).

Os oligoelementos são: zinco, ferro, cobre, manganês, cromo, selênio e iodo. Apesar destes estarem disponíveis em menor concentração no organismo, desempenham funções importantes, estão relacionados na viabilidade do organismo, ou seja, são atuantes como cofatores ou coenzimas. Mas estão também relacionados à patogenicidade, devido aos diversos papéis das metaloproteínas, estes últimos responsáveis, por exemplo, pela degradação de matriz extracelular e membranas basais, que requerem cofatores de zinco, cobre ou ferro para funcionamento adequado (TÓTH et al., 2019; WILSON; DEEPE, 2019).

No Complexo *C. parapsilosis*, HAP5, uma subunidade do complexo regulador de transcrição do Fator de Ligação ao Núcleo (FLN), é necessária para a captação de ferro e com o aumento a virulência (TÓTH et al., 2018).

### **2.3.9 Estratégias de sobrevivência**

As espécies do Complexo *C. parapsilosis* são capazes de realizar brotamento celular, formação de pseudo-hifas e exocitose induzida (RUPERT; RUSCHE, 2022). São capazes ainda de sobreviver dentro de fagócitos e células endoteliais, pois as lipases e proteases extracelulares secretadas por estes proporcionam a sobrevivência dentro dos fagossomos. Já nas células endoteliais, as leveduras internalizadas resistem à acidificação pela célula hospedeira e são protegidas da morte de neutrófilos *in vitro*. Além disso, células de levedura engolidas inibiram a finalização da mitose pelas células hospedeiras. Portanto, induzem uma resposta imune tardia ou tolerogênica (GLASS et al., 2015; SILVA et al., 2015; CASTILLO; AZCURRA; SOTOMAYOR, 2019).

### **2.3.10 Metabolismo de hidroxiderivados de benzeno e ácido benzoico**

Muitas espécies de fungos utilizam hidroxiderivados de benzeno e ácido benzoico como fontes de carbono. Além disso, observa-se, regulação positiva de genes para as enzimas envolvidas na  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos, ciclo do glioxilato, metabolismo de aminoácidos e biogênese de peroxissomos. De acordo com Tóth et al. (2019), esses compostos tóxicos também exibem atividades antimicrobianas (TÓTH et al., 2019; CILLINGOVÁ et al., 2022).

O Complexo *C. parapsilosis* é capaz de assimilar uma gama de hidroxibenzenos, como hidroquinona e resorcinol, e hidroxibenzoatos, tais como 3-hidroxibenzoato, 4-hidroxibenzoato, 2,5-dihidroxibenzoato (gentisato), 2,4-dihidroxibenzoato e 3,4-dihidroxibenzoato (protocatecuado). Análises funcionais demonstraram que esses compostos são metabolizados pelas enzimas das vias 3-oxoadipato e gentisato. A maioria dos genes responsáveis pela codificação destas enzimas estão nos Agrupamentos de Genes Metabólicos (AGMs), fatores transcricionais putativos codificados pelos genes OTF1 e GTF1 localizados dentro desses agrupamentos de genes funcionam como ativadores transcricionais da via 3-oxoadipato e gentisato, respectivamente (TÓTH et al., 2019; CILLINGOVÁ et al., 2022). Há também o aumento da expressão dos genes SFC1, LEU5, YHM2 e MPC1, que assimilam

hidroxibenzoatos e possuem alvo mitocondrial, codificam para o transportador de succinato/fumarato, transportador de coenzima A, transportador de oxoglutarato/citrato e a subunidade do transportador de piruvato, respectivamente (ZEMAN et al., 2016).

O ânion bicarbonato, produto final de metabolização de 4-hidroxibenzoato, ativa a sinalização intracelular via adenilil ciclase, que está relacionado aos processos de produção de filamentos e virulência (MARTIN et al., 2017).

Outro composto, que é metabolizado pela via do 3-oxoadipato, é o ftalato, compostos comumente usados como aditivos para aumentar a flexibilidade e durabilidade de materiais plásticos, é utilizado como fontes de carbono pelo Complexo *C. parapsilosis*. E seus produtos que desempenham atividade antimicrobianas (TÓTH et al., 2019).

#### **2.4 Epidemiologia das espécies do Complexo *Candida parapsilosis***

A epidemiologia da candidíase invasiva vem evoluído nos últimos anos (YAMIN et al., 2022). Esta condição engloba a infecção da corrente sanguínea e a candidíase invasiva. Como já relatado, a candidíase invasiva não se limita apenas à candidemia, que é a infecção da corrente sanguínea causada por leveduras do gênero *Candida*, essa associação equivocada ocorre porque a maioria das pesquisas sobre candidíase invasiva se concentra na candidemia. Esse fato pode ser devido à dificuldade em diagnosticar candidíase não candidêmica ou candidíase invasiva (RIERA et al., 2022). Tais doenças apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade, com o último atingindo cerca 30-78% (CORTÉS et al., 2020; SILVA et al., 2020). Desse modo, sabe-se que a candidíase invasiva acomete particularmente pacientes com risco de infecção oportunista, como idosos ou imunossuprimidos (LAMOTH et al., 2018).

Mudanças progressivas no aumento de casos de infecções de *Candida* spp. *não-albicans* em relação a *C. albicans* foram observadas globalmente na última década, principalmente no que concerne ao Complexo *C. glabrata* e Complexo *C. parapsilosis*. Nesse sentido, assim como a taxa de candidemia, a distribuição geral das espécies depende da localização geográfica e da população de pacientes (YAMIN et al., 2022). Portanto, o recente surgimento de novas espécies multirresistentes, como *Candida auris*, amplia o apelo à vigilância na detecção e avanços no tratamento (DU et al., 2020).

Na candidíase invasiva neonatal, *C. albicans* representa o patógeno mais frequente, e para *Candida* spp. *não-albicans*, o Complexo *C. parapsilosis* foi o mais comum (20%-40%) (STEINBACH et al., 2012; JANTARABENJAKUL et al., 2021). Desse modo, *C.*

*parapsilosis* representa uma série de riscos aos recém-nascidos, especialmente aqueles nascidos prematuramente e com baixo peso ao nascer, todavia, o complexo geralmente está associado a um melhor prognóstico nos pacientes acometidos por candidíase invasiva (XIA et al., 2014).

Dentre as espécies do complexo, *C. parapsilosis sensu stricto* é a mais comumente isolada de infecções fúngicas, contudo, 1 a 24% dos isolados podem ser descritos como *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, para esse último, alguns estudos não apontam evidências (BONFIETTI et al., 2012; ZICCARDI et al., 2015; CANELA et al., 2017; MORENO et al., 2017; WARRIS et al., 2020; GUO et al., 2021; RIERA et al., 2022).

Com perspectiva epidemiológica global a respeito de infecções por *Candida*, um estudo com a utilização do programa SENTRY - Vigilância Antimicrobiana (com objetivo fúngico) - O SENTRY monitora patógenos e as mudanças nos padrões de resistência ao longo do tempo em todo o mundo, com uma abordagem baseada em prevalência em diferentes infecções, o programa se concentra no recrutamento de centros médicos e hospitais, ou seja, em uma comunicação ou rede internacional - incluiu um total de 2.085 isolados clínicos de *Candida* obtidos de 79 centros médicos, sendo 1.010 cepas de *C. albicans*, 376 cepas do Complexo *C. glabrata*, 359 cepas do Complexo *C. parapsilosis*, 218 cepas de *C. tropicalis*, 40 cepas de *C. krusei*, 33 cepas de *C. lusitaniae*, 16 cepas de *C. dubliniensis*, 8 cepas de *C. guilliermondii*, 6 cepas de *C. kefyr*, 3 cepas de *C. famata* e *C. lipolytica*, 2 cepas de *C. rugosa*, *C. saquê* e *C. pelliculosa*, e 1 cepa de cada *C. lambica*, *C. utilis*, *C. haemulonii*, *C. norvegensis* e *C. inconspicua*. Todos os isolados foram obtidos de sangue ou outros locais do corpo. Na distribuição das espécies, *C. albicans* foi mais comum na região Ásia-Pacífico (56,9%) e menos comum na América do Norte (43,4%), enquanto o Complexo *C. glabrata* foi mais comum na América do Norte (23,5%) e menos encontrado na América Latina (5,2%). *C. parapsilosis* empatou com o Complexo *C. glabrata* na região Ásia-Pacífico (13,7%), e o Complexo *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* foram mais comuns na América Latina (25,6 e 17,0%, respectivamente), e *C. krusei* foi mais comum na Europa (2,5%) (PFALLER et al., 2011).

Ainda, em estudo mais recente utilizando o programa SENTRY - Vigilância Antimicrobiana, foi analisado 20.788 isolados invasivos colhidos em 135 centros médicos em 39 países. Observou-se uma diminuição progressiva da frequência de *C. albicans* de 57,4% em 1997-2001 para 46,4% em 2015-2016 e um aumento paralelo com o Complexo *C. glabrata*, Complexo *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e outras espécies mais raras.

Apesar da progressiva queda, nos anos observados no estudo, *C. albicans* continuou sendo a causa mais frequente de candidemia e infecções invasivas. Na distribuição das espécies *Candida* spp. *não-albicans*, o Complexo *C. glabrata* foi mais comum na América do Norte (24,3%), e o Complexo *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* foram mais prevalentes (24,3% e 17,0%, respectivamente) na América Latina. No que concerne aos países mediterrâneos, estes possuem incidências relativas mais altas do Complexo *C. parapsilosis* e menos para o Complexo *C. glabrata* e *C. albicans* do que os países da Europa do Norte ou Central. Na Ásia, especialmente na China, *C. albicans* (32,9%) e o Complexo *C. parapsilosis* (27,1%) e *C. tropicalis* (18,7%) representam os maiores causadores de infecções de corrente sanguínea por *Candida* (PFALLER et al., 2019).

Em um estudo retrospectivo multinacional de 11 anos, em 23 hospitais em 10 países europeus, incluindo recém-nascidos, crianças e adolescentes, foi obtido notificação de 1395 episódios de candidemia (57,8% do sexo masculino). Dos 1395 episódios, 36,4% ocorreram em recém-nascidos ( $\leq 44$  semanas de idade pós-menstrual), 13,8% em lactentes ( $> 44$  semanas de idade pós-menstrual até 1 ano) e 49,8% em crianças e adolescentes. Dentre os isolados, *C. albicans* (52,5%) e *C. parapsilosis sensu stricto* (28,1%) foram as espécies predominantes, enquanto *C. orthopsilosis* foi incluída como espécie raras/outras, somando com outros isolados do gênero, totalizando um  $n = 104$  (7,5%). Seguindo a lógica do estudo, foi observado uma proporção maior de candidemia causada por *C. albicans* entre pacientes neonatais (60,2%) com taxas mais altas de *C. parapsilosis* observadas entre lactentes (42%). No caso das crianças internadas em enfermarias de hemato-oncologia, foi apresentado maiores taxas de espécies de *Candida* spp. *não-albicans*. Quando verificado os casos de candidemia, *C. albicans* demonstrou maior frequência quando comparado a *Candida* spp. *não-albicans* no Norte versus Sul da Europa. No geral, a mortalidade registrada em 30 dias foi de 14,4% (WARRIS et al., 2020).

Recentemente, em um estudo robusto no leste da China, foram colhidos isolados de pacientes com mais de um episódio de candidíase. A partir desses, foram identificadas 884 espécies do Complexo *C. parapsilosis*, relatando uma distribuição de frequência de 86,3% para *C. parapsilosis sensu stricto*, 8,1% para *C. metapsilosis* e 5,5% para *C. orthopsilosis* (763 *C. parapsilosis sensu stricto*, 72 *C. metapsilosis* e 49 *C. orthopsilosis*). Ainda, houve isolados inclusos de centros pediátricos, no qual foi observado para *C. parapsilosis sensu stricto* 52 (6,8%), *C. orthopsilosis* 2 (4%) e *C. metapsilosis* 1 (1,4%) (GUO et al., 2021).

Em uma auditoria retrospectiva de candidemia em um centro terciário na Austrália Ocidental nos anos de 2005-2014, foi verificado 167 episódios de candidemia devido a 173 isolados de *Candida*. Dentre as espécies causadoras de candidemia, as mais comuns em todo o estudo foram *C. albicans* (40,5%), Complexo *C. glabrata* (30,6%) e Complexo de *C. parapsilosis* (14,4%) (BOAN; GARDAM, 2019).

Em outro estudo na Austrália, dados foram colhidos da vigilância laboratorial ativa nacional para candidemia durante 1 ano (entre 2014-2015). A identificação dos isolados foi realizada por MALDI-TOF MS suplementado por sequenciamento de DNA. Um total de 527 episódios de candidemia (produzindo 548 isolados) foram avaliados. Foi verificado que idade mediana dos pacientes era de 63 anos (56% dos casos ocorreram em homens). De 498 isolados, *C. albicans* foi o mais comum (44,4%), seguido pelo Complexo *C. glabrata* (26,7%) e Complexo *C. parapsilosis* (16,5%). Espécies incomuns de *Candida* compreendiam 25 (5%) isolados. No estudo foi apontado ainda, um aumento proporcional de quase 1,7 vezes de candidemia por *C. glabrata* (26,7% versus 16% em 2004) na Austrália (CHAPMAN et al., 2017).

Já na África do Sul, foi realizado um estudo em 11 hospitais do setor público e mais de 85 hospitais do setor privado. No total foram detectados 2.172 casos de candidemia, entre os pacientes com dados disponíveis, quase dois terços estavam gravemente doentes (63%). Dentre as espécies, *C. albicans* e o Complexo *C. parapsilosis* foram predominantes, mas os dados se mostraram controversos, entre os hospitais privados e públicos. Nos hospitais públicos a prevalência foi 46% para *C. albicans* e 35% para o Complexo *C. parapsilosis*, enquanto nos hospitais privados 53% foi para o Complexo *C. parapsilosis* e 26% para *C. albicans* (GOVENDER et al., 2016).

Entre crianças hospitalizadas na África do Sul, em estudo epidemiológico de candidemia confirmada por cultura durante os anos de 2012-2017, foi realizada vigilância laboratorial entre recém-nascidos ( $\leq 28$  dias), lactentes (29 dias a  $< 1$  ano), crianças (1-11 anos) e adolescentes (12-17 anos). A candidemia neste cenário afetou principalmente neonatos e lactentes. Dos 2.996 casos, neonatos representaram 49% ( $n = 1.478$ ), lactentes 27% ( $n = 806$ ), crianças 20% ( $n = 589$ ) e adolescentes 4% ( $n = 123$ ). Desse modo, o risco de incidência em hospitais terciários do setor público foi de 5,3 casos por 1.000 admissões pediátricas (intervalo de 0,39-119,1). Ademais, entre 2.943 casos de infecções por uma única espécie, o Complexo *C. parapsilosis* (42%) e *C. albicans* (36%) foram as mais comuns. Vale ressaltar que *C. auris* estava entre as 5 espécies comuns com uma prevalência geral de 3% ( $n$

= 47). Assim, a mortalidade intra-hospitalar geral em 30 dias foi de 38% (n = 586), se tornando maior entre neonatos (43% [323/752]) e adolescentes (43% [28/65]). Comparada com a infecção por outras espécies, a infecção por *C. parapsilosis* foi associada a uma mortalidade reduzida entre neonatos (SHUPING et al., 2021).

Riera e colaboradores (2022), no que concerne à América do Sul, dados dos últimos cinco anos indicam que *C. albicans* continua sendo a espécie mais prevalente, enquanto as espécies de *Candida* spp. *não-albicans* mais frequente é o Complexo *C. parapsilosis*. Entretanto, dados epidemiológicos avaliados (2017–2022) da região, reafirmam a tendência mundial do aumento de espécies de *Candida* spp. *não-albicans* como agentes causadores de candidemia, com maior prevalência do Complexo *C. parapsilosis* seguida de *C. tropicalis*, e tendência crescente na frequência do Complexo *C. glabrata*. Na região central da Argentina (em Córdoba), com n = 35 episódios de candidemia, em pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), com infecções sistêmicas, tiveram uma prevalência de 48,6% para *C. albicans*, 28,6% para *C. parapsilosis*, 5,7% para *C. krusei* e 2,3% para o Complexo *C. glabrata*. Foi relatado também, que dos isolados do complexo *C. parapsilosis*, cerca de a 60 % pertenciam a espécie *C. parapsilosis sensu stricto* e 40 % de *C. orthopsilosis*, isolados de *C. metapsilosis* não foram encontrados. Na região leste do país, em análise de 374 episódios de candidemia, teve prevalência de 40,9% para *C. albicans*, 21,7% para *C. parapsilosis*, 15,5% para *C. tropicalis* e 13,9% para o Complexo *C. glabrata* (RIERA et al., 2022).

Continuando no estudo de Riera e colaboradores (2022), no Chile, dados de 384 casos de candidemia em pacientes de 18 hospitais diferentes, 35% eram casos pediátricos e 65% adultos. Dentre as espécies mais comuns identificadas estão *C. albicans* (39%), Complexo *C. parapsilosis* (30%) e Complexo *C. glabrata* (10%). No Peru, um estudo de 158 casos mostrou uma baixa proporção de *C. albicans* (27,8%), com distribuição semelhante para o Complexo *C. parapsilosis* (25,3%), *C. tropicalis* (24,7%) e Complexo *C. glabrata* (9,5%). No Paraguai, dados de 520 casos de candidemia mostraram valores de prevalência de *C. albicans*: 34,4%, Complexo *C. parapsilosis*: 30,4%, *C. tropicalis*: 25,4%, Complexo *C. glabrata*: 4,8% e *C. krusei*: 2,1%. Na Colômbia, três relatórios indicaram proporções variáveis de *C. albicans*, Complexo *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e baixa ou total ausência do Complexo *C. glabrata* (RIERA et al., 2022).

Seguindo essa linha, um estudo na Venezuela que envolveu a Rede de Vigilância de Candidemia do Departamento de Micologia do Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, com coleta no período de 2008-2011, utilizou 86 isolados do Complexo *C. parapsilosis*. Dos

86 isolados estudados, 81 (94,2%) eram *C. parapsilosis sensu stricto*, 4 (4,6%) *C. orthopsilosis* e um (1,2%) *C. metapsilosis* (MORENO et al., 2017).

No cenário nacional, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e de sua Unidade de Emergência, São Paulo - Brasil, entre junho de 2014 e novembro de 2015, apresentou um estudo que caracterizou 79 isolados sanguíneos (candidemia). *C. albicans* foi a espécie predominante (44%), seguida pelo Complexo *C. glabrata* (19%), *C. tropicalis* (19%), *C. parapsilosis sensu stricto* (14%) e *C. orthopsilosis* (4%). Apenas o primeiro episódio foi considerado para cada paciente, a menos que os episódios ocorressem pelo menos 30 dias após a primeira hemocultura positiva ou fossem causados por espécies diferentes. A incidência de candidemia foi de 1,52 por 1.000 internações e a taxa bruta de mortalidade foi de 52% (CANELA et al., 2017).

Em áreas desenvolvidas do sudeste do Brasil (São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo), estudo desenvolvido por Ziccardi et al. (2015) com 53 isolados clínicos, foi demonstrado que 43 isolados (81,1%) eram *C. parapsilosis sensu stricto* e 10 (18,9%) *C. orthopsilosis*. Nenhuma *C. metapsilosis* foi encontrado, em um período de dez anos (2002-2012). A distribuição geográfica dessas espécies de *Candida* foram uniforme para todos os estados da pesquisa (ZICCARDI et al., 2015).

No Nordeste do Brasil, um estudo de coorte observacional, retrospectivo e unicêntrico em um hospital universitário terciário, Hospital Onofre Lopes (Natal, Brasil), apontou um total de 68 episódios de candidemia. Foi evidenciado uma incidência média de 2,23 episódios/1.000 internações e uma taxa de mortalidade de 55,9 % em 30 dias. Nesse sentido, os isolados foram identificados como *C. albicans* (35,3%), *C. tropicalis* (27,4%), Complexo *C. parapsilosis* (21,6%) e Complexo *C. glabrata* (11,8%) (MEDEIROS et al., 2019).

Em outro estudo de coorte retrospectivo no centro de referência em oncologia pediátrica da América Latina, Instituto de Oncologia Pediátrica - Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer/Universidade Federal de São Paulo (IOP-GRAACC/UNIFESP), Brasil, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2016, foram analisados 90 episódios de Infecções de Corrente Sanguínea (ICS) por *Candida* spp. Os pacientes tinham idade mediana de 4,5 anos, sendo 57,8% do sexo masculino, com diagnóstico de doença de base, tumores sólidos em 54,5% dos casos. As espécies de *Candida* mais comuns foram *C. albicans* (35,6%), Complexo *C. parapsilosis* (30,0%) e *C. tropicalis* (16,7%). A terapia foi bem-sucedida em 67,1% dos episódios. Pior prognóstico foi associado

à idade avançada, trombocitopenia e internação em UTI. Óbito em 30 dias ocorreu em 24,4% dos pacientes (SILVA et al., 2020).

Em mais uma abordagem de pesquisa em um centro oncológico pediátrico de referência brasileiro, foi analisado 19 casos de candidemia irruptiva (avançada). Nesses casos, o Complexo *C. parapsilosis* foi o principal agente etiológico (63%). Todos os pacientes apresentaram neutropenia e estavam sob esquema profilático antifúngico, principalmente micafungina (68%). A maioria dos pacientes foi tratado com formulações de anfotericina B e a mortalidade em 30 dias foi de 21% (BARRIENTOS et al., 2021).

Logo, na Austrália, *C. albicans*, seguindo a sequência do Complexo *C. glabrata* e Complexo *C. parapsilosis* foram os isolados prevalentes, com mudança do cenário ao decorrer dos anos (BOAN; GARDAM, 2019; SLAVIN et al., 2002). E na África do Sul, *C. albicans* e o Complexo *C. parapsilosis* foram predominantes e a taxa de prevalência destes, relacionado-se ao primeiro e segundo colocado, ficou a depende do local (GOVENDER et al., 2016). Nos Estados Unidos e no noroeste (norte e oeste) da Europa, a primeira e segunda espécie encontrada com mais frequência foi *C. albicans* e Complexo *C. glabrata* (LAMOTH et al., 2018). No sul da Europa, países da Ásia (Índia e Paquistão) e América Latina, o Complexo *C. parapsilosis* e/ou *C. tropicalis* são encontrados com muito mais frequência do que o Complexo *C. glabrata*, mas *C. albicans* continuou a liderar o número dos casos de infecção (PFALLER et al., 2019).

### **3 PERGUNTAS DE PARTIDA**

- Quais são as principais características laboratoriais, clínicas e epidemiológicas das infecções invasivas pelas espécies do Complexo *C. parapsilosis* em uma população pediátrica atendida no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS)?
- Essas características laboratoriais, clínicas e epidemiológicas podem ser influenciadas por essas espécies do Complexo *C. parapsilosis* isoladas?

#### 4 HIPÓTESES

- Fungemias pelo Complexo *C. parapsilosis* são infecções frequentes na população pediátrica;
- Dentre as espécies do Complexo *C. parapsilosis*, *C. parapsilosis* sensu stricto é a mais prevalente nas fungemias;
- A mortalidade é prevalente nos casos de infecção sistêmica pelo Complexo *C. parapsilosis*.

## 5 OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICOS

### 5.1 Objetivo geral

Conhecer as características laboratoriais, clínicas e epidemiológicas causadas pelo Complexo *C. parapsilosis* nas infecções invasivas em população pediátrica atendida no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), durante o período de 18 meses.

### 5.2 Objetivos específicos

#### 5.2.1 Análises laboratoriais do Complexo *C. parapsilosis*

- Com auxílio do equipamento VITEK<sup>®</sup> 2 Compact – bioMérieux, realizar a identificação presuntiva de *C. parapsilosis* e *Candida* spp., e teste de sensibilidade aos antifúngicos utilizados na prática clínica, a fim de identificar cepas resistentes;
- Com auxílio do equipamento MALDI-TOF - bioMérieux, diferenciar as espécies do Complexo *C. parapsilosis*: *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*;
- Realizar ensaio de sensibilidade aos antifúngicos;
- Avaliar a capacidade de formação de biofilme dos isolados;
- Reportar surtos de infecções pelo Complexo *C. parapsilosis*, durante o período estipulado do estudo.

#### 5.2.2 Análises clínico-epidemiológicas dos pacientes da pesquisa

- Descrever as características sociodemográficas (idade e sexo);
- Descrever as características de atendimento (motivo de atendimento, necessidade de internação, tempo de internação em dias);
- Descrever os tipos de doenças de base e tipos de suspeitas de quadros infecciosos;
- Descrever o uso dos tipos de dispositivos médicos invasivos, e antimicrobianos e outros condicionantes;

- Descrever os exames laboratoriais: hemograma, bioquímica e presença de microorganismos durante período de internação (observar infecções concomitantes, anterior e posterior ao isolado de interesse);
- Descrever as medidas de intervenção (manejo de tratamento);
- Descrever os tipos de candidemia;
- Descrever os desfechos clínicos.

## **6 METODOLOGIA**

### **6.1 Modelo e tamanho da pesquisa**

A atual pesquisa trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, realizado em um período de 18 meses (11 de agosto de 2020 à 11 de fevereiro de 2022) com a finalidade de analisar de maneira clínica e epidemiológica as infecções pelo Complexo *C. parapsilosis*.

### **6.2 Aspectos éticos**

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), localizada na Rua Tertuliano Sales, nº 544 - Vila União, Fortaleza - Ceará (CE), 60.410-794, com número do parecer 4.207.133.

A confidencialidade e a anonimização dos dados foram tratados em sigilo, estes foram obtidos a partir de senhas de acesso prezando pela preservação das identidades e demais dados dos pacientes. Vale ressaltar que os dados foram utilizados somente para fins científicos.

*Os exames fazem parte da assistência prestada ao participante e as amostras terão o mesmo fim que as demais do setor (Resolução - RDC nº 15, de 15 de março de 2012).*

Os resultados da pesquisa estão à disposição dos pacientes, responsáveis e a quem interessar, por um período de 5 anos.

