



Universidade Federal do Maranhão  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde  
**Doutorado**

ALESSANDRA TEIXEIRA DE MACEDO

**PERFIL CLÍNICO DE FUNGEMIA EM PACIENTES COM  
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EM UM HOSPITAL DE  
REFERÊNCIA DE SÃO LUÍS – MA, NOS ANOS DE 2022 A  
2024**

São Luís  
2025



ALESSANDRA TEIXEIRA DE MACEDO

**PERFIL CLÍNICO DE FUNGEMIA EM PACIENTES COM  
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EM UM HOSPITAL DE  
REFERÊNCIA DE SÃO LUÍS – MA, NOS ANOS DE 2022 A  
2024**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador (a): Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo.

São Luís

2025



Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Teixeira de Macedo, Alessandra.

Perfil clínico de fungemia em pacientes com neoplasias hematológicas em um hospital de referência de São Luís Ma, nos anos de 2022 a 2024 / Alessandra Teixeira de Macedo. - 2025.

102 p.

Orientador(a): Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2025.

1. Imunossupressão. 2. Profilaxia Antifúngica. 3. Epidemiologia Hospitalar. 4. Resistência Aos Antifúngicos. I. de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo., Conceição. II. Título.



ALESSANDRA TEIXEIRA DE MACEDO

**PERFIL CLÍNICO DE FUNGEMIA EM PACIENTES COM  
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EM UM HOSPITAL DE  
REFERÊNCIA DE SÃO LUÍS – MA, NOS ANOS DE 2022 A  
2024**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

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

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo (Orientador)  
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lucilene Amorim Silva  
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mayara Cristina Pinto da Silva  
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andrea de Souza Monteiro  
Universidade Ceuma (UNICEUMA)

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marliete Carvalho da Costa  
Universidade Ceuma (UNICEUMA)



“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.  
(Marthin Luther King)



Á minha família, por ser meu porto seguro, minha motivação diária e minha maior fonte de amor.



## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por ser minha fonte de fé, esperança e sabedoria ao longo da minha caminhada, sem ele nada disso seria possível.

À minha família, por ser a minha base e fonte de amor incondicional. Em especial à minha mãe, Maria Eloneide Teixeira de Macedo, que é um grande exemplo de mulher inspiradora e guerreira, que sempre me incentivou a ser “alguém na vida”. Ao meu pai, Francisco Djaci de Macedo, meu exemplo de caráter e de pessoa, que sempre me incentivou a querer crescer como pessoa e como profissional. A minha irmã, Fernanda Teixeira de Macedo, minha fiel companheira, que esteve ao meu lado em todos os momentos e sempre me apoiou nas grandes decisões, me deu suporte nos momentos de aflição e comemorou cada conquista. Ao meu esposo, Danilo de Araújo Moraes, por ser meu companheiro de vida, meu ponto de paz, por acreditar em mim quando, muitas vezes eu não acreditei, por me apoiar em todas as fases e comemorar cada pequena vitória ao meu lado. Ao meu cunhado, Guilherme da Silva Filgueiras e minha madrastra Marlene Pereira e Silva, pelo carinho e cuidado ao longo desses anos. Aos meus afilhados Maria Fernanda de Macedo Filgueiras e Pedro Lucas Silva de Macedo, que mesmo tão jovens me ensinam tanto. Amo cada um de vocês. Essa vitória é nossa.

À minha orientadora, Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo que é uma grande pesquisadora e um ser humano incrível. Obrigada pela paciência, incentivo, disponibilidade e pelas valiosas contribuições que foram essenciais para a construção deste trabalho. Ao Daniel Wagner de Castro Lima Santos pelos direcionamentos, colaboração e disponibilidade para sanar minhas dúvidas. A Julliana Alves Ribeiro dos Santos e a todos os colaboradores que participaram em alguma etapa do desenvolvimento deste trabalho.

Às minhas amigas, Maria Alana Lima, Raissa Ramos Coelho e Thamyres Cristhina de Lima Costa pelo carinho, cumplicidade e parceria ao longo desses anos.

Aos professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em ciência da Saúde pelos ensinamentos compartilhados, momentos de trocas que foram valiosos para a minha formação.



Ao laboratório Cedro e toda equipe do setor de microbiologia, pelo apoio nas etapas de isolamento e identificação das amostras e por disponibilizarem dados importantes para a construção deste trabalho.

A universidade Ceuma, por ceder o espaço para realização de alguns ensaios e armazenamento das amostras clínicas.

Ao hospital Aldenora Bello, por permitir o acesso aos dados e colaborar com a pesquisa, e aos profissionais de saúde que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a execução do projeto.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, ajudaram-me e torceram pelo sucesso desta trajetória. A cada um, minha sincera gratidão.



## RESUMO

Nos últimos anos, as infecções fúngicas invasivas (IFIs) tornaram-se causa relevante de morbimortalidade em pacientes com neoplasias hematológicas. A dificuldade no diagnóstico precoce, aliada à resistência antifúngica emergente e à variabilidade dos agentes etiológicos, como *Candida não-albicans* e espécies emergentes, agrava o cenário clínico. Fatores como uso prolongado de antifúngicos, neutropenia e internações em UTI elevam o risco de desfechos desfavoráveis. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar os aspectos clínicos de fungemia em pacientes com neoplasias hematológicas atendidos em um hospital de referência em São Luís – MA, entre os anos de 2022 a 2024. Trata-se de um estudo retrospectivo que avaliou 89 episódios de fungemia entre 2022 e 2024, incluindo variáveis clínicas, fatores de risco, espécies isoladas, perfis de suscetibilidade e desfechos. Adicionalmente, analisou-se um surto envolvendo 14 isolados de *Candida vulturna* identificados em quatro meses de 2022. A identificação inicial ocorreu por MALDI-TOF, com confirmação por sequenciamento ITS e sequenciamento de genoma completo. A suscetibilidade antifúngica foi determinada por microdiluição e Sensititre YeastOne. A população estudada apresentou predomínio pediátrico (mediana de 8,5 anos), com leucemia linfóide aguda como neoplasia mais frequente. Fatores de risco estiveram amplamente presentes, incluindo cateter venoso central (92,6%), uso prévio de antibióticos (85,4%) e imunossupressão induzida por terapia (58,4%). *Candida parapsilosis* (32,6%) e *Candida tropicalis* (19,1%) foram as espécies mais prevalentes, enquanto leveduras emergentes como *C. vulturna*, *C. duobushaemulonii* e *C. haemulonii* também foram identificadas. A maioria dos isolados demonstrou susceptibilidade aos antifúngicos, apesar de resistência ao fluconazol em algumas cepas de *C. parapsilosis* e valores elevados de CIM em espécies emergentes. A mortalidade global foi de 48,3%, embora os óbitos não tenham sido atribuídos diretamente à infecção. No surto por *C. vulturna*, métodos fenotípicos identificaram erroneamente os isolados como outras espécies do complexo *C. haemulonii*, sendo necessária a confirmação molecular e genômica. As análises de WGS demonstraram clonabilidade entre os 14 isolados, caracterizando um surto hospitalar. Todos os isolados apresentaram baixas CIMs e boa resposta clínica ao tratamento. A fungemia em pacientes com neoplasias hematológicas no Maranhão apresenta características epidemiológicas particulares, com predominância de espécies não-*albicans* e ocorrência significativa de leveduras emergentes, ressaltando a necessidade de vigilância contínua. O surto de *C. vulturna* evidencia a importância da incorporação de métodos moleculares e genômicos na rotina diagnóstica, uma vez que técnicas convencionais podem falhar na identificação correta dessas leveduras. Os achados contribuem para o entendimento regional da fungemia, reforçando a urgência de estratégias preventivas, uso racional de antimicrobianos, cuidados rigorosos com dispositivos invasivos e adoção de ferramentas avançadas de identificação para melhorar os desfechos clínicos em populações altamente vulneráveis.

Palavras-chave: Imunossupressão; Profilaxia antifúngica; Epidemiologia hospitalar; Resistência aos antifúngicos.



## ABSTRACT

In recent years, invasive fungal infections (IFIs) have become an important cause of morbidity and mortality in patients with hematologic malignancies. The difficulty of early diagnosis, combined with emerging antifungal resistance and variability among etiological agents—such as non-*albicans* *Candida* and emerging species—worsens the clinical scenario. Factors such as prolonged antifungal exposure, neutropenia, and intensive care unit admission increase the risk of unfavorable outcomes. In this context, the present study aimed to evaluate the clinical aspects of fungemia in patients with hematologic malignancies treated at a referral hospital in São Luís, Maranhão, Brazil, between 2022 and 2024. This retrospective study assessed 89 episodes of fungemia, including clinical variables, risk factors, isolated species, antifungal susceptibility profiles, and outcomes. Additionally, a cluster involving 14 *Candida vulturna* bloodstream isolates identified over a four-month period in 2022 was analyzed. Initial identification was performed using MALDI-TOF mass spectrometry, followed by confirmation through ITS sequencing and whole-genome sequencing. Antifungal susceptibility testing was conducted using microdilution and Sensititre YeastOne. The study population showed a pediatric predominance (median age 8.5 years), with acute lymphoblastic leukemia as the most frequent underlying malignancy. Risk factors were widely present, including central venous catheter use (92.6%), prior exposure to antibiotics (85.4%), and therapy-induced immunosuppression (58.4%). *Candida parapsilosis* (32.6%) and *Candida tropicalis* (19.1%) were the most prevalent species, while emerging yeasts such as *C. vulturna*, *C. duobushaemulonii*, and *C. haemulonii* were also identified. Most isolates demonstrated susceptibility to antifungal agents, although fluconazole resistance was observed in some *C. parapsilosis* strains, and high MIC values were noted in emerging species. Overall mortality was 48.3%, although deaths were not directly attributed to fungemia. During the *C. vulturna* outbreak, phenotypic methods misidentified isolates as other species within the *C. haemulonii* complex, necessitating molecular and genomic confirmation. Whole-genome sequencing analyses demonstrated clonality among the 14 isolates, confirming a hospital outbreak. All isolates exhibited low MICs and favorable clinical outcomes. Fungemia in patients with hematologic malignancies in Maranhão exhibits distinct epidemiological characteristics, with a predominance of non-*albicans* species and a significant occurrence of emerging yeasts, underscoring the need for continuous surveillance. The *C. vulturna* outbreak highlights the importance of incorporating molecular and genomic tools into routine diagnostics, as conventional methods may fail to correctly identify these yeasts. The findings contribute to the regional understanding of fungemia and reinforce the need for preventive strategies, rational antimicrobial use, strict management of invasive devices, and advanced identification methods to improve clinical outcomes in highly vulnerable populations.

Keywords: Immunosuppression; Antifungal prophylaxis; Hospital epidemiology; Antifungal resistance.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMB	Anfotericina B
AmB-L	Anfotericina B Lipossomal
BDG	$\beta$ -D-Glucana
BrCAST	Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CA	<i>Candida albicans</i>
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CAN	Contagem Absoluta de Neutrófilos
CDU	<i>Candida duobushaemulonii</i>
CH	<i>Candida haemulonii</i>
CI	Candidíase Invasiva
CID	Classificação Internacional de Doenças
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CK	<i>Candida krusei</i>
CMV	Citomegalovírus
CO	<i>Candida orthopsilosis</i>
CPA	<i>Candida parapsilosis</i>
CPS	<i>Candida pseudohaemulonii</i>
CSP	<i>Candida sp.</i>
CT	<i>Candida tropicalis</i>
CTHs	Células-Tronco Hematopoiéticas
CVC	Cateter Venoso Central
DATASUS	Departamento de Informação e Informática do SUS
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
F	Feminino
FDA	Food and Drug Administration
FLZ	Fluconazol
GUT	Transição Induzida Gastrointestinalmente
HM	Malignidade Hematológica
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IFI	Infecções Fúngicas Invasivas
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LCR	Líquido Cefalorraquidiano



LCTP	Linfoma de Células T Cutâneas e Periféricas
LF	Leucemia Linfoide
LH	Linfoma de Hodgkin
LIN B	Linfoma B
LINDB	Linfoma Difuso de Células B
LLA B	Leucemia Linfoide Aguda de Células B
LLA T	Leucemia Linfoide Aguda de Células T
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LLNE	Leucemia Linfoide Não Especificada
LMA M3	Leucemia Mieloide Aguda M3
LMA M4	Leucemia Mieloide Aguda M4
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LMI	Leucemia Mieloide
LMO	Leucemia Monocítica
LNH	Linfoma não Hodgkin
LNH	Linfoma Não Hodgkin
LNHD	Linfoma Não-Hodgkin Difuso
LNHF	Linfoma Não-Hodgkin folicular Nodular
LNHNE	Linfoma Não-Hodgkin de Outros Tipos e de Tipos Não Especificado
M	Masculino
MFG	Micafungina
MG	<i>Meyerozyma guilliermondii</i>
MM	Mielóma Múltiplo
MMNP	Mieloma Múltiplo e Neoplasias Malignas de Plasmócitos
NK	Natural Killer
OLNE	Outras Leucemias
OMS	Organização Mundial da Saúde
OP	<i>Ogataea polymorpha</i>
PA	<i>Pichia anomala</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
R	Resistente
S	Sensível



SAE	Sensível Aumentando a Exposição
SDA	Ágar Sabouraud Dextrose
SP	Sem Profilaxia
SPP	Espécies
ST	Sem Tratamento
TA	<i>Trichosporon assahi</i>
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TSP	<i>Trichosporon sp.</i>
UFC	Universidade Federal do Ceará
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VI	Via Intravenosa
VO	Via Oral
VOR	Voriconazol



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Subtipos de malignidades hematológicas.....	19
<b>Figura 2</b> - Mecanismos de patogenicidade do fungo emergente <i>Candida auris</i> .....	32
<b>Figura 3</b> - Modos de Transmissão das infecções fúngicas invasivas.....	33
<b>Figura 4</b> – Mecanismos de Ação dos Antifúngicos.....	48
<b>Figura 5</b> – Mecanismos de Resistência aos antifúngicos de <i>Candida albicans</i> .....	53
<b>Fig. 1(Artigo 2)</b> - Phylogenetic tree based on internal transcribed spacer (ITS) sequences of <i>Candida haemulonii</i> species complex. The tree was rooted to <i>Candida (Clavispora) lusitaniae</i> .....	78
<b>Fig. 2 (Artigo 2)</b> - Whole genome sequencing (WGS) single nucleotide polymorphism (SNP) analysis of <i>Candida vulturna</i> isolates from various countries.....	80