### **6.3 Descrição da área ou local de estudo**

As amostras selecionadas dos pacientes foram colhidas e tratadas para análise de estudo pelo Vitek® no Laboratório de Análises Clínicas no Setor de Microbiologia do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS). Localizada na Rua Tertuliano Sáles, nº 544 - Vila União, Fortaleza - CE, 60.410-794; e Laboratório de Bioagentes Infecciosos (BIOS) da Universidade Federal do Ceará (UFC), localizado na Rua Coronel Nunes de Melo, nº 1315 - Rodolfo Teófilo, 60.430-275, Fortaleza - CE.

A análise definitiva dos isolados pelo MALDI-TOF ocorreu em laboratório parceiro na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Localizado na Avenida Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901.

## 6.4 Critérios de inclusão e exclusão de amostras

### 6.4.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com 0 a 18 anos de idade;
- Pacientes com evidência em amostras, de diferentes sítios de infecções invasivas, em laudo de *C. parapsilosis* ou *Candida* spp. de forma isolada (presença de apenas *C. parapsilosis* ou *Candida* spp. na amostra) ou mista (*C. parapsilosis* ou *Candida* spp. e outros micro-organismos na mesma amostra);
- Pacientes que possuem prontuários médicos disponíveis ou contendo informações suficientes/claras.

### 6.4.2 Critérios de exclusão

- Amostras fora dos critérios de adequados de conservação, acondicionamento e transporte, como também, sem identificação ou com identificação ilegível.

## 6.5 Descrição do método ou procedimentos

### 6.5.1 Análise laboratorial

#### 6.5.1.1 Seleção e tratamento dos isolados de interesse

Os fases pré-analítica, analítica e pós-analítica referente as amostras dos paciente da pesquisa foram realizadas no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), especificamente, no Laboratório de Análises Clínicas no Setor de Microbiologia (OPLUSTIL et al., 2020).

A identificação e teste de sensibilidade aos antifúngicos foi realizado com auxílio do equipamento VITEK<sup>®</sup> 2 Compact – bioMérieux.

#### 6.5.1.2 Identificação definitiva – MALDI-TOF MS

A confirmação da identidade das cepas de interesse, procedeu-se com a identificação molecular, através da *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight Mass*

*Spectrometry* (MALDI-TOF MS). As amostras foram encaminhadas a um laboratório de apoio do Laboratório de Bioagentes Infecciosos (BIOs). Uma única colônia sugestiva foi proposta para identificada, a partir do protocolo originalmente descrito por Tavanti et al. (2005) (TAVANTI et al., 2005).

#### 6.5.1.3 Ensaio de sensibilidade aos antifúngicos

Para a investigação da sensibilidade dos isolados aos antifúngicos comumente utilizados na clínica, escolher de maneira aleatória 10 cepas sensíveis e todos os isolados que apresentarem resistência aos antifúngicos realizados no equipamento automatizado VITEK® 2 Compact - bioMérieux. Para o teste utilizar os antifúngicos fluconazol, voriconazol, caspofungina e anfotericina B, obtidos comercialmente. Para o teste de microdiluição seguir conforme o preconizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2017) em placas de poliestireno de 96 poços.

Desse modo, foram realizadas diluições seriadas na base dois para obtenção de diferentes concentrações de cada agente em um volume de 100µL. Em seguida 100µL do fungo ajustado com auxílio da escala de McFarland para  $2 \times 10^3$  UFC/mL<sup>-1</sup> foram adicionados aos poços da placa obtendo um volume final de 200µL. Os poços contendo apenas inóculo e meio de cultura RPMI foram utilizados como controle de crescimento microbiano. Após a montagem, a placa foi incubada durante 24h a 35°C. Foi considerado como Concentração Inibitória Mínima (CIM) a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano após 24h de incubação.

#### 6.5.1.4 Quantificação da biomassa do biofilme

A análise da formação do biofilme dos isolados clínicos seguiu a metodologia de Yadav et al. (2015) com modificações. Inicialmente, para o ensaio, as cepas foram cultivadas em Agar Batata Dextrose por um período de 48h a 35°C. Após o tempo decorrido, as cepas foram ajustadas com auxílio da escala de McFarland para a concentração de  $1 \times 10^6$  em meio RPMI. Seguido a isso, em placas de poliestireno de 96 poços o biofilme foi formado por 48h a 35°C até o estágio de biofilme maduro. Além dos poços testes, foi adicionado poços de controle positivo (com fungo) e de controle negativo (sem fungo).

Para a quantificação da biomassa residual do biofilme, as células planctônicas foram removidas e os poços da placa lavados duas vezes com água destilada. Após secagem da placa a temperatura ambiente, 200µL de álcool metílico foram adicionados por 15 min para fixação das células aderidas. Após a remoção do metanol, 200µL de Cristal Violeta (CV) 0,1% foram adicionados por 10 min para permitir a quantificação da biomassa através da coloração. Em seguida o CV foi removido e adicionado de 200µL de ácido acético 33% por 10 min para dissolução do corante preso ao biofilme. A suspensão obtida foi transferida para uma nova placa onde foi realizada a leitura da absorbância através do espectrofotômetro  $\lambda = 590\text{nm}$ . Após a análise, os isolados foram classificados de acordo com Stepanovic et al. (2007), como não produtor de biofilme, fraco produtor de biofilme, moderado produtor de biofilme e forte produtor de biofilme, conforme o cálculo a seguir (STEPANOVIC et al., 2007; YADAV et al., 2015).

$$[DOc = \textit{média DOcn} + (3xDPcn)]$$

Em que:

Doc: Densidade óptica do controle

Média DOcn: Densidade óptica do controle negativo

DPcn: Desvio Padrão do controle negativo

### ***6.5.2 Procedimento de coleta de dados dos pacientes***

As coletas de dados dos pacientes para as análises da pesquisa foram realizadas através de seus prontuários médicos, com apoio do software de laudos do hospital e Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), com o propósito de conhecer variáveis no estudo.

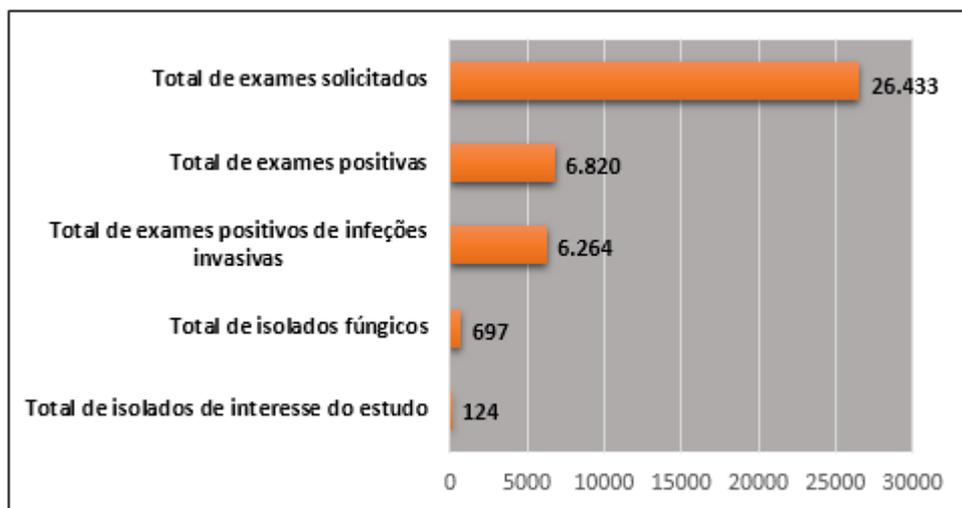
## **6.6 Análise estatística**

Os dados categóricos foram expressos em frequências absolutas e percentuais, e as análises destes dados foram realizadas utilizando o teste de Qui-quadrado ou exato de Fisher. Foi utilizado o Software R (versão 4.2.1), tendo sido adotado o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ) para todas as análises.

## 7 RESULTADOS

No panorama dos exames (gráfico 1), houve 26.433 exames solicitados, 6.820 exames positivos para bactérias e fungos. Destes, 6.264 exames positivos eram oriundos de infecções invasivas. 697 isolados foram positivos para fungos, e a pesquisa contou com 124 isolados de interesse (identificação presuntiva pelo equipamento VITEK® 2 Compact – bioMérieux como *Candida* spp. e/ou *C. parapsilosis*).

Gráfico 1 – Panorama dos exames (de 11/08/2020 a 11/02/2022)



Na caracterização dos isolados da pesquisa, dentre as espécies do Complexo *C. parapsilosis* (tabela 1), *C. parapsilosis sensu stricto* (83,87%) foi a prevalente, seguido de *C. orthopsilosis* (13,71%) e *C. metapsilosis* (2,42%), confirmados por identificação proteômica – MALDI-TOF (tabela 1; APÊNDICE III).

Tabela 1 – Distribuição do Complexo *Candida parapsilosis*

| Isolados de interesse                     | n   | %     | IC de 95%   |
|---|-----|-------|-------------|
| <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | 104 | 83,87 | 75,94-89,64 |
| <i>Candida orthopsilosis</i>              | 17  | 13,71 | 8,42-21,32  |
| <i>Candida metapsilosis</i>               | 3   | 2,42  | 0,62-7,44   |

A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de todos os isolados da pesquisa foram realizadas pelo VITEK®, com os principais antifúngicos utilizados na prática clínica: fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina e anfotericina B. No entanto, algumas cepas apresentaram erros na CIM, voriconazol (n=3) e anfotericina B (n=1).

Ademais, outras cepas apresentaram resistências aos antifúngicos (de acordo com critérios de interpretação pelo CLSI), no qual, foram posteriormente confirmadas sensíveis em microdiluição em caldo (técnica considerada padrão-ouro para testes de sensibilidade). Duas cepas resistentes ao voriconazol no Vitek® (CIM = 4 µg/mL e CIM = >8 µg/mL), foram sensíveis em microdiluição em caldo (CIM = 0,015625 µg/mL e CIM = 0,015625 µg/mL), e duas cepas resistentes ao anfotericina B no Vitek® (CIM = 8 µg/mL e CIM = >=16 µg/mL), foram sensíveis em microdiluição em caldo (CIM = 1 µg/mL e CIM = 1 µg/mL) (tabela 2; APÊNDICE III) (CLSI, 2017).

Tabela 2 – Sensibilidade antifúngica em Vitek®

| Antifúngicos          | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Range CIM (µg/mL) | % dos isolados |     |   |      |
|-----------------------|---|------------------------------|-----------------------------|-------------------|----------------|-----|---|------|
|                       |   |                              |                             |                   | S              | SDD | I | R    |
| Efetuados             |   |                              |                             |                   |                |     |   |      |
| Fluconazol            | 104                                       | 17                           | 3                           | <=0,5-2           | 100            | -   | - | -    |
| Voriconazol           | 101                                       | 17                           | 3                           | <=0,12->8         | 98,38          | -   | - | 1,61 |
| Caspofungina          | 104                                       | 17                           | 3                           | <=0,12-2          | 100            | -   | - | -    |
| Micafungina           | 104                                       | 17                           | 3                           | <=0,06-2          | 100            | -   | - | -    |
| Anfotericina B        | 103                                       | 17                           | 3                           | <=0,12->16        | 98,38          | -   | - | 1,61 |
| Não efetuados (*erro) |   |                              |                             |                   |                |     |   |      |
| Voriconazol *erro     | 3   | -                            | -                           | -                 | -              | -   | - | -    |
| Anfotericina B *erro  | 1   | -                            | -                           | -                 | -              | -   | - | -    |

\*, drogas que apresentaram erros de CIM no Vitek®.

Na produção de biofilme, 72,58% dos isolados foram classificados, principalmente, como fortes formadores de biofilme, 14,52% moderados formadores e 4,84% dos isolados foram fracos formadores de biofilme. 8,06% dos isolados não foram capazes de formar biofilme. Dentre as espécies do Complexo *C. parapsilosis*, as espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as que mais se apresentaram fortes, moderadas e fracas formadores de biofilme, como também, as mais incapazes de formar biofilme, e esse quesito se estendeu para as espécies *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, respectivamente (tabela 3; APÊNDICE III).

E evidenciou-se associação em relação as espécies do Complexo *C. parapsilosis* e produção de biofilme com significância estatística (p=0,033), justificada pela maioria de casos de *C. parapsilosis sensu stricto* com produção forte de biofilme (n=80), quando comparada com as demais espécies do Complexo *C. parapsilosis* (tabela 3; APÊNDICE III).

Tabela 3 – Formação de biofilme

| Condições do biofilme | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total                   | %     |
|-----------------------|---|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------|
| Formaram              |   |                              |                             |                         |       |
| Forte                 | 80*                                       | 8                            | 2                           | 90                      | 72,58 |
| Moderado              | 12  | 5                            | 1                           | 18                      | 14,52 |
| Fraco                 | 3   | 3                            | 0                           | 6                       | 4,84  |
| Não formaram          |   |                              |                             |                         |       |
|                       | 9   | 1                            | 0                           | 10                      | 8,06  |
|                       |   |                              |                             | <b>*p-valor = 0,033</b> |       |

\*, utilizou-se o teste do X<sup>2</sup> ou Exato de Fisher.

Quanto ao isolamento de micro-organismos do Complexo *C. parapsilosis* a partir dos espécimes clínicos, foi possível isolar os micro-organismos de interesse de forma isolada e em mais de um espécime clínico do mesmo paciente. O Complexo *C. parapsilosis* foi isolado principalmente, no qual foram mais significativos a partir de amostras de sangue de cateter - de forma isolada (44,35%), sangue periférico (37,09%) e seguidamente em mais de um espécime clínico (9,67%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as que mais foram isoladas em um único espécime clínico, exceto para as amostras de urinas (lideradas por *C. orthopsilosis* [n=2]) e líquido (isolamento de uma única cepa de *C. metapsilosis* [n=1]), como também, foram as mais isoladas em mais de um espécime clínico (tabela 4).

Nos espécimes clínicos de sangue de cateter - de forma isolada (n=55): houve isolamento dos micro-organismos de interesse em sangue de Cateter Venoso Central (CVC) de Inserção Periférica ou Peripherally Inserted Central Catheter - PICC (n=47), sangue de cateter CVC lúmen distal (n=4), sangue de cateter central duplo-lúmen (n=3) e sangue de cateter Porth (n=1).

Já para a presença dos micro-organismos de interesse em mais de um espécime clínico (n=12): em sangue periférico e cateter (n=9): houve isolamento em sangue periférico e sangue de PICC (n=8), e sangue periférico e sangue de cateter central duplo-lúmen (n=1); em sangue de cateter - mais de um (n=2): houve isolamento em sangue de cateter central duplo-lúmen e sangue de cateter de diálise (n=1), e sangue de PICC e sangue de PICC (n=1); e em sangue periférico e urina (n=1).

Como observado, nos espécimes clínicos oriundos dos isolados do Complexo *Candida parapsilosis* deve-se dá ênfase ao sangue de PICC, devido ao grande número de isolamento

dos micro-organismos de interesse (n=56): em sangue de cateter - de forma isolada (n=47/55 [85,45%]) e em mais de um espécime clínico (n=9/12 [75%]).

Tabela 4 – Espécimes clínicos dos isolados do Complexo *Candida parapsilosis*

| Espécimes clínicos                   | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total                   | %     |
|--------------------------------------|---|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------|
| Sangue de cateter - de forma isolada | 44  | 8                            | 3                           | 55                      | 44,35 |
| Sangue periférico                    | 40  | 6                            | 0                           | 46                      | 37,09 |
| Em mais de um espécime clínico       | 12  | 0                            | 0                           | 12                      | 9,67  |
| Aspirado traqueal                    | 3   | 0                            | 0                           | 3                       | 2,41  |
| Ponta de cateter                     | 3   | 0                            | 0                           | 3                       | 2,41  |
| Urina                                | 1   | 2                            | 0                           | 3                       | 2,41  |
| Líquido peritoneal                   | 1   | 0                            | 0                           | 1                       | 0,80  |
| Líquor                               | 0   | 1                            | 0                           | 1                       | 0,80  |
|                                      |   |                              |                             | <b>*p-valor = 0,116</b> |       |

\*, utilizou-se o teste do  $X^2$  ou Exato de Fisher.

Ao analisar a distribuição dos espécimes clínicos dos isolados de interesse por unidade hospitalar, houve maior proporção advindos da unidade do hospital pertencente ao Centro Pediátrico do Câncer (CPC) (62,9%): no qual atende serviços ambulatoriais, internação e Unidade de terapia Intensiva (UTI); seguido dos centros críticos (25%): demais UTIs (n=24), Centro de Terapia Intensiva (CTI) (n=4), Unidade Intensiva da Emergência (UIE) (n=2) e reanimação (n=1); e enfermarias/blocos (12,09%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as que mais obtiveram frequência entre as unidades hospitalares, seguido de *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, com maior frequência nos centros críticos, n=9 e n=2, respectivamente (tabela 5).

Houve associação entre as espécies do Complexo *C. parapsilosis* e enfermarias simbólicas do hospital com significância estatística (p=0,012), justificada pela maioria de casos de *C. parapsilosis sensu stricto* no CPC (n=71) e *C. orthopsilosis* nos centros críticos (n=9).

Tabela 5 – Distribuição dos espécimes clínicos dos isolados de interesse por unidade hospitalar

| Unidades             | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total                   | %     |
|----------------------|---|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------|
| CPC                  | 71*                                       | 6                            | 1                           | 78                      | 62,9  |
| Centros críticos     | 20  | 9*                           | 2                           | 31                      | 25    |
| Enfermarias (blocos) | 13  | 2                            | 0                           | 15                      | 12,09 |
|                      |   |                              |                             | <b>*p-valor = 0,012</b> |       |

\*, utilizou-se o teste do X<sup>2</sup> ou Exato de Fisher.

Em análise as características sociodemográficas dos pacientes inclusos no estudo, em termos de idade (anos), o Complexo *C. parapsilosis* foi prevalente principalmente na criança - 2 à <12 anos (49,19%), seguido do público infantil - 1 mês à <2 anos (25%), adolescente - 12 à 18 anos (24,19%) e adolescente - >18 anos (1,61%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram mais prevalentes, no qual foram mais significativos na criança - 2 à <12 anos (n=55), adolescente - 12 à 18 anos (n=25) e infantil - 1 mês à <2 anos (n=23); seguidamente as *C. orthopsilosis* foram prevalentes com maior significância no público infantil - 1 mês à <2 anos (n=7), adolescente - 12 à 18 anos (n=5) e criança - 2 à <12 anos (n=4), e *C. metapsilosis* com significância apenas na criança - 2 à <12 anos (n=2). A média aritmética da idade dos pacientes da pesquisa foi de 7 anos, 6 meses e 15 dias (6,59±5,68) (tabela 6).

Com relação ao público adolescente - >18 anos, estes pacientes detinham de doenças de base que são de acompanhamento/tratamento no hospital (possuíam hidrocefalia não especificada [n=1] e neoplasia maligna dos ossos curtos dos membros superiores – Osteossarcoma [n=1]), ou seja, o hospital faz o acompanhamento dos pacientes até o término do tratamento ou até quando o médico achar necessário o acompanhamento destes no hospital, mas o paciente tem que incidir no hospital <18 anos).

No aspecto do sexo dos pacientes, o líder no estudo foi o público masculino (54,83%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as mais prevalentes no público masculino (n=60) e seguidamente *C. orthopsilosis* (n=9) e *C. metapsilosis* no feminino (n=3), respectivamente (tabela 7).

Tabela 6 – Idade dos pacientes da pesquisa

| Idade (anos)               | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total | % ou média              |
|----------------------------|---|------------------------------|-----------------------------|-------|-------------------------|
| Infantil (1 mês à <2 anos) | 23  | 7                            | 1                           | 31    | 25                      |
| Criança (2 à <12 anos)     | 55  | 4                            | 2                           | 61    | 49,19                   |
| Adolescente (12 à 18 anos) | 25  | 5                            | 0                           | 30    | 24,19                   |
| Adolescente (>18 anos)     | 1   | 1                            | 0                           | 2     | 1,61                    |
|                            |   |                              |                             | 124   | 6,59±5,68 <sup>a</sup>  |
|                            |   |                              |                             |       | <b>*p-valor = 0,107</b> |

a, Média ± desvio padrão; \*, utilizou-se o teste do X<sup>2</sup> ou Exato de Fisher.

Tabela 7 – Sexo dos pacientes da pesquisa

| Sexo      | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total | %                       |
|-----------|---|------------------------------|-----------------------------|-------|-------------------------|
| Masculino | 60  | 8                            | 0                           | 68    | 54,83                   |
| Feminino  | 44  | 9                            | 3                           | 56    | 45,16                   |
|           |   |                              |                             |       | <b>*p-valor = 0,111</b> |

\*, utilizou-se o teste do X<sup>2</sup> ou Exato de Fisher.

Nas características de atendimento, especificamente nos motivos de atendimento, o Complexo *C. parapsilosis* apresentou prevalência nos pacientes acometidos por doença de base (35,48%), naqueles que apresentaram mais de um motivo de atendimento (26,61%), suspeita de quadro infeccioso (23,38%), realização de exames para diagnóstico/outras suspeitas (12,9%) e cirúrgico (1,61%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram mais prevalentes, no qual foram mais significativos nos pacientes com doença de base (n=55), suspeita de quadro infeccioso (n=26) e naqueles com mais de um motivo de atendimento (n=25); seguidamente as *C. orthopsilosis* foram prevalentes com maior significância naqueles com mais de um motivo de atendimento (n=8) e doença de base (n=6), e *C. metapsilosis* com paridade bem abaixo (tabela 8).

Dentre os pacientes que apresentaram mais de um motivo de atendimento, trataram-se de: doença de base, suspeita de quadro infeccioso, realização de exames para diagnóstico/outras suspeitas, cirúrgico e tratamento/apenas para uso de medicação. Destaque para as doenças de base, que estavam em n=20/33 em mais de um motivo de atendimento.

Tabela 8 – Motivos de atendimentos

| Motivos  | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total                   | %     |
|--|---|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------|
| Doença de base   | 37  | 6                            | 1                           | 44                      | 35,48 |
| Mais de um motivo                                      | 25  | 8                            | 0                           | 33                      | 26,61 |
| Suspeita de quadro infeccioso                          | 26  | 2                            | 1                           | 29                      | 23,38 |
| Realização de exames para diagnóstico/outras suspeitas | 14  | 1                            | 1                           | 16                      | 12,9  |
| Cirúrgico  | 2   | 0                            | 0                           | 2                       | 1,61  |
|  |   |                              |                             | <b>*p-valor = 0,538</b> |       |

\*, utilizou-se o teste do  $X^2$  ou Exato de Fisher.

Dentre as doenças de base elencadas, houve maior prevalência nas doenças oncológicas (60,48%) e seguido naqueles que apresentaram mais de uma doença de base (16,12%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram mais prevalentes, exceto nas doenças genéticas/congênicas e doenças ósseas, lideradas por *C. orthopsilosis*, n=3 e n=1, respectivamente (tabela 9).

Dentre os pacientes que apresentaram mais de uma doença de base, foram: doenças do Sistema Nervoso Central (SNC), doenças do trato gastrointestinal (TGI), doenças oncológicas, doenças ósseas e doenças renais. Podendo o mesmo paciente apresentar mais de uma doença de base de mesmo grupo de doenças.

Dentre as doenças de base da pesquisa, foram exemplos: com ênfase de maior prevalência para a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) que representou n=33/75 (44%) entre os pacientes com doenças oncológicas, e seguido da Leucemia Mielóide Aguda (LMA) com n=7/75 (9,33%) entre os pacientes com doenças oncológicas e n=2/20 (10%) entre os pacientes com mais de uma doença de base; e ademais, as outras de menor prevalência, neoplasia maligna dos ossos longos dos membros inferiores - Sarcoma de Ewing, neoplasia maligna do encéfalo (não especificado), hepatoblastoma, neuroblastoma IV, Linfoma Hodgkin (LH), Linfoma Não Hodgkin (LNH), tumor de Burkitt e tumor de células germinativas abdominal com infiltração, Doença de Hirschsprung, erro inato do metabolismo (EIM), anemia aplástica constitucional, diabetes mellitus, hidrocefalia, encefalopatia, microcefalia, cardiopatia congênita, doença de refluxo gastroesofágico sem esofagite, íleo paralítico, displasia de quadril, osteopetrose, insuficiência renal crônica agudizada e Tromboembolismo Pulmonar (TEP).

Houve uma associação entre as espécies do Complexo *C. parapsilosis* e as doenças de base com significância estatística ( $p=0,023$ ), justificada pela maioria de casos de *C. parapsilosis sensu stricto* em pacientes com doenças oncológicas ( $n=68$ ), quando comparada com as demais espécies do Complexo *C. parapsilosis* (tabela 9).

Tabela 9 – Efetivação da doenças de base dos pacientes da pesquisa

| Doenças de base              | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total                   | %     |
|------------------------------|---|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------|
| Doenças oncológicas          | 68*                                       | 6                            | 1                           | 75                      | 60,48 |
| Mais de uma doença de base   | 15  | 3                            | 2                           | 20                      | 16,12 |
| Hidrocefalia                 | 3   | 3                            | 0                           | 6                       | 4,83  |
| Doenças genéticas/congênicas | 2   | 3                            | 0                           | 5                       | 4     |
| Doenças cardíacas            | 3   | 0                            | 0                           | 3                       | 2,41  |
| Doenças do TGI               | 2   | 0                            | 0                           | 2                       | 1,61  |
| Encefalopatia                | 2   | 0                            | 0                           | 2                       | 1,61  |
| Outras doenças (sem grupo)   | 2   | 0                            | 0                           | 2                       | 1,61  |
| Doenças ósseas               | 0   | 1                            | 0                           | 1                       | 0,8   |
| Não tiveram                  | -   | -                            | -                           | 8                       | 6,45  |
|                              |   |                              |                             | <b>*p-valor = 0,023</b> |       |

\*, utilizou-se o teste do  $X^2$  ou Exato de Fisher.

A análise do uso de antimicrobianos e/ou outros condicionantes, usados pelo menos 48 horas antes da detecção fúngica, mostrou que um paciente fez uso de vários medicamentos, ou seja, mais de antimicrobiano e/ou outro condicionante (79,03%), seguido de antibacterianos (12,09%) e condicionantes com atividade ampla (0,8%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram mais prevalentes, no qual foram mais significativos nos pacientes que fizeram uso de mais de um antimicrobiano e/ou outro condicionante ( $n=82$ ) e antibacterianos ( $n=13$ ); seguidamente as *C. orthopsilosis* ( $n=14$ ) e *C. metapsilosis* ( $n=2$ ) foram prevalentes com maior significância naqueles que fizeram uso de mais de um antimicrobiano e/ou outro condicionante, respectivamente (tabela 10).

Dentre os antimicrobianos e/ou outros condicionantes, estavam: antibacterianos, antifúngicos, antirretrovirais e condicionantes com atividade ampla. Destes foram exemplos, com maior utilização no estudo: vancomicina, piperacilina/tazobactam, meropenem e amicacina entre os antibacterianos; fluconazol, anfotericina B e micafungina entre os antifúngicos; aciclovir e oseltamivir entre os antirretrovirais; e sulfametoxazol/trimetoprima entre os condicionantes com atividade ampla.

Nos pacientes que utilizaram mais de um antimicrobiano e/ou outro condicionante (n=90/98): a grande maioria utilizaram mais de um antimicrobiano e/ou outro condicionante com inclusão de mais de um antibacteriano (n=81); já a minoria utilizaram mais de um antimicrobiano e/ou outro condicionante com inclusão de mais de um antifúngico (n=4), condicionantes com atividade ampla (n=4) e antirretroviral (n=1).

Dos 124 pacientes positivos para o Complexo *C. parapsilosis*, 115 pacientes fizeram uso de antimicrobianos e/ou outros condicionantes previamente ao isolamento fúngico, assim descritos: 38 pacientes usaram três; 32 pacientes usaram dois, 17 pacientes usaram um, 15 pacientes usaram quatro, 9 pacientes usaram cinco, 3 pacientes usaram seis e 1 paciente usou sete.

Tabela 10 – Uso de antimicrobianos e/ou outros condicionantes

| Antimicrobianos e/ou outros condicionantes         | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total            | %     |
|--|---|------------------------------|-----------------------------|------------------|-------|
| Mais de um antimicrobiano e/ou outro condicionante | 82  | 14                           | 2                           | 98               | 79,03 |
| Antibacterianos                                    | 13  | 2                            | 1                           | 16               | 12,9  |
| Condicionantes com atividade ampla                 | 1   | 0                            | 0                           | 1                | 0,8   |
| Não fizeram uso                                    | -   | -                            | -                           | 9                | 7,25  |
|  |   |                              |                             | *p-valor = 0,955 |       |

\*, utilizou-se o teste do  $X^2$  ou Exato de Fisher.

Também foi possível registrar dados referentes ao uso de corticoides, antineoplásicos e/ou outros condicionantes de interesse. A análise mostrou que um paciente fez uso, principalmente de mais de um corticoide, antineoplásico e/ou outro condicionante (61,29%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram mais prevalentes, no qual foram mais significativos nos pacientes que fizeram uso de mais de um corticoide, antineoplásico e/ou outro condicionante (n=68), e continuamente, seguiu para as *C. orthopsilosis* (n=6) e *C. metapsilosis* (n=2), respectivamente (tabela 11).

Dentre os outros condicionantes de interesse, estavam os medicamentos: filgrastim (G-CSF ou Granulokine®); metotrexato (MTX); Nutrição Parenteral Total (NPT); metotrexato, citarabina e dexametasona (MADIT); citarabina, metotrexato, hidrocortisona (MHAIT); e tenofovir alafenamida-emtricitabina (TAF/FTC).

Dentre corticoides, antineoplásicos e/ou outros condicionantes de interesse, foram exemplos com maior utilização no estudo: hidrocortisona e dexametasona entre os

corticoides; citarabina (Ara-C<sup>®</sup> ou Aracytin<sup>®</sup>), etoposídeo (Vepesid<sup>®</sup> ou VP-16<sup>®</sup>), vincristina (VCR) e ciclofosfamida entre os antineoplásicos; e filgrastim (G-CSF<sup>®</sup> ou Granulokine<sup>®</sup>), metotrexato (MTX) e Nutrição Parenteral Total (NPT) entre os outros condicionantes de interesse.

Naqueles pacientes que utilizaram mais de um corticoide, antineoplásico e/ou outro condicionante de interesse (n=67/76): a maioria utilizaram mais de um corticoide, antineoplásico e/ou outro condicionante de interesse com inclusão de mais de um antineoplásico (n=46), e outros utilizaram mais de um corticoide, antineoplásico e/ou outro condicionante de interesse com inclusão de mais de um corticoide (n=21).

Dos 124 pacientes positivos para o Complexo *C. parapsilosis*, 100 pacientes fizeram uso de corticoides, antineoplásicos e/ou outros condicionantes de interesse, assim descritos: 27 pacientes usaram dois, 24 pacientes usaram um, 22 pacientes usaram três, 16 pacientes usaram quatro, 7 pacientes usaram cinco, 2 pacientes usaram seis, 1 paciente usou oito, e outro paciente usou sete.

Tabela 11 – Uso de corticoides, antineoplásicos e/ou outros condicionantes de interesse

| <b>Corticoides,<br/>antineoplásicos e/ou<br/>outros condicionantes</b> | <i>Candida<br/>parapsilosis sensu<br/>stricto</i> | <i>Candida<br/>orthopsilosis</i> | <i>Candida<br/>metapsilosis</i> | <b>Total</b>     | <b>%</b> |
|--|---|----------------------------------|---------------------------------|------------------|----------|
| Mais de um corticoide,<br>antineoplásico e/ou<br>outro condicionante   | 68  | 6                                | 2                               | 76               | 61,29    |
| Corticoides  | 9   | 3                                | 0                               | 12               | 9,67     |
| Nutrição Parenteral  | 6   | 1                                | 0                               | 7                | 5,64     |
| Antineoplásicos  | 2   | 1                                | 0                               | 3                | 2,41     |
| Redução da duração da<br>neutropenia                                   | 1   | 1                                | 0                               | 2                | 1,61     |
| Não fizeram uso  | -   | -                                | -                               | 24               | 19,35    |
|  |   |                                  |                                 | *p-valor = 0,576 |          |

\*, utilizou-se o teste do X<sup>2</sup> ou Exato de Fisher.

Quanto a avaliação das condições dos níveis dos neutrófilos absolutos dos pacientes, os resultados foram obtidos apenas daqueles que realizaram exames na vigência da detecção do isolado de interesse e classificados de acordo com os valores de referências por conseguinte com a idade dos mesmos. A maioria dos pacientes apresentaram neutrófilos absolutos com níveis baixos (34,67%), seguido de neutrófilos absolutos com níveis normais (20,16%) e neutrófilos absolutos com níveis elevados (19,35%) (PNCQ, 2017). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram mais prevalentes, e continuamente, seguiu para as *C.*

*orthopsilosis* (n=6), no qual foram evidentes irrisoriamente, em ambos, neutrófilos absolutos com níveis normais (n=4) e neutrófilos absolutos com níveis elevados (n=4), e *C. metapsilosis* bem abaixo, em apenas neutrófilos absolutos com níveis elevados (n=1) (tabela 12).

Tabela 12 – Condição dos níveis dos neutrófilos dos pacientes

| Níveis dos neutrófilos                    | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total            | %     |
|---|---|------------------------------|-----------------------------|------------------|-------|
| Neutrófilos absolutos com níveis baixos   | 40  | 3                            | 0                           | 43               | 34,67 |
| Neutrófilos absolutos com níveis normais  | 21  | 4                            | 0                           | 25               | 20,16 |
| Neutrófilos absolutos com níveis elevados | 19  | 4                            | 1                           | 24               | 19,35 |
| Não realizaram                            | -   | -                            | -                           | 32               | 25,8  |
|   |   |                              |                             | *p-valor = 0,326 |       |

\*, utilizou-se o teste do X<sup>2</sup> ou Exato de Fisher.

Na detecção concomitante (co-infecção) das espécies do Complexo *C. parapsilosis* com outros micro-organismos em mesmo espécime clínico e período, foram baixas com relação ao total de isolados de interesse da pesquisa (n=124), Gram-positivos (2,4%) e Gram-negativos (1,6%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as mais prevalentes com paridade nas co-infecções em mesmo espécime clínico e período (tabela 13).

Tabela 13 – Detecção concomitante dos isolados de interesse com outros micro-organismos em mesmo espécime clínico e período

| Co-infecção em mesmo espécime clínico e período | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total           | %     |
|---|---|------------------------------|-----------------------------|-----------------|-------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                  | 1   | 0                            | 0                           | 1               | 0,8   |
| <i>Enterococcus faecium</i>                     | 1   | 0                            | 0                           | 1               | 0,8   |
| <i>Pseudomonas putida</i>                       | 1   | 0                            | 0                           | 1               | 0,8   |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>               | 1   | 0                            | 0                           | 1               | 0,8   |
| <i>Staphylococcus hominis spp. hominis</i>      | 1   | 0                            | 0                           | 1               | 0,8   |
| Não houve evidência                             | -   | -                            | -                           | 119             | 95,96 |
|   |   |                              |                             | *p-valor = 1,00 |       |

\*, utilizou-se o teste do X<sup>2</sup> ou Exato de Fisher.

Já na detecção concomitante (co-infecção) das espécies do Complexo *C. parapsilosis* com outros micro-organismos em espécimes clínicos diferentes em mesmo período, também

foram baixas com relação ao total de isolados de interesse da pesquisa (n=124), Gram-negativos (5,62%), Gram-positivos (2,41%), leveduras (1,6%) e vírus (0,8%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as mais prevalentes, exceto nas co-infecções em *Acinetobacter baumannii* (n=1) e *Staphylococcus hominis spp. hominis* (n=1), auferidas por *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, respectivamente (tabela 14).

Em relação a *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella aerogenes*, foram isolados em mesma amostra de aspirado traquel (< 1.000.000 UFC/mL).

Tabela 14 – Detecção concomitante dos isolados de interesse com outros micro-organismos em espécimes clínicos diferentes em mesmo período

| Co-infecção em espécimes clínicos diferentes em mesmo período | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total            | %     |
|---|---|------------------------------|-----------------------------|------------------|-------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                 | 4   | 0                            | 0                           | 4                | 3,22  |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                             | 2   | 0                            | 0                           | 2                | 1,61  |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                                | 0   | 1                            | 0                           | 1                | 0,8   |
| <i>Candida glabrata</i>                                       | 1   | 0                            | 0                           | 1                | 0,8   |
| <i>Candida guilliermondii</i>                                 | 1   | 0                            | 0                           | 1                | 0,8   |
| <i>Klebsiella pneumoniae spp. pneumoniae</i>                  | 1   | 0                            | 0                           | 1                | 0,8   |
| SARS-CoV-2  | 1   | 0                            | 0                           | 1                | 0,8   |
| <i>Staphylococcus hominis spp. hominis</i>                    | 0   | 0                            | 1                           | 1                | 0,8   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Klebsiella aerogenes</i>   | 1   | 0                            | 0                           | 1                | 0,8   |
| Não houve evidência   | -   | -                            | -                           | 111              | 89,51 |
|   |   |                              |                             | *p-valor = 0,269 |       |

\*, utilizou-se o teste do X<sup>2</sup> ou Exato de Fisher.

Quanto à presença de micro-organismos de interesse clínico anteriormente à data de detecção dos isolados de interesse, observou-se a detecção de mais de um micro-organismo em mesmo paciente durante período de internação. A presença de micro-organismos de interesse clínico anterior à data de detecção do isolado de interesse obteve maior prevalência nos pacientes que apresentaram mais de um micro-organismo (20,16%), seguido daqueles que apresentaram somente Gram-positivos (8,06%), Gram-negativos (6,45%), leveduras (2,41%) e vírus (1,61%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as mais prevalentes, exceto nas leveduras com paridade de evidência com as demais espécies de interesse do estudo; seguidamente, liderança por *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis* com evidência irrisória, respectivamente (tabela 15).

Dentre os micro-organismos de interesse clínico anteriormente à data de detecção dos isolados de interesse, foram exemplos de maior prevalência: *Klebsiella pneumoniae spp. pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* para os Gram-negativos; *Staphylococcus epidermidis* para os Gram-positivos; *Candida tropicalis* e Complexo *Candida parapsilosis* para as leveduras; e *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV 2)* para os vírus.

Nos pacientes que apresentaram mais de um micro-organismo de interesse clínico anteriormente à data de detecção dos isolados de interesse (n=20/25): apresentaram mais de um micro-organismo de interesse clínico com mais de um Gram-negativo anteriormente à data de detecção do isolado de interesse (n=8); apresentaram mais de um micro-organismo de interesse clínico com mais de um Gram-positivo anteriormente à data de detecção do isolado de interesse (n=7); apresentaram mais de um micro-organismo de interesse clínico com mais de um vírus anteriormente à data de detecção do isolado de interesse (n=3); e apresentaram mais de um micro-organismo de interesse clínico com mais de uma levedura anteriormente à data de detecção do isolado de interesse (n=2).

Tabela 15 – Presença de micro-organismos de interesse clínico anteriormente à data de detecção dos isolados de interesse durante período de internação

| Presença de micro-organismos de interesse clínico anterior à data de detecção do isolado de interesse | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total            | %     |
|---|---|------------------------------|-----------------------------|------------------|-------|
| Mais de um micro-organismo  | 19  | 5                            | 1                           | 25               | 20,16 |
| Gram-positivos  | 8   | 2                            | 0                           | 10               | 8,06  |
| Gram-negativos  | 8   | 0                            | 0                           | 8                | 6,45  |
| Leveduras   | 1   | 1                            | 1                           | 3                | 2,41  |
| Vírus   | 2   | 0                            | 0                           | 2                | 1,61  |
| Não houve evidência   | -   | -                            | -                           | 76               | 61,29 |
|   |   |                              |                             | *p-valor = 0,217 |       |

\*, utilizou-se o teste do  $X^2$  ou Exato de Fisher.

Quanto à presença de micro-organismos de interesse clínico posteriormente à data de detecção dos isolados de interesse, observou-se também a detecção de mais de um micro-organismo em mesmo paciente durante período de internação. A presença de micro-organismos de interesse clínico posterior a data de detecção do isolado de interesse obteve maior prevalência nos pacientes que apresentaram mais de um micro-organismo (28,22%) e leveduras (22,58%), seguido daqueles que apresentaram Gram-negativos (6,45%) e Gram-

positivos (3,22%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as mais prevalentes, seguido por *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis* (tabela 16).

Dentre os micro-organismos de interesse clínico posteriormente à data de detecção dos isolados de interesse, estavam: leveduras, Gram-negativos, Gram-positivos, vírus e parasita. E destes, foram exemplos de maior prevalência: da continuidade do Complexo *C. parapsilosis* para as leveduras; *K. pneumoniae* spp. *pneumoniae* e *P. aeruginosa* para os Gram-negativos; *S. epidermidis* para os Gram-positivos; e SARS-CoV 2 para os vírus.

Naqueles pacientes que apresentaram mais de um micro-organismo de interesse clínico posteriormente a data de detecção dos isolados de interesse (n=29/35): apresentaram mais de um micro-organismo de interesse clínico com mais de um Gram-negativo posteriormente a data de detecção do isolado de interesse (n=16); apresentaram mais de um micro-organismo de interesse clínico com mais de um Gram-positivo posteriormente a data de detecção do isolado de interesse (n=7); apresentaram mais de um micro-organismo de interesse clínico com mais de uma levedura posteriormente a data de detecção do isolado de interesse (n=5); e apresentou mais de um micro-organismo de interesse clínico com mais de um vírus posteriormente a data de detecção do isolado de interesse (n=1).

Tabela 16 – Presença de micro-organismos de interesse clínico posteriormente a data de detecção dos isolados de interesse durante período de internação

| Presença de micro-organismos de interesse clínico posterior a data de detecção do isolado de interesse | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total            | %     |
|--|---|------------------------------|-----------------------------|------------------|-------|
| Mais de um micro-organismo   | 26  | 7                            | 2                           | 35               | 28,22 |
| Leveduras  | 23  | 5                            | 0                           | 28               | 22,58 |
| Gram-negativos   | 8   | 0                            | 0                           | 8                | 6,45  |
| Gram-positivos   | 3   | 1                            | 0                           | 4                | 3,22  |
| Não houve evidência  | -   | -                            | -                           | 49               | 39,51 |
|  |   |                              |                             | *p-valor = 0,606 |       |

\*, utilizou-se o teste do  $X^2$  ou Exato de Fisher.

Nas medidas de intervenção/tratamento dos pacientes, evidenciou-se mais de um manejo ou medidas de intervenção/tratamento em mesmo paciente. Decorrido elevada prevalência nos pacientes no qual ocorreu mais de um manejo (54,03%) e aqueles que utilizaram antifúngicos (28,22%), seguido na retirada de cateter (7,25%) e outros (0,8%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as mais prevalentes, exceto em outros,

auferido por *C. orthopsilosis* (n=1); seguidamente, liderança por *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis* com paridade irrisória em evidência, respectivamente (tabela 17).

Dentre os antifúngicos, foram em maior frequência de utilização pelos pacientes: anfotericina B, micafungina e fluconazol. Dentre os cateteres retirados, foram em frequência de retiradas pelos pacientes: retirada de PICC, retirada de CVC duplo-lúmen, retirada de cateter intravenoso (AVP ou Jelco) e retirada de cateter Porth-a-cath ou portocath. E dentre os manejos tidos como outros, foram: utilização da Sonda Vesical de Demora (SVD).

Nos pacientes que utilizaram mais de um manejo (n=3/67): estes utilizaram mais de um manejo clínico incluindo mais de um antifúngico (n=3).

Tabela 17 – Medidas de intervenção/tratamento

| Manejos             | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | Total           | %     |
|---------------------|---|------------------------------|-----------------------------|-----------------|-------|
| Mais de um manejo   | 57  | 9                            | 1                           | 67              | 54,03 |
| Antifúngicos        | 30  | 4                            | 1                           | 35              | 28,22 |
| Retirada de cateter | 7   | 2                            | 0                           | 9               | 7,25  |
| Outros              | 0   | 1                            | 0                           | 1               | 0,8   |
| Não houve manejo    | -   | -                            | -                           | 12              | 9,67  |
|                     |   |                              |                             | *p-valor = 0,31 |       |

\*, utilizou-se o teste do X<sup>2</sup> ou Exato de Fisher.

Em termos de candidemia hospitalar proveniente das espécies do Complexo *C. parapsilosis*, foi considerado está com 70,96%. As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as mais prevalentes, seguido de *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, respectivamente (tabela 18).

Já em relação as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) pelo Complexo *C. parapsilosis*, foi considerado está com 75,8%. E também, as espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as mais prevalentes, seguido de *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, respectivamente (tabela 19).

Tabela 18 – Candidemia pelo Complexo *Candida parapsilosis*

| <b>Candidemia</b>     | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | <b>Total</b> | <b>%</b> |
|-----------------------|---|------------------------------|-----------------------------|--------------|----------|
| Candidemia hospitalar | 76  | 11                           | 1                           | 88           | 70,96    |
| Não considerados      | -   | -                            | -                           | 36           | 29,03    |

Tabela 19 – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) pelo Complexo *Candida parapsilosis*

| <b>IRAS</b>         | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | <b>Total</b> | <b>%</b> |
|---------------------|---|------------------------------|-----------------------------|--------------|----------|
| Infecção hospitalar | 80  | 13                           | 1                           | 94           | 75,8     |
| Não considerados    | -   | -                            | -                           | 30           | 24,19    |

Nas categorias de atendimento dos pacientes acometidos pelo Complexo *C. parapsilosis*, no atendimento interno, evidenciou-se acentuada alta hospitalar (77,41%), e baixos casos de óbito (18,54%) e transferência hospitalar (1,61%). Ou seja, ficou evidente necessidade de internação em 121/124 (97,56%) dos casos, com menor proporção de casos pelo Complexo *C. parapsilosis* no atendimento externo ambulatorial (2,41%). As espécies de *C. parapsilosis sensu stricto* foram as mais prevalentes, exceto nas transferências hospitalares com paridade por *C. orthopsilosis* (n=1) e *C. metapsilosis* (n=1); seguidamente, lideranças por *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, respectivamente (tabela 20).

O tempo médio e desvio padrão dos pacientes internados em dias ficou em 47,01±37,88 (tabela 20).

Tabela 20 – Categorias de atendimento

| <b>Categorias de atendimento</b> | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> | <i>Candida orthopsilosis</i> | <i>Candida metapsilosis</i> | <b>Total</b> | <b>% ou média</b>        |
|----------------------------------|---|------------------------------|-----------------------------|--------------|--------------------------|
| Internos                         |   |                              |                             |              |                          |
| Alta                             | 82  | 12                           | 2                           | 96           | 77,41                    |
| Óbito                            | 19  | 4                            | 0                           | 23           | 18,54                    |
| Transferência                    | 0   | 1                            | 1                           | 2            | 1,61                     |
|                                  |   |                              |                             | 121          | 47,01±37,88 <sup>a</sup> |
| Externos                         |   |                              |                             |              |                          |
| Ambulatório                      | 3   | 0                            | 0                           | 3            | 2,41                     |
|                                  |   |                              |                             |              | *p-valor = 0,051         |

a, Média ± desvio padrão; \*, utilizou-se o teste do X<sup>2</sup> ou Exato de Fisher.

Durante o período estipulado do estudo houve um surto de infecção por *Candida* spp. (outubro à novembro de 2020), especificamente no CPC, relacionado principalmente ao uso de cateteres. Na totalidade, o surto contou com 16 isolados e o Complexo *C. parapsilosis* apresentou a maior quantidade de isolados (81,25%). A CCIH prontamente realizou intervenção, adotando medidas para controle e prevenção de novos surtos, através do isolamento dos casos identificados, e discussões, reuniões, treinamentos, orientações gerais e análise microbiológica, com os profissionais da limpeza, coordenações e equipes assistenciais de enfermagem. O surto se estendeu até meados de dezembro/2020, afetando a taxa de infecção fúngica deste mês ainda, mas obteve-se o controle da situação.

E outro fato, é que houve suspeita de quadro pacientes com Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) no período do estudo, no qual foi confirmado destes apenas um. E no decorrer do estudo foi confirmado presença de mais quatro pacientes com COVID-19 detectados (positivos), durante período de internação. Evento este de baixa frequência e acurácia, por culpa da falta de ferramentas diagnósticas laboratoriais no auge da pandemia e baixa prevalência no público infantil, correlacionando-se também, de que a doença se tratou de um evento novo e de rápida disseminação.

## 8 DISCUSSÃO

A candidemia continua sendo um problema significativo associado à assistência médica em vários países. A incidência real dessa doença é difícil de se calcular devido a diferenças na abordagem dos estudos realizados. Dados de estudos populacionais podem refletir mais fielmente, no entanto, ainda são escassos. Estudos tem evidenciado amplas diferenças na incidência de candidemia a levar em consideração as regiões onde ocorrem, a população afetada e o momento da doença (CORTÉS; CORRALES, 2018).

Govender et al., 2016; Boan e Gardam, 2019 e Pfaller et al., 2019 mostram especificamente que é o Complexo *C. parapsilosis*, dentre as infecções ocasionadas por espécies de *Candida* spp. *não-albicans*, é o segundo ou terceiro maior causador de infecções fúngicas, e isso depende do nicho de pacientes e regiões geográficas (GOVENDER et al., 2016; BOAN; GARDAM, 2019; PFALLER et al., 2019).

O Complexo *C. parapsilosis* tem se destacado como importante patógeno de infecções nosocomiais, superando inclusive em algumas regiões, como países do mediterrâneo da Europa, África e Ásia, os casos de candidemia por *C. albicans* (GOVENDER et al., 2016; PFALLER et al., 2019; YAMIN; HUSIN; HARUN, 2020; SHUPING et al., 2021).

Li et al. (2022) avaliaram os prognósticos de pacientes com infecção invasiva fúngica por *C. parapsilosis*, idade, tempo de internação e permanência em UTI são fatores chaves que determinam alta ou óbito hospitalar (LI et al. 2022). Villalobos et al. (2016) demonstraram que as espécies de *C. parapsilosis* foram uma das maiores causadoras de infecções sanguíneas em um hospital na Costa Rica, ficando à frente de *C. albicans*, a primeira demonstrou menor índice de mortalidade (38%), com a regressão apontando que a espécie possui menor probabilidade de causar morte entre as espécies de *Candida*, enquanto *C. albicans* apresentou maior percentual de mortalidade (63%) (VILLALOBOS et al. 2016).

Yamin, Husin e Harum (2020), apontaram o Complexo *C. parapsilosis* como o principal patógeno fúngico causador de candidemia em um hospital terciário da Malásia (YAMIN; HUSIN; HARUN, 2020). Outros estudos, caracterizaram o Complexo *C. parapsilosis* como o segundo causador mais comum de candidemia em crianças (SILVA et al., 2020; WARRIS et al., 2020), e em alguns hospitais pediátricos, tornando-os predominantes (BARRIENTOS et al., 2021; CANTÓN et al., 2011; SHUPING et al., 2021).

A literatura salienta o Complexo *C. parapsilosis* como uma das espécies *não-albicans* mais causadoras de surtos em hospitais (VILLALOBOS et al., 2016; QI et al., 2018).

Entre o nicho de pacientes pelo Complexo *C. parapsilosis*, os principais grupos de risco são aqueles oncológicos, prematuros e de baixo peso ao nascer (ARNONI, 2014; YAMIN et al., 2022).

Em estudo realizado por Zuo, Liu e Hu (2021) a respeito dos fatores de risco de candidemia em UTIs, foi demonstrado que os casos de infecções pelo Complexo *C. parapsilosis* superaram o número de casos de *C. albicans*, sendo estes, relacionado ao uso de CVC, nutrição parenteral e uso de antibióticos (ZUO; LIU; HU, 2021).

Dotis et al. (2013) e Yilmaz-ciftdoğan et al. (2021), constataram que o público infantil e em estados graves foram os mais susceptíveis a desenvolverem infecções por esses patógenos (DOTIS et al., 2012; YILMAZ-CIFTDOĞAN et al., 2021).

Em um estudo de Guo et al. (2021), de 884 espécimes clínicos do Complexo *C. parapsilosis* obtidos entre janeiro de 2005 e dezembro de 2020, *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. metapsilosis* e *C. orthopsilosis* representaram 86,3, 8,1 e 5,5% dos isolados, respectivamente.

Em estudo de Vigezzi et al. (2019), a formação de biofilme foi maior em cepas de *C. parapsilosis sensu stricto* do que em *C. orthopsilosis* (VIGEZZI et al., 2019).