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Fatores de risco mais importantes para infecções fúngicas invasivas em pacientes com neoplasias hematológicas (com risco acima de 5%).....	28
<b>Tabela 2</b> – Métodos Diagnósticos para Infecções Fúngicas em Pacientes com Neoplasias Hematológicas.....	41
<b>Tabela 3</b> – Tratamento profilático e terapêutico das IFIs em pacientes com Neoplasias Hematológicas.....	49
<b>Tabela 4</b> – Mecanismos de resistência mais comuns das principais espécies de <i>Candida</i> .....	54
<b>Tabela 1. (Artigo 1)</b> Aspectos Clínicos e fatores associados ao desenvolvimento de Fungemia em pacientes onco-hematológicos (2022 a 2024).....	60
<b>Tabela 2. (Artigo 1)</b> Distribuição de espécies fúngicas isoladas de pacientes com Câncer hematológicos (2022 a 2024).....	62
<b>Tabela 3. (Artigo 1)</b> Perfil de susceptibilidade de isolados fúngicos causadores de fungemia em pacientes onco-hematológico (2022 a 2024).....	63
<b>Tabela 4. (Artigo 1)</b> Uso de antifúngicos para profilaxia e tratamento em pacientes onco-hematológicos com fungemia, (2022 a 2024).....	66
<b>Tabela 5. (Artigo 1)</b> Evolução clínica e desfechos hospitalares de pacientes com fungemia associada a neoplasias hematológicas (2022 a 2024).....	67
<b>Table 1 (Artigo 2)-</b> Clinical aspects and associated factors for the development of candidemia due to <i>Candida vulturna</i> in paediatric oncology patients.....	79
<b>Table 2 (Artigo 2)-</b> Treatment of <i>Candida vulturna</i> candidemia in paediatric oncology patients by age group.....	80
<b>Table 3 (Artigo 2)-</b> Minimum inhibitory concentration (MIC) of 14 <i>Candida vulturna</i> isolates according to Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) M27 and Sensititre YeastOne (SYO) YO10. All metrics in mg/L.....	81
<b>Table 4 (Artigo 2)-</b> Incidence of fungaemia due to <i>Candida vulturna</i> in paediatric oncology patients.....	82



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	18
<b>2.1 Neoplasias hematológicas</b> .....	18
2.1.1 Leucemias .....	19
2.1.2 Linfomas.....	22
2.1.3 Mieloma Múltiplo.....	23
2.1.4 Epidemiologia.....	24
2.1.5 Fatores de Risco para desenvolvimento de IFIs.....	25
<b>2.2 Infecções Fúngicas em Pacientes Onco-hematológicos</b> .....	29
2.2.1 Mecanismos de Infecção.....	29
2.2.2 Principais fungos associados.....	33
2.2.3 Diagnóstico e manejo clínico.....	38
2.2.4 Métodos para determinação do perfil de susceptibilidade antifúngica.....	43
2.2.5 Abordagens terapêuticas.....	45
2.2.6 Desafios no Diagnóstico e Tratamento.....	50
2.2.6.1 Resistência.....	52
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	566
<b>3.1 Geral</b> .....	566
<b>3.2 Específicos</b> .....	566
<b>4 RESULTADOS</b> .....	57
<b>4.1 Capítulo 1 Artigo a ser submetido na Revista BMC Microbiolgy (Qualis A1/Fator de impacto 4.2)</b> .....	57
<b>4.2 Capítulo 2 - Artigo publicado na Revista Journal of Infection (Qualis A1 /Fator de Impacto 14.3)</b> .....	73
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	88
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	89
<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b> .....	99

## 1 INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas, como leucemias, linfomas e mielomas, representam um importante problema de saúde pública mundial, com incidência anual estimada entre 10 e 15 casos por 100 mil habitantes. Esses tipos de câncer correspondem a aproximadamente 7% de todos os novos diagnósticos e a cerca de 10% dos óbitos relacionados ao câncer (Quintana *et al.*, 2025). Essas doenças afetam diretamente a produção e a maturação das células sanguíneas, comprometendo de maneira significativa a imunidade do paciente. A imunossupressão decorrente tanto da própria doença quanto dos tratamentos intensivos, como quimioterapia e transplante de células-tronco hematopoéticas, aumenta substancialmente a vulnerabilidade a infecções oportunistas, especialmente às infecções fúngicas invasivas (IFIs) (Montiel *et al.*, 2023; Otto; Green, 2020).

Nos últimos anos, a frequência e a gravidade das IFIs aumentaram de forma expressiva, tornando-se uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes com malignidades hematológicas (Alkan *et al.*, 2024). A dificuldade no diagnóstico precoce, aliada à presença de fatores de risco como neutropenia prolongada, uso de imunossupressores, dispositivos médicos invasivos e internações em unidades de terapia intensiva, contribui para o agravamento dos desfechos clínicos (Jebari *et al.*, 2024; Buljan *et al.*, 2022). A epidemiologia dessas infecções é dinâmica e varia de acordo com a região geográfica, o perfil dos pacientes e o uso prévio de antifúngicos (Puerta-Alcalde *et al.*, 2023).

Embora espécies de *Candida* e *Aspergillus* sejam os agentes etiológicos mais frequentes, observa-se também o envolvimento de diversos outros fungos, como *Scedosporium*, *Trichosporon*, *Cryptococcus* e *Fusarium* (Iyadorai *et al.*, 2024). Ademais, tem sido registrado um aumento significativo de infecções por *Candida* não-*albicans*, *Aspergillus* não-*fumigatus* e fungos filamentosos emergentes, incluindo zigomicetos (Mucorales), *Fusarium* spp. e *Scedosporium* spp. (Jebari *et al.*, 2024).

Apesar da profilaxia antifúngica ter reduzido a incidência de algumas IFIs, seu uso inadequado ou prolongado pode favorecer o surgimento de cepas resistentes, dificultando ainda mais o manejo clínico (Mursheed *et al.*, 2024). A escassez de biomarcadores sensíveis, a baixa acurácia de exames

convencionais e a variabilidade nas práticas diagnósticas entre instituições tornam o enfrentamento desse cenário ainda mais complexo (Otto; Green, 2020).

A resistência antifúngica, definida como a capacidade de determinados fungos sobreviverem e se multiplicarem mesmo na presença de antifúngicos, configura um desafio crescente no ambiente hospitalar, sobretudo entre pacientes hemato-oncológicos expostos a terapias profiláticas com azóis de amplo espectro. A emergência de cepas resistentes tem comprometido a eficácia das abordagens terapêuticas e está associada a desfechos clínicos desfavoráveis, incluindo maior tempo de internação, necessidade de terapias combinadas, aumento dos custos hospitalares e elevação das taxas de mortalidade (Vallejo; Fortún, 2019; Fracchiolla *et al.*, 2019).

Diante da elevada mortalidade associada às IFI em pacientes onco-hematológicos e da emergência crescente de perfis de resistência antifúngica, torna-se fundamental a realização de estudos locais que permitam compreender o panorama regional e subsidiar práticas clínicas mais eficazes. Ainda são escassos os dados sistematizados sobre o impacto dessas infecções no contexto brasileiro, especialmente na região Nordeste (Montiel *et al.*, 2023; Cheong *et al.*, 2025).

Considerando a alta susceptibilidade dos pacientes com neoplasias hematológicas às infecções fúngicas, é essencial investigar de forma aprofundada o perfil clínico e microbiológico desses eventos. A imunossupressão acentuada favorece a colonização e disseminação de fungos oportunistas, muitas vezes de difícil diagnóstico e tratamento. A compreensão detalhada das manifestações clínicas e da diversidade microbiológica envolvida pode viabilizar avanços importantes no diagnóstico precoce e possibilitar intervenções terapêuticas mais assertivas. Além disso, o conhecimento dos perfis de resistência antifúngica contribui para decisões terapêuticas mais adequadas, reduzindo a mortalidade associada. Paralelamente, os dados obtidos podem apoiar ações de vigilância epidemiológica e estratégias de controle hospitalar direcionadas à prevenção e ao manejo dessas infecções em ambientes de alta complexidade.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Neoplasias hematológicas

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, sendo uma das principais causas de morte e, como consequência, uma das principais barreiras para o aumento da expectativa de vida em todo o mundo (Sung *et al.*, 2021). Dentre esses, as neoplasias hematológicas, como leucemias, linfomas e mieloma múltiplo, representam uma parcela significativa.

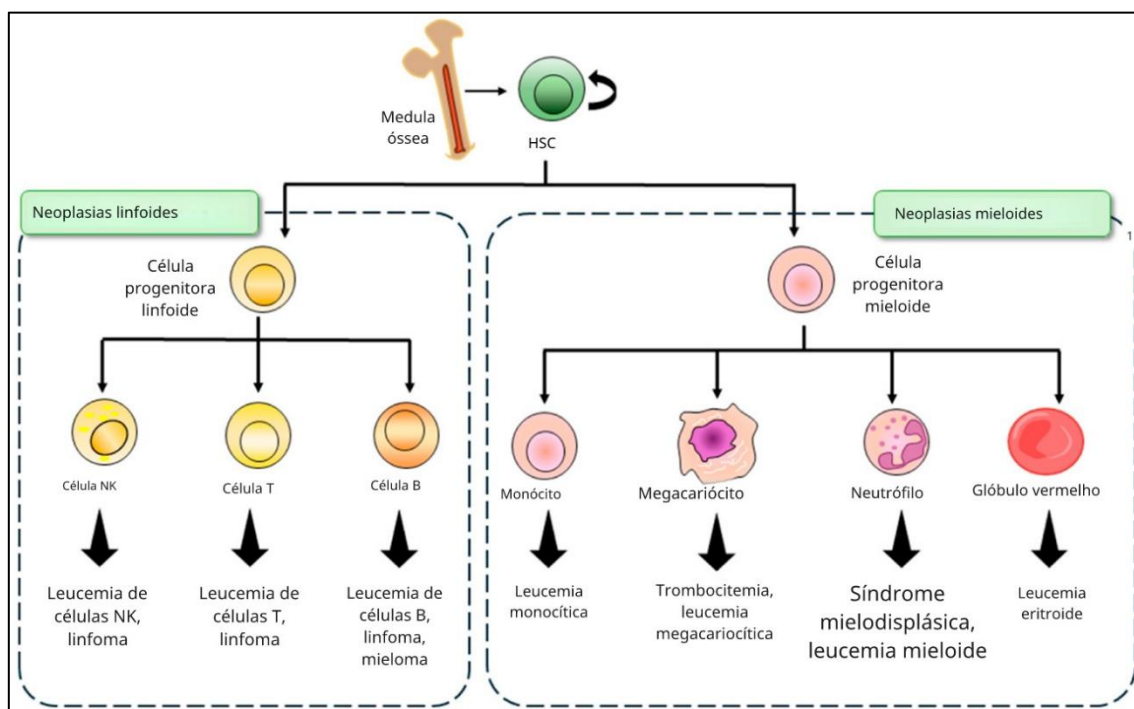
As neoplasias hematológicas, também conhecidas como cânceres do sangue, podem surgir da diferenciação anormal de células-tronco hematopoiéticas (CTHs), afetando o desenvolvimento de leucócitos, hemácias e plaquetas. Esses cânceres alteram a hematopoiese, causando um aumento incontrolável de células anormais diferenciadas que superam em número as CTHs normais. Vários fatores estão associados ao seu desenvolvimento, entre os principais estão as mutações genéticas e epigenéticas; exposição a toxinas ambientais; e respostas inflamatórias crônicas, como estresse e inflamação e terapia do câncer (Choi *et al.*, 2024).

As doenças onco-hematológicas são consideradas um grupo de condições heterogêneas que têm origem nas células da medula óssea ou no sistema linfático (Viveiros, 2023). O mecanismo geral dessas neoplasias envolve uma série de alterações genéticas e moleculares que levam à proliferação descontrolada de células do sistema hematopoiético, podendo afetar a medula óssea, o sangue, os gânglios linfáticos e outros tecidos linfoides (Kumar; Abbas; Aster, 2020).

Os cânceres hematológicos englobam um grupo de patologias caracterizadas pela proliferação desordenada de células sanguíneas. As alterações hematológicas são tradicionalmente divididas em três grandes grupos, de acordo com a origem celular e as características clínicas (Swerdlow *et al.*, 2017). Sua classificação é um processo complexo e essencial para o diagnóstico, tratamento e prognóstico dessas doenças. Ela se baseia em critérios morfológicos, imunofenotípicos, genéticos e clínicos, permitindo a categorização das neoplasias em grupos distintos (OMS, 2022).

A OMS divide tais doenças de acordo com seu mecanismo de ação, as leucemias afetam predominantemente a medula óssea e a circulação sanguínea, já os linfomas envolvem os órgãos linfoides como o baço e linfonodos. Dentro dessas categorias existem subdivisões como leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA), assim também como os linfomas Hodgkin e não Hodgkin. A classificação das neoplasias sanguíneas está representada na Figura 1.

**Figura 1.** Subtipos de malignidades hematológicas.



**Legenda:** Visão geral gráfica dos subtipos de malignidade hematológica de acordo com a hierarquia das CTHs. As CTHs são diferenciadas em dois tipos de células progenitoras: células progenitoras linfóides e células progenitoras mielóides. Quando as CTHs são afetadas por estressores, mutações genéticas, infecções virais ou terapia contra o câncer que induz hematopoiese anormal, elas sofrem diferenciação aberrante, produzindo células sanguíneas anormais e malignidades hematológicas. CTHs: células-tronco hematopoieticas. **Fonte:** Choi *et al.*, 2024.

### 2.1.1 Leucemias

A leucemia é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação descontrolada de células sanguíneas imaturas na medula óssea, afetando a produção de células saudáveis. As leucemias podem ser classificadas em diferentes tipos, como leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC) e leucemia linfocítica crônica (LLC). Cada tipo apresenta características distintas, mas todas compartilham a origem

na medula óssea e a capacidade de se espalhar para outros tecidos e órgãos (Pizzo; Poplack, 2015).

As alterações genéticas desempenham um papel crucial no desenvolvimento das leucemias. Mutações específicas, como translocações cromossômicas, deleções e ampliações, podem levar à desregulação de genes envolvidos no controle do ciclo celular, apoptose e diferenciação celular. Por exemplo, a translocação t (12;21) na LLA resulta na fusão dos genes *ETV6* e *RUNX1*, enquanto na LMA, mutações nos genes *FLT3*, *NPM1* e *CEBPA* são comuns. Além disso, alterações epigenéticas, como a metilação do DNA e modificações de histonas, também contribuem para a patogênese da leucemia, silenciando genes supressores de tumor ou ativando oncogenes. Essas alterações genéticas e epigenéticas podem ser herdadas ou adquiridas ao longo da vida, muitas vezes influenciadas por fatores ambientais, como exposição à radiação ou produtos químicos (Almeida; Braga, 2023).

A fisiopatologia das leucemias envolve a desregulação dos processos normais de hematopoiese, levando ao acúmulo de células imaturas e disfuncionais na medula óssea e no sangue periférico. Em leucemias agudas, como a LLA e a LMA, há um bloqueio na diferenciação celular, resultando na proliferação de blastos que não conseguem desempenhar funções normais. Na LMC, a presença do gene de fusão *BCR-ABL1* promove a ativação descontrolada de vias de sinalização celular, como a via da tirosina quinase, levando à proliferação excessiva de células mieloides. Além disso, alterações epigenéticas, como a metilação do DNA e modificações de histonas, contribuem para a desregulação da expressão gênica, favorecendo a progressão da doença (Silva *et al.*, 2023).

A LMA é uma neoplasia mielóide de natureza heterogênea e de rápida progressão, definida pela expansão clonal de células progenitoras mieloides na medula óssea e no sangue periférico. Tal proliferação está associada, predominantemente, ao acúmulo de múltiplas alterações genômicas e citogenéticas, culminando em eritropoiese e megacariopoiese ineficazes, infiltração tecidual e falência da medula óssea. Como consequência, observa-se uma produção deficiente de hemácias e plaquetas (Wemyss *et al.*, 2024).

A LLA é mais comum em crianças e envolve a proliferação de linfoblastos, enquanto a LMA afeta principalmente adultos e é caracterizada pelo

acúmulo de mieloblastos. A LMC, por sua vez, está frequentemente associada à presença do cromossomo Filadélfia, resultante de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22, que gera o gene de fusão *BCR-ABL1*, responsável pela superprodução de leucócitos (Silva *et al.*, 2023).

A LLA, é uma neoplasia hematológica agressiva, com maior prevalência na população pediátrica com pico de incidência em crianças de dois a cinco anos, representa cerca de 75% dos casos em crianças, porém pode acometer adultos também, geralmente com apresentação clínica mais agressiva. A LLA infantil gera taxas de sobrevida global de 5 anos, ultrapassando os 90% em países de alta renda, devido aos avanços terapêuticos, porém a sobrevida ainda é heterogênea em diferentes regiões do mundo, revelando dificuldades no acesso a diagnóstico precoce, estratificação de risco e terapias modernas (Inaba; Mullighan, 2020; Inaba; Pui, 2021).

Com os avanços da biologia molecular, a classificação da LLA tem se tornado mais precisa. De acordo com a 5ª edição da Classificação de Tumores Hematolinfoides da OMS, a doença é dividida em LLA de células B precursoras (LLA-B), LLA de células T precursoras (LLA-T) e leucemias de fenótipo misto, estas últimas caracterizadas pela expressão simultânea de marcadores mieloides e linfoides (Choi *et al.*, 2024; Duffield; Mullighan; Borowitz, 2022).

A LLA-B permanece a forma mais comum, representando 80–85% dos casos infantis, frequentemente associada a alterações como fusão *ETV6-RUNX1*, hiperdiploidia e deleções em genes reguladores do ciclo celular e apoptose. A LLA-T, responsável por cerca de 15% dos casos, relaciona-se tipicamente a mutações em genes envolvidos na sinalização e diferenciação linfocitária, incluindo *NOTCH1*, *FBXW7*, *PTEN* e *JAK1/3*, que promovem ativação proliferativa e resistência celular (Lejman *et al.*, 2022; Bardelli *et al.*, 2021; Tarantini *et al.*, 2021).

Os sintomas da leucemia variam conforme o tipo e o estágio da doença, mas geralmente incluem fadiga, anemia, febre persistente, infecções frequentes, sangramentos e hematomas fáceis, dores ósseas e articulares, e aumento de linfonodos, fígado ou baço. Em casos de leucemia aguda, os sintomas podem surgir rapidamente e se agravar em pouco tempo, enquanto nas formas crônicas, os sintomas podem ser mais sutis e progredir lentamente. A leucemia também pode se manifestar de forma extramedular, como no caso do sarcoma

granulócito, uma forma rara de neoplasia mieloide que pode ocorrer em tecidos como a mama, pele ou linfonodos, mesmo na ausência de diagnóstico prévio de leucemia (Temoteo *et al.*, 2023).

### 2.1.2 Linfomas

Os Linfomas são caracterizados pelo desenvolvimento anormal de linfócitos, resultando na formação de células de linfoma. Essas células se aglomeram nos gânglios linfáticos ou outros órgãos, sendo uma neoplasia que surge na região craniofacial e se origina do sistema linfocítico. Linfomas malignos são subclassificados como linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin (Choi *et al.*, 2024).

O linfoma de Hodgkin afeta as células B e é caracterizado por células de Reed-Sternberg, que são derivadas de células B anormais que adquiriram mutações genéticas de cadeia variável de imunoglobulina. O linfoma de Hodgkin clássico tem quatro subtipos: linfoma de Hodgkin clássico de esclerose nodular, celularidade mista, linfoma de Hodgkin clássico rico em linfócitos e linfoma de Hodgkin clássico com depleção de linfócitos. Esta classificação está associada à infecção pelo vírus Epstein-Barr (Choi *et al.*, 2024).

O linfoma não-Hodgkin representa aproximadamente 5% dos tumores malignos que se desenvolvem na região da cabeça e pescoço. O linfoma não-Hodgkin surge de diversos estágios de diferenciação dos linfócitos e é um subtipo de linfomas de células B, células T e células NK. Os fatores de risco para o linfoma não-Hodgkin foram amplamente estudados e acredita-se que incluam mutações genéticas, distúrbios imunológicos, infecções virais e bacterianas e obesidade (Choi *et al.*, 2024).

Os linfomas são classificados em estágios (I a IV) de acordo com a extensão da disseminação da doença, seguindo o sistema Ann Arbor (Carvalho *et al.*, 2020). No estágio I, o câncer está restrito a um único linfonodo ou região; no estágio II, afeta dois ou mais linfonodos do mesmo lado do diafragma; no estágio III, há comprometimento de linfonodos em ambos os lados do diafragma; e no estágio IV, ocorre a disseminação para órgãos extra linfáticos, como medula óssea ou fígado (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2023).

Os sintomas dos linfomas variam conforme o tipo e o estágio da doença, mas geralmente incluem linfadenopatia (aumento dos gânglios linfáticos), febre, sudorese noturna, perda de peso inexplicada e fadiga. No linfoma não Hodgkin (LNH), sintomas como dor abdominal, tosse e dificuldade respiratória podem ocorrer devido à compressão de órgãos pelo tumor. Já no linfoma de Hodgkin, o sintoma clássico é o prurido cutâneo e a dor nos gânglios linfáticos após o consumo de álcool (Ansell, 2021).

### 2.1.3 Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo (MM) é reconhecido como uma neoplasia complexa e heterogênea, que apresenta uma ampla gama de características biológicas, sendo comum a presença de alterações cromossômicas e mutações genéticas diversas. Essas alterações podem afetar importantes vias de sinalização envolvidas na proliferação, sobrevivência e migração das células neoplásicas. Mutações nos genes *KRAS* e *NRAS*, por exemplo, são capazes de ativar a via MAPK/ERK, promovendo a expansão celular. Alterações no gene *TP53*, por meio de deleção ou mutação, têm sido associadas a um pior prognóstico e à resistência aos tratamentos convencionais (Rafae *et al.*, 2023).

Além disso, o MM se caracteriza pela proliferação monoclonal de plasmócitos, o que resulta na produção excessiva de anticorpos monoclonais e, conseqüentemente, em danos aos órgãos-alvo (Padala *et al.*, 2021). O microambiente da medula óssea também exerce um papel determinante na fisiopatologia da doença. As células do mieloma interagem com células estromais, osteoclastos e componentes do sistema imunológico, por meio de moléculas de adesão e citocinas, favorecendo sua sobrevivência e estimulando a reabsorção óssea. Ademais, a ativação da via Wnt e a superexpressão da proteína DKK1 promovem a atividade dos osteoclastos, contribuindo para a formação de lesões ósseas líticas típicas do MM (Rafae *et al.*, 2023).

Os sintomas do mieloma múltiplo são variados e incluem anemia, fadiga, lesões ósseas líticas, hipercalemia, insuficiência renal e infecções recorrentes (Rajkumar, 2020). A destruição óssea é mediada pela ativação excessiva de osteoclastos e supressão de osteoblastos, enquanto a insuficiência renal está frequentemente associada à excreção de cadeias leves de imunoglobulinas,

conhecidas como proteína de Bence-Jones. A hipercalcemia resulta da reabsorção óssea exacerbada, podendo levar a complicações neurológicas e cardiovasculares (Kumar *et al.*, 2016).

#### 2.1.4 Epidemiologia

As neoplasias hematológicas, representam um grupo significativo de doenças onco-hematológicas em todo o mundo. Estimam-se aproximadamente 474.500 novos casos de leucemias anualmente, correspondendo a 2,5% de todos os cânceres globais, enquanto os linfomas (Hodgkin e não Hodgkin) somam 625.000 casos novos, representando 3,2% da incidência mundial (IARC, 2022).

No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o triênio 2023-2025 indicam 11.540 novos casos de leucemias por ano, com uma taxa de incidência de 5,33 casos por 100 mil habitantes, sendo mais frequente em homens (6.370 casos) do que em mulheres (5.170 casos). Já os linfomas não Hodgkin apresentam 12.040 casos anuais (5,57/100 mil hab.), sendo 6.420 casos em homens e 5.620 casos em mulheres. Enquanto o linfoma de Hodgkin tem incidência menor, com 2.640 casos (1,41/100 mil hab.), sendo 1.500 casos em homens e 1.580 em mulheres (INCA, 2023).

Seguindo os dados de incidência no Brasil em 2022, as leucemias (CID C91-95) apresentaram um maior número de casos, com 11.859 registros, apresentando taxa bruta de 5,5 e risco cumulativo de 0,42%. Já os linfomas não-Hodgkin (CID C82-86 + C88) representaram um total de 11.093 casos, correspondendo a uma taxa bruta de 5,2 por 100 mil habitantes e um risco cumulativo de 0,41%. Em seguida, o mieloma múltiplo (CID C90) contabilizou 5.757 casos, com taxa bruta de 2,7 e risco cumulativo de 0,23%, demonstrando menor frequência, porém ainda com impacto significativo na morbimortalidade. Já o linfoma de Hodgkin (CID C81) apresentou a menor incidência, com 2.667 casos, refletindo taxa bruta de 1,2 e risco cumulativo de apenas 0,09% (IARC, 2022).

Segundo os dados do IARC Global Cancer Observatory, as leucemias (CID C91-95) foram responsáveis pelo maior número de óbitos em 2022, totalizando 8.790 casos, com uma taxa bruta de mortalidade de 3,2 por 100 mil

habitantes e um risco cumulativo de 0,29%. Seguida pelos linfomas não-Hodgkin (CID C82-86 + C88) que apresentaram 5.372 mortes, correspondendo a uma taxa bruta de 1,8 e risco cumulativo de 0,19%, já o mieloma múltiplo (CID C90) registrou 4.397 óbitos, com taxa bruta de 1,4 e risco cumulativo de 0,17%, destacando-se como a terceira principal causa de mortalidade entre as neoplasias hematológicas. Por outro lado, o linfoma de Hodgkin (CID C81) apresentou o menor número de óbitos, com 640 registros, refletindo uma taxa bruta de 0,23 e um risco cumulativo de 0,02%.

Entre os anos de 2022 e 2024, foram notificados 1.269 casos de neoplasias hematológicas no estado do Maranhão. Em 2022, foram registrados 416 casos, número que sofreu uma discreta redução para 400 casos em 2023, mas voltou a aumentar em 2024, atingindo 453 casos, o que representa um aumento de 8,9% em relação ao ano inicial (DataSUS, 2025).

Em relação a distribuição por tipo de neoplasia, a leucemia mieloide (C92) foi a neoplasia mais prevalente, somando 338 casos no triênio. Apesar da maior frequência, essa categoria apresentou uma redução relativa de 12,3% entre 2022 (122 casos) e 2024 (107 casos). Em seguida, destacou-se o linfoma não-Hodgkin difuso (C83), com 321 casos (DataSUS, 2025).

O mieloma múltiplo e as neoplasias malignas de plasmócitos (C90) representaram um total de 270 casos, que teve seu número reduzido em 2023 (75 casos), houve aumento expressivo para 108 casos em 2024, correspondendo a 24,1% de crescimento. Já as leucemias linfóides (C91) apresentaram (16,4% no período), passando de 73 registros em 2022 para 85 em 2024 (DataSUS, 2025).

A incidência de MM aumenta com a idade, com uma idade média no diagnóstico de 69 anos. Homens são ligeiramente mais propensos a desenvolver MM do que mulheres e afro-americanos têm uma incidência e taxa de mortalidade mais altas em comparação com outros grupos raciais/étnicos (Rafae; Rhee; Al Hadidi, 2023)

#### 2.1.5 Fatores de risco para desenvolvimento de IFIs

Os avanços no tratamento do câncer e o maior entendimento dos mecanismos que envolvem as doenças neoplásicas têm permitido que os

pacientes vivam mais e com melhor qualidade de vida. No entanto, esse progresso também trouxe um aumento na necessidade de cuidados intensivos para essa população, que muitas vezes enfrenta desafios complexos ao longo de sua jornada (Azoulay *et al.*, 2015).