Qi et al. (2018), demonstraram que a espécie *C. parapsilosis sensu stricto* é um importante causador de surtos em UTIs neonatais na China, colonizando mãos de profissionais, mesas de operação, pias, torneiras e etc (QI et al., 2018).

Existem poucos estudos sobre prevalência de fungemia por *C. orthopsilosis*. Mas um estudo de Blanco-Blanco et al (2014), que pretendia esclarecer Fungemias por *Candida orthopsilosis* em um hospital terciário espanhol: incidência, epidemiologia e susceptibilidade aos antifúngicos, evidenciou que a fonte dos isolados de *C. orthopsilosis* foram neonatos (50%) e cirurgias (50%), sendo que 100% estavam recebendo nutrição parenteral (BLANCO-BLANCO et al., 2014).

Ademais, estudos que avaliaram a epidemiologia e virulência do Complexo *C. parapsilosis*, mostraram que a maior prevalência em infecções humanas foram de *C. parapsilosis sensu stricto*, seguido de *C. orthopsilosis*, e que estes são capazes de invadir, colonizar e infectar de forma mais grave, principalmente, o hospedeiro imunocomprometido, enquanto *C. metapsilosis* tem sido relacionada, entre as espécies do complexo, a que possui menor menor prevalência e capacidade de invasão (TAVANTI et al., 2010; TÓTH et al., 2019; RIERA et al., 2022). *C. metapsilosis* é um micro-organismo ambiental, raramente

isolado de espécimes clínicos e foi verificado que é menos virulento que *C. parapsilosis sensu stricto* em vários modelos de infecção (TAVANTI et al., 2010; GACSER et al., 2016).

Nesse estudo atual, o Complexo *C. parapsilosis*, notou-se uma incidência de 17,79% dos casos de isolados fúngicos (124 de 697 isolados fúngicos), parâmetro este referente apenas a primeira detecção, ou seja, primeiro isolado do paciente (Gráfico 1). Pois alguns dos pacientes (39,51%), no decorrer do período de atendimento, continuavam a apresentar isolados de cepas do Complexo *C. parapsilosis*, com novas solicitações de cultura, tornando imensurável para o levantamento epidemiológico a computação de mais de um isolado de mesmo paciente (Tabela 16). Os dados epidemiológicos com a literatura corroboram, *C. parapsilosis sensu stricto* foi a prevalente, seguida de *C. orthopsilosis*, e *C. metapsilosis* com baixa expressão (Tabela 1).

Em relação a identificação das espécies do Complexo *C. parapsilosis*, não foi possível realizar a diferenciação das espécies do Complexo *C. parapsilosis* no equipamento comumente utilizado na nossa rotina laboratorial, VITEK<sup>®</sup> 2 Compact – bioMérieux, devido a impossibilidade ou limitação tecnológica, fato este que impulsionou a utilização do MALDI-TOF para as identificações a nível de espécie. No entanto, o emprego da taxonomia correta dos micro-organismos na rotina clínico laboratorial se faz necessário, principalmente, em relação aos fatos epidemiológicos, bem como, para apuração dos fatores de virulência que são atribuídos a patogenicidade de cada patógeno (Tabela 1).

Na atualidade, é animador as novas metodologias utilizadas para a diferenciação das espécies e rastreio de alguns dos fatores de virulência de patógenos colocadas em uso rotineiro, seja nos laboratórios de pesquisa ou clínicos (ANDRADE, 2020; SAMANTARAY; SINGH, 2022).

A espectrometria de massa por tempo de voo - MALDI-TOF MS, está entre as descobertas das novas técnicas e que está sendo implementada aos poucos no cotidiano clínico laboratorial, pois promove uma identificação confiável e rápida. Apesar de ser considerada uma “tecnologia de ponta”, possui grande desafio na realização de identificação para agentes etiológicos morfologicamente e fisiologicamente idênticos, especialmente para as leveduras do Complexo *C. parapsilosis* e fungos filamentosos no geral. No entanto, o equipamento MALDI-TOF tem trazido resultados favoráveis na separação das espécies do complexo, condizente com os obtidos por genotipagem (ANDRADE, 2020; SAMANTARAY; SINGH, 2022).

Um estudo de De Carolis e colaboradores (2014), se propôs avaliar o desempenho do MALDI-TOF MS para a identificação das espécies do Complexo *C. parapsilosis*, com score satisfatório ( $\geq 2.0$ ) (CAROLIS et al., 2014). Fraser *et al.* (2016), em um estudo com 6.328 isolados, permitiu identificação correta de 99,8% dos isolados em nível de espécie, com escores de  $\geq 2.000$  (FRASER et al., 2016). Stefaniuk *et al.* (2016), também realizaram a identificação de leveduras patogênicas utilizando MALDI-TOF, a análise permitiu a identificação correta de 98,4% dos isolados, com escores de  $\geq 2.000$  (STEFANIUK et al., 2016).

Em outra publicação, Xie *et al.* 2019, realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o viés de publicação de artigos científicos, em que utilizaram o MALDI-TOF MS para a detecção de *Candida* no diagnóstico de candidemia, na consecução de níveis de sensibilidade e especificidade. Foi verificado a acurácia do equipamento utilizando o teste de Egger, com análise conjunta de artigos, foram utilizados 16 artigos no Pubmed, 79 artigos no Embase, 1 artigo na Cochrane Library, 30 artigos no Web of Science e três de outras fontes. A acurácia do MALDI-TOF MS para a identificação de *Candida* foi de 100% (XIE et al., 2019).

E em relação ao teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), especialmente aos antifúngicos, nesta pesquisa todos os isolados do Complexo *C. parapsilosis* mostraram-se sensíveis aos antifúngicos testados: fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina e anfotericina B. Ou seja, após testes confirmatórios não foi evidenciado cepas com perfil de sensibilidade I e R, esse acontecimento pode ser reluzente devido a quantidade de isolados e período do estudo, em alusão a outros estudos de períodos alargados realizados (Tabela 2).

Inúmeros estudos descrevem o surgimento de resistência antifúngica, principalmente no que concerne ao fluconazol (BORMAN et al., 2019; DEMIRCE-DUARTE; ARIKAN-AKDAGLI; GÜLMEZ, 2021; DOORLEY et al., 2022).

O crescente surgimento de cepas resistentes a fluconazol e a citotoxicidade proveniente da anfotericina B desencorajam a utilização desses antifúngicos (DEMIR et al. 2021).

Em comparação a estudos que envolveram testes de sensibilidade, resultado similar foi obtido por Rodrigues et al. (2022), em que dos 42 isolados do complexo, todos foram sensíveis a anfotericina B, enquanto apenas uma cepa foi resistente a fluconazol. Em contraste com o que foi obtido por Samantaray e Singh (2022), em que a grande maioria das cepas de *C. parapsilosis* sensu stricto apresentaram resistência a fluconazol e voriconazol.

E há outros estudos com evidência da redução da sensibilidade aos antifúngicos rotineiros utilizados na clínica. Moreno et al. (2017), realizaram um estudo na Rede de Vigilância de Candidemia do Departamento de Micologia do Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, no período de 2008-2011, na Venezuela. Com os objetivos de identificar molecularmente isolados sanguíneos do Complexo *C. parapsilosis* e determinar a sensibilidade *in vitro* a antifúngicos de uso sistêmico, observou que de 86 isolados, duas cepas foram Sensível Dose Dependente (SDD) ao fluconazol e outras duas cepas ao voriconazol; cinco cepas apresentaram-se resistentes ao fluconazol, e outras duas resistentes ao voriconazol. No total, em 11 cepas encontraram-se diminuição de sensibilidade à essas drogas (MORENO et al., 2017).

Guo e colaboradores (2021), objetivaram avaliar as suscetibilidades antifúngicas de isolados do Complexo *C. parapsilosis* clínicos a 10 drogas: anfotericina (AMB), anidulafungina (AFG), caspofungina (CAS), micafungina (MFG), fluconazol (FLZ), voriconazol (VRZ), itraconazol (ITZ), posaconazol (POZ), 5-flucitosina (FCY) e isaconazol (ISA). 884 isolados do Complexo *C. parapsilosis*, coletados entre janeiro de 2005 e dezembro de 2020, foi analisado o perfil de sensibilidade e a taxa de resistência às drogas: *C. parapsilosis sensu stricto* de corrente sanguínea, 3,2% SDD e 3,5% resistente (R) para FLZ, 1,4% intermediário (I) e 2,5% R para VRZ, 1,4% R para POZ, 1,1 % R para AMB, 0,4% R para ITZ e 0,4% I para MFG; *C. metapsilosis* 7,7% R para AFG e CAS; e *C. orthopsilosis* a 15% R para FLZ e VRZ e 5% para CAS, MFG e POZ (GUO et al., 2021).

Em estudo de Chen et al. (2019) foi realizado um levantamento a respeito da eficácia e segurança no tratamento com equinocandinas e anfotericina B em pacientes pediátricos com candidíase invasiva, demonstrando que não houve diferença no tratamento com os antifúngicos, todavia, foi verificado uma maior taxa de interrupção no tratamento com anfotericina B devido aos seus efeitos adversos (CHEN et al., 2019).

Já em pesquisa desenvolvida por Demir et al. (2021), quando comparou a taxa de sucesso no tratamento com os antifúngicos, foi observado que as equinocandinas propiciou mais efeitos positivos nos pacientes quando comparado aos triazóis e anfotericina B, demonstrando que em 98% das vezes as equinocandinas foram a melhor escolha (DEMIR et al., 2021).

Ressalta-se, a importância da identificação correta dos patógenos e também da realização dos testes de sensibilidade aos antifúngicos, visto que há espécies fúngicas clínicas que apresentam resistências intrínsecas e ao fato de resistências aos antifúngicos

rotineiramente empregados na clínica. Nesse estudo, foi celebrado a realização do teste de sensibilidade aos antifúngicos utilizados em todos os isolados, no qual todos apresentaram-se sensíveis (Tabela 1 e 2).

O Complexo *C. parapsilosis*, pode causar infecções, através da formação de biofilme, em dispositivos médicos plásticos invasivos. A presença de biofilme ocasiona falta de reconhecimento por parte do sistema imunológico e o impedimento da entrada dos agentes antifúngicos. Estes são estruturados de maneira a proteger a população microbiana, favorecendo a resistência fúngica através de, entre outros fatores, a produção de matriz exopolimérica (ČERNÁKOVÁ et al., 2019; TÓTH et al., 2019).

A colheita de sangue periférico é o padrão-ouro para o conhecimento ou detecção de candidemia (SANTANA; MOREIRA-DIAS, 2018). Já as colhitas de sangue de PICC são consideradas duradouras, confiáveis e seguras em pacientes pediátricos, principalmente oncológicos (SANTANA; MOREIRA-DIAS, 2018). Porém, os cateteres são considerados como uma das principais causas de infecções (RIERA et al., 2022).

Foi evidenciado que o Complexo *C. parapsilosis* possui a capacidade de utilizar ftalatos como fontes de carbono. Ftalatos são compostos comumente usados como aditivos para aumentar a flexibilidade e durabilidade de materiais plásticos. As espécies do Complexo *C. parapsilosis* metaboliza seus produtos que desempenham atividade antimicrobianas, os ésteres de ácido ftálico (ftalatos), e acabam se tornando substratos adicionais da via do 3-oxoadipato, o que explica sua permanência em superfícies de plásticos médicos (TÓTH et al., 2019).

Ainda, Yamin, Husin e Harun (2021), realizaram um estudo sobre os fatores de risco associados ao uso de cateteres relacionado as infecções pelo Complexo *C. parapsilosis*. Esse estudo demonstrou que esses dispositivos foram os principais sítios para o isolamento dos patógenos do complexo em questão. Em seus resultados, foi observado que dos 208 episódios de candidemia, 177 fizeram uso de pelo menos um cateter durante na admissão, todavia, apenas 30 casos de infecções estavam diretamente ligados ao uso de cateter, sendo 81 casos de infecções da corrente sanguínea e 66 colonizadores de cateter (YAMIN; HUSIN; HARUN, 2021). Ademais, pesquisa de Yeşil et al. (2020), evidenciaram o CVC, a sonda nasogástrica, tubo de intubação endotraqueal e sonda vesical como importantes fatores de risco para o desenvolvimento de candidemia em crianças (YEŞİL et al., 2020).

O presente estudo avaliou a formação de biofilme pelos isolados do Complexo *C. parapsilosis*, 91,94% destes foram capaz de formar biofilmes e 8,06% dos isolados não

formaram biofilmes. A formação de biofilmes foi maior nos isolados de *C. parapsilosis sensu stricto* do que nos isolados de *C. orthopsilosis* e conseguinte (Tabela 3).

Esse fato mostra que a formação de biofilme foi um fator de virulência que esteve estreitamente relacionado à capacidade de causar doença na população estudada, principalmente quando se observa grande proporção de isolados virem de sangue colhido de cateter tipo PICC. De fato, o Complexo *C. parapsilosis* possui a capacidade de produzir biofilme eficaz em CVC e outros implantes médicos (Tabela 3 e 4).

Foi evidente maior isolamento do Complexo *C. parapsilosis* em espécimes de sangue colhido de PICC e sangue periférico, respectivamente. A utilização superior de colheitas de sangue pelo PICC, é justificada pela dificuldade em encontrar acesso para punção venosa em pacientes pediátricos e em estados graves, sendo esta alternativa imprescindível (Tabela 3 e 4).

Notavelmente, o uso de dispositivos médicos configura um fator importante para o desencadeamento de infecção pelo Complexo *C. parapsilosis*, devido a fácil colonização e ao fato da formação de biofilme por estas espécies de micro-organismos, o que proporciona o estabelecimento de infecções pelo patógeno (Tabela 3 e 4).

Dentre as doenças de base que causam maior propensão à ocorrência de candidemia, os cânceres representaram enfático fator de risco, principalmente aqueles com cânceres de malignidade hematológica, especialmente leucemias. Mas apresenta-se também com relevância, episódios de candidemia que se desenvolvem em pacientes com cânceres sólidos. A candidemia de câncer sólido pode originar-se em qualquer tipo, principalmente nos casos de câncer de cabeça, pescoço e trato gastrointestinal (TANG et al., 2014).

Foi evidente em estudo de Li et al. (2017), o achado da relação de maior incidência de isolados do Complexo *C. parapsilosis*, em relação as outras espécies de *Candida* spp. *não-albicans*, com a população pediátrica oncológica (LI et al., 2017).

Duzgol et al. (2022) relataram resultados similares associados à candidemia, tendo como malignidades mais comuns a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) (45,3%) e Leucemia Mielóide Aguda (LMA) (15,1%) (DUZGOL et al., 2022).

As espécies do Complexo *C. parapsilosis* foram isolados a partir dos espécimes clínicos oriundos das unidades do hospital (Tabela 4 e 5), no qual ficou evidente maior prevalência nos pacientes da unidade hospitalar referente ao CPC (62,9%), seguido dos centros críticos (25%) e enfermarias (12,09%), em que as espécies de *C. parapsilosis sensu*

*stricto* e *C. orthopsilosis* foram as mais frequentes, lotadas no CPC e centros críticos, respectivamente (Tabela 5).

A maior proporção de isolados de *C. orthopsilosis* de amostras dos centros críticos, especificamente, da UTI pós-operatório (UTI 2) pode estar condicionado, aos fatos, de acometimento ao público infantil, com sistema imunológico, na maioria não concluído em sua totalidade, doença de base ou quadros de infecções subjacentes, ao estado debilitado destes, ao uso de polimedicamentos e, como também, ao uso de vários dispositivos médicos nesse tipo de unidade (Tabela 4, 5, 6, 8, 10, 11, 15 e 16).

Alguns fatores de predileção, contribuem para a aquisição de candidemia, por exemplo, a própria estigmatização da doença oncológica, move a suspeitas de quadros infecciosos (BROOKS et al., 2014; MANTADAKIS; PANA; ZAOUTIS, 2018). Pacientes pediátricos com leucemia ou linfoma e aqueles submetidos a transplante de células hematopoiéticas apresentam alto risco de infecções bacterianas, que podem estar associadas a alta morbidade e mortalidade. A incidência dessas infecções depende de vários fatores e que pode ocorrer na doença subjacente, por exemplo, a incidência de infecções bacterianas é maior em pacientes com leucemia mielóide aguda do que em pacientes com leucemia linfoblástica aguda, ou em fase de tratamento (LEHRNBECHER et al., 2021).

Sun et al. (2019) evidenciaram alta frequência no isolamento do Complexo *C. parapsilosis* em pacientes com câncer, associados principalmente a neutropenia, quimioterapia, uso prévio de antifúngicos e uso de nutrição parenteral (SUN et al., 2019).

No estudo de Tang et al. (2014), constatou que mais de 80% dos pacientes com câncer com candidemia tinham CVC ou um cateter port-A, receberam um imunossupressor ou tiveram exposição prévia a antibióticos de amplo espectro (TANG et al., 2014). Esse achado é consistente com estudos anteriores que descobriram que pacientes com câncer com candidemia geralmente apresentam condições variáveis, além da malignidade subjacente (SABINO et al., 2010; LI et al., 2013).

De fato, pacientes oncológicos, especialmente aqueles com distúrbios hematológicos, possuem baixíssimo número de leucócitos no sangue, sendo esse é um fator de risco importante para candidemia. Pacientes com neutropenia induzida por quimioterapia estão frequentemente em estado grave, e quando acompanhados pela presença de outros fatores, como o uso de antibióticos de amplo espectro e/ou cateteres vasculares, podem levar as infecções fúngicas invasivas (CORTÉS; CORRALES, 2018; CZECHOWICZ; NOWICKA; GOSCINIAK, 2022).

Tang e colaboradores (2014), em estudo retrospectivo teve como objetivo investigar as características epidemiológicas e os fatores prognósticos da candidemia em pacientes com câncer em um hospital em Taiwan. Entre os 242 pacientes oncológicos com candidemia, o câncer de cabeça e pescoço foi o mais comum, seguido do trato gastrointestinal e do pulmão. Além disso, a maioria dos pacientes tinha condições subjacentes variáveis, como a presença de CVC (99%) ou exposição prévia a antibióticos de amplo espectro (93%) e estava recebendo um imunossupressor (86%). No geral, *C. albicans* (n = 132, 54,5%) foi o patógeno mais comum, seguido por *C. tropicalis* (n = 52, 21,5%), Complexo *C. parapsilosis* (n = 38, 15,7%) e Complexo *C. glabrata* (n = 29, 12,0%). Destaque que, 17 pacientes tiveram candidemia policandida e 77 pacientes tiveram bacteremia concomitante. Aproximadamente um terço dos pacientes necessitou de internação em UTI ou ventilação mecânica, e a mortalidade intra-hospitalar geral foi de 50,8%. A análise multivariada mostrou que a mortalidade intra-hospitalar foi significativamente associada a insuficiência respiratória aguda e também ao não uso de antifúngicos e (P,001) (TANG et al. (2014).

Então, ficou evidente nesse estudo que os pacientes pediátricos apresentaram vulnerabilidade as infecções fúngicas invasivas e que o Complexo *C. parapsilosis* foi sublimine. Os pacientes que sofriam com doenças de base, principalmente os oncológicos (em que a maioria possuíam LLA), e que passaram por procedimentos invasivos, seja para a realização de exames para diagnóstico ou cirúrgico, como a inserção de PICC, demonstraram elevada susceptibilidade para as infecções causadas pelo Complexo *C. parapsilosis* (Tabela 4, 8 e 9).

Observou-se no estudo que o maior número de isolados no CPC e que a maior frequência no uso de PICC, pelos pacientes desta unidade hospitalar, conseqüentemente, contribuiu para o aumento do isolamento destes micro-organismos no estudo, pois devido aos fatos preexistentes, de público infantil e a problemática da doença de base destes, tornou cômodo a colheita de sangue em suma realizada somente por esse acesso de PICC, deixando a colheita de sangue periférico à parte (Tabela 4, 8 e 9).

O risco para o acometimento de candidemia aumenta com o número de agentes antibióticos utilizados, a duração do tratamento e o espectro do antibacteriano (CHANG et al., 2007).

Diversos fatores são apontados como responsáveis pela associação ao uso de antimicrobianos e maior incidência de candidemia, como a alteração na microbiota intestinal, favorecendo crescimento de *Candida*; uma discreta ação antifúngica de alguns

antibacterianos, que pode selecionar cepas resistentes de *Candida*; e um efeito imunomodulador que pode dificultar a resposta do hospedeiro contra *Candida*. (CHANG et al., 2007; BEN-AMI et al., 2012).

O estudo de Cordeiro e colaboradores (2018) mostrou que muito mais que os fatores mencionados acima, o uso de antibacterianos como a vancomicina e piperaciclina/tazobactam, estimulam diretamente o crescimento de *Candida* spp., além de aumentarem a filamentação em *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Assim, uma terapia prolongada com o uso de antimicrobianos de amplo espectro, além de causar efeitos secundários que facilitem o estabelecimento de candidemia, podem, diretamente, atuar sobre as células de *Candida*, favorecendo a disseminação do fungo e aumentando a patogenicidade em hospedeiros imunocomprometido ou vulneráveis (CORDEIRO et al., 2018).

Achados nesse estudo relacionados ao uso de antibióticos, pelo menos 48 horas antes da detecção fúngica, são condizentes com a instalação de candidemia ou outra infecção, especialmente ao fato do uso de drogas de amplo espectro, amplamente utilizadas empiricamente, principalmente em suspeita de infecções sistêmicas. Temos exemplos, uso da vancomicina que é um antimicrobiano da classe dos glicopeptídeos e piperacilina/tazobactam que é um betalactâmico com inibidor de beta-lactamase (Tabela 10).

Glico-corticosteroides são medicamentos que possuem ação anti-inflamatória e imunomoduladora. Os glico-corticosteróides ligam-se a receptores intracelulares, presentes em quase todas as células indutoras da ativação de proteínas que resultam na imunossupressão. O uso prolongado dessas drogas reduz ainda mais a capacidade do organismo em responder de maneira hígida a uma infecção fúngica (BAULIEU et al., 1975).

O uso de imunomoduladores como hidrocortisona e dexametasona também foi observado neste estudo (Tabela 11). O que pode ser, hipoteticamente justificado, a neutropenia nos pacientes do CPC (Tabela 12). Esses fatos, juntamente com toda caracterização de debilidade imune da doença oncológica nos pacientes e em corroboração aos outros fatores aqui já discutidos, tendem ao aumento de infecções invasivas, como a candidemia (Tabela 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11 e 12).

Antibióticos de amplo espectro são administrados para cobrir bactérias resistentes a antibióticos, o que pode proporcionar infecções por outros micro-organismos oportunistas, como leveduras ou fungos em geral (SLAVIN et al., 2010).

Slavin et al. (2010), observaram que aproximadamente 32% dos pacientes com candidemia apresentaram bacteremia concomitante, esse fenômeno não é incomum. Vários

patógenos resistentes a antibióticos, incluindo *Staphylococcus* coagulase negativo, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, enterococos resistentes à vancomicina, *Escherichia coli* de espectro estendido (ESBL) e *Acinetobacter baumannii* multirresistente foram encontrados como co-patógenos em pacientes com câncer. Esse achado mostra que ao tratar pacientes com candidemia, a presença de uma possível bacteremia ou infecção concomitante não pode ser negligenciada (SLAVIN et al., 2010).

**Zhong et al. (2020)**, objetivaram explorar as características clínicas, fatores de risco e resultados de infecções de corrente sanguínea (ICS) mistas por *Candida albicans*/bactérias (CA/B-ICSs mistas) em comparação com infecção de corrente sanguínea por *Candida albicans* monomicrobiana (mono-CA-ICS) em pacientes adultos na China. Foi realizado um estudo observacional retrospectivo. Dos 117 pacientes com CA-ICS, 24 pacientes (20,5%) apresentaram CA/B-ICSs mistas. Os co-patógenos mais comuns foram *Staphylococcus* coagulase negativo (SNC) (24,0%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* (20,0%) e *Staphylococcus aureus* (16,0%). Na análise multivariada, uma internação prévia na UTI > 2 dias foi um fator de risco independente para CA/B-ICSs mistas. Houve uma alta taxa de casos mistos de CA/B-ICSs entre os casos de CA-ICS, e o SNC foi a espécie co-existente predominante. Uma internação anterior na UTI > 2 dias foi um fator de risco independente para CA/B-ICSs mistas. Embora não houvesse diferença na mortalidade, os resultados dos pacientes com CA/B-ICSs mistas, foram piores do que aqueles com mono-CA-ICS (ZHONG et al., 2020).

Quadros de co-infecção também foram observados nesse estudo, na detecção concomitante em mesmo espécime clínico e em espécimes clínicos diferentes, o que está indimamente em conexão com a problemática dos pacientes e que na ausência de infecção mista, ao tratar um tipo de patógeno, pode em contraposição dá condições para outra causa ou infecção, seja uma infecção bacteriana ou fúngica (Tabela 13 e 14).

Quanto ao isolamento das espécies de interesse a partir de pacientes em estado grave regularmente, em uso de polimedicamentos, com leucopenia e neutropenia, e acometidos por infecções oportunistas e rotineiras corrobora com os achados na literatura (Tabela 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16).

É importantíssimo considerar dados laboratoriais, como a identificação do patógeno a nível de espécie e teste de sensibilidade, com dados clínicos, como a gravidade da infecção e comorbidades associadas para a melhor escolha no método de intervenção, visando a eficácia e menor exposição do paciente as toxicidades das drogas (GONZÁLES-LARA et al., 2020).

Dentre as medidas de intervenção/tratamento, a retirada do dispositivo PICC foi um dos procedimentos mais executados, quando os isolados se encontravam nesse sítio de infecção, seguido com o uso de anfotericina B, micafungica ou fluconazol (Tabela 17).

Houve grande percentual de candidemia hospitalar, em relação as espécies do estudo, apesar de todos os esforços da CCIH em manter os quadros de infecções dentro dos níveis estatísticos permitidos de incidência (Tabela 17, 18 e 19).

As incidências epidemiológicas dos diversos estudos citados anteriormente corroboram, com o surto evidenciado no decorrer da pesquisa, na unidade do CPC, especificamente nos pacientes que usaram cateter tipo PICC, em que 81,25% dos isolados de *Candida* spp., no intervalo de tempo de outubro à novembro de 2020, foram pertencentes ao Complexo *C. parapsilosis*.

E nas categorias de atendimento, mesmo com o acontecimento do surto proveniente do gênero *Candida*, houve elevado percentual de alta hospitalar e no contraponto menor casos de óbitos. Tais dados demonstram que as medidas de intervenção/tratamento foram eficazes, garantindo o sucesso de sobrevida dos pacientes (Tabela 17 e 20).

## 9 CONCLUSÃO

Foi possível conhecer peculiaridades laboratoriais, clínicas e epidemiológicas dos pacientes durante o período estipulado de realização do estudo (18 meses), referentes aos dados laboratoriais e dos prontuários dos pacientes.

Quanto as análises laboratoriais, com equipamento de rotina Vitek<sup>®</sup>, foi possível realizar identificações presuntivas de *C. parapsilosis* e *Candida* spp., como também, realizar teste de sensibilidade aos antifúngicos, com os principais antifúngicos da prática clínica, no qual objetivou revelar cepas resistentes.

Com a utilização da técnica de análise proteômica, especificamente o MALDI-TOF, foi possível caracterizar, ou seja, diferenciar as espécies do Complexo *C. parapsilosis*: *Candida parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*.

Em relação ao ensaio de sensibilidade aos antifúngicos, cinco cepas com perfil de resistência, resultaram em sensíveis após confirmação com a técnica de microdiluição em caldo. Nove cepas sensíveis aleatórias foram utilizadas para confiabilidade do teste, juntamente com controles negativos e positivos.

Apesar dos resultados satisfatórios, na identificação discriminada das cepas do estudo pela realização dos testes de susceptibilidade antifúngica, na atualidade, com o acometimento de infecções por fungos emergentes, se faz necessário a continuidade na discriminação correta a nível de espécie de possíveis micro-organismos de interesse clínico, como também, da realização dos testes de suscetibilidade, isso permitirá orientar a terapia específica e alertar a vigilância local.

Avaliou-se a formação de biofilme de todos os isolados obtendo resultado satisfatório.

Foi relatado apenas um surto de infecção durante o período estipulado do estudo, por *Candida* spp., de outubro à novembro de 2020, em pacientes oncológicos do CPC, relacionado principalmente ao uso de cateter tipo PICC, sendo as espécies do Complexo *C. parapsilosis* apresentadas com a maior quantidade de isolados (81,25%). Acontecimento revertido com a intervenção da CCIH.

Quando as análises das características dos pacientes da pesquisa, ou seja, das análises clínico-epidemiológicas destes, apesar do trabalho árduo, foi possível colher dados relevantes, sendo possível observar características pontuais acerca de *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*.

Ficou evidente nesse estudo, confirmado com a literatura a maior incidência na totalidade para *C. parapsilosis sensu stricto*, seguido de *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*.

Desse modo, os perfis dos pacientes da pesquisa foram: a maioria foram infectados por *C. parapsilosis sensu stricto*, sensíveis aos antifúngicos analisados, fortes formadoras de biofilme. Com acentuado isolamento dessas cepas de sangue de cateter - de forma isolada, especificamente PICC, e sangue periférico, de pacientes oncológicos e em centros críticos, principalmente UTIs. Estes pacientes apresentaram faixa etária com média de 7 anos, 6 meses e 15 dias, e a maioria era do sexo masculino. Dos motivos de atendimento, a maioria foram pela suspeita ou complicação da doença de base, e seguido de mais de um motivo de atendimento, para este último destaque para as doenças de base destaque inclusas, sendo a malignidades mais comuns a LLA e LMA. Consequentemente, na efetivação da doenças de base dos pacientes da pesquisa, houve maciça liderança das doenças oncológicas. Esses pacientes faziam uso acentuado de antimicrobianos e/ou outros condicionantes (1-3 por paciente), e corticoides, antineoplásicos e/ou outros condicionantes de interesse (1-2 por paciente). Quanto aos exames laboratoriais, a maioria apresentaram neutropenia. Estes pacientes apresentaram relevantes infecções concomitantes em mesmo ou em diferentes espécimes clínicos em mesma data, por bactérias, outras leveduras e vírus, e também relevantes infecções prévias ou posteriores a detecção do isolado de interesse. Nas medidas de intervenção e/ou tratamento, a maioria realizaram mais de manejo, especificamente realizaram retirada de cateter e uso de antifúngico. Apresentaram acentuada candidemia hospitalar e IRAS, infecções estas, adquiridas em suma no período de internação. E nas categorias de atendimento, houve excelente desfecho clínico de alta hospitalar, após configuração de acentuada necessidade de internação, com média de 47 dias de hospitalização.

## 10 PERSPECTIVAS

O reconhecimento rápido e a implementação de tratamento de candidíases invasivas são de grande importância e impacto para reduzir os altos índices de mortalidade e custos com a internação, bem como a determinação da espécie envolvida, é outra variável extremamente importante devido aos padrões de resistências intrínsecas e/ou adquiridas.

Tendo e visando achados futuros clínicos e epidemiológicos, o aprimoramento de técnicas de diagnóstico e protocolos clínicos e laboratoriais se fazem necessários, e estes representam grandes desafios para um melhor desfecho clínico e controle epidemiológico da candidíase invasiva.

Em conclusão, esse trabalho tem como perspectiva, com base nas informações clínicas apresentadas dos pacientes acometidos com as cândidas, avançar nas questões de prevenção, junto a CCIH, em estratégias para estratificar os pacientes com maior risco de desenvolver candidemia: imunodeprimido, imunossuprimido e de pior prognóstico; que o hospital invista em métodos moleculares, com a finalidade de desvendar diagnósticos rápidos e precisos ou margem epidemiológicas, que servirão como ferramentas úteis para resolver problemas de difíceis resoluções; e através deste último, melhorar o manejo antifúngico.

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR, F. J. B. et al. Proteína C reativa: Aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1, p. 85–92, 2013.
- ALMEIDA, A. L. P. DE et al. **MALDI-TOF: Importância e aplicabilidade na microbiologia hospitalar**. 2021.
- ANDRADE, M. C. L. DE. **Leveduras clínicas do Complexo *Candida parapsilosis*: virulência e controle por ação do d-limoneno como bloqueador da morfogênese, aderência e crescimento**. [s.l.] Universidade Federal de Pernambuco, 2020.
- ARNONI, M. V. **Epidemiologia da candidemia em hospital pediátrico de 2005 a 2010**. [s.l.] Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2014.
- ASHFORD, B. K. Certain conditions of the gastro-intestinal tract in Porto Rico and their relation to tropical sprue. **The American Journal of Tropical Medicine**, v. s1-8, n. 6, p. 507–538, 1928.
- ARSENAULT, A. B.; BLISS, J. M. Neonatal candidiasis: New insights into an old problem at a unique host-pathogen interface. **Current Fungal Infection Reports**, v. 9, p. 246–252, 2015
- BARANTSEVICH, N.; BARANTSEVICH, E. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. **Antibiotics**, v. 11, n. 6, 1 jun. 2022.
- BARRIENTOS, A. C. M. et al. Breakthrough candidemia in pediatric patients with cancer from a Brazilian center. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 40, n. 3, p. 251–254, mar. 2021.
- BAULIEU, E.-E. et al. Steroid hormone receptors. **Vitamins and Hormones**, v. 33, p. 639–736, 1975.
- BEGUM, N. et al. Integrative functional analysis uncovers metabolic differences between *Candida* species. **Communications Biology**, v. 5, n. 1, p. 1–12, 2022.
- BEN-AMI, R. et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 5, p. 2518–2523, 2012.
- BLANCO-BLANCO, M. T. et al. *Candida orthopsilosis* fungemias in a Spanish tertiary care hospital: Incidence, epidemiology and antifungal susceptibility. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 31, n. 2, p. 145–148, 2014
- BOAN, P.; GARDAM, D. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of candidemia from a tertiary centre in Western Australia. **Journal of Chemotherapy**, v. 31, n. 3, p. 137–140, 2019.
- BONFIETTI, L. X. et al. **Prevalence, distribution and antifungal susceptibility profiles of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* bloodstream**

isolates. p. 1003–1008, 2012.

BOND, A. et al. Long-term survival following fungal catheter-related bloodstream infection for patients with intestinal failure receiving home parenteral support. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 47, n. 1, p. 159-164, 2023.

BORMAN, A. M. et al. Fluconazole resistance in isolates of uncommon pathogenic yeast species from the United Kingdom. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 63, n. 8, p. e00211-é00219, 2019.

BRASIL. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada á Assistência á Saúde. In: **Agência Nacional De Vigilância Sanitária**. [s.l: s.n.]. v. 9, p. 1–150.

BRILHANTE, R. S. N. et al. Antifungal susceptibility and virulence of *Candida parapsilosis* species complex: an overview of their pathogenic potential. **Journal of medical microbiology**, v. 67, n. 7, p. 903–914, jul. 2018.

BROOKS, G. F. et al. **Microbiologia médica**. 26. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BUCHHEIDT, D. et al. The evolving landscape of new diagnostic tests for invasive aspergillosis in hematology patients: strengths and weaknesses. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 30, n. 6, p. 539-544, 2017.

CANELA, H. M. S. et al. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp . isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. **Mycoses**, p. 1–11, 2017.

CANTÓN, E. et al. Prospective multicenter study of the epidemiology, molecular identification, and antifungal susceptibility of and *Candida metapsilosis* isolated from patients with candidemia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 12, p. 5590–5596, 2011.

CAROLINA, A. et al. Pathogenesis of the *Candida parapsilosis* complex in the Model Host *Caenorhabditis elegans*. **Genes**, 2018.

CAROLIS, E. DE et al. Identification and typing of the *Candida parapsilosis* complex: MALDI-TOF MS vs. AFLP. **Medical Mycology**, v. 52, n. 2, p. 123–130, 2014.

CASTILLO, G. D. V.; AZCURRA, A. I.; SOTOMAYOR, C. E. Lipasas de especies *Candida*: una revisión sobre aspectos bioquímicos, moleculares y patogénicos. **Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba**, v. 76, n. 2, p. 107, 2019.

ČERNÁKOVÁ, L. et al. Novel therapies for biofilm-based *Candida* spp. infections. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1214, n. 1, p. 93-123, 2019.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **M27 - Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts**. 4. ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), v. 37, 2017.

CHACON, D. A. **Avaliação de fatores de virulência de isolados clínicos e ambientais do**

- Complexo *Candida parapsilosis***. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2019.
- CHAKRABORTY, T. et al. Eicosanoid biosynthesis influences the virulence of *Candida parapsilosis*. **Virulence**, v. 9, n. 1, p. 1019–1035, 2018.
- CHANG, D. C.; BLOSSOM, D. B.; FRIDKIN, S. K. Healthcare-associated fungal infections. In: **Bennett & Brachman's Hospital Infections**. 5 ed. Philadelphia: PA, 2007.
- CHAPMAN, B. et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 4, p. 1103–1108, 2017.
- CHEN, Y. et al. Echinocandins vs. amphotericin B against invasive candidiasis in children and neonates: A meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 53, n. 3, p. 789-794, 2019.
- CILLINGOVÁ, A. et al. Transcriptome and proteome profiling reveals complex adaptations of *Candida parapsilosis* cells assimilating hydroxyaromatic carbon sources. **PLOS Genetics**, v. 18, n. 3. p. 1-31, 07 mar. 2022.
- COLOMBO, A. L. et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 8, p. 2816–2823, 2006.
- COLOMBO, A. L. et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. **Intensive Care Med**, v. 40, p. 1489–1498, 2014.
- CORDEIRO, R. A. et al. Phenotype-driven strategies for screening *Candida parapsilosis* complex for molecular identification. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 49, p. 193–198, 2018.
- CORDEIRO, R. A. et al.  $\beta$ -lactam antibiotics & vancomycin increase the growth & virulence of *Candida* spp. **Future Microbiology**, v. 13, n. 8, p. 869–875, 2018.
- CORTÉS, J. A.; CORRALES, I. F. Invasive candidiasis: Epidemiology and risk factors. **Fungal Infection**. Bogotá: IntechOpen, 2018. p. 33–46.
- CORTÉS, J. A. et al. Candidemia en Colombia. **Biomédica**, v. 40, n. 1, p. 1–33, 2020.
- DU, H. et al. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. **PLOS Pathogens**, v. 16, n. 10, p. 1–18, 2020.
- CUERVO, G. et al. Breakthrough candidaemia in the era of broad-spectrum antifungal therapies. **Clinical Microbiology Infection**, v. 22, n. 2, p. 181-188, 2016.
- CZECHOWICZ, P.; NOWICKA, P.; GOSCINIAK, G. Virulence factors of *Candida* spp. and host immune response important in the pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 5895, p. 1–21, 2022.

DEMIR, K. K. et al. Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: A systematic review and network meta-analysis. **Mycoses**, v. 64, n. 9, p. 1098-1110, 2021.

DEMIRCI-DUARTE, S.; ARIKAN-AKDAGLI, S.; GÜLMEZ, D. Species distribution, azole resistance and related molecular mechanisms in invasive *Candida parapsilosis* complex isolates: Increase in fluconazole resistance in 21 years. **Mycoses**, v. 64, n. 8, p. 823-830, 2021.

DOORLEY, L. et al. *Candida parapsilosis* Mdr1B and Cdr1B are drivers of Mrr1-mediated clinical fluconazole resistance. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 66, n. 7, p. 1-13, 2022.

DOTIS, J. et al. Epidemiology, risk factors and outcome of *Candida parapsilosis* bloodstream infection in children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n. 6, p. 557-560, 2012.

DUZGOL, M. et al. Evaluation for metastatic *Candida* focus and mortality at *Candida*-associated catheter-related bloodstream infections at the pediatric hematology-oncology patients. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 44, n. 3, p. 643-648, abr. 2022.

EL-MAGHRABY, S. M. et al. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 29, n. 3, p. 131-136, 2007.

ESTADO DO CEARÁ. **Contrato nº 1168/2021**. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará - SESA, 2021.

VERONESI, R. **Tratado de Infectologia**. 5. ed., v. 2, São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

FRANCO-DUARTE, R. et al. Metabolic profile of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* interactions within dual-species biofilms. **FEMS microbiology ecology**, v. 98, n. 4, abr. 2022.

FRASER, M. et al. Rapid identification of 6328 isolates of pathogenic yeasts using MALDI-TOF MS and a simplified, rapid extraction procedure that is compatible with the Bruker Biotyper platform and database. **Medical Mycology**, v. 54, n. 1, p. 80-88, 2016.

FRIEDMAN, D. Z. P.; SCHWARTZ, I. S. Emerging fungal infections: New patients, new patterns, and new pathogens. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 3, 2019.

GACSER, A. Adhesins in *Candida parapsilosis*: Understudied players in virulence Adhesins in *Candida parapsilosis*: Understudied players in virulence. v. 7, n. 2, p. 65-67, feb.-mar. 2016.

GARIBYAN, L.; AVASHIA, N. Polymerase Chain Reaction. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 133, n. 3, p. 1-4, mar. 2013.

GLASS, K. A. et al. Protection of *Candida parapsilosis* from neutrophil killing through internalization by human endothelial cells. **Virulence**, v. 6, n. 5, p. 504-514, 2015.

GOVENDER, N. P. et al. Emergence of azole-resistant *Candida parapsilosis* causing bloodstream infection: results from laboratory-based sentinel surveillance in South Africa. n. April, p. 1994–2004, 2016.

GONZALEZ-LARA, M. et al. Invasive candidiasis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 41, n. 1, p. 3-12, 2020.

GRÓZER, Z. et al. *Candida parapsilosis* produces prostaglandins from exogenous arachidonic acid and OLE2 is not required for their synthesis. **Virulence**, v. 6, n. 1, p. 85–92, 2015.

GUO, J. et al. Prevalence and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis* species complex in Eastern China: A 15-Year Retrospective Study by ECIFIG. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, n. March, p. 1–10, 2021.

HARE, R. K. et al. Candidemia among hospitalized pediatric patients caused by several clonal lineages of *Candida parapsilosis*. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 2, p. 1–11, 2022.

HOLLAND, L. M. et al. Comparative phenotypic analysis of the major fungal pathogens *Candida parapsilosis* and *Candida albicans*. **PLOS Pathogens**, v. 10, n. 9, 2014.

JANTARABENJAKUL, W. et al. Pediatric and neonatal invasive candidiasis: Species distribution and mortality rate in a Thai Tertiary Care Hospital. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 40, n. 2, p. 96–102, feb. 2021.

JENKS, J. D. et al. Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? **Mycoses**, v. 63, n. 10, p. 1021-10332, 2020.

JOACHIM, H.; POLAYES, S. H. Clinical Notes, Suggestions and New Instruments. **Systemic mycosis**, v. 115, n. 3, p. 205–208, 1940.

JOHN WEEMS, J. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 14, n. 3, p. 756–766, 1 mar. 1992.

KARKOWSKA-KULETA, J. et al. Binding of human plasminogen and high-molecular-mass kininogen by cell surface-exposed proteins of *Candida parapsilosis*. **Acta Biochimica Polonica**, v. 64, n. 3, p. 391–400, 2017.

KARKOWSKA-KULETA, J.; MADDI, A. Editorial: Fungal cell wall proteins with functions in cell wall biogenesis, cell wall signaling and interactions with host. **Frontiers in cellular and infection microbiology**. Switzerland, 2022.

KHAKSAR BANIASADI, A. et al. Vulvovaginal candidiasis in Iranian women: Molecular identification and antifungal susceptibility pattern. **The journal of obstetrics and gynaecology research**, v. 48, n. 12, p. 3292–3303, dez. 2022.

KIM, S. K.; EL BISSATI, K.; MAMOUN, C. BEN. Amino acids mediate colony and cell differentiation in the fungal pathogen *Candida parapsilosis*. **Microbiology**, v. 152, n. 10, p.

2885–2894, 2006.

KÖHLER, J. R. et al. Fungi that infect humans. **The Fungal Kingdom**, n. 4, p. 813–843, 2017.

KOZIK, A. et al. Fibronectin-, vitronectin- and laminin-binding proteins at the cell walls of *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* pathogenic yeasts. **BMC Microbiology**, v. 15, n. 1, 2015.

LAFFEY, S. F.; BUTLER, G. Phenotype switching affects biofilm formation by *Candida parapsilosis*. **Microbiology**, v. 151, n. 4, p. 1073–1081, 2005.

LAMOTH, F. et al. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, p. i4–i13, 2018.

LEHMANN, P. F.; LIN, D.; LASKER, B. A. Genotypic identification and characterization of species and strains within the genus *Candida* by using random amplified polymorphic DNA. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 30, n. 12, p. 3249–3254, 1992.

LEHRNBECHER, T. et al. 8th european conference on infections in leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. **Lancet Oncology**, v. 22, n. 6, p. e270–e280, 2021.

LI, Y. et al. Machine-learning based prediction of prognostic risk factors in patients with invasive candidiasis infection and bacterial bloodstream infection: a singled centered retrospective study. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 1-11, 2022.

LIN, D. et al. Three distinct genotypes within *Candida parapsilosis* from clinical sources. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 33, n. 7, p. 1815–1821, 1995.

LOCKHART, S. R. et al. Geographic distribution and antifungal susceptibility of the newly described species *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* in comparison to the closely related species *Candida parapsilosis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 46, n. 8, p. 2659–2664, 2008.

LOPES, J. P.; LIONAKIS, M. S. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. **Virulence**, v. 13, n. 1, p. 89–121, 2022.

MACÊDO, R. D. B. **Efeito da inibição da calcineurina pela ciclosporina a em células planctônicas e biofilmes do complexo *Candida parapsilosis***. [s.l.] Universidade Federal do Ceará, 2013.

MADIGAN, M. T. et al. **Microbiologia de Brock**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MANTADAKIS, E.; PANA, Z. D.; ZAOUTIS, T. Candidemia in children: Epidemiology, prevention and management. **Mycoses**, v. 61, n. 9, p. 614–622, 2018.

MARTIN, R. et al. CO<sub>2</sub> sensing in fungi: at the heart of metabolic signaling. **Current Genetics**, v. 63, n. 6, p. 965–972, 2017.

- MBA, I. E.; NWEZE, E. I. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 39, n. 10, p. 1797–1819, 2020.
- MCCARTY, T. P.; WHITE, C. M.; PAPPAS, P. G. Candidemia and invasive candidiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 389–413, 2021.
- MEDEIROS, P. DE et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. **PLOS ONE**, p. 1–15, 2019.
- MENDOZA, S. R. et al. Complex and controversial roles of eicosanoids in fungal pathogenesis. **Journal of fungi**, v. 7, n. 4, 28 mar. 2021.
- MESINI, A. et al. *Candida* infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children’s hospital. **Mycoses**, v. 60, n. 2, p. 118–123, 2017.
- MIXÃO, V. et al. Genome analysis of five recently described species of the CUG-Ser clade uncovers *Candida* theae as a new hybrid lineage with pathogenic potential in the *Candida parapsilosis* species complex. **DNA Research**, v. 29, n. 2, p. 1–11, 2022.
- MONTEIRO, A. C. M. **Identificação de micro-organismos presentes em hemoculturas de pacientes de unidades de terapia intensiva e avaliação dos *Staphylococcus coagulase negativo***. [s.l.] Universidade Estadual Paulista - Portal (UNESP), 2016.
- MOREIRA, J. L. B.; CARVALHO, C. B. M. DE; FROTA, C. C. **Visualização bacteriana e colorações**. Fortaleza: Imprensa Universitária da Universidade Federal do Ceará (UFC), 2015.
- MORENO, X. et al. Identificación molecular y sensibilidad a los antifúngicos de aislamientos de sangre del Complejo *Candida parapsilosis* en Venezuela. **Revista Iberoamericana de Micología**, 2017.
- MULLIS, K. B. The unusual origin of the polymerase chain reaction. **Scientific American**, v. 262, n. 4, p. 56–65, 1990.
- NEGRI, M. et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 2, 288-305, mar. 2012.
- NEMETH, T. M.; GACSER, A.; NOSANCHUK, J. D. *Candida psilosis* complex. **Encyclopedia of Mycology**, v. 1, p. 526–543, 2018.
- NGUYEN, L. N.; TROFA, D.; NOSANCHUK, J. D. Fatty acid synthase impacts the pathobiology of *Candida parapsilosis* in vitro and during mammalian infection. **PLOS ONE**, v. 4, n. 12, 2009.
- NGUYEN, P. et al. Liver lipid metabolism. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 92, n. 3, p. 272–283, 2008.
- NGUYEN, T. N. Y.; MATANGKASOMBUT, O.; RITPRAJAK, P. Differential dendritic cell

responses to cell wall mannan of *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, and *Candida dubliniensis*. **Journal of Oral Science**, v. 60, n. 4, p. 557–566, 2018.

NOSEK, J. et al. Biology and genetics of the pathogenic yeast *Candida parapsilosis*. **Current Genetics**, v. 55, n. 5, p. 497–509, 2009.

OPLUSTIL, C. P. et al. **Procedimentos básicos em microbiologia clínica**. 4. ed. São Paulo: SARVIER, 2020.

PAPPAS, P. G. et al. Invasive candidiasis. **Nature Publishing Group**, v. 4, n. May, p. 1–20, 2018.

PASTERNAK, J. New methods of microbiological identification using MALDI-TOF. **Einstein**, v. 10, n. 1, p. 118–119, 2012.

PÉREZ-GARCÍA, L. A. et al. Role of protein glycosylation in *Candida parapsilosis* cell wall integrity and host interaction. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. MAR, p. 1–16, 2016.

PFALLER, M. A. et al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 1, p. 396–399, 2011.

PFALLER, M. A. et al. Twenty years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* species from 1997-2016. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 6, n. Suppl 1, p. S79–S94, 2019.

PNCQ. **Valores de referência hematológicos para adultos e crianças**. p. 2, 2017.

POLKE, M.; HUBE, B.; JACOBSEN, I. D. *Candida* survival strategies. **Advances in Applied Microbiology**, v. 91, p. 139-235, 24 feb. 2015.

PROBST, C. et al. Interactions between copper homeostasis and the fungal cell wall affect copper stress resistance. **PLOS Pathogens**, v. 18, n. 6, p. 1–28, 2022.

PROCOP, G. W. et al. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

QI, L. et al. Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis sensu stricto* fungaemia in a neonatal intensive care unit in China. **Journal of Hospital Infection**, v. 100, n. 4, p. 246–252, 2018.

RAMOS, L. DE S. et al. Protease and phospholipase activities of *Candida* spp. isolated from cutaneous candidiasis. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 32, n. 2, p. 122–125, 2015.

RAPALA-KOZIK, M. et al. Extracellular proteinases of *Candida* species pathogenic yeasts. **Molecular oral microbiology**, v. 33, n. 2, p. 113–124, 2018.

RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G. A. Prostaglandins and inflammation. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 31, n. 5, p. 986–1000, 2011.

RIERA, F. O. et al. Invasive candidiasis: Update and current challenges in the management of this mycosis in South America. **Antibiotics**, v. 11, n. 7, 1 jul. 2022.

RODRIGUES, L. S. et al. Genotypic diversity of *Candida parapsilosis* complex in invasive candidiasis at a pediatric tertiary hospital: A 5-year retrospective study. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 12, p. 1-12, 2022.

ROSSIGNOL, T. et al. Correlation between biofilm formation and the hypoxic response in *Candida parapsilosis*. **Eukaryotic Cell**, v. 8, n. 4, p. 550–559, 2009.

RUPERT, C. B.; RUSCHE, L. N. The pathogenic yeast *Candida parapsilosis* forms pseudohyphae through different signaling pathways depending on the available carbon source. **mSphere**, v. 7, n. 3, 2022.

SADEGHI, G. et al. Emergence of non-*Candida albicans* species: Epidemiology, phylogeny and fluconazole susceptibility profile. **Journal de Mycologie Medicale**, n. 2017, p. 6–13, 2018.

SAMANTARAY, S.; SINGH, R. Evaluation of MALDI-TOF MS for identification of species in the *Candida parapsilosis* complex from candidiasis cases. **The Journal of Applied Laboratory Medicine**, v. 7, n. 4, p. 889–900, jun. 2022.

SÁNCHEZ-FRESNEDA, R. et al. Homozygous deletion of ATC1 and NTC1 genes in *Candida parapsilosis* abolishes trehalase activity and affects cell growth, sugar metabolism, stress resistance, infectivity and biofilm formation. **Fungal Genetics and Biology**, v. 85, p. 45–57, 2015.