Os tratamentos frequentemente envolvem quimioterapia, radioterapia e o uso de dispositivos médicos, como cateteres venosos centrais. A quimioterapia, embora essencial para o controle da doença, está associada a efeitos colaterais graves, como supressão da medula óssea, infecções oportunistas e toxicidade em órgãos vitais, como fígado e rins (Smith *et al.*, 2019).

A quimioterapia, utilizada como tratamento padrão para malignidades hematológicas, visa atingir e inibir a proliferação de células de rápido crescimento, mas não distingue entre células cancerígenas e células saudáveis, como aquelas presentes na medula óssea e na mucosa oral, o que pode resultar em manifestações orais e efeitos colaterais (Al Beesh *et al.*, 2024).

Os pacientes adultos diagnosticados com malignidades hematológicas, como LLA, LMA ou síndrome mielodisplásica, que são orientados a receber quimioterapia intensiva para remissão ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), estão em alto risco de desenvolver IFIs. Essas IFIs, particularmente as relacionadas a *Aspergillus* e *Candida*, são responsáveis por contribuir significativamente para a morbidade e mortalidade desses pacientes, uma vez que os sintomas e sinais estão frequentemente ausentes ou são inespecíficos no estágio inicial (Zeng *et al.*, 2021).

Pacientes com LLA, especialmente crianças, apresentam alto risco de infecções fúngicas oportunistas devido à imunossupressão da doença e, sobretudo, ao tratamento intensivo. A quimioterapia e os imunomoduladores favorecem o surgimento de infecções invasivas, particularmente por espécies de *Candida*. A neutropenia prolongada é o principal fator predisponente, pois a redução quantitativa e funcional dos neutrófilos compromete a defesa contra patógenos oportunistas, agravada pela toxicidade hematopoiética que danifica barreiras epiteliais e facilita a translocação fúngica. Estudos multicêntricos confirmam que a duração da neutropenia está diretamente associada à maior incidência de candidíase disseminada e à mortalidade (Supatharawanich *et al.*, 2021; Evim *et al.*, 2022; Jiang *et al.*, 2025).

A neutropenia, que é caracterizada pela diminuição da contagem absoluta de neutrófilos (CAN) abaixo da faixa normal, pode resultar de diversos fatores, incluindo condições congênitas e adquiridas, sendo a quimioterapia a principal causa. Ela pode ser classificada de acordo com a gravidade da redução na contagem de neutrófilos: leve (CAN de  $1,5$  a  $1,0 \times 10^9/L$ ), moderada (CAN de  $1,0$  a  $0,5 \times 10^9/L$ ), grave (CAN de  $0,5$  a  $0,2 \times 10^9/L$ ) e muito grave (CAN  $<0,2 \times 10^9/L$ ) (Al Beesh *et al.*, 2024).

Um dos principais benefícios da radioterapia é sua capacidade de atingir áreas específicas do corpo, como linfonodos aumentados ou massas tumorais, com precisão. Isso é particularmente útil em casos de linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin, onde a radioterapia pode ser direcionada para regiões afetadas após a quimioterapia, reduzindo o risco de recidiva local (Jones *et al.*, 2020). Além disso, em pacientes com leucemia que apresentam infiltração de células malignas em órgãos como o cérebro ou os testículos, a radioterapia pode ser usada como terapia consolidada para eliminar células residuais (Oliveira *et al.*, 2021).

No entanto, a radioterapia também está associada a efeitos colaterais significativos, que variam de acordo com a dose, a área tratada e a sensibilidade dos tecidos saudáveis adjacentes. Efeitos agudos, como fadiga, dermatite e mucosite, são comuns durante o tratamento. A longo prazo, os pacientes podem desenvolver complicações como fibrose tecidual, hipotireoidismo (em casos de irradiação cervical) e aumento do risco de segundas neoplasias, especialmente em pacientes jovens (Pereira *et al.*, 2018). Além disso, a radioterapia pode causar danos teciduais locais e aumentar o risco de desenvolvimento de segundas neoplasias a longo prazo (Jones *et al.*, 2020).

O uso de dispositivos médicos, como cateteres venosos centrais, é comum em pacientes com neoplasias hematológicas para administração de medicamentos e suporte nutricional. No entanto, esses dispositivos estão associados a riscos significativos, como infecções relacionadas à corrente sanguínea e trombose venosa profunda (Oliveira *et al.*, 2021). A terapia profilática, incluindo o uso de antibióticos, antifúngicos e antivirais, é frequentemente necessária para prevenir infecções em pacientes imunossuprimidos. No entanto, o uso prolongado desses medicamentos pode levar ao desenvolvimento de resistência microbiana e efeitos colaterais adicionais, como toxicidade hepática e renal (Pereira *et al.*, 2018).

As condições para a terapia, como a necessidade de hospitalização prolongada e o uso de terapias intensivas, também contribuem para o aumento do risco de complicações. Pacientes submetidos a transplantes de medula óssea, por exemplo, enfrentam riscos adicionais, como doença do enxerto contra o hospedeiro e falência de múltiplos órgãos (Silva *et al.*, 2022). Além disso, a terapia profilática com agentes imunossupressores, embora necessária para prevenir a rejeição do enxerto, pode aumentar a suscetibilidade a infecções e neoplasias secundárias (Fernandes *et al.*, 2020).

O uso prolongado e/ou repetido de medicamentos que favorecem o supercrescimento de leveduras, como antibióticos de amplo espectro, altera o equilíbrio da microbiota intestinal, promovendo o crescimento de espécies de *Candida*. Além disso, medicamentos que afetam a função das células imunes, como corticosteroides, agentes quimioterápicos e imunossupressores, aumentam o risco de infecções fúngicas. Comorbidades como câncer, doenças crônicas, neutropenia, transplantes e mucosite também estão associadas a uma maior predisposição para infecções fúngicas disseminadas (Riera *et al.*, 2022).

A resposta imune à candidíase invasiva depende da função dos neutrófilos, e a neutropenia é um fator de risco reconhecido para infecção fúngica invasiva. Monócitos e macrófagos também desempenham papel importante na defesa contra essas infecções. Pacientes com câncer apresentam falhas imunológicas e comprometimento na integridade da mucosa intestinal, o que facilita o crescimento de *Candida* e o acesso à corrente sanguínea (Alves; Alonso-Tarrés; Rello, 2022).

**Tabela 1.** Fatores de risco mais importantes para infecções fúngicas invasivas em pacientes com neoplasias hematológicas (com risco acima de 5%)

Fator de Risco	HM subjacente
Idade (acima de 65 anos)	HSCT, LMA, LLA
História anterior do IFI	HSCT, LMA
Diabetes mellitus	HSCT
Mucosite	HSCT
Infecção por CMV	HSCT
Fumar	HSCT
Candidíase recorrente	HSCT, LMA

Doenças respiratórias prévias	HSCT, LMA
Neutropenia	HSCT, LMA, LLA
Hipoalbuminemia	HSCT

Legenda: IFI = Infecção fúngica invasiva; HSCT = Transplante de células-tronco hematopoiéticas; LMA = Leucemia mieloide aguda; LLA = Leucemia linfoblástica aguda; HM = Malignidade hematológica; CMV = Citomegalovírus. Fonte: Shafiee; Soltani; Meidani, 2023).

## 2.2 Infecções Fúngicas em pacientes onco-hematológicos

### 2.2.1 Mecanismos de Infecção

As IFIs em pacientes com neoplasias hematológicas decorrem, principalmente, da combinação de imunossupressão profunda e fatores iatrogênicos associados ao tratamento oncológico. A quimioterapia intensiva, o uso prolongado de corticosteroides e o transplante de células-tronco hematopoéticas comprometem funções essenciais do sistema imune, como a fagocitose e a atividade das células T, além de induzirem neutropenia prolongada. Esses efeitos, associados à mucosite causada pela toxicidade dos agentes antineoplásicos, comprometem as barreiras epiteliais do trato gastrointestinal, favorecendo a colonização e a translocação de microrganismos oportunistas para a corrente sanguínea (Moraitaki *et al.*, 2024; Carlesse *et al.*, 2019).

As leveduras do gênero *Candida* representam um dos principais agentes endógenos de IFIs em pacientes hematológicos. Em condições de imunossupressão, associadas ao uso de antibióticos de amplo espectro, ocorre um crescimento descontrolado da microbiota comensal, especialmente no trato gastrointestinal. A partir desse nicho, as espécies de *Candida* podem invadir a mucosa lesada, alcançar a circulação sistêmica e originar candidemia ou candidíase disseminada. Esse mecanismo é mais frequente em períodos de neutropenia grave, sendo amplamente descrito em pacientes submetidos a regimes quimioterápicos mieloablativos ou ao transplante hematopoético (Abdel-Hamid *et al.*, 2023; Fracchiolla *et al.*, 2019).

A disseminação de *Candida* spp. para a corrente sanguínea envolve a quebra da integridade epitelial, invasão tecidual e acesso ao sistema vascular.

Inicialmente, a levedura adere ao epitélio intestinal por meio de proteínas de adesão, como as da família Als (especialmente Als3) e Hwp1, expressas diferentemente nas formas de levedura e hifa. Essa adesão desencadeia dois mecanismos principais de invasão: a endocitose induzida e a penetração ativa, que depende da extensão das hifas e da ação de enzimas hidrolíticas como Saps, lipases e fosfolipases (Strickland; Shi, 2021).

As adesinas são um dos primeiros passos para invasão das barreiras epiteliais, caracterizadas por serem múltiplas frações expressas pelo fungo, e que estão relacionadas a sua ligação às células hospedeiras. Essas interações epitélio-levedura instigam modificações morfogenéticas no fungo, revelando diversas adesinas associadas as hifas que vão propiciar ainda mais adesão. Essas proteínas já foram bem estudadas e incluem a família Als, especialmente a Als3, e a proteína 1 da parede das hifas conhecida Hwp1. Posteriormente a adesão, a invasão epitelial pode acontecer através de endocitose induzida, que vai envolver invasinas fúngicas, como Als3 e Ssa1, ou penetração ativa. Na endocitose induzida, *C. albicans* inibe a maturação endolisossomal e cresce continuamente, a ampliação das hifas intracelulares depende da expressão de EED1, e o prolongamento contínuo do fungo sucede na perfuração das células epiteliais e espalhamento consecutivo. Já a penetração ativa necessita de fungos viáveis, e é resultado da extensão e invasão das hifas entre ou através das células epiteliais (Riera *et al.*, 2022).

Além disso enzimas hidrolíticas, como proteases e fosfolipases, contribuem para a degradação de tecidos e favorecem a disseminação do patógeno no organismo, reforçando a capacidade invasiva e persistente dessas espécies, algumas dessas enzimas, como fosfolipases e hemolisinas, apresentam efeito citolítico, promovendo lise celular (Sharma *et al.*, 2019). Parecido ao Plb1 criptocócico, o Plb1 candidal propicia a inserção do epitélio, ao quebrar as membranas das células hospedeiras. A toxina peptídica citolítica candalisina, também é tida como fundamental para *C. albicans* danificar os enterócitos dos hospedeiros. (Strickland; Shi, 2021).

Algumas espécies, possuem um mecanismo que as permitem passar por mudanças morfológicas celulares complexas, sendo este um fator fortemente associado a virulência desses patógenos. Apenas certas espécies tem a habilidade de transitar morfológicamente, entre as formas de crescimento

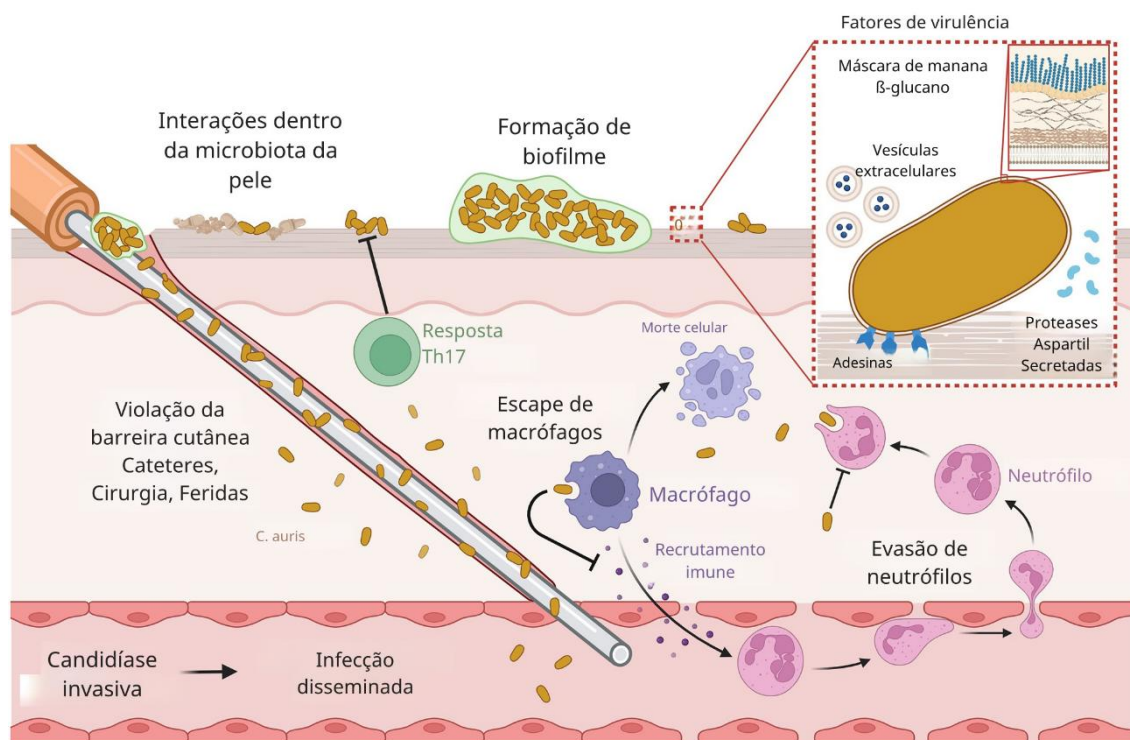
de levedura e filamentoso, com *C. albicans* por exemplo com capacidade de transitar entre os estados de levedura, hifa e pseudo-hifa, em várias condições ambientais, a forma de levedura ajuda na colonização fúngica, formação de biofilme, e rápido espalhamento na corrente sanguínea do hospedeiro, enquanto o estado de crescimento de hifa ajuda na colonização do tecido profundo, expande a formação de biofilme, possibilita a saída de macrófagos, além de produzirem candidalisina, uma toxina peptídica que é crítica para virulência, através de danos às membranas das células epiteliais do hospedeiro, e estimulação das vias de sinalização das células (Sharma *et al.*, 2019).

A capacidade patogênica, está diretamente relacionada a fatores de virulência, que permitem a adaptação ao hospedeiro e evasão da resposta imune. Um dos fatores determinantes da virulência é a capacidade de formar biofilmes, que são uma comunidade de microrganismos que recobrem superfícies biológicas e dispositivos médicos, como cateteres venosos centrais, produzindo polímeros extracelulares que fornecem uma matriz estrutural, esses biofilmes proporcionam resistência aumentada à resposta imune e aos antifúngicos dificultando a erradicação da infecção (Carvalho; Teixeira, 2018). Em ambiente hospitalares, sua presença vem sendo fortemente associada ao aumento da incidência de candidemia, principalmente em pacientes submetidos a terapias invasivas (Wijaya; Halleyantoro; Kalumpiu, 2023).

*Candida auris* apresenta múltiplos mecanismos (Figura 2) que favorecem sua colonização e patogenicidade, destacando-se a capacidade de persistir na pele e translocar por rupturas da barreira cutânea, levando à infecção invasiva. Seu crescimento é influenciado pela interação com a microbiota cutânea, enquanto a formação de biofilme aumenta a resistência a tratamentos.

A espécie secreta fatores de virulência, como proteases e vesículas extracelulares, e utiliza adesinas para aderir ao epitélio, ao mesmo tempo em que mascara  $\beta$ -glucanos para evitar o reconhecimento imune. Ademais, a *C. auris* evade a fagocitose por neutrófilos e resiste à ação de macrófagos, embora respostas Th17 possam exercer efeito protetor (Horton; Holt; Nett, 2023).

**Figura 2.** Mecanismos de patogenicidade do fungo emergente *Candida auris*



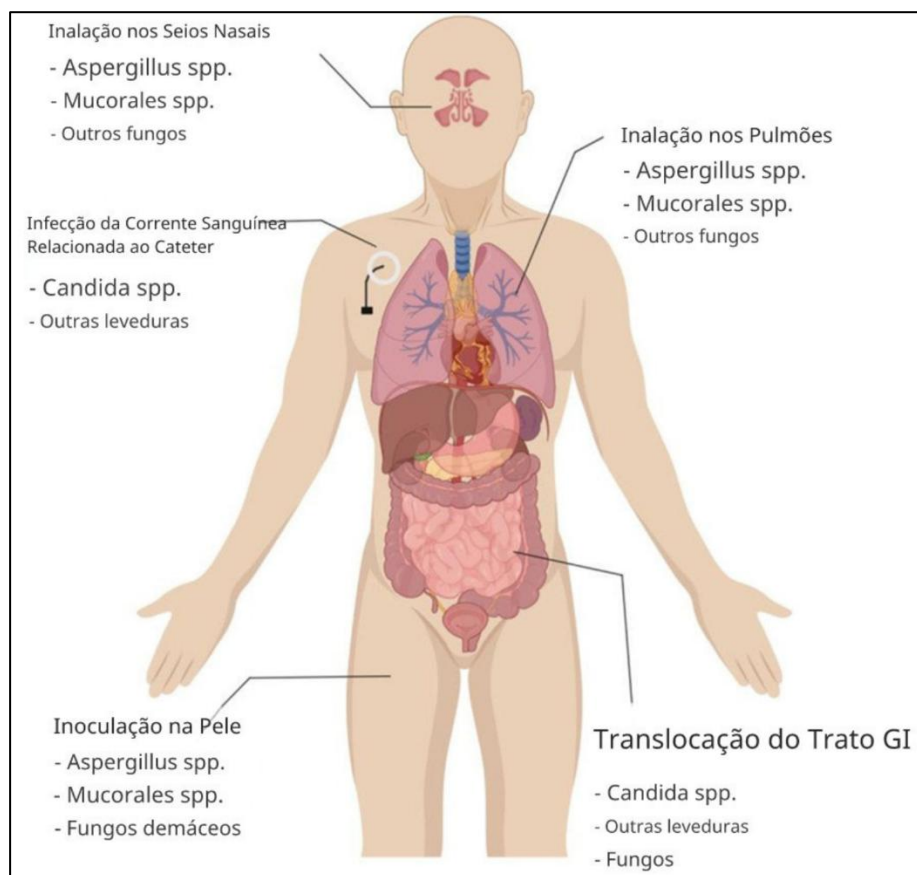
Fonte: Horton; Holt; Nett (2023).

Em contrapartida, fungos filamentosos, como *Aspergillus spp.*, *Mucorales* e *Fusarium spp.*, são adquiridos predominantemente de forma exógena. A principal via de transmissão desses agentes é a inalação de conídios aerossolizados presentes no ambiente hospitalar. Após alcançar os pulmões, os esporos germinam e podem invadir os tecidos circundantes e disseminar-se pela via hematogênica, provocando quadros como aspergilose pulmonar invasiva, com possível acometimento do sistema nervoso central. Lesões traumáticas na pele também podem servir como porta de entrada para fungos filamentosos em pacientes imunossuprimidos (Tragiannidis *et al.*, 2024; Fang *et al.*, 2023).

No ambiente hospitalar, diversos fatores contribuem para a transmissão nosocomial de fungos oportunistas. A presença de obras ou falhas na ventilação e filtragem do ar pode aumentar a concentração de esporos no ar, elevando a incidência de aspergilose invasiva em unidades onco-hematológicas. Além disso, cateteres venosos centrais e outros dispositivos invasivos atuam como importante porta de entrada para *Candida spp.*, especialmente *C. parapsilosis*, frequentemente associada à contaminação pelas mãos de profissionais de saúde. Superfícies hospitalares, sistemas de água e

equipamentos contaminados também podem servir como reservatórios, reforçando a necessidade de medidas rigorosas de controle ambiental (Carlesse *et al.*, 2019; Otto; Babady, 2023). As formas de transmissão dos principais patógenos das IFIs estão representadas na Figura 3.

**Figura 3.** Modos de Transmissão das infecções fúngicas invasivas



Fonte: (Otto; Green, 2021).

### 2.2.2 Principais fungos associados

As infecções fúngicas em pacientes oncológicos são majoritariamente oportunistas, causadas por fungos ambientais e da microbiota comensal que se tornam patogênicos em condições de imunossupressão. Entre os mais frequentes, destacam-se espécies do gênero *Candida*, *Aspergillus*, membros da ordem *Mucorales* e fungos emergentes como *Candida auris* (Wiederhold, 2021).

O gênero *Candida* compreende aproximadamente 200 espécies taxonomicamente diversas com morfologias diferentes. A maioria das espécies associadas aos humanos são comensais inofensivas, mas pelo menos 30 podem

causar infecções humanas. Cinco espécies são responsáveis por mais de 90% das infecções: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *Candida krusei*, classificadas da mais comum para a menos comum, embora existam diferenças regionais (Katsipoulaki *et al.*, 2024).

*Candida* spp. são os principais patógenos fúngicos associados a muitas infecções oportunistas; no entanto, nem todas as espécies são responsáveis pela infecção humana. A espécie de *Candida* mais comum isolada de pacientes com IFI é *C. albicans*. No entanto, houve um aumento no número de infecções não *C. albicans* em ambientes clínicos (Iyadorai *et al.*, 2024).

*C. albicans* se apresenta como comensal, adaptado ao hospedeiro humano e pode se transformar em um patógeno oportunista. Em condições normais, ele coloniza a pele e a mucosa do trato gastrointestinal (GIT), cavidade oral e trato reprodutivo em uma alta porcentagem de indivíduos saudáveis. Seu crescimento é controlado pelo sistema imunológico do hospedeiro e pelos mecanismos regulatórios fornecidos pela microbiota normal. Alterações nesse equilíbrio determinam o crescimento excessivo do fungo em superfícies onde normalmente é encontrado, além de infecções sistêmicas graves com envolvimento de vários órgãos. Este fungo pode colonizar praticamente qualquer tecido e as manifestações clínicas são diversas dependendo do local afetado, no entanto, a preferência por um órgão específico depende em grande parte da via de infecção, características intrínsecas do patógeno e condições subjacentes de cada paciente (Riera *et al.*, 2022).

Fenotipicamente, *C. albicans* é uma levedura polimórfica, sendo capaz de apresentar a morfologia de levedura, hifas e pseudo-hifas, o que é um aspecto fundamental de sua patogênese. Além disso, *C. albicans* pode crescer como outras formas fenotípicas distintas, incluindo células brancas, cinzas, opacas e de transição induzida gastrointestinalmente (GUT) (Katsipoulaki *et al.*, 2024).

Nos últimos anos a distribuição das espécies de *Candida* passou por mudanças significativas, com aumento na proporção de *N. glabratus* e *C. parapsilosis* e diminuição de *C. albicans*. A divisão das espécies e a taxa de candidemia dependem de fatores como, localização geográfica e da população de pacientes. Na América Latina e na África o quadro muda um pouco, com *C. albicans* e *C. parapsilosis* sendo as espécies mais predominantes. No Brasil por

exemplo dados recentes de vigilância de 16 hospitais, revelaram que as principais espécies são: *C. albicans* (34%), *C. parapsilosis* (24%) e *C. tropicalis* (15%). *Candida* spp. se configura como um dos principais gêneros IFIs, contribuindo significativamente para morbidade e mortalidade, estando entre os quatro principais patógenos nosocomiais da corrente sanguínea (Lamoth *et al.*, 2018).

Embora ainda considerado raro, o complexo de espécies emergentes *C. haemulonii* (*C. haemulonii sensu stricto*, *Candida duobushaemulonii* e *Candida haemulonii* var. *vulnera*) tem sido cada vez mais relatado em todo o mundo nos últimos 10 anos, especialmente em pacientes com terapia antimicrobiana/antifúngica prévia, portadores de tumores malignos, transplantes de órgãos. Essa espécie pode atingir o sangue por via exógena. Além disso, o complexo de espécies *C. haemulonii* mostra maior resistência aos medicamentos antifúngicos disponíveis, como fluconazol e AmB (Oliva *et al.*, 2023).

Clinicamente, a candidíase em pacientes oncológicos pode se manifestar em formas mucocutâneas, como a candidíase oral e esofágica, que frequentemente precedem a disseminação sistêmica. As formas invasivas incluem candidemia, candidíase hepatoesplênica e infecção disseminada com comprometimento múltiplo de órgãos. Essas infecções estão fortemente associadas à neutropenia prolongada, ao uso de antibióticos de amplo espectro e à ruptura das barreiras mucosas induzida por quimioterapia. A candidemia, por exemplo, é uma das causas mais comuns de sepse fúngica em unidades oncológicas, apresentando alta mortalidade quando não tratada precocemente (Bays *et al.*, 2024).

Quando esses microrganismos entram na corrente sanguínea, a candidemia resultante pode ser eliminada pela terapia antifúngica e pela remoção do cateter intravascular ou pode persistir por tempo suficiente para causar endoftalmite, pielonefrite, peritonite e infecções intra-abdominais, meningite, encefalite, endocardite, osteoartrite, pneumonia, empiema, mediastinite e pericardite (Oliva *et al.*, 2023).

As manifestações clínicas da candidemia são, em geral, inespecíficas, o que dificulta o diagnóstico precoce. A febre é o sintoma mais comum, mas pode ocorrer acompanhada de calafrios e deterioração clínica em pacientes que não

respondem à antibioticoterapia de amplo espectro. Estudos indicam que leucocitose, níveis elevados de PCR e aumento de procalcitonina (PCT) estão associados a maior mortalidade em pacientes com candidemia. Em indivíduos imunocomprometidos, especialmente aqueles com neoplasias hematológicas, a ausência de sinais clínicos específicos é ainda mais frequente, refletindo a incapacidade do sistema imune de montar uma resposta inflamatória robusta (Zhang; Babady; Hanson, 2021; Cabrera-Guerrero *et al.*, 2025).

Algumas manifestações são mais características e podem auxiliar na suspeita diagnóstica. Na candidíase disseminada crônica (CDC), forma de IFI que acomete principalmente fígado e baço, observam-se pequenos abscessos com aspecto em “alvo” ou “olho de boi”. A CDC é mais comum em pacientes com LLA em quimioterapia e pode ser identificada por ultrassom, tomografia ou ressonância magnética, frequentemente associada a níveis elevados de fosfatase alcalina (Barantsevich; Barantsevich, 2022).

O choque séptico pode constituir a apresentação inicial da candidemia, com evolução para disfunção multiorgânica. Na pele e tecidos moles, a infecção pode produzir lesões eritematosas ou nodulares dolorosas, por vezes semelhantes ao ectima gangrenoso, além de mialgia ou miosite. Complicações como endocardite infecciosa (nativa ou protética), tromboflebite séptica e pericardite são descritas, especialmente em pacientes em uso de cateter venoso central de longa permanência (Kriengkauykiat; Ito; Dadwal, 2011).

A evolução clínica varia desde candidemia isolada até formas amplamente disseminadas, com progressão rápida em pacientes imunocomprometidos. Um estudo retrospectivo em dois hospitais chineses identificou mortalidade em 30 dias de 30,3%, sendo choque séptico e idade avançada fatores prognósticos desfavoráveis. A presença de *Candida* em múltiplos focos também foi associada a maior gravidade e risco de morte (Liu *et al.*, 2025; Ibañez-Nolla; Nolla-Salas, 2024).

Espécies de *Trichosporon* são comuns no ambiente e podem fazer parte da microbiota normal da pele humana e do trato gastrointestinal, esses fungos. têm atraído cada vez mais atenção como uma causa clinicamente relevante de infecção invasiva com alta morbidade e mortalidade, principalmente em Pacientes hematológicos. *Trichosporon asahii* é o principal agente etiológico isolado de hemoculturas, seguido por *T. inkin*, *T. faecale*, *T. asteroides* e *T.*

*coremiiforme*. A manifestação mais comum é a fungemia, aproximadamente metade dos casos relatados estão associados a manifestações invasivas de tecidos, como lesões cutâneas metastáticas, pneumonia, abscessos hepáticos e esplênicos (Sprute *et al.*, 2022).