SANTANA, F. G.; MOREIRA-DIAS, P. L. Central catheter of peripheral insertion in pediatric oncology: a retrospective study. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 3, p. 339–345, 2018.

SCHLENZ, H. et al. C-reactive protein reference percentiles among pre-adolescent children in Europe based on the IDEFICS study population. **International Journal of Obesity**, v. 38, p. S26–S31, 2014.

SEGRELLES-CALVO, G. et al. *Candida* spp. co-infection in COVID-19 patients with severe pneumonia: Prevalence study and associated risk factors. **Respiratory medicine**, v. 188, p. 106619, nov. 2021

SHUPING, L. et al. Epidemiology of culture-confirmed candidemia among hospitalized children in South Africa, 2012-2017. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 40, n. 8, p. 730–737, aug. 2021.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. 1. ed. Fortaleza: Guanabara Koogan, 2004.

SILVA-DIAS, A. et al. Adhesion, biofilm formation, cell surface hydrophobicity, and antifungal planktonic susceptibility: Relationship among *Candida* spp. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 1–8, 2015.

- SILVA, A. M. P. D. S. DA et al. *Candida* spp. bloodstream infections in a Latin American Pediatric Oncology Reference Center: Epidemiology and associated factors. **Mycoses**, v. 63, n. 8, p. 812–822, 2020.
- SILVA, B. V. DA et al. Species distribution, virulence factors, and antifungal susceptibility among *Candida parapsilosis* complex isolates recovered from clinical specimens. **Mycopathologia**, v. 180, n. 5–6, p. 333–343, 2015.
- SILVA, E. R. M. **Identificação molecular, caracterização bioquímica e fenotípica de leveduras do Complexo *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*).** [s.l.] Universidade Federal do Pará, 2014.
- SLAVIN, M. A. et al. Candidaemia in adult cancer patients: Risks for fluconazole-resistant isolates and death. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 5, p. 1042–1051, 2010.
- SLAVIN, M. A. et al. The epidemiology of candidaemia and mould infections in Australia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 49, n. Suool 1, p. 3–6, feb. 2002.
- STANISZEWSKA, M. Virulence factors in *Candida* species. **Current protein & peptide science**, v. 21, n. 3, p. 313–323, 2020.
- ŠTEFÁNEK, M. et al. Antimicrobial resistance and biofilms underlying catheter-related bloodstream coinfection by *Enterobacter cloacae* complex and *Candida parapsilosis*. **Antibiotics**, v. 11, n. 9, p. 1–18, 2022.
- STEFANIUK, E. et al. Usefulness of CHROMagar *Candida* medium, biochemical methods - API ID32C and VITEK 2 compact and Two MALDI-TOF MS systems for *Candida* spp. identification. **Polish Journal of Microbiology**, v. 65, n. 1, p. 111–114, 2016.
- STEINBACH, W. J. et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n. 12, p. 1252–1257, 2012.
- STEPANOVIC, S. et al. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. **Journal Compilation**, v. 115, p. 891–900, 2007.
- STRAUSBAUGH, L. J. et al. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 32, n. 9, p. 2299–2300, 1994.
- SUN, M. et al. Increase in *Candida parapsilosis* candidemia in cancer patients. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1–7, 2019.
- TANG, H. J. et al. Epidemiology and prognostic factors of candidemia in cancer patients. **PLOS ONE**, v. 9, n. 6, 2014.
- TAVANTI, A. et al. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 1, p. 284–292, 2005.

- TAVANTI, A. et al. Genotypic and phenotypic properties of *Candida parapsilosis sensu stricto* strains isolated from different geographic regions and body sites. **BMC Microbiology**, v. 10, n. 203, 2-11, 2010.
- TAYLOR, M. D. et al. Use of C-reactive protein and ferritin biomarkers in daily pediatric practice. **Pediatrics in Review**, v. 41, n. 4, p. 172–183, 2020.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- TÓTH, R. et al. *Candida parapsilosis* secreted lipase as an important virulence factor. **Current Protein & Peptide Science**, v. 18, n. 10, p. 1043–1049, 2017.
- TÓTH, R. et al. Investigation of *Candida parapsilosis* virulence regulatory factors during host-pathogen interaction. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–14, 2018.
- TÓTH, R. et al. *Candida parapsilosis*: from Genes to the Bedside. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 2, p. 1–38, 2019.
- TROFA, D. et al. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 21, n. 4, 2008.
- UPPULURI, P. et al. The transcriptional regulator Nrg1p controls *Candida albicans* biofilm formation and dispersion. **Eukaryotic Cell**, v. 9, n. 10, p. 1531–1537, 2010.
- VAN ASBECK, E. et al. Significant differences in drug susceptibility among species in the *Candida parapsilosis* group. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 62, n. 1, p. 106–109, 2008.
- VANGUILDER, H. D.; VRANA, K. E.; FREEMAN, W. M. Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis. **BioTechniques**, v. 44, n. 5, p. 619–626, 2008.
- VIGEZZI, C. et al. Frequency, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis* species complex isolated from patients with candidemia in the central region of Argentina. **Journal de Mycologie Médicale**, p. 1-25, 2019.
- VILLALOBOS, J. M. et al. *Candida parapsilosis*: a major cause of bloodstream infection in a tertiary care hospital in Costa Rica. **Revista Chilena de Infectología**, v. 33, n. 2, p. 159-165, 2016.
- WARRIS, A. et al. Etiology and outcome of candidemia in neonates and children in europe: An 11-year multinational retrospective study. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 39, n. 2, p. 114–120, 2020.
- WILSON, D.; DEEPE, G. S. The intersection of host and fungus through the zinc lens. **Current Opinion in Microbiology**, v. 52, p. 35–40, 2019.
- XIA, H. et al. Invasive candidiasis in preterm neonates in China: A retrospective study from 11 NICUS during 2009-2011. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 1, p. 106–109, 2014.

- XIE, T.-A. et al. Accuracy of matrix-assisted LASER desorption ionization–time of flight mass spectrometry for identification of *Candida*. **Bioscience Reports - Portland Press**, v. 39, 2019.
- YADAV, M. K. et al. The small molecule DAM inhibitor, pyrimidinedione, disrupts *Streptococcus pneumoniae* biofilm growth in vitro. **PLOS ONE**, v. 10, n. 10, p. 1–35, 2015.
- YAMIN, D. et al. Global prevalence of antifungal-resistant *Candida parapsilosis*: A systematic review and meta-analysis. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 7, n. 8, 16 ago. 2022.
- YAMIN, D.; HUSIN, A.; HARUN, A. Distribution of candidemia in malaysian tertiary care hospital revealed predominance of *Candida parapsilosis*. **Tropical Biomedicine**, v. 37, n. 4, p. 903–910, 2020.
- YAMIN, D. H.; HUSIN, A.; HARUN, A. Risk Factors of *Candida parapsilosis* catheter-related bloodstream infection. **Frontiers in Public Health**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2021.
- YEŞİL, E. et al. Evaluation of micafungin use in children. **Mikrobiyoloji Bülteni**, v. 54, n. 1, p. 120–134, 2020
- YILMAZ-CIFTDOĞAN, D. et al. Epidemiology of candidemia in children over 7 years in a medical center in Turkey. **Microbiology Spectrum**, v. 9, n. 2, p. 1–8, 2021.
- ZEMAN, I. et al. Mitochondrial carriers link the catabolism of hydroxyaromatic compounds to the central metabolism in *Candida parapsilosis*. **G3 Genes|Genomes|Genetics**, v. 6, n. 12, p. 4047–4058, 03 oct. 2016.
- ZHANG, W. et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of *Candida albicans* vs. non-albicans candidaemia in adult patients in Northeast China. **Epidemiology and Infection**, v. 147, 2019.
- ZHONG, L. et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of mixed *Candida albicans*/bacterial bloodstream infections. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 810, p. 1–11, 2020.
- ZICCARDI, M. et al. *Candida parapsilosis* (sensu lato) isolated from hospitals located in the Southeast of Brazil: Species distribution, antifungal susceptibility and virulence attributes. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 305, n. 8, p. 1–12, dec. 2015.
- ZOPPO, M. et al. CpALS4770 and CpALS4780 contribution to the virulence of *Candida parapsilosis*. **Microbiological Research**, v. 231, n. 126351, p. 1–11, jan. 2020.
- ZOPPO, M. et al. Global prevalence of antifungal-resistant *Candida parapsilosis*: A systematic review and meta-analysis. **Journal of fungi**, v. 7, n. 6, 7 jun. 2021.
- ZUO, X.; LIU, Y.; HU, K. Epidemiology and risk factors of candidemia due to *Candida parapsilosis* in an intensive care unit. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 63, p. 1–10, 2021.

## APÊNDICE I – TCLE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) (Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/2012/Resolução 510/2016)

#### TCLE para responsáveis legais de participantes menores de 18 anos

**PACIENTE:** \_\_\_\_\_

**RESPONSÁVEL LEGAL:** \_\_\_\_\_

**Prezado (a) Senhor (a):**

Gostaríamos de convidar Seu (Sua) filho (a) (ou menor sob sua responsabilidade) a participar da pesquisa **“PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÕES INVASIVAS PELO COMPLEXO CANDIDA PARAPSILOSIS EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO”** sob a responsabilidade do pesquisador, PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO, realizada nesta instituição hospitalar. Esse estudo pretende conhecer as características da doença causada por fungos nas crianças atendidas Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), durante o período de 18 meses.

A participação de seu (sua) filho (a) (ou menor sob sua responsabilidade) juntamente com outras crianças e adolescentes acarretará em um estudo relevante e ela se dará mediante sua autorização, para a coleta de informações presentes no prontuário do paciente (sexo, idade, suspeita do médico em relação à doença - diagnóstico, tempo de internação, cirurgias, uso de medicamentos e resultados dos exames, exemplo, exame de sangue). Gostaríamos de esclarecer que a participação de seu (sua) filho (a) (ou menor sob sua responsabilidade) é totalmente voluntária, podendo você (responsável legal): recusar a participação de seu (sua) filho (a) (ou menor sob sua responsabilidade), ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa e ao seu (sua) filho (a) (ou menor sob sua responsabilidade) e que isso não irá interferir no seu atendimento ou de seu (sua) filho (a) (ou menor sob sua responsabilidade) nesta instituição. Informamos ainda que a participação de seu (sua) filho (a) (ou menor sob sua responsabilidade) neste estudo não terá nenhum custo para você e você ou seu (sua) filho (a) (ou menor sob sua responsabilidade) não receberão qualquer vantagem financeira.

**RISCOS:**

- Perda do sigilo e confidencialidade de dados pessoais/clínicos. Terão como medidas de cautelas: senhas de acesso aos bancos de dados, e providências: comunicação imediata a direção geral do hospital, após evidência do fato, para acionar as devidas condutas jurídicas.

**BENEFÍCIOS:**

- Está pesquisa não terá nenhum benefício direto para você, porém os dados clínicos fornecidos por este poderão contribuir na compreensão da relação clínica e epidemiológica das infecções provenientes de infecções invasivas causados por fungos na população pediátrica dessa instituição e, conseqüentemente, de seu público atendido, podendo também favorecer na elaboração de possíveis condutas clínicas.

A confidencialidade e a anonimização dos dados serão tratados em sigilo e com senhas de acesso aos bancos de dados, de modo a preservação das identidades, e estes serão utilizadas somente para fins científicos. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizado o estudo.

Caso o (a) senhor (a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos sobre a pesquisa pode contatar PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO, através do telefone (85) 9.9700-1522, ou procurá-lo diretamente no Setor de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), situado na Rua Tertuliano Sales, nº 544 - Vila União, Fortaleza - Ceará (CE), 60.410-794 ou em sua residência na Rua General Bernardo Figueiredo, nº 197, apt. 101 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - Ceará (CE), 60.431-085.

Este projeto está submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), se desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa poderá contata-los pelo endereço na Rua Tertuliano Sales, nº 544 - Vila União, Fortaleza - Ceará (CE), 60.410-794, ou pelo telefone: (85) 3101.4200.

Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em

duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao responsável legal.

Se o (a) Sr. (a) estiver de acordo em participar, deve preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue abaixo, e receberá uma via deste Termo e a outra ficará com o pesquisador.

O representante legal deve rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

O pesquisador responsável deve, da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apondo sua assinatura na última página do referido termo.

### **CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) \_\_\_\_\_, portador (a) da cédula de identidade \_\_\_\_\_, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelo pesquisador, ciente dos serviços e/ou procedimentos aos quais serão aplicados, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Fortaleza - CE., \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**Nome do (a) responsável legal do participante da pesquisa:**

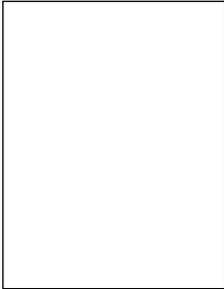
\_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Assinatura do (a) responsável legal do participante da pesquisa:**

\_\_\_\_\_ ; ou

**Digital do (a) responsável legal do participante da pesquisa:**



**Nome do (a) testemunha:**

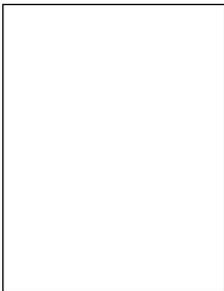
\_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Assinatura do (a) testemunha:**

\_\_\_\_\_ ; ou

**Digital do (a) testemunha:**



**Nome do pesquisador:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Assinatura do pesquisador:** \_\_\_\_\_

**Nome do profissional que aplicou o TCLE:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Assinatura do profissional que aplicou o TCLE:** \_\_\_\_\_

## APÊNDICE II – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

### FICHA DE COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIOS

|  |                                  |
|--|----------------------------------|
| <b>1. DADOS INICIAIS GERAIS:</b>   |                                  |
| Nº DA FICHA:   |                                  |
| DATA DA COLETA DO ESPÉCIME CLÍNICO:                                      |                                  |
| Nº ATENDIMENTO/PEDIDO:   |                                  |
| INICIAIS DO PACIENTE:  |                                  |
| UNIDADE NO MOMENTO DA DETECÇÃO DO ISOLADO DE INTERESSE:                  |                                  |
| AMOSTRA:   |                                  |
| MICRO-ORGANISMO (S) ISOLADO (S):   |                                  |
| VOLUME (S) DO PRONTUÁRIO DA COLETA DE DADOS DO PACIENTE:                 |                                  |
| <b>2. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:</b>                            |                                  |
| NOME:  |                                  |
| PRONTUÁRIO:  |                                  |
| DATA DE NASCIMENTO:  | IDADE:                           |
| SEXO: M ( ) F ( )  |                                  |
| PESO:  |                                  |
| NOME DO RESPONSÁVEL:   |                                  |
| <b>3. INTERNAÇÃO:</b>  |                                  |
| a. GERAL:  |                                  |
| i. Não necessitou de internação ( ).                                     |                                  |
| ii. Necessitou de internação: ( )  |                                  |
| Data de admissão e alta hospitalar:                                      |                                  |
| Data de admissão e transferência hospitalar:                             |                                  |
| Data de admissão e óbito hospitalar:                                     |                                  |
| Tempo de internação:   |                                  |
| b. CORONAVÍRUS/SARS-CoV2 (COVID-19) (O primeiro caso foi em 26/02/2020): |                                  |
| Fez teste para COVID-19: Sim ( ), Não ( ) ou Não mencionado.             |                                  |
| Resultado:   |                                  |
| Qual teste?  |                                  |
| Data:  |                                  |
| c. MOTIVO DA INTERNAÇÃO:   |                                  |
| i. Quadro infeccioso: ( )  |                                  |
| 1) Local de aquisição da infecção:                                       |                                  |
| Infecção comunitária ( )   | Infecção hospitalar ( )          |
| 2) Tipo de infecção:   |                                  |
| Infecção sistêmica: ( )  | Outro foco infeccioso: ( ) Qual? |
| ii. Relacionada à doença de base (Doença prévia): ( )                    |                                  |
| Câncer (Especificar):  |                                  |
| Neuropatia:  |                                  |
| Fibrose cística:   |                                  |
| Outra:   |                                  |

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| iii. Realização de exames de diagnóstico: |                                     |
|   |                                     |
| iv. Cirúrgica:                            |                                     |
|   |                                     |
| v. Tratamento:                            |                                     |
|   |                                     |
| d. UNIDADE DA INTERNAÇÃO:                 |                                     |
| Enfermaria:                               | Unidade de Terapia Intensiva (UTI): |
| Clínico:                                  | Cirúrgica:                          |
| Outro:                                    |                                     |

|   |  |
|---|--|
| <b>4. SINAIS E SINTOMAS (Durante o 1º isolamento fúngico em vigência da admissão ou no percurso da internação):</b> |  |
| a. GERAL:   |  |
| Febre (Indicar):  | Instabilidade térmica:                 |
| Calafrios:  |  |
|   |  |
| Hipotensão (Pressão sistólica $\leq$ 90 mmHg) (indicar):  | Frequência cardíaca (F.C.):            |
| Pressão Arterial Média (P.A.M) (Sistólica + 2x diastólica / 3):   | Alterações da circulação periférica:   |
| Nível de saturação de oxigênio (SAT. O <sup>2</sup> ):  |  |
|   |  |
| Hipoglicemia (Pelo menos três averiguações) - Dx:   |  |
|   |  |
| Manifestações cutâneas (Petéquias, exantema, rash, etc):  |  |
|   |  |
| Convulsões (Nº de episódios):   |  |
|   |  |
| Alteração do nível de consciência:  |  |
|   |  |
| Outro:  |  |
|   |  |
| b. RELACIONADA À INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO:  |  |
| Dor ou desconforto suprapúbico:   | Dor ou desconforto lombar:             |
|   |  |
| Disúria (Micção dolorosa [queimação]):  | Oligúria (Redução do volume urinário): |
|   |  |
| Urgência miccional:   | Aumento da frequência miccional:       |
|   |  |
| c. RELACIONADA À PNEUMONIA (Com uso de ventilação mecânica ou não):   |  |
| i. Quanto a respiração:   |  |
| Apneia (Parada de respiração): ( )  | Taquipneia (Respiração acelerada): ( ) |
|   |  |
| ii. Batimento de asa de nariz e tiragem intercostal:  |  |
|   |  |
| iii. Troca gasosa:  |  |
| Piora da troca gasosa (Dessaturação, como por exemplo PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> < 240):                   |  |
| Aumento da oferta de oxigênio:  |  |
| Aumento dos parâmetros ventilatórios:   |  |

|  |  |
|--|--|
| iv. Ausculta com:  |  |
| Sibilos (Sons altos): ( )  | Roncos: ( )                                  |
| Estertores (Ruídos audíveis): ( )  |  |
| v. Tosse:  |  |
| Seca: ( )  | Purulenta: ( )                               |
| vi. Quanto a secreção:   |  |
| Secreção: Sim ( ) ou Não ( )   |  |
| Purulenta: Sim ( ) ou Não ( )  |  |
| Com mudança das características da secreção: Sim ( ) ou Não ( ). Se sim, qual? |  |
| Com aumento da secreção respiratória: Sim ( ) ou Não ( )                       |  |
| Com aumento da necessidade de aspiração: Sim ( ) ou Não ( )                    |  |
| vii. Exames de imagens seriados (Dois ou mais):                                |  |
| Novo e persistente: ( )  | Progressivo e persistente: ( )               |
| Infiltrado: ( )  | Opacificação: ( )                            |
| Cavitação: ( )   | Pneumatocele: ( )                            |
| viii. Quanto a frequência cardíaca:  |  |
| Bradycardia (< 100bpm): ( )  | Taquicardia (> 170bpm): ( )                  |
| <b>d. RELACIONADA À INFECÇÃO DE SÍTIO CIRÚRGICO:</b>                           |  |
| Dor:   | Edema local:                                 |
| Edema local:   | Hiperemia ou calor localizado:               |
| Aumento da Sensibilidade:  | Drenagem purulenta pela incisão superficial: |
| e. OUTRO:  |  |

|   |
|---|
| <b>5. FATORES DE RISCO:</b>   |
| <b>a. TIPO DE PACIENTE:</b>   |
| Paciente clínico: ( )   |
| Paciente cirúrgico: ( ). Qual?  |
| <b>b. COMORBIDADES AO DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO:</b>   |
| i. Sem comorbidades: ( )  |
| ii. Com comorbidades: ( )   |
| - Doença autoimune ( ). Qual?   |
| - Cardiopatia ( ). Qual?  |
| - Pneumopatia ( ). Qual?  |
| - Hepatopatia ( ). Qual?  |
| - Neoplasia ( ):  |
| Tumor sólido:   |
| Linfoma:  |
| Leucemia:   |
| - Outra ( ). Qual?  |
| <b>c. CONDIÇÃO DO IMUNOLÓGICA DO PACIENTE:</b>  |
| i. Imunodepressão (Mecanismos normais de defesa contra infecções estão comprometidos, curso de certas |

|  |
|--|
| doenças, como câncer, AIDS etc.):  |
| 1) Não-imunodeprimido: ( )   |
| 2) Imunodeprimido: ( )   |
| Neutropenia:   |
| Neoplasia hematológica (Com ou sem quimioterapia):   |
| HIV + com CD4 < 200:   |
| Transplantados:  |
| Asplenia (Funcional ou anatômica):   |
| Doenças autoimune (Lúpus, artrite reumatóide, Diabetes 1):   |
| Imunodeficiência congênita:  |
| ii. Imunossupressão (Ato de reduzir a atividade ou eficiência do sistema imunológico, induzido por terapia):   |
| 1) Não-imunossuprimido: ( )  |
| 2) Imunossuprimido: ( )  |
| Quimioterapia nos últimos 30d:   |
| Inibidor específico da Célula T (Ciclosporina, tacrolimo):   |
| Agente citotóxico (Azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato):  |
| Paciente em uso de corticosteroides (Prednisona, prednisolona, metilprednisolona) por mais do que 15 dias (Prednisona >40 mg/dia ou hidrocortisona > 160 mg/dia ou metilprednisolona >3 mg/dia, ou dexametasona > 6 mg/dia):   |
| Inibidores da rapamicina (mTORi, sirolimo, everolimo):   |
| Antiproliferativo (Micoferolato ou azatioprina):   |
| Anticorpos (Muromonab-CD3):  |
| Anticorpo (Imunoglobulina Anti-D):   |
| Outro. Qual?   |
| d. DISPOSITIVOS:   |
| i. CVC (Cateter Venoso Central):   |
| 1) Não-tunelizado (Indicados em pacientes que apresentam necessidade de acesso vascular por um curto período, aproximadamente 21 a 30 dias, ou em pacientes que necessitam de hemodiálise de urgência, ou que já estão em hemodiálise e tiveram algum problema com o acesso definitivo):   |
| Duplo-lúmen:   |
| CVC de Inserção Periférica/Peripherally Inserted Central Catheter (PICC):  |
| Shilley:   |
| 2) Tunelizado (Indicados em pacientes que necessitam de bom acesso vascular, por um período prolongado. Apresentam um cuff no terço médio do cateter, o qual fica no túnel subcutâneo ou são totalmente implantados, o que os protege da infecção. Vale ressaltar que esses dispositivos devem ser implantados em ambiente totalmente estéril, ou seja, no centro cirúrgico, com a ajuda de uma escópia e com o paciente sedado ou com anestesia geral): |
| Permcath:  |
| Port-o-cath:   |
| Hickman:   |
| ii. Cateterismo Vesical:   |
| Uretral: ( )   |
| Suprapúbica: ( )   |
| Alívio (Forma intermitente): ( )   |
| Cateter uretral de Nélaton: ( )  |
| Tempo: _____ dias  |
| Demora (Longa permanência): ( )  |
| Cateter vesical de Foley (Duas vias): ( )  |
| Sonda de lavagem vesical de Owen (Três vias): ( )  |
| Tempo: _____ dias  |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| iii. Ventilação Mecânica:   |                          |
| 1) Invasiva: ( )  |                          |
| a) Tubo endotraqueal:   |                          |
| Tubo endotraqueal orotraqueal: ( )  |                          |
| Tubo endotraqueal nasotraqueal: ( )   |                          |
|   |                          |
| b) Cânula de traqueostomia: ( )   |                          |
| Tempo: _____ dias   |                          |
|   |                          |
| 2) Não invasiva: ( )  |                          |
| a) Sistemas de baixo fluxo:   |                          |
| Cânula nasal: ( )   |                          |
| Cateter nasal: ( )  |                          |
| Máscaras nasais ou faciais (CPAP, BiPAP, PAV, VAPS): ( )  |                          |
| Tempo: _____ dias   |                          |
|   |                          |
| b) Sistemas de alto fluxo:  |                          |
| Cânula nasal de alto fluxo (CNAF): ( )  |                          |
| Máscara de Venturi: ( )   |                          |
| Tipo capacete ELMO: ( )   |                          |
| Tempo: _____ dias   |                          |
|   |                          |
| iv. Dispositivos cirúrgicos:  |                          |
| 1) Prévio (Anterior à internação):  |                          |
| Qual?   |                          |
| Data:   |                          |
|   |                          |
| 2) Atual (Na vigência do isolamento fúngico e/ ou da internação atual):   |                          |
| Qual?   |                          |
| Data:   |                          |
|   |                          |
| e. TRANSFUSÃO:  |                          |
| Concentrado de hemácias filtradas. Data:  |                          |
| Concentrado de leucócitos filtrados. Data:  |                          |
| Concentrado de plaquetas. Data:   |                          |
|   |                          |
| f. TRANSPLANTE:   |                          |
| i. TX (Transplante) de órgão sólido:  |                          |
| Rim ( ). Data:  | Fígado ( ). Data:        |
| Coração ( ). Data:  | Pulmão ( ). Data:        |
| Pâncreas ( ). Data:   | Outro ( ). Qual? E data. |
|   |                          |
| ii. Transplante de Medula Óssea (TMO):  |                          |
| Autólogo ( )  | Alogênico ( )            |
| Aparentado ( )  |                          |
|   |                          |
| g. HEMODIÁLISE:   |                          |
|   |                          |
| h. ANTIMICROBIANOS (Pelo menos 48h antes da detecção fúngica [isolamento fúngico]. Relatar nome do medicamento, dose, via de administração, frequência de administração, e período da prescrição [intervalo de tempo ou data]): |                          |
| i. Intervenção:   |                          |
| Profilático: ( )  |                          |
| Tratamento (Refere-se ao tratamento de infecção microbiana baseada em suspeita clínica, sem a necessidade de confirmação microbiológica): ( )   |                          |
|   |                          |

|  |
|--|
| ii. Tipo:  |
| 1) Antibacterianos:  |
|  |
|  |
| 2) Antifúngicos:   |
|  |
|  |
| 3) Antivirais:   |
|  |
|  |
| i. OUTROS MEDICAMENTOS E CONDIÇÕES (Relatar nome do medicamento, dose, via de administração, frequência de administração, dose máxima [mg/Kg] e período da prescrição [intervalo de tempo ou data]): |
| i. Corticoterapia (Últimos 60 dias):   |
|  |
|  |
| ii. Radioterapia:  |
|  |
|  |
| iii. Quimioterapia:  |
|  |
|  |
| iv. Nutrição parenteral total:   |
|  |
|  |
| j. INTERNAÇÕES PRÉVIAS (O termo “prévio” refere-se a antes do primeiro isolamento fúngico):  |
| UTI > 48h:   |
| Número de internações prévias (Tempo > 10 dias):   |

|   |  |
|---|--|
| <b>6. ACHADOS LABORATORIAIS:</b>  |  |
| a. QUANTO AO HEMOGRAMA:   |  |
| Leucopenia ( $\leq 4000$ cel/mm <sup>3</sup> ) ou leucocitose ( $\geq 15000$ cel/mm <sup>3</sup> ): | Com desvio a esquerda ( $\geq 10\%$ bastonetes): |
| Neutropenia:  | Linfócitos à admissão:                           |
| Hemoglobina à admissão:   | Plaquetas à admissão:                            |
| b. QUANTO A BIOQUÍMICA:   |  |
| PCR à admissão:   | Glicemia à admissão:                             |
| TGO à admissão:   | TGP à admissão:                                  |
| Creatinina à admissão:  | Ureia à admissão:                                |
| Colesterol total e frações:   | Outro:   |
| c. OUTRO:   |  |

|  |                      |   |
|--|----------------------|---|
| <b>7. ACHADOS MICROBIOLÓGICOS:</b>   |                      |   |
| a. ATUALMENTE (TEMPO PRESENTE):  |                      |   |
| Isolado de interesse:  |                      | Isolado de coinfeção em mesmo sítio invasivo: |
| Material:  | Data da detecção:    | Nº do pedido:                                 |
| b. MICRO-ORGANISMO (S) PRÉ-ISOLAMENTO AO PATÓGENO DE INTERESSE (De acordo com um período situacional de enfrentamento a uma condição do paciente, por exemplo: um período de atendimento ambulatorial, emergencial ou internação do paciente): |                      |   |
| 1. Isolado:  |                      | Isolado de coinfeção em mesmo sítio invasivo: |
| Material:  | Data da solicitação: | Nº do pedido:                                 |

|  |                      |   |
|--|----------------------|---|
| 2. Isolado:  |                      | Isolado de coinfeção em mesmo sítio invasivo: |
| Material:  | Data da solicitação: | Nº do pedido:                                 |
| c. MICRO-ORGANISMO (S) PÓS-ISOLAMENTO DO PATÓGENO DE INTERESSE (De acordo com um período situacional de enfrentamento a uma condição do paciente, por exemplo: um período de atendimento ambulatorial, emergencial ou internação do paciente): |                      |   |
| 1. Isolado:  |                      | Isolado de coinfeção em mesmo sítio invasivo: |
| Material:  | Data da solicitação: | Nº do pedido:                                 |
| 2. Isolado:  |                      | Isolado de coinfeção em mesmo sítio invasivo: |
| Material:  | Data da solicitação: | Nº do pedido:                                 |