As infecções por espécies do gênero *Aspergillus* são frequentes em pacientes oncológicos e em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Embora existam aproximadamente 250 espécies na família Aspergillaceae, apenas algumas são responsáveis por doenças em humanos, destacando-se *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* e *A. nidulans*. Entre elas, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus* são as principais causas de IFIs em indivíduos imunossuprimidos, como os diagnosticados com leucemia aguda (Iyadorai *et al.*, 2024).

Entre os fungos filamentosos, *Aspergillus fumigatus* é a espécie mais prevalente em infecções pulmonares invasivas, embora *A. flavus*, *A. terreus* e espécies crípticas também possam estar envolvidas. Suas hifas septadas e conídios são facilmente inalados, germinando nos pulmões e causando angioinvasão. A produção de gliotoxina contribui para a evasão do sistema imune. A resistência aos azóis tem aumentado, inclusive por exposição ambiental a fungicidas agrícolas (Wiederhold, 2021).

Os fungos da ordem *Mucorales*, como *Rhizopus* spp. e *Mucor* spp., apresentam hifas largas, paucisseptadas e crescimento rápido. São altamente angioinvasivos, resultando em trombose, necrose tecidual e formas clínicas graves como mucormicose rino-orbita-cerebral e pulmonar, principalmente em pacientes neutropênicos ou em uso prolongado de corticosteroides (Wiederhold, 2021).

Clinicamente, a doença pode se manifestar de diferentes formas, incluindo mucormicose rino-orbita-cerebral, pulmonar, cutânea, gastrointestinal ou disseminada. As formas pulmonares e disseminadas são particularmente frequentes em pacientes neutropênicos, enquanto a forma rino-orbita-cerebral é típica em diabéticos. Os sintomas variam de febre, dor facial e nasal, alterações neurológicas e hemoptise, até sinais inespecíficos de sepse em casos disseminados. A mortalidade permanece elevada, especialmente quando o diagnóstico é tardio e o tratamento não é instituído precocemente (Liang *et al.*, 2024).

*Wickerhamomyces anomalus* já foi conhecido por outras denominações, como *Hansenula anomala*, *Pichia anomala* e *Candida pelliculosa*, mas foi recentemente reposicionado no gênero *Wickerhamomyces* após análises filogenéticas baseadas em sequências genéticas. Trata-se de um fungo amplamente distribuído no ambiente, especialmente associado a uvas, vinhedos e instalações de produção de vinho, o número crescente de casos de infecções humanas demonstra seu potencial como patógeno emergente. Diversos relatos descrevem surtos clonais de IFIs, particularmente episódios de fungemia (Ioannou; Baliou; Kofteridis).

Embora colonize naturalmente a orofaringe e o trato gastrointestinal humanos, também pode ser isolada de solo, excrementos de pombos, plantas e frutos, tem sido identificada principalmente em indivíduos imunocomprometidos, embora sua patogenicidade ainda não seja totalmente compreendida. *W. anomala* tem sido associada a casos de endocardite, infecções urinárias e fungemia, especialmente em pacientes com neoplasias hematológicas ou HIV avançado, além de ocorrer com maior frequência após uso de antibióticos de amplo espectro (Sakai *et al.*, 2024).

### 2.2.3 Diagnóstico e manejo clínico

Uma IFI é classificada como doença fúngica invasiva possível, provável e comprovada, dependendo de 3 fatores: hospedeiro, achados micológicos e clínicos. A IFI comprovada é diagnosticada quando há achados microbiológicos ou histopatológicos de elementos fúngicos no material clínico estéril. A IFI provável é diagnosticada com base na presença de fatores do hospedeiro, características clínicas e evidências micológicas de locais não estéreis, bem como testes indiretos, como detecção de antígeno. O diagnóstico de possível IFI requer a presença de fatores do hospedeiro e características clínicas, mas sem evidências micológicas (Iyadorai *et al.*, 2021).

O diagnóstico das IFIs é multifacetado, envolvendo histopatologia, cultura, hemoculturas, exames de imagem, biomarcadores séricos e avaliação oftalmológica. Embora as hemoculturas sejam úteis para detecção de leveduras como *Candida spp.* e *Trichosporon spp.*, apresentam baixa utilidade para a

maioria das IFIs, exceto aquelas causadas por *Fusarium* spp. (Otto; Green, 2020).

A cultura fúngica continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de IFD. No caso de infecções invasivas por *Candida*, estima-se que as hemoculturas identifiquem apenas aproximadamente 50% de todos os pacientes devido à rápida eliminação de organismos viáveis da corrente sanguínea. Meios de ágar cromogênicos, como CHROMagar™ *Candida* (CHROMagar, Paris, França), são amplamente usados em laboratórios clínicos para o isolamento e identificação presuntiva de espécies comuns de *Candida* e, mais recentemente, o CHROMagar™ *Candida* Plus foi desenvolvido para identificar especificamente *C. auris* (Douglas *et al.*, 2023).

A hemocultura permanece o método diagnóstico “padrão ouro” para candidemia por ser amplamente disponível e de fácil execução; contudo, sua sensibilidade é limitada. *Candida* spp. é isolada em apenas 21–71% dos casos de candidíase invasiva, e o rendimento é ainda menor em recém-nascidos devido ao baixo volume de sangue e à esterilidade habitual de fluidos como o líquor (Cabrera-Guerrero *et al.*, 2025).

Embora o aumento do volume coletado e a repetição seriada das hemoculturas possam melhorar a detecção, o método enfrenta desafios importantes: o tempo médio para positividade varia entre 72 e 96 horas, retardando o início do tratamento adequado. Além disso, mesmo quando eficaz para detectar *Candida* viável na corrente sanguínea, a hemocultura permanece negativa nos casos de candidíase invasiva profunda sem fungemia, resultando em uma sensibilidade global de aproximadamente 50% em todo o espectro da doença (Kreitmann, Blot; Nseir, 2024).

MALDI-TOF MS (espectrometria de massas com tempo de voo por dessorção/ ionização a laser assistida por matriz), foi um método que surgiu a quase duas décadas atrás, consistindo em uma técnica para rápida identificação de microrganismos, sendo instaurado como um equipamento essencial no laboratório de microbiologia clínica. A técnica se baseia no padrão proteico único que cada espécie microbiana exibe, e a sua detecção através da aplicação de uma dessorção/ ionização suave, utilizando um laser UV, à biomassa bacteriana/fúngica incorporada em uma matriz orgânica, normalmente ácido  $\alpha$ -ciano-4-hidroxicinâmico (HCCA). A energia do laser modifica a mistura em fase

gasosa, porém não fraciona as moléculas presentes. Desse modo proteínas que variam de 2 a 20 kDa (quilodaltons), e até maiores, quando matrizes específicas são empregadas, podem ser identificadas, além disso proteínas ribossomais podem ser achadas dentro dessa faixa, e é sobre elas que a identificação por MALDI-TOF se baseia (Oviaño; Rodríguez-Sánchez, 2021).

A maioria dos laboratórios clínicos utiliza uma combinação de identificação morfológica, MALDI-TOF e sequenciamento de DNA para identificar fungos cultivados. A identificação de espécies de fungos usando métodos fenotípicos não é possível se o organismo não esporular. O MALDI-TOF MS revolucionou a identificação rápida e precisa de leveduras e fungos, embora o sucesso da identificação de fungos dependa de bancos de dados internos aprimorados (Douglas *et al.*, 2023).

1,3- $\beta$ -D-glucano (BDG) é um biomarcador fúngico de amplo espectro, que tem demonstrado eficácia elevada no diagnóstico de IFIs, especialmente candidemia e pneumocistose, por conta do seu forte valor preditivo negativo, tornando o BDG um instrumento valioso para descartar infecções fúngicas. Constatou-se, que biomarcadores fúngicos possuem potencial de agilizar o diagnóstico de candidemia, com uma sensibilidade de quase 80% comparada com 35%, o BDG demonstra ser muito superior ao Manano (Mn) nesse sentido. Porém apresenta menor especificidade, em comparação com as m-PCR que conseguem identificar *Candida* a nível de espécie, a análise BDG não permite se quer distinguir diferentes gêneros de fungos, apesar dessa desvantagem para a sorologia, as diretrizes atuais apoiam o seu uso no diagnóstico de candidemia em relação ao uso de PCR (Kinet-Poleur *et al.*, 2025; Träguer *et al.*, 2023; Koc *et al.*, 2022).

O ensaio de beta-D-glucana é capaz de detectar o polissacarídeo (1–3)-beta-D-glucana presente na parede celular de fungos como *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.* e alguns fungos endêmicos. Em pacientes adultos com neoplasias hematológicas, o teste demonstrou alta especificidade e bom valor preditivo positivo, principalmente quando dois resultados consecutivos são positivos (Otto; Green, 2020).

Os métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR), sejam qualitativos ou quantitativos, como PCR convencional e em tempo real, têm sido utilizados para identificar genes específicos de diferentes gêneros ou espécies

fúngicas. Esses testes apresentam vantagens em relação aos métodos baseados em cultura, sendo mais rápidos, acessíveis e reprodutíveis. O rRNA 28S tem sido empregado como marcador taxonômico no diagnóstico de IFIs por meio de técnicas de PCR (Shafiee; Soltani; Meidani, 2023).

Os métodos diagnósticos não baseados em cultura para *Candida* apresentam maior sensibilidade e tempos de resposta mais rápidos em comparação aos métodos tradicionais, pois não dependem da detecção de células viáveis. Entre eles, destacam-se os testes de biomarcadores que identificam componentes da parede celular, como DNA,  $\beta$ -D-glucana (BDG) e manana, por PCR, testes colorimétricos e imunoenaios. (Parslow; Thornton, 2022).

T2Candida surgiu como uma nova ferramenta nos últimos anos, é um painel de nanodiagnóstico que utiliza ressonância magnética T2 (T2MR) e um instrumento dedicado (T2Dx Instrument), para detecção de *Candida* diretamente de amostras de sangue total. O instrumento possui capacidade de identificar as cinco espécies mais comuns *C. albicans*, *N. glabratus*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *Pichia kudriavzevii* (anteriormente nomeada *C. krusei*), com sensibilidade e especificidade de 91,1% e 99,4% respectivamente. O T2Candida pode identificar candidemia dentro de 3 a 5h, diminuindo o tempo para um resultado negativo. Possui alto valor preditivo negativo (aproximadamente 100%) (Oliva *et al.*, 2023). Os Métodos Diagnósticos para Infecções Fúngicas invasivas em Pacientes com Neoplasias Hematológicas estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Métodos Diagnósticos para Infecções Fúngicas invasivas em Pacientes com Neoplasias Hematológicas

<b>Organismo</b>	<b>Manifestações Clínicas</b>	<b>Métodos Diagnósticos</b>	<b>Vantagens e Desvantagens</b>
<i>Candida</i> spp.	Infecção da corrente sanguínea; doença disseminada; candidíase hepatoesplênica	Hemocultura, exames de imagem, exame oftalmológico, biópsia de tecido para cultura e histopatologia	Vantagens: diagnóstico direto e identificação do patógeno; Desvantagens: sensibilidade limitada em infecções disseminadas
<i>Trichosporon</i> spp.	Doença disseminada	Hemocultura, biópsia de tecido	Vantagens: permite

		para cultura e histopatologia	confirmação microbiológica; Desvantagens: crescimento lento e baixa sensibilidade em algumas formas clínicas
<i>Cryptococcus</i> spp.	Doença pulmonar, infecção da corrente sanguínea, meningoencefalite	Hemocultura, punção lombar para análise e cultura do LCR, antígeno criptocócico no soro/LCR, biópsia tecidual	Vantagens: testes de antígeno rápidos e sensíveis; Desvantagens: requer coleta invasiva (LCR)
<i>Aspergillus</i> spp.	Nódulo cutâneo isolado; doença disseminada/invasiva de órgãos	Galactomanana sérica, $\beta$ -D-glucana sérica, imagem, biópsia de tecido, testes moleculares	Vantagens: biomarcadores são úteis para triagem; Desvantagens: resultados falso-positivos e sensibilidade variável
<i>Fusarium</i> spp.	Doença cutânea, pulmonar e disseminada	Biópsia tecidual para cultura e histopatologia, diagnóstico por imagem	Vantagens: permite identificação específica; Desvantagens: difícil cultivo e diagnóstico tardio
Mucorales ( <i>Rhizopus</i> spp., <i>Mucor</i> spp.)	Doença disseminada ou invasiva de órgãos	Diagnóstico semelhante à aspergilose invasiva (imagem, biópsia, cultura)	Vantagens: biópsia confirma invasão tecidual; Desvantagens: não detectado por biomarcadores como galactomanana e $\beta$ -D-glucana

#### 2.2.4 Métodos para determinação do perfil de suscetibilidade antifúngica

A determinação da suscetibilidade antifúngica é essencial para o manejo correto das IFIs, principalmente pelo aumento progressivo da resistência observada entre as espécies do gênero *Candida*. Esses testes permitem a identificação do perfil de sensibilidade de cada isolado clínico frente aos antifúngicos disponíveis, para orientar a escolha terapêutica mais adequada e contribuir para a vigilância epidemiológica de resistência fúngica (Berkow; Lockhart; Ostrosky-Zeichner, 2020).

Os métodos de referências mais atuais e aceitos internacionalmente para o teste de suscetibilidade antifúngica, são os protocolos padronizados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), e pelo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Ambos se utilizam do princípio da microdiluição em caldo para determinação da CIM, que é definida como a menor concentração de um antifúngico capaz de inibir o crescimento visível do fungo. O CLSI é mais utilizado nas Américas e segue as diretrizes M27 e M60, o EUCAST por sua vez, é mais amplamente adotado na Europa, utilizando protocolos harmonizados com critérios próprios de padronização de inóculo, tempo de incubação e meio de cultura. Já o BrCAST (*Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) adapta as normas europeias as condições laboratoriais e epidemiológicas brasileiras, visando uniformizar as metodologias de teste em todo o país (Arendrup *et al.*, 2020; Ceballos-Garzón; Holzapfel; Welsch; Mercer, 2025).