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <b>8. CANDIDEMIA/FUNGEMIA: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA, TRATAMENTO E DESFECHO (Cultura de sangue positiva obtida de uma ou mais amostras de veia periférica com crescimento de <i>Candida spp.</i>, temporalmente associada a sinais e sintomas clínicos de infecção [febre, calafrio ou hipotensão]):</b>                      |                                      |
| a. TIPO DE CANDIDEMIA:  |                                      |
| i. Candidemia comunitária (Candidemia em paciente ambulatorial ou admitido em período igual ou inferior a 72 horas de internação): ( )  |                                      |
| ii. Candidemia hospitalar (Cultura positiva após 72 horas de internação hospitalar, sem vigência de foco infeccioso prévio a internação; exceto reinternação hospitalar; 30 dias após cirurgia ou um ano após inserção de prótese, segundo critérios descritos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças [CDC]): ( ) |                                      |
| iii. Candidemia breakthrough (Ocorrência de candidemia em paciente recebendo ao menos três dias de terapia antifúngica sistêmica para qualquer finalidade): ( )   |                                      |
| b. TIPO DE EPISÓDIO:  |                                      |
| Primeiro episódio: ( )  | Segundo episódio: ( )                |
| c. RELAÇÃO COM SÍTIO INFECTADO:   |                                      |
| i. Primária sanguínea (Hemocultura positiva sem relação com outras topografias infecciosas): ( )  |                                      |
| ii. Relacionada ao cateter (Por exemplo: Sangue do PICC, sangue do cateter venoso central e ponta do cateter pelo método Maki, Sendo estes relacionados ao mesmo isolado de hemocultura positiva): ( )  |                                      |
| iii. Relacionada ao sangue do cateter (Por exemplo: Sangue do PICC, sangue do cateter venoso central ou outro cateter, sendo estes não relacionados ao mesmo isolado de hemocultura positiva): ( )  |                                      |
| iv. Relacionada ao sítio cirúrgico (Hemocultura positiva na vigência de infecções de sítio cirúrgico): ( )  |                                      |
| v. Relacionada a infecção de trato urinário (Hemocultura positiva para mesma espécie de levedura isolada em urocultura prévia): ( )   |                                      |
| vi. Outro:  |                                      |
| d. SINAIS/SINTOMAS (Durante o 1º isolamento fúngico em vigência da admissão ou no percurso da internação):  |                                      |
| i. Geral:   |                                      |
| Febre (Indicar):  | Instabilidade térmica:               |
| Calafrios:  |                                      |
| Hipotensão (Pressão sistólica $\leq 90$ mmHg) (indicar):  | Frequência cardíaca (F.C.):          |
| Pressão Arterial Média (P.A.M) (Sistólica + 2x diastólica / 3):   | Alterações da circulação periférica: |
| Nível de saturação de oxigênio (SAT. O <sup>2</sup> ):  |                                      |
| Hipoglicemia (Pelo menos três averiguações) - Dx:   |                                      |
| Manifestações cutâneas (Petéquias, exantema, rash, etc):  |                                      |

|                                    |
|------------------------------------|
|                                    |
| Convulsões (Nº de episódios):      |
|                                    |
| Alteração do nível de consciência: |
|                                    |
| Outro:                             |
|                                    |
| ii. Outro:                         |

|  |
|--|
| <b>9. INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS):</b>   |
| a. HOUVE IDENTIFICAÇÃO DE IRAS?  |
| Sim ( ) ou Não ( ). Se sim, prosseguir. E se não, ignorar próximos questionários dos itens.  |
|  |
| b. TIPO DE IRAS:   |
| i. Antes das 72 horas da admissão:   |
| Procedimento (s) diagnóstico (s) ( ) Qual (is)?  |
| Terapêuticos (cuidados domiciliares) ( )   |
| Outro ( )  |
|  |
| ii. Infecção adquirida durante a hospitalização (72 horas após) e que não estava presente (nem em período de incubação) por ocasião da admissão do paciente: |
| Internação ( )   |
| Diálise ( )  |
| Procedimentos feitos em ambulatório ( ) Qual?  |
| Infusão de medicamento (os) ( ) Qual (is)?   |
| Cirurgia ( ) Qual?   |
| Manifestação após alta hospitalar ( )  |
| Outro ( )  |
|  |
| c. CONDIÇÃO DO PACIENTE QUANTO AO QUADRO INFECCIOSO:   |
| i. Essa infecção agravou mais ainda o quadro do paciente?  |
| Sim ( ) ou Não ( ). Se sim, motivo. E se não, ignorar questionário do próximo item:  |
|  |
| ii. Decorrer do paciente até 24h após a confirmação microbiológica:  |
| UTI: Sim ( ) ou Não ( )  |
| Se não, especificar a outra enfermaria:  |
| Tempo (dias):  |

|  |
|--|
| <b>10. TRATAMENTO:</b>   |
| a. MEDICAMENTOSO:  |
| i. Antifúngico (Relatar nome do medicamento, dose, via de administração, frequência de administração, e período da prescrição [intervalo de tempo ou data]): |
|  |
|  |
| b. NÃO-MEDICAMENTOSO:  |
| i. Houve remoção do cateter, proveniente de isolamento de micro-organismo?   |
| Sim ( ) ou Não ( ). Se sim, prosseguir. E se não, ignorar próximos questionários do item.  |
| Qual tipo?   |
| Data:  |

**APÊNDICE III – CARACTERIZAÇÃO DOS ISOLADOS DE INTERESSE DA PESQUISA**

| <b>Data da coleta</b> | <b>Código</b> | <b>Origem</b>    | <b>Identificação VITEK</b>            | <b>Identificação MALDI-TOF</b>                     | <b>Sensibilidade</b>  | <b>Interpretação</b> | <b>Formação de biofilme</b> |
|-----------------------|---------------|------------------|---------------------------------------|--|---|----------------------|-----------------------------|
| 13/10/2020            | 1ACNP         | Ponta de cateter | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol 2 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 2 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml  | Sensível             | Moderado                    |
| 27/01/2021            | 2AGM          | Sangue total     | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤2 µg/ml*;<br>Anfotericina B ≤1 µg/ml*;<br>Caspofungina ≤2 µg/ml*;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,125 µg/ml*. | Sensível             | Forte                       |
| 17/01/2021            | 3AJBS         | Sangue cateter   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤1 µg/ml     | Sensível             | Forte                       |
| 21/11/2020            | 4AJOF         | Sangue total     | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml     | Sensível             | Forte                       |
| 25/11/2020            | 5ALB          | Sangue cateter   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml  | Sensível             | Forte                       |

|            |        |                |                                       |   |   |          |       |
|------------|--------|----------------|---------------------------------------|---|---|----------|-------|
| 09/12/2020 | 6ARAS  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml        | Sensível | Forte |
| 22/09/2020 | 7CLGM  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml    | Sensível | Forte |
| 28/09/2020 | 8DLF   | Urina          | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml   | Sensível | Forte |
| 17/12/2020 | 9DVF   | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(95 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml | Sensível | Forte |
| 10/07/2021 | 10DYVS | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(93 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml     | Sensível | Forte |
| 21/01/2021 | 11EGN  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤2 µg/ml*;<br>Anfotericina B ≤1 µg/ml*;<br>Caspofungina ≤2 µg/ml*;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;                             | Sensível | Forte |

|            |         |                |                                       |   |   |          |       |
|------------|---------|----------------|---------------------------------------|---|---|----------|-------|
|            |         |                |                                       |   | Voriconazol $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}^*$ .   |          |       |
| 17/08/2021 | 12EMLG  | Liquor         | <i>Candida parapsilosis</i><br>(96 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)                 | Fluconazol $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $0,12 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$ | Sensível | Forte |
| 22/05/2021 | 13EVL   | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(94 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$               | Sensível | Forte |
| 30/11/2020 | 14FBAS  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(97 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol $2 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$                     | Sensível | Forte |
| 23/12/2020 | 15FDCS  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(97 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$                         | Sensível | Forte |
| 07/12/2020 | 16FPGS  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(96 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $0,25 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$             | Sensível | Forte |
| 21/10/2020 | 17FRCCS | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(95 %) | <i>Candida metapsilosis</i> (99,9 %)                  | Fluconazol $2 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;   | Sensível | Forte |

|            |        |                |                                       |  |  |          |          |
|------------|--------|----------------|---------------------------------------|--|--|----------|----------|
|            |        |                |                                       |  | Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$   |          |          |
| 24/10/2020 | 18GAA  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$          | Sensível | Forte    |
| 11/06/2021 | 19GAFS | Sangue cateter | <i>Candida spp</i>                    | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,12 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ | Sensível | Forte    |
| 30/08/2020 | 20HJLP | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(92 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$           | Sensível | Forte    |
| 06/08/2021 | 21HPM  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(94 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$         | Sensível | Moderado |
| 13/08/2020 | 22HSR  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(93 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$  | Sensível | Forte    |
| 01/12/2020 | 23INN  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(96 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;  | Sensível | Forte    |

|            |        |                |                                       |  |  |          |           |
|------------|--------|----------------|---------------------------------------|--|--|----------|-----------|
|            |        |                |                                       |  | Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml  |          |           |
| 14/08/2020 | 24JAAS | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(97 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml    | Sensível | Forte     |
| 05/03/2021 | 25JCG  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(87 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 2 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 2 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml           | Sensível | Não forma |
| 30/06/2021 | 26JDLS | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(91 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml | Sensível | Forte     |
| 27/08/2020 | 27JEBC | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(96 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml    | Sensível | Forte     |
| 10/09/2020 | 28JFF  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml      | Sensível | Forte     |
| 05/10/2020 | 29JGC  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis sensu</i>                  | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;   | Sensível | Forte     |

|            |        |                              |                                       |  |   |          |          |
|------------|--------|------------------------------|---------------------------------------|--|---|----------|----------|
|            |        |                              | (99 %)                                | <i>stricto</i> (99,9 %)                            | Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml  |          |          |
| 13/04/2021 | 30JGN  | Sangue cateter               | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml     | Sensível | Moderado |
| 23/08/2020 | 31JHOS | Sangue total                 | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml  | Sensível | Forte    |
| 24/03/2021 | 32JMPA | Aspirado traqueal GTM ou COT | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤2 µg/ml*;<br>Anfotericina B ≤1 µg/ml*;<br>Caspofungina ≤2 µg/ml*;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,125 µg/ml*. | Sensível | Moderado |
| 03/01/2021 | 33JVNG | Sangue total                 | <i>Candida parapsilosis</i><br>(96 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml     | Sensível | Forte    |
| 13/02/2021 | 35KGO  | Sangue cateter               | <i>Candida parapsilosis</i><br>(90 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤2 µg/ml*;<br>Anfotericina B ≤1 µg/ml*;<br>Caspofungina ≤2 µg/ml*;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,125 µg/ml*  | Sensível | Forte    |
| 04/01/2021 | 36KKSL | Sangue total                 | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol ≤2 µg/ml*;   | Sensível | Forte    |

|            |           |                |                                       |  |  |          |           |
|------------|-----------|----------------|---------------------------------------|--|--|----------|-----------|
|            |           |                | (94 %)                                |  | Anfotericina B $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}^*$ ;<br>Caspofungina $\leq 2$ $\mu\text{g/ml}^*$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}^*$ .                          |          |           |
| 08/04/2021 | 38KVSC    | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(97 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$            | Sensível | Forte     |
| 17/08/2021 | 39LGAO    | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ | Sensível | Forte     |
| 29/07/2021 | 40LIM     | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$     | Sensível | Não forma |
| 07/10/2020 | 41LNS     | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(97 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$  | Sensível | Forte     |
| 18/08/2020 | 43LVLS II | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 2$ $\mu\text{g/ml}^*$ ;<br>Anfotericina B $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}^*$ ;<br>Caspofungina $\leq 2$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 2 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}^*$                                | Sensível | Forte     |
| 30/08/2020 | 44MAM     | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i>          | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;   | Sensível | Forte     |

|            |        |                              |                                    |  |   |          |          |
|------------|--------|------------------------------|------------------------------------|--|---|----------|----------|
|            |        |                              | (99 %)                             | <i>stricto</i> (99,9 %)                            | Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml                            |          |          |
| 06/02/2021 | 45MBSR | Aspirado traqueal GTM ou COT | <i>Candida parapsilosis</i> (99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B ≤0,25 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml | Sensível | Moderado |
| 06/02/2021 | 46MCSD | Sangue cateter               | <i>Candida parapsilosis</i> (97 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml          | Sensível | Forte    |
| 20/10/2020 | 47MEFS | Sangue cateter               | <i>Candida parapsilosis</i> (97 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml  | Sensível | Moderado |
| 01/10/2020 | 48MERB | Sangue total                 | <i>Candida parapsilosis</i> (99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml        | Sensível | Forte    |
| 17/03/2021 | 49MHS  | Sangue cateter               | <i>Candida</i> spp.                | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml     | Sensível | Moderado |

|            |        |                |                                       |  |   |          |           |
|------------|--------|----------------|---------------------------------------|--|---|----------|-----------|
| 30/12/2020 | 50MIFS | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B ≤0,25 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml    | Sensível | Não forma |
| 23/12/2020 | 51MJO  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(94 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤2 µg/ml*;<br>Anfotericina B ≤1 µg/ml*;<br>Caspofungina ≤2 µg/ml*;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,125 µg/ml*. | Sensível | Não forma |
| 07/01/2021 | 52MLNS | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol ≤2 µg/ml*;<br>Anfotericina B ≤1 µg/ml*;<br>Caspofungina ≤2 µg/ml*;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,125 µg/ml*.   | Sensível | Fraco     |
| 18/11/2020 | 53MLS  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(89 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B ≤0,25 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml   | Sensível | Forte     |
| 05/10/2020 | 54MML  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml       | Sensível | Forte     |
| 08/01/2021 | 55MSL  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(97 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;                                     | Sensível | Forte     |

|            |        |                |                                       |  |   |          |           |
|------------|--------|----------------|---------------------------------------|--|---|----------|-----------|
|            |        |                |                                       |  | Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$  |          |           |
| 19/04/2021 | 56MSS  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(93 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                    | Sensível | Não forma |
| 26/12/2020 | 57MVAO | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 2$ $\mu\text{g/ml}^*$ ;<br>Anfotericina B $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}^*$ ;<br>Caspofungina $\leq 2$ $\mu\text{g/ml}^*$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}^*$ . | Sensível | Forte     |
| 30/11/2020 | 58MYAF | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 2 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                            | Sensível | Não forma |
| 10/12/2020 | 59NSG  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                      | Sensível | Forte     |
| 11/11/2020 | 61PFOS | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                      | Sensível | Forte     |
| 02/10/2020 | 62PMN  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;  | Sensível | Forte     |

|            |        |                |                                       |  |   |          |          |
|------------|--------|----------------|---------------------------------------|--|---|----------|----------|
|            |        |                |                                       |  | Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$  |          |          |
| 23/12/2020 | 63RAS  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                               | Sensível | Forte    |
| 11/08/2021 | 64RFAS | Sangue total   | <i>Candida spp.</i>                   | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,12 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ | Sensível | Forte    |
| 26/10/2020 | 65RGL  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(92 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                 | Sensível | Moderado |
| 05/04/2021 | 66RLS  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                      | Sensível | Forte    |
| 05/12/2020 | 67RMSP | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                 | Sensível | Forte    |
| 21/10/2020 | 68RPCF | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(96 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;  | Sensível | Forte    |

|            |        |                  |                                       |  |  |          |           |
|------------|--------|------------------|---------------------------------------|--|--|----------|-----------|
|            |        |                  |                                       |  | Micafungina 1 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml  |          |           |
| 09/10/2020 | 69SLS  | Sangue cateter   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B ≤0,25 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml   | Sensível | Forte     |
| 11/11/2020 | 71TBB  | Sangue total     | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml      | Sensível | Forte     |
| 11/03/2021 | 72TFMB | Ponta de cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(94 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml           | Sensível | Forte     |
| 29/07/2021 | 75VSA  | Sangue cateter   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(96 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml    | Sensível | Fraco     |
| 06/12/2020 | 76WSO  | Sangue Total     | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis sensu stricto</i> (99,9 %) | Fluconazol ≤0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml | Sensível | Forte     |
| 04/10/2020 | 77YLSC | Sangue cateter   | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis sensu</i>                  | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;   | Sensível | Não forma |

|            |        |                |                                       |  |   |          |           |
|------------|--------|----------------|---------------------------------------|--|---|----------|-----------|
|            |        |                | (99 %)                                | stricto (99,9 %)                                   | Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml  |          |           |
| 22/01/2021 | 78ACAL | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol 2 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml  | Sensível | Não forma |
| 06/06/2021 | 79AKCB | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(95 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)              | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml | Sensível | Fraco     |
| 22/02/2021 | 80ALGS | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml | Sensível | Forte     |
| 29/03/2021 | 81AMMN | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml  | Sensível | Forte     |
| 08/04/2021 | 82CJB  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,5 %) | Fluconazol ≤2 µg/ml*;<br>Anfotericina B ≤1 µg/ml*;<br>Caspofungina ≤2 µg/ml*;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤125 µg/ml*.   | Sensível | Não forma |
| 21/11/2020 | 83DMM  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu                  | Fluconazol ≤2 µg/ml*;<br>Anfotericina B ≤1 µg/ml*;  | Sensível | Forte     |

|            |        |                    |                                       |  |   |          |           |
|------------|--------|--------------------|---------------------------------------|--|---|----------|-----------|
|            |        |                    |                                       | stricto (99,9 %)                                   | Caspofungina $\leq 2$ $\mu\text{g/ml}$ *;<br>Micafungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}$ *.   |          |           |
| 23/04/2021 | 84HML  | Sangue total       | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                       | Sensível | Moderado  |
| 30/01/2021 | 85JASG | Sangue total       | <i>Candida parapsilosis</i><br>(94 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                             | Sensível | Forte     |
| 05/03/2021 | 86JGMN | Sangue total       | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol $\leq 2$ $\mu\text{g/ml}$ *;<br>Anfotericina B $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ *;<br>Caspofungina $\leq 2$ $\mu\text{g/ml}$ *;<br>Micafungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,125$ $\mu\text{g/ml}$ *. | Sensível | Forte     |
| 24/11/2020 | 87JRCS | Sangue total       | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                       | Sensível | Forte     |
| 17/12/2020 | 89LCA  | Líquido peritoneal | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$                | Sensível | Forte     |
| 20/06/2021 | 90MALB | Aspirado           | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu                  | Fluconazol $\leq 2$ $\mu\text{g/ml}$ *;   | Sensível | Não forma |

|            |        |                     |                                       |   |  |          |       |
|------------|--------|---------------------|---------------------------------------|---|--|----------|-------|
|            |        | traqueal            |                                       | stricto (99,9 %)                                      | Anfotericina B $\leq 1 \mu\text{g/ml}^*$ ;<br>Caspofungina $\leq 2 \mu\text{g/ml}^*$ ;<br>Micafungina $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}^*$ .                                |          |       |
| 28/10/2020 | 91MISS | Sangue total        | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$       | Sensível | Forte |
| 24/03/2021 | 92MVN  | Sangue cateter      | <i>Candida parapsilosis</i><br>(94 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol $2 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$            | Sensível | Forte |
| 30/04/2021 | 93MVP  | Ponta de<br>cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$                | Sensível | Forte |
| 16/05/2021 | 94NSC  | Sangue total        | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$              | Sensível | Forte |
| 19/10/2020 | 95PHFS | Sangue total        | <i>Candida parapsilosis</i><br>(94 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)                 | Fluconazol $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B $0,5 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina $0,25 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina $0,25 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$ | Sensível | Fraco |

|            |           |                |                                       |  |  |          |          |
|------------|-----------|----------------|---------------------------------------|--|--|----------|----------|
| 01/03/2021 | 96RN-MNLS | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (97,5 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ | Sensível | Forte    |
| 08/01/2021 | 97SVS     | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(96 %) | <i>Candida metapsilosis</i> (99,7 %)               | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Fluocitosina $\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$        | Sensível | Moderado |
| 14/10/21   | 99AS I    | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$  | Sensível | Forte    |
| 14/10/21   | 100ASRA   | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(95 %) | <i>Candida metapsilosis</i> (99,9 %)               | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$   | Sensível | Forte    |
| 06/10/2021 | 101BMG    | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,0 %) | Fluconazol $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$   | Sensível | Forte    |
| 23/10/2021 | 102CFCF   | Sangue cateter | <i>Candida</i> spp.                   | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol 2 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Micafungina 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Voriconazol $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$  | Sensível | Forte    |
| 10/11/2021 | 103CFSG   | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Anfotericina B 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ;<br>Caspofungina 1 $\mu\text{g/ml}$ ;  | Sensível | Forte    |

|            |         |                |                                       |   |  |          |          |
|------------|---------|----------------|---------------------------------------|---|--|----------|----------|
|            |         |                |                                       |   | Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml   |          |          |
| 28/10/2021 | 104FDS  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml        | Sensível | Forte    |
| 10/10/2021 | 105GPF  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(95 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml    | Sensível | Forte    |
| 10/11/2021 | 106ISS  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml | Sensível | Moderado |
| 13/10/2021 | 107JCAS | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(97 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B ≤ 0,25 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml   | Sensível | Forte    |
| 18/10/2021 | 108JHS  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(95 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 2 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml        | Sensível | Forte    |
| 24/08/2021 | 109LCF  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(95 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml      | Sensível | Forte    |
| 28/10/2021 | 110LHRS | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;  | Sensível | Forte    |

|            |           |                |                                       |   |   |          |          |
|------------|-----------|----------------|---------------------------------------|---|---|----------|----------|
|            |           |                |                                       |   | Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml  |          |          |
| 29/10/2021 | 111LHS    | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(97 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml   | Sensível | Forte    |
| 10/09/2021 | 112LIM II | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(97 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B (or TERM);<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol (or TERM)     | Sensível | Moderado |
| 08/09/2021 | 113LSS    | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(94 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml   | Sensível | Forte    |
| 27/08/2021 | 114MFG    | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml       | Sensível | Forte    |
| 09/09/2021 | 115MIBS   | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (98,7 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml       | Sensível | Forte    |
| 11/10/2021 | 116MSV    | Urina          | <i>Candida parapsilosis</i><br>(95 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (98,3 %)                 | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,25 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml | Sensível | Forte    |
| 20/08/2021 | 117YGSN   | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;  | Sensível | Forte    |