A interpretação das Concentrações inibitórias mínimas (CIMs) é feita com base em pontos de corte clínicos (*clinical breakpoints*) ou valores de corte epidemiológicos (ECOFFs), que diferem isolados selvagens daqueles com mecanismo de resistência adquirido. O EUCAST reavalia periodicamente esses parâmetros, como nas versões 10.0 e posteriores, abrangendo dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos para aprimorar a correlação de valores de CIM e resposta clínica. Essa padronização se torna essencial para evitar interpretações diferentes entre métodos, que podem impactar diretamente a escolha do antifúngico (Arendrup *et al.*, 2025; Espinel-Ingroff *et al.*, 2021).

Associado aos métodos de referência, diversas metodologias comerciais e automatizadas têm sido desenvolvidas para facilitar a rotina

laboratorial. Os mais utilizados são: Etest, VITEK 2, Sensititre YeastOne e o MICRONAUT-AM. Esses sistemas permitem que haja uma avaliação mais rápida e padronizada, sendo utilizados em larga escala em hospitais e laboratórios clínicos. O Etest funciona utilizando fitas impregnadas, com gradientes de concentração do antifúngico sobre meio sólido, fornecendo resultados visuais e de fácil leitura, apesar de superestimar a resistência a anfotericina B em algumas espécies (De Luca *et al.*, 2025).

O VITEK 2, é um sistema automatizado de microdiluição em cartão que tem se mostrado eficaz em *C. albicans* e espécies não *albicans*, mas pode subestimar a resistência ao fluconazol e apresentar variações frente a isolados de *C. auris* (Siopi *et al.*, 2024; Asadzadeh *et al.*, 2024). O Sensititre YeastOne e MICRONAUT-AM baseia-se em microdiluição colorimétrica, sendo reconhecidos por sua boa relação com os métodos de referência, no entanto também apresentam limitações em isolados com CIMs intermediárias (Philips *et al.*, 2021; Córdoba *et al.*, 2022).

Um estudo comparativo avaliou o desempenho entre essas plataformas, que demonstraram elevada concordância entre CLSI, EUCAST e Sensititre YeastOne para *Candida* spp., fortalecendo a confiabilidade dos métodos automatizados quando validados frente aos protocolos de referência (Ceballos-Garzón; Holzapfel; Welsch; Mercer, 2025). No entanto variações técnicas, como a composição do meio e o tamanho do inóculo, continuam sendo fatores que influenciam consideravelmente a reprodutibilidade dos resultados. Nessa circunstância, a análise molecular de genes de resistência, como ERG11 e FKS1/ FKS2, vem sendo inserida como complemento a avaliação fenotípica, permitindo uma interpretação mais precisa da resistência observada (Vahedi-Shahandashti; Stubenböck; Lass-Flörl, 2023; Pellaton; Sanglard; Lamothe; Coste, 2022).

A interpretação final dos resultados deve incluir o valor da CIM, o tipo de antifúngico testado e os dados clínicos do paciente. Breakpoints clínicos definidos por EUCAST e CLSI, são essenciais para classificar os isolados como sensíveis, intermediários ou resistentes, enquanto os ECOFFs são utilizados para vigilância epidemiológica e detecção precoce de resistência emergente. A inclusão de abordagens de alto rendimento, como as plataformas de microdiluição automatizadas e a utilização de banco de dados genômicos

associados a perfis de resistência, demonstram avanços recentes que fortalecem a acurácia diagnóstica e a monitorização global da resistência antifúngica (Otto; Arendrup; Fisher, 2023; Floyd *et al.*, 2024).

### 2.2.5 Abordagens terapêuticas

O manejo clínico das IFI se baseia em três diferentes estratégias terapêuticas, porém correlacionadas entre si: profilaxia, terapia empírica e terapia direcionada, a escolha da abordagem ocorre conforme o perfil de risco do paciente, a resposta clínica e os resultados laboratoriais. Diretrizes como as da *Infectious Diseases Society of America* e da *American Thoracic Society*, enfatizam que a escolha adequada do antifúngico, o tempo de início e o ajuste da dose de acordo com o agente etiológico, são fatores determinantes para o sucesso da terapia e a redução da resistência (Pappas *et al.*, 2016; Epelbaum *et al.*, 2024).

A profilaxia antifúngica tem o objetivo de prevenir o surgimento de IFI em pacientes de alto risco, como com leucemias agudas, neutropenia prolongada, ou que foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. O uso profilático de antifúngicos, revelou-se uma estratégia eficaz na redução da incidência de candidemia e outras infecções oportunistas nesses pacientes (Wang *et al.*, 2020). Os antifúngicos mais utilizados incluem fluconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina, anfotericina B lipossomal (Herrera *et al.*, 2021). Índícios recentes demonstram que o fluconazol, em doses baixas pode reduzir significativamente a incidência de candidemia em pacientes com leucemia aguda, sem aumento expressivo de resistência (Savary-Kouzehkonan *et al.*, 2025; Shafiee; Soltani; Meidani, 2023).

Em pacientes pediátricos e hematológicos, a micafungina mostrou bons resultados como agente profilático alternativo (Villaescusa *et al.*, 2020). Algumas mudanças nos protocolos de profilaxia antifúngica, tem afetado positivamente os desfechos clínicos, com a redução da mortalidade e do tempo de internação hospitalar. No entanto é importante destacar que o uso prolongado e indiscriminado dessas drogas, pode favorecer o surgimento de espécies resistentes como *N. glabratus* e *P. kudriavzevii*, sendo necessário desse modo

a avaliação individualizada do risco-benefício (Nguyen *et al.*, 2023; Hunutlu *et al.*, 2025; Ahn *et al.*, 2022).

Já a terapia empírica é indicada para pacientes com risco elevado de IFI, Quando a febre neutropênica persiste por mais de quatro a cinco dias sem causa definida. Algumas equinocandinas como micafungina, caspofungina e anidulafungina, vem se mostrando mais eficientes e seguras que os azóis nesse contexto, principalmente em pacientes hematológicos com neutropenia febril (Yamashita *et al.*, 2020). No entanto o uso empírico pode resultar em exposição desnecessária, indução da resistência e aumento de custos, principalmente quando não há confirmação laboratorial da infecção (Sprute *et al.*, 2023).

A terapia direcionada, é iniciada após a confirmação microbiológica do agente e a realização dos testes de suscetibilidade antifúngica, é considerada a abordagem mais racional e precisa no tratamento de candidemia. O esquema terapêutico, deve ser ajustado de acordo com a espécie isolada e o perfil de sensibilidade. *C. albicans* geralmente responde bem ao fluconazol, porém espécies como *N. glabratus* e *P. kudriavzevii* apresentam resistência intrínseca ou dose-dependente, desse modo é preferível o uso de equinocandinas (Schmiedel; Zimmerli, 2016; Pappas *et al.*, 2016).

Até o momento, existem apenas quatro classes de antifúngicos disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas: azóis e polienos, que atuam na membrana fúngica; equinocandinas, que atuam na parede fúngica; e flucitosina, que interage com a síntese de ácidos nucleicos (Tortorano *et al.*, 2021).

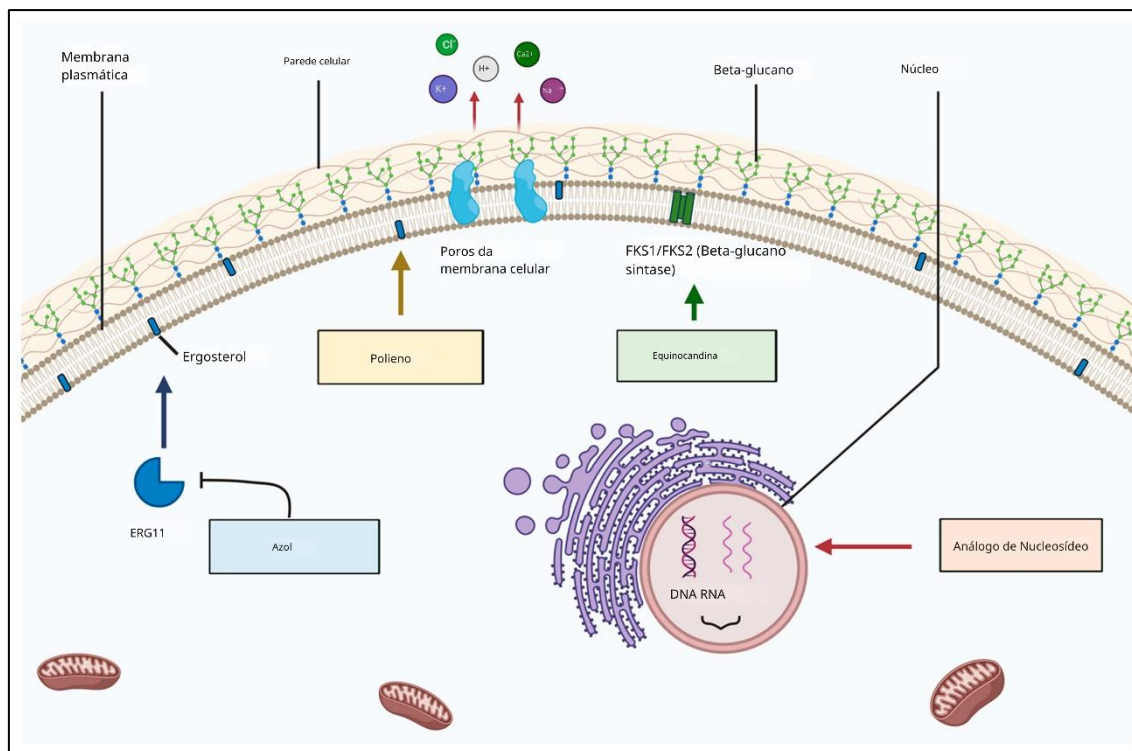
O mecanismo de ação dos azóis, que apresentam atividade fungistática, envolvem a inibição de lanosterol 14- $\alpha$ - demetilase (codificada por *ERG11*), o que leva a um bloqueio na síntese de ergosterol e ao acúmulo de intermediários de esterol tóxicos, incluindo 14- $\alpha$ -metil-3,6-diol produzido por Erg3. Os Polienos, como a anfotericina B, agem como uma “esponja de esterol” fungicida, formando agregados extramembranosos que extraem ergosterol de bicamadas lipídicas. As paredes celulares fúngicas são compostas de (1,3)- $\beta$ -d-glucano covalentemente ligado a (1,6)- $\beta$ -d-glucano, bem como quitina e manana. Equinocandinas impedem a síntese de (1,3)- $\beta$ -d-glucano ao inibir a (1,3)- $\beta$ -d-glucano sintase (Lee *et al.*, 2021).

A ação dos polienos ocorre por meio da interação com o ergosterol das células fúngicas, através da ligação a bicamada lipídica produzindo poros na membrana celular, e propiciando o vazamento de componentes intracelulares, como íons de potássio (K<sup>+</sup>), para o meio extracelular. Como consequência, essa interação resulta na mudança drástica da permeabilidade celular, levando em último caso a lise celular. A anfotericina B é o antifúngico mais utilizado da classe dos polienos, com uso clínico registrado a mais de 55 anos, possui baixa solubilidade e é altamente tóxico para a célula hospedeira, em decorrência da relação estrutural próxima entre ergosterol e colesterol, o esterol da membrana dos mamíferos, limitando assim seu uso na terapia antifúngica de longo prazo. Por conta disso, foram desenvolvidas formulações de polieno que fossem menos tóxicas, à base de lipídios, como anfotericina B lipossomal, que veio a se tornar tratamento de primeira linha para IFI (Branco; Miranda; Rodrigues, 2023).

As equinocandinas são agentes antifúngicos comumente usados em pacientes com malignidades hematológicas, devido ao seu perfil de segurança. Medicamentos à base de equinocandina geralmente são recomendados como terapia antifúngica de primeira linha para pacientes com candidemia. Equinocandinas são inibidores não competitivos da  $\beta$ -(1,3)-d - glucano sintase, necessária para a síntese da parede celular fúngica. A outra classe de antifúngicos, os polienos, como a anfotericina B, é eficaz contra a maioria das espécies de *Aspergillus*, *Candida* e *Fusarium* (Iyadorai *et al.*, 2024).

A flucitosina é um antifúngico que interfere na biossíntese de ácidos nucleicos, sendo transportada para o interior da célula fúngica por uma permease codificada pelo gene *FCY2* e convertida em metabólitos ativos, como 5-fluorouracil e 5-fluorouridina monofosfato, por enzimas codificadas pelos genes *FCY1* e *FUR1*. Esses metabólitos inibem processos fundamentais, como a transcrição, a replicação do DNA e a síntese proteica (Tortorano *et al.*, 2021). A Figura 4 apresenta os mecanismos de ação das diferentes classes de antifúngicos.

**Figura 4. Mecanismos de Ação dos Antifúngicos**



Legenda: (1) **Os azóis** ligam-se à enzima Erg11 e a inibem, causando a subsequente produção de ergosterol. (2) **Os polienos** ligam-se ao ergosterol e induzem a formação de poros na membrana celular, o que causa vazamento de íons intracelulares. (3) **As equinocandinas** ligam-se à beta-glucana sintase e a inibem, o que desestabiliza a arquitetura da parede celular. (4) **Os análogos de nucleosídeos** são incorporados às moléculas de ácido nucleico e interrompem a biossíntese de DNA/RNA. Fonte: Czajka *et al.*, 2023.

Os azóis estão entre os principais antifúngicos usados rotineiramente para o tratamento de infecções fúngicas em pacientes com neoplasias hematológicas. Os azóis podem ser subgrupados em triazóis ou imidazóis. Somente os triazóis são eficazes contra IFIs. Alguns dos triazóis comumente usados são fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol e isavuconazol. Diversas diretrizes recomendam o uso de triazóis, especialmente voriconazol ou posaconazol, como terapia antifúngica de primeira linha e profilaxia, respectivamente, para pacientes com neoplasias hematológicas com alto risco de IFI (Iyadorai *et al.*, 2024).