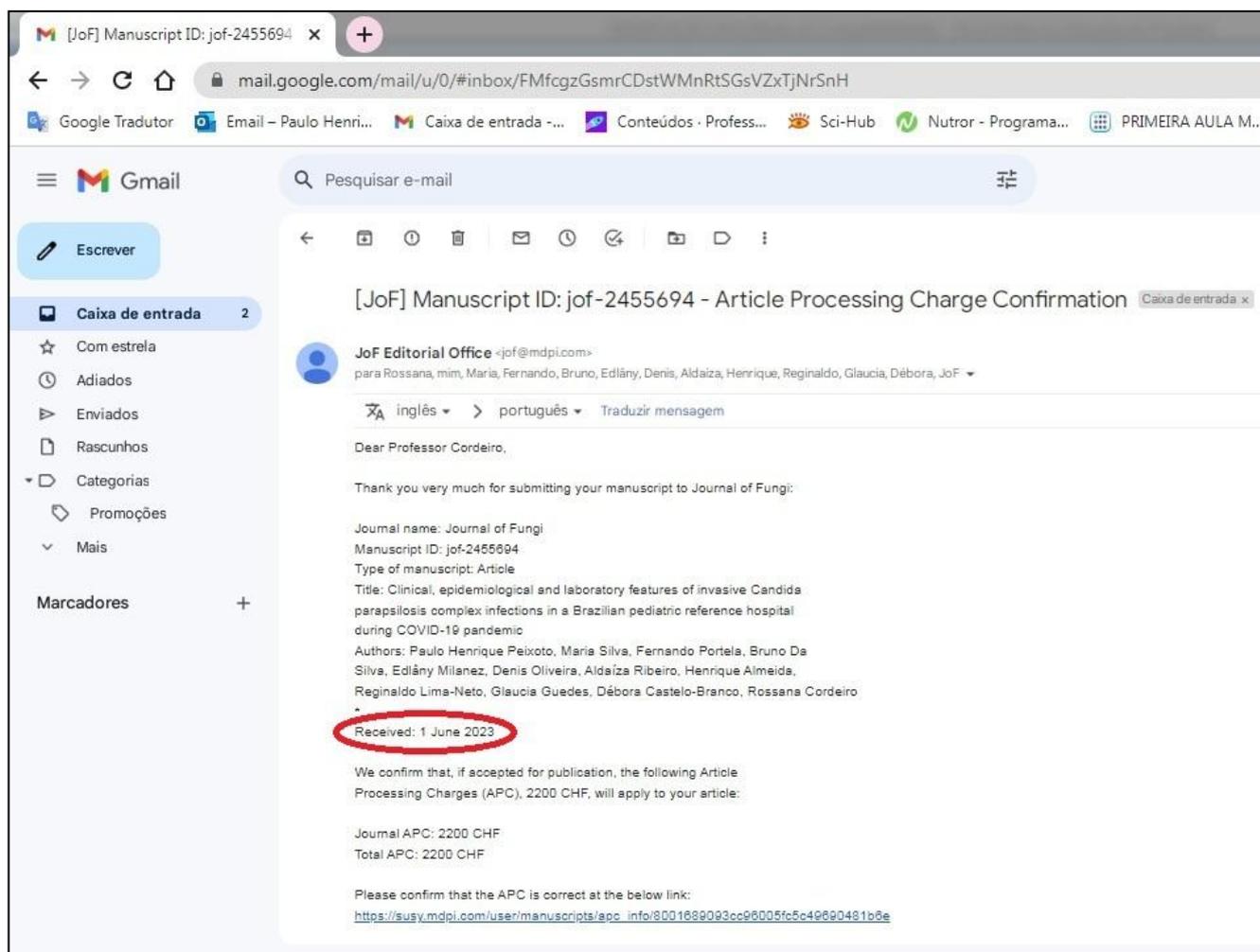
|            |         |                |                                       |   |   |          |          |
|------------|---------|----------------|---------------------------------------|---|---|----------|----------|
|            |         |                |                                       |   | Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml  |          |          |
| 10/10/2021 | 118TAS  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(96 %) | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)                 | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,12 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml                                     | Sensível | Moderado |
| 12/11/2021 | 119ALSC | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml                                     | Sensível | Forte    |
| 24/11/2021 | 120EIRG | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(99 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B ≤ 0,25 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml                                      | Sensível | Forte    |
| 18/06/2021 | 121AS   | Sangue total   | <i>Candida</i> spp.                   | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B ≤ 0,25 µg/ml;<br>Caspofungina ≤ 0,12 µg/ml;<br>Micafungina 0,12 µg/ml;<br>Fluocitosina ≤ 1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml | Sensível | Forte    |
| 28/01/2022 | 123AIMF | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 2 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml   | Sensível | Forte    |
| 25/12/2021 | 124AKNM | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml                                       | Sensível | Forte    |
| 14/12/2021 | 125ESPP | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)                 | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;  | Sensível | Forte    |

|            |         |                |                                       |   |   |          |          |
|------------|---------|----------------|---------------------------------------|---|---|----------|----------|
|            |         |                | (86 %)                                |   | Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina ≤ 0,06 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml   |          |          |
| 03/12/2021 | 126FLRM | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml             | Sensível | Forte    |
| 19/12/2021 | 127ICF  | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(85 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 2 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml             | Sensível | Moderado |
| 07/12/2021 | 128MELS | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(96 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml             | Sensível | Forte    |
| 21/12/2021 | 129MIRO | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(92 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 2 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml           | Sensível | Moderado |
| 21/12/2021 | 130MKG  | Sangue cateter | <i>Candida parapsilosis</i><br>(97 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 2 µg/ml*;<br>Anfotericina B ≤ 1 µg/ml*;<br>Caspofungina ≤ 2 µg/ml*;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,125 µg/ml*. | Sensível | Fraco    |
| 18/01/2022 | 131SGFS | Sangue total   | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;<br>Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤ 0,12 µg/ml     | Sensível | Moderado |
| 08/02/2022 | 132ECCM | Urina          | <i>Candida parapsilosis</i>           | <i>Candida orthopsilosis</i> (99,9 %)                 | Fluconazol ≤ 0,5 µg/ml;<br>Anfotericina B 0,5 µg/ml;  | Sensível | Moderado |

|            |         |              |                                       |   |  |          |          |
|------------|---------|--------------|---------------------------------------|---|--|----------|----------|
|            |         |              | (95 %)                                |   | Caspofungina 0,5 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml   |          |          |
| 06/02/2022 | 134ISA  | Sangue total | <i>Candida parapsilosis</i><br>(98 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B ≤ 0,25 µg/ml;<br>Caspofungina 0,25 µg/ml;<br>Micafungina 0,5 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml | Sensível | Fraco    |
| 06/02/2022 | 135SVSF | Sangue total | <i>Candida parapsilosis</i><br>(90 %) | <i>Candida parapsilosis</i> sensu<br>stricto (99,9 %) | Fluconazol 1 µg/ml;<br>Anfotericina B 1 µg/ml;<br>Caspofungina 1 µg/ml;<br>Micafungina 1 µg/ml;<br>Voriconazol ≤0,12 µg/ml           | Sensível | Moderado |

\*Teste de sensibilidade ao antifúngico confirmado com microdiluição em caldo.

## APÊNDICE IV – MANUSCRITO SUBMETIDO A REVISTA



The image shows a screenshot of a Gmail inbox. The email is from the JoF Editorial Office, titled "[JoF] Manuscript ID: jof-2455694 - Article Processing Charge Confirmation". The email content includes a thank you message, manuscript details, and a confirmation of the Article Processing Charge (APC) of 2200 CHF. The date "Received: 1 June 2023" is circled in red.

Browser tabs: [JoF] Manuscript ID: jof-2455694, Google Tradutor, Email - Paulo Henri..., Caixa de entrada -..., Conteúdos - Profess..., Sci-Hub, Nutror - Programa..., PRIMEIRA AULA M...

Search: Pesquisar e-mail

Left sidebar: Escrever, Caixa de entrada (2), Com estrela, Adiados, Enviados, Rascunhos, Categorias, Promoções, Mais, Marcadores (+)

Subject: [JoF] Manuscript ID: jof-2455694 - Article Processing Charge Confirmation

From: JoF Editorial Office <jof@mdpi.com>  
para Rossana, mim, Maria, Fernando, Bruno, Edlány, Denis, Aldaiza, Henrique, Reginaldo, Glauca, Débora, JoF

Traduzir mensagem: inglês > português

Dear Professor Cordeiro,

Thank you very much for submitting your manuscript to Journal of Fungi:

Journal name: Journal of Fungi  
Manuscript ID: jof-2455694  
Type of manuscript: Article  
Title: Clinical, epidemiological and laboratory features of invasive *Candida parapsilosis* complex infections in a Brazilian pediatric reference hospital during COVID-19 pandemic  
Authors: Paulo Henrique Peixoto, Maria Silva, Fernando Portela, Bruno Da Silva, Edlány Milanez, Denis Oliveira, Aldaiza Ribeiro, Henrique Almeida, Reginaldo Lima-Neto, Glauca Guedes, Débora Castelo-Branco, Rossana Cordeiro

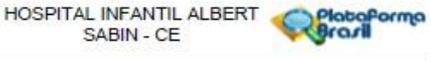
Received: 1 June 2023

We confirm that, if accepted for publication, the following Article Processing Charges (APC), 2200 CHF, will apply to your article:

Journal APC: 2200 CHF  
Total APC: 2200 CHF

Please confirm that the APC is correct at the below link:  
[https://susy.mdpi.com/user/manuscripts/apc\\_info/8001689093cc96005fc49890481b8e](https://susy.mdpi.com/user/manuscripts/apc_info/8001689093cc96005fc49890481b8e)

## ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



**HOSPITAL INFANTIL ALBERT  
SABIN - CE**

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE INFECÇÕES PELO COMPLEXO CANDIDA PARAPSILOSIS EM UM HOSPITAL PEDIÁTRICO TERCIÁRIO

**Pesquisador:** PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 32182720.1.0000.5042

**Instituição Proponente:** Hospital Infantil Albert Sabin - CE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.196.308

**Apresentação do Projeto:**

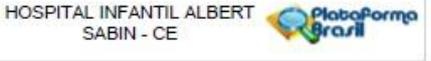
O presente projeto tem como objetivo conhecer o perfil clínico-epidemiológico das infecções de sítios profundos causadas pelo Complexo C.parapsilosis em população pediátrica atendida no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS). A pesquisa empregará estudo prospectivo, em um período de no máximo 18 meses e que obedeça aos critérios de inclusão e exclusão. O comitê de ética do hospital em estudo avaliará os pontos éticos oriundos da pesquisa. A metodologia da pesquisa envolve duas etapas: a primeira etapa consiste na triagem das amostras através da identificação das espécies de interesse: C. parapsilosis ou Candida spp., coletadas e tratadas de acordo com o seu tipo de material, análise esta que será realizada no Laboratório de Análises Clínicas no Setor de Microbiologia do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) e as mesmas serão posteriormente encaminhadas para a correta identificação das espécies do Complexo C.parapsilosis através da técnica de PCR; na segunda etapa irá proceder-se a coleta de dados dos pacientes selecionados para pesquisa, a coleta dos dados estatísticos serão através de seus prontuários médicos e setores afins. Os dados estatísticos serão apresentados em tabelas, gráficos e ilustrações. A infraestrutura e os insumos proverão das instituições participantes da realização do estudo, e alguns recursos proverão de custeio do pesquisador responsável.

**Metodologia Proposta:**

- Metodologia para análise das amostras: Da coleta das amostras até a identificação da espécie de

Endereço: Rua Tertuliano Sales, 544  
Bairro: Vila União      CEP: 60.410-730  
UF: CE      Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3101-4212      Fax: (85)3101-4212      E-mail: cep@hias.ce.gov.br

Página 01 de 08



**HOSPITAL INFANTIL ALBERT  
SABIN - CE**

Contribuição do Parecer: 5.196.308

4. Caso a pesquisa seja suspensa ou encerrada antes do previsto, o CEP/HIAS deverá ser comunicado, estando os motivos expressos no relatório final a ser apresentado.

5. O TCLE deverá ser obtido em duas vias, uma ficará com o pesquisador e a outra com o participante de pesquisa.

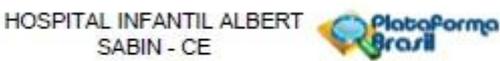
6. Em conformidade com a Carta Circular nº. 003/2011-CONEP/CONEP, faz-se obrigatório a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo participante de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo   | Postagem            | Autor                         | Situação |
|---|---|---------------------|-------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | FB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_168557_T_EI.pdf  | 06/12/2021 09:05:29 |                               | Aceito   |
| Outros  | 12JUSTIFICATIVA_DE_EMENDA_CRO NOGRAMA.docx                                    | 06/12/2021 09:04:06 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| Cronograma  | 11CRONOGRAMA_DE_EXECUCAO_DO_PROJETO_2022.docx                                 | 06/12/2021 08:59:50 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| Outros  | 100 CARTA_RESPOSTA_AO_CEP_DO_COMITE_DE_ETICA_DA_PESQUISA.d                    | 26/06/2020 21:09:34 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| Outros  | 08DECLARACAO_DE_PREANUENCIA.d   | 26/06/2020 21:08:22 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| Outros  | 8AUTORIZACAO_DO_CHEFE_DO_SE RVICEO_DIRECAO_GERAL.docx                         | 26/06/2020 21:07:07 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| Outros  | 7AUTORIZACAO_DO_CHEFE_DO_SE RVICEO_LABORATORIO.docx                           | 26/06/2020 21:06:13 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | 8TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_P ESQUISADOR_ORIENTADOR.docx                         | 26/06/2020 21:02:52 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | 5TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_P ESQUISADOR_RESPONSAVEL.docx                        | 26/06/2020 21:02:24 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| Outros  | 4PEDIDO_DE_DISPENSA_DO_TERM O_DE_ASSSENTIMENTO_LIVRE_E_EPC LARECIDO_TALE.docx | 26/06/2020 21:01:33 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | 3TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIV RE_E_ESCLARECIDO_TCLE.pdf                         | 26/06/2020 21:00:25 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | 3PROJETO_DE_MESTRADO.pdf  | 26/06/2020 20:59:43 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |
| Folha de Rosto  | 1FOLHA_DE_ROSTO.docx  | 26/06/2020 20:58:40 | PAULO HENRIQUE SOARES PEIXOTO | Aceito   |

Endereço: Rua Tertuliano Sales, 544  
Bairro: Vila União      CEP: 60.410-730  
UF: CE      Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3101-4212      Fax: (85)3101-4212      E-mail: cep@hias.ce.gov.br

Página 02 de 08



**HOSPITAL INFANTIL ALBERT  
SABIN - CE**

Contribuição do Parecer: 5.196.308

**Situação do Parecer:**  
Aprovado

**Necessita Aprovação da CONEP:**  
Não

FORTALEZA, 10 de Janeiro de 2022

Assinado por:  
**LIDIANE DO NASCIMENTO RODRIGUES**  
(Coordenador(a))

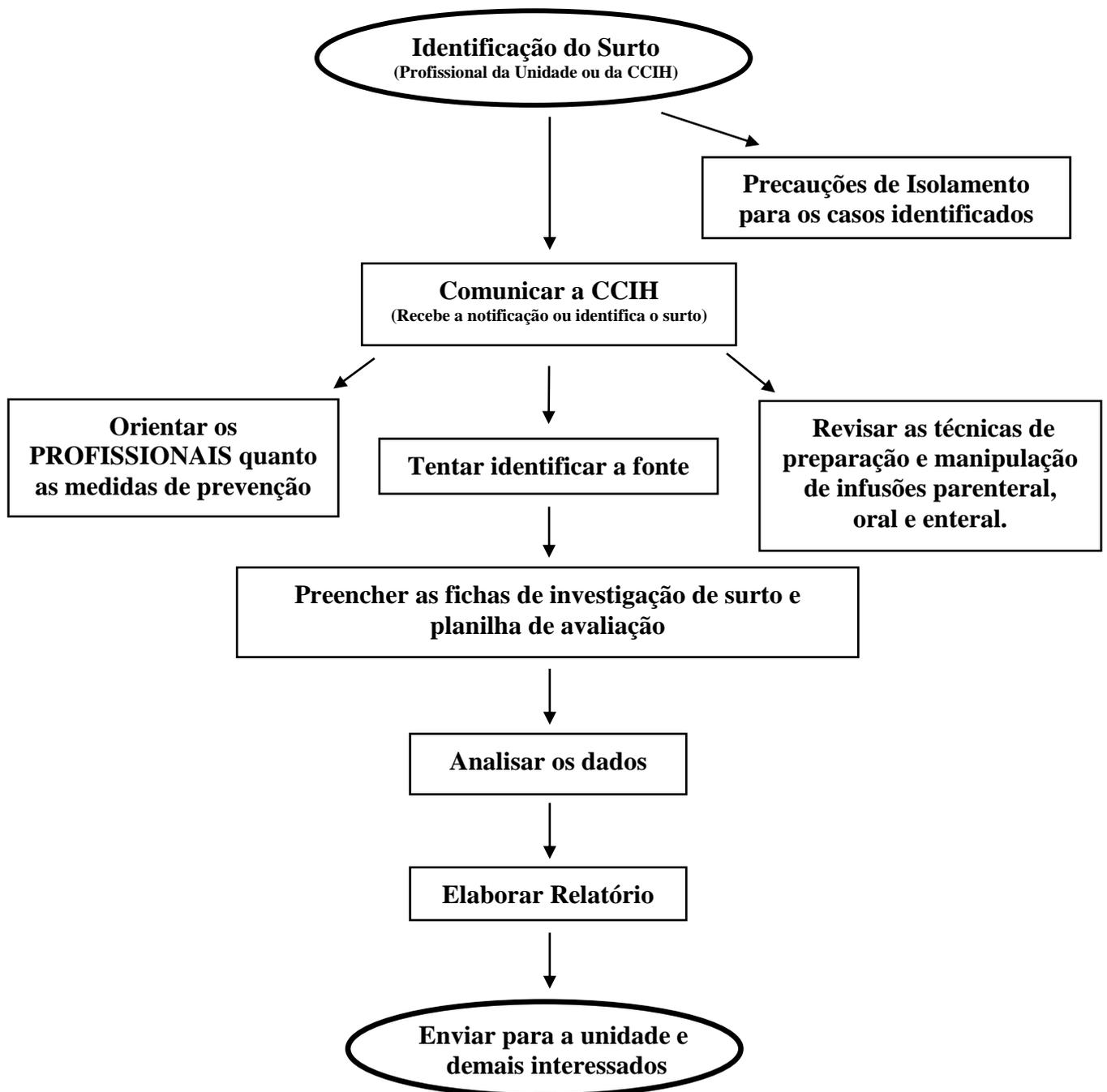
## ANEXO II – FLUXOGRAMA DE SURTO CCIH



COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR (CCIH)

### FLUXOGRAMA PARA CASO DE SURTO

**SURTO** é definido quando existe um aumento estatisticamente significativo de uma determinada infecção, acima dos valores máximos esperados ou do limite superior endêmico ( $p < 0,05$ ).



## ANEXO III – RELATÓRIO DE CONTROLE DE SURTOS



COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR (CCH)

### RELATÓRIO DE CONTROLE DE SURTOS – OUTUBRO À NOVEMBRO DE 2020 NO CENTRO PEDIÁTRICO CÂNCER (CPC)

#### INTRODUÇÃO

A maioria dos estudos para caracterização de fatores de risco, foram conduzida em pacientes com diagnóstico de neoplasias hematológicas com candidemia. Sabe-se que esta população apresenta risco elevado de candidemia pela sua condição de base ou como consequência de seu tratamento, já que esta população está tradicionalmente mais exposta ao uso de corticosteróides, quimioterapias e antibióticos (FRIEDMAN; SCHWARTZ, 2019; ZHANG et al., 2019). E é frequente o crescimento de *Candida* spp. em crianças oncológicas (MESINI et al., 2017).

O Complexo *Candida parapsilosis* é o principal agente fúngico encontrado nas mãos das equipes de enfermagem e de infecções associadas a cateteres, afetando principalmente pacientes com neutropenia de importante duração (MANTADAKIS; PANA; ZAOUTIS, 2018; SUN et al., 2019; TÓTH et al., 2019).

#### HIPÓTESES LEVANTADAS

O próprio paciente e/ou ambiente poderiam estar colonizados por *Candida* spp., isso pode levar a contaminação das mãos dos profissionais, que por eventualidade falham na higienização das mãos nos tidos 5 momentos, em especial no momento antes da manipulação dos cateteres. Dessa forma, favorece a colonização e posteriormente infecção.

Os pacientes oncológicos apresentam fatores de risco predisponentes a desenvolver infecção, como uso de antibióticos (ATB) de amplo espectro, uso de quimioterápicos, uso de dispositivos médicos invasivos (exemplo: Sangue de Cateter Venoso Central (CVC) de Inserção Periférica - PICC e Sangue de cateter CVD central duplo-lúmen).

Além de outros fatores, como déficit de limpeza do ambiente e outros condicionantes do ambientais, como ausência de central de ar condicionado (os acompanhantes utilizam ventilador); e déficit na adesão a higienização das mãos e conexões antes da administração de medicamentos, excesso de manipulação do sistema venoso e uso de “meias” para proteção do curativo do PICC.

#### MATERIAL E METODOLOGIA

##### Fontes de informação:

- Prontuários médicos, sistema de exames laboratoriais e HOSPUB;
- As informações foram registradas em fichas e planilhas padronizadas para o estudo de surto e devidamente avaliadas.

### Definição de caso:

- Características sócio-demográficas e clínicas:
  - Classificação epidemiológica do paciente (idade, sexo, tipo de câncer, clínica onco ou hemato, terapia prévia utilizada);
  - Paciente internado no CPC entre os meses de outubro à novembro de 2020 que apresentasse infecção por *Candida*;
  - Identificação de culturas com crescimento de *C. parapsiloses* ou *Candida spp.*
- Análise de surto;
- Adoção de medidas de intervenção de surto.

## RESULTADOS

### Características sócio-demográficas e clínicas

Foram identificados pacientes com candidemia (infecção hospitalar) principalmente relacionado ao uso de cateteres, no mês de outubro: 8 pacientes com *C. parapsilosis* e 2 com *C. tropicalis*, e em novembro: 5 com *C. parapsilosis* e 1 com *C. tropicalis*, totalizando nos dois meses 16 isolados.

### Análise de surto

Durante o processo de vigilância das infecções por busca ativa no Centro Pediátrico do Câncer (CPC) em outubro à novembro de 2020, foi constatado um aumento significativo das culturas de sangues periféricos e sangues de cateteres com crescimento fúngico do tipo *Candida spp.*

No segundo semestre de 2020, vivenciamos no total 16 casos de candidemia. Diante dos casos foi então considerado uma ocorrência de surto.

### Adoção de medidas de intervenção de surto

Aplicação das seguintes medidas:

- Isolamento para os casos identificados;
- Treinamento com os profissionais de limpeza hospitalar, onde foi reforçada a utilização de hipoclorito na limpeza concorrente e limpeza terminal, e aprimoramento de limpeza de superfícies;
- Reunião com as coordenações de enfermagem para discussão de aspectos gerais de controle de surto, com foco para cuidados com cateteres venosos;
- Reunião com a equipe assistencial de enfermagem para discussão da problemática e sugestões de melhoria. Foram levantadas vários pontos de críticos:
  - As crianças são desconectadas do sistema de hidratação/medicação e arrastam a extensão no chão, quando brincam e no banheiro quando vão tomar banho;
  - Foi colocado que as mães descem para fumar e ficam sentadas do lado das lixeiras utilizando as roupas privativas. Depois sobem e entram em contato com as crianças utilizando as mesmas roupas;
  - Os pais foram orientados a redobram os cuidados com o cateteres e conexões, além de evitarem contato de suas roupas privativas com superfícies contaminadas;

- Os pais/acompanhantes entram para as unidades de internação com muitos pertences como: lenções, travesseiros, brinquedos e alimentos (Esse assunto já vem sendo debatido com os pais, serviço social e equipe multidisciplinar).
- Treinamento geral com as equipes assistenciais, abordando os seguintes temas:
  - Limpeza do ambiente com hipoclorito;
  - Higienização das mãos;
  - Uso de antissépticos por sete dias;
  - Uso de clorexidina alcoólica na limpeza de conexões antes de manuseio;
  - Precauções para isolamento.
- Análise microbiológica, foram colhidas amostras para averiguação do surto: maçanetas das portas, bombas de infusão e sala de preparação da quimioterapia. Os resultados obtidos foram todos negativos para *C. parapsilosis*.

## DISCUSSÃO

Inicialmente houve o isolamento dos pacientes identificados com o micro-organismo de interesse. Logo, houve ações de conscientização para controle e prevenção de novos surtos com reuniões e treinamentos, desde limpeza até utilização correta dos Equipamentos de Proteção Individual (EPI), lavagem das mãos e outros, abrangendo todas as áreas do hospital, objetivando alcançar resultados positivos com queda da taxa de infecção fúngica. Porém, ainda neste mês de dezembro/2020 o surto permanece em investigação.

## CONCLUSÃO

No total do surto houve 16 isolados leveduriformes, no qual houve intervenção nos meses de disseminação e adoção de medidas de orientações gerais para prevenir e controlar infecções hospitalares/surtos com difusão em todo hospital.

Neste mês de dezembro/2020 ainda não houve queda na taxa de infecção fúngica relacionado aos cateteres, no entanto, o foco do surto permanece em investigação e as medidas preventivas continuam sendo adotadas.

Não obstante, o trabalho deve ser permanente, principalmente no tocante a treinamentos e observações da higienização das mãos, limpeza do ambiente e controle de antifúngicos e antibióticos.

## REFERÊNCIAS

- FRIEDMAN, D. Z. P.; SCHWARTZ, I. S. Emerging fungal infections: New patients, new patterns, and new pathogens. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 3, 2019.
- MANTADAKIS, E.; PANA, Z. D.; ZAOUTIS, T. Candidemia in children: Epidemiology, prevention and management. **Mycoses**, v. 61, n. 9, p. 614–622, 2018.
- MESINI, A. et al. *Candida* infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. **Mycoses**, v. 60, n. 2, p. 118–123, 2017.
- SUN, M. et al. Increase in *Candida parapsilosis* candidemia in cancer patients. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1–7, 2019.
- TÓTH, R. et al. *Candida parapsilosis*: from Genes to the Bedside. **Clinical Microbiology**

**Reviews**, v. 32, n. 2, p. 1–38, 2019.

ZHANG, W. et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of *Candida albicans* vs. non-*albicans* candidaemia in adult patients in Northeast China. **Epidemiology and Infection**, v. 147, 2019.