Nas últimas três décadas, a anfotericina B lipossomal (AmB-L) tem sido um componente essencial do tratamento de suporte para pacientes oncohematológicos, especialmente os pacientes com leucemia mieloblástica aguda e síndromes mielodisplásicas de alto risco em tratamento com

quimioterapia intensiva, e nos receptores de transplante de progenitores hematopoéticos (TPH) (García-Vidal; Vázquez; Jarque, 2021).

Os azóis são geralmente bem tolerados e apresentam formulações intravenosas e orais, porém são cerca de 15% menos eficazes que as equinocandinas em candidíase profunda. Apesar disso, são preferidos em infecções com difícil penetração tecidual, como as do sistema nervoso central, intraoculares e do trato urinário. As equinocandinas, administradas por via intravenosa uma vez ao dia, oferecem maior eficácia global contra *Candida spp.*, mas têm penetração limitada em certos sítios anatômicos. Já a anfotericina B, em sua formulação convencional com desoxicolato, está associada a elevada nefrotoxicidade e reações infusionais, motivo pelo qual foram desenvolvidas formulações lipídicas menos tóxicas, indicadas para casos resistentes ou intolerantes a azóis e equinocandinas, bem como para infecções profundas como meningoencefalite e endocardite (Soriano *et al.*, 2023). A Tabela 3 apresenta informações sobre o tratamento das IFIs em pacientes com neoplasias hematológicas.

**Tabela 3.** Tratamento profilático e terapêutico das IFIs em pacientes com neoplasias hematológicas

Manejo	Indicação	Medicamentos	Posologia	Duração
Profilaxia primária	Neutropenia prolongada (LMA, LLA, TCTH)	Fluconazol	400 mg/dia VO/IV	Até recuperação de neutrófilos
	Alto risco para <i>Aspergillus spp.</i>	Posaconazol	Suspensão oral 200 mg 3x/dia ou comprimido 300 mg/dia	Durante neutropenia / até 3 meses pós-TCTH
	Alternativa	Voriconazol	200 mg 2x/dia VO/IV	Durante período de risco
Terapia empírica	Febre neutropênica >4–5 dias sem foco	Caspofungina	70 mg no 1º dia, depois 50 mg/dia IV	Até resolução febre/neutropenia
Aspergilos e invasiva	Infecção confirmada ou suspeita	Voriconazol	6 mg/kg 12/12h (1º dia), depois 4	6–12 semanas

			mg/kg 12/12h IV	
	Mucormicose associada	Anfotericina B lipossomal	5–10 mg/kg/dia IV	Prolongado + cirurgia
	Terapia de resgate	Isavuconazol/Posaconazol	Dose de ataque, depois 200–300 mg/dia	Prolongado
Candidíase e invasiva	Candidemia e infecção invasiva	Equinocandinas	Doses padrão IV	14 dias após última hemocultura negativa
	Espécies sensíveis	Fluconazol	400–800 mg/dia VO/IV	Mesmo critério acima
	Espécies resistentes	Equinocandinas/Anfotericina B	Doses padrão	Prolongado, individualizado

Fonte: Shafiee; Soltani; Meidani, 2023.

### 2.2.6 Desafios no diagnóstico e tratamento

O manejo das infecções fúngicas em pacientes com neoplasias hematológicas é um dos maiores desafios clínicos na onco-hematologia. O diagnóstico precoce e preciso dessas infecções é dificultado pela baixa especificidade dos sinais clínicos, uma vez que a febre persistente em neutropênicos é um sintoma inespecífico que também ocorre em infecções bacterianas (Fracchiolla *et al.*, 2019; Carlesse *et al.*, 2019).

O diagnóstico precoce de candidemia e candidíase profunda continua sendo um desafio devido ao tempo prolongado para positividade das hemoculturas, que pode levar até 5 dias (Soriano *et al.*, 2023). Além disso, métodos diagnósticos convencionais, como hemoculturas, apresentam baixa sensibilidade para fungos filamentosos, especialmente *Aspergillus* spp. e *Fusarium* spp., e os exames histopatológicos, considerados padrão-ouro, muitas vezes não podem ser realizados devido à trombocitopenia e coagulopatias frequentes nesses pacientes (Carlesse *et al.*, 2019).

Testes baseados em biomarcadores, como galactomanana e  $\beta$ -D-glucana, melhoraram a capacidade diagnóstica, mas ainda apresentam

resultados falso-positivos e falso-negativos influenciados pelo uso prévio de antifúngicos, antibióticos ou pela presença de infecções concomitantes. Técnicas moleculares como PCR em tempo real e T2Candida têm demonstrado maior acurácia, porém não estão amplamente disponíveis, especialmente em centros com recursos limitados (Fang *et al.*, 2023). Essa combinação de fatores leva ao atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, ao início tardio do tratamento.

Outro desafio relevante está na complexidade do tratamento antifúngico. Muitas vezes, é necessário iniciar terapia empírica antes da confirmação diagnóstica, o que aumenta o risco de toxicidade, desenvolvimento de resistência e custos hospitalares (Fracchiolla *et al.*, 2019). O arsenal terapêutico é limitado a três classes principais, polienos, azóis e equinocandinas, e algumas espécies, como *Candida krusei* e *Candida auris*, apresentam resistência, reduzindo as opções disponíveis (Abdel-Hamid *et al.*, 2023). Além disso, antifúngicos como anfotericina B lipossomal, apesar de eficazes, apresentam toxicidade renal, enquanto os azóis possuem múltiplas interações medicamentosas com quimioterápicos, complicando a gestão terapêutica (Carlesse *et al.*, 2019).

As características do hospedeiro também contribuem para o manejo difícil dessas infecções. Pacientes com leucemia mieloide aguda, submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas ou em uso prolongado de corticosteroides, apresentam neutropenia persistente e disfunção imune celular, dificultando a erradicação completa do fungo, mesmo com tratamento adequado (Carlesse *et al.*, 2019). Ademais, muitas vezes não é possível reduzir ou suspender a imunossupressão sem comprometer o tratamento da neoplasia (Fracchiolla *et al.*, 2019).

#### 2.2.6.1 Resistência

O termo resistência é definido como uma cepa que apresenta uma concentração inibitória mínima (CIM) para um antifúngico específico superior aos pontos de interrupção clínicos estabelecidos. De forma mais ampla, resistência também pode ser usada para descrever uma cepa que apresenta um aumento na CIM para um determinado antifúngico, em comparação a uma cepa de

controle ou de referência. Isso se diferencia do conceito de tolerância, que descreve a capacidade de uma cepa fúngica suscetível crescer na presença de um antifúngico, mesmo em concentrações superiores à CIM (Lee *et al.*, 2022).

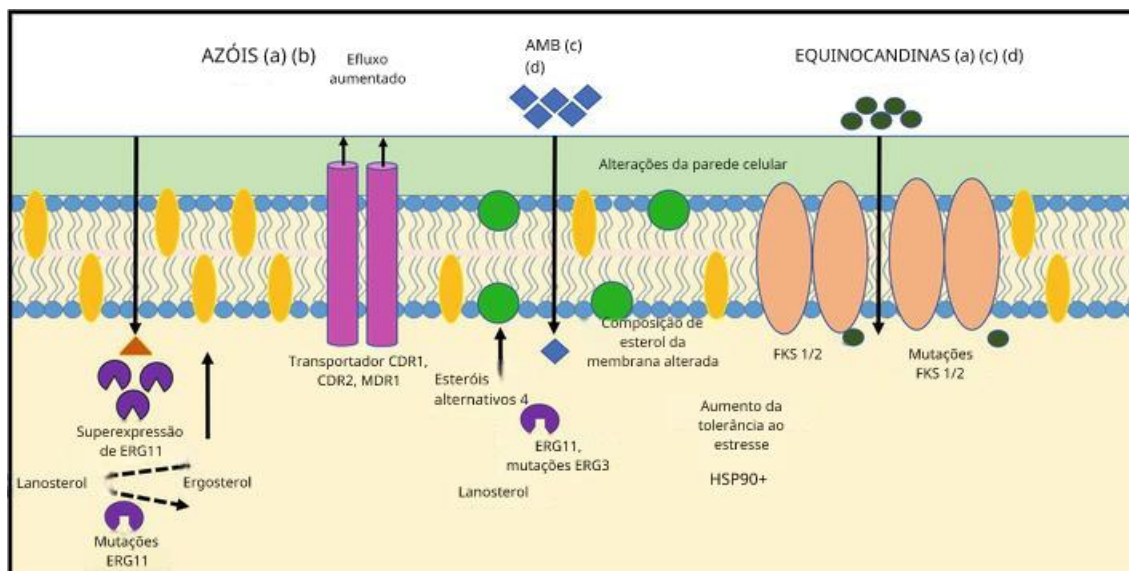
A resistência antifúngica pode ser classificada em primária ou secundária, a depender da espécie. A resistência primária, também conhecida como intrínseca, é uma característica presente em todos os isolados de uma espécie, sem a necessidade de exposição prévia a medicamentos. Um exemplo clássico é a resistência de *C. krusei* ao fluconazol. Já a resistência secundária, ou adquirida, ocorre em isolados inicialmente suscetíveis, como resultado da exposição a antifúngicos, geralmente devido a tratamentos prolongados ou profilaxia (Tortorano *et al.*, 2021).

A ação antifúngica pode ser evitada por leveduras patogênicas por dois mecanismos principais. O primeiro envolve uma alteração na interação entre o fármaco e seu alvo, o que pode ocorrer devido a mudanças na sequência de aminoácidos da proteína alvo, afetando sua estrutura, ou por meio da superexpressão dessa proteína. O segundo mecanismo envolve a redução da concentração citoplasmática do fármaco, que pode ser mediada por modificações na parede celular, diminuindo a absorção do fármaco pela célula, ou pela superexpressão de bombas de efluxo, que promovem a exportação das moléculas do fármaco para fora da célula (Czajka *et al.*, 2023).

A resistência aos antifúngicos pode ocorrer por diferentes mecanismos moleculares. Nas equinocandinas, ela é principalmente mediada por mutações no gene alvo *FKS1* em *Candida*, *Cryptococcus* e *Aspergillus*, enquanto em *Candida glabrata* as mutações envolvem tanto *FKS1* quanto seu parálogo *FKS2*. Além disso, respostas celulares ao estresse, mediadas pela chaperona molecular Hsp90 e proteínas associadas, contribuem para a tolerância ao fármaco, incluindo a regulação compensatória da síntese de quitina na parede celular. Já a resistência aos azóis decorre de mutações no gene *ERG11*, da superexpressão do alvo, ou ainda de mutações em *ERG3* que impedem o acúmulo de esteróis tóxicos. O aumento do efluxo de fármacos, por meio da regulação de transportadores ABC e MF, e alterações cromossômicas, como a duplicação do braço esquerdo do cromossomo 5, também elevam a resistência. Embora rara, a resistência aos poliênicos, como a anfotericina B, pode surgir por mutações nos genes de biossíntese do ergosterol, levando à

depleção desse componente e ao acúmulo de esteróis alternativos, sendo igualmente modulada por respostas ao estresse dependentes de Hsp90 (Figura 5) (Lee *et al.*, 2020).

**Figura 5.** Mecanismos de resistência aos antifúngicos de *Candida albicans*



Legenda: Visão geral esquemática dos principais mecanismos de resistência a azóis, anfotericina B e equinocandinas, adotada por *Candida albicans*(a) Alteração do alvo enzimático (azóis e equinocandinas), (b) superexpressão de proteínas de efluxo de fármacos (azóis), (c) redução de esteróis na membrana plasmática (AMB), (d) aumento da tolerância ao estresse e alteração da parede celular fúngica (equinocandinas e AMB). Fonte: Ruiz-Baca *et al.*, 2021.

Os patógenos fúngicos prioritários em termos de resistência antifúngica foram definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com base em seu impacto em saúde pública, dificuldade de tratamento e potencial para surtos. No grupo crítico, estão *Cryptococcus neoformans*, *Candida auris*, *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans*, que apresentam alta mortalidade e crescente resistência aos antifúngicos. No grupo de alta prioridade, incluem-se *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Histoplasma spp.*, agentes do eumicetoma, *Mucorales*, *Fusarium spp.*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*, caracterizados por opções terapêuticas limitadas e resistência intrínseca ou adquirida. Já o grupo de prioridade média abrange patógenos como *Scedosporium spp.*, *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides spp.*, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Cryptococcus gattii*, *Talaromyces marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii* e *Paracoccidioides spp.*, que, embora menos prevalentes

globalmente, representam ameaças regionais importantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Embora *C. albicans* seja tipicamente suscetível a antifúngicos comumente usados, *Candida guilliermondii* e *C. parapsilosis* podem ganhar resistência à equinocandina, *C. glabrata* pode ganhar resistência a azóis, *Candida lusitanae* pode ter suscetibilidade diminuída à anfotericina B e *C. krusei* tem resistência intrínseca ao fluconazol (Abdel-Hamid *et al.*, 2023).

Nos últimos anos, *C. auris* emergiu como uma ameaça global à saúde pública, causando surtos hospitalares com elevada morbimortalidade. Essa espécie apresenta resistência a múltiplas classes de antifúngicos e persistência prolongada em ambientes hospitalares, representando um grande desafio para o controle de infecções e para o manejo terapêutico, especialmente em alas de oncologia e terapia intensiva (Bays *et al.*, 2024). A Tabela 4 apresenta os principais mecanismos de resistência de espécies de *Candida*.

**Tabela 4.** Mecanismos de resistência mais comuns das principais espécies de *Candida*

<b>Espécies de <i>Candida</i></b>	<b>Mecanismos de Resistência</b>
<i>C. albicans</i>	Fluconazol- Transportadores de efluxo ( <i>MDR1</i> , <i>CDR1</i> , <i>CDR2</i> ) com substituição de aminoácidos observadas com menos frequência
<i>C. glabrata</i>	Azois – Alterações no efluxo de fármacos ( <i>CDR1</i> e <i>CDR2</i> ) Equinocandinas- Polimorfismos <i>FKS1</i> no gene da glucana sintase Fenótipo mutador- Defeito de reparo de incompatibilidade causando múltiplos fenótipos de resistência antifúngica
<i>C. krusei</i>	Fluconazol- Intrinsecamente resistente devido alterações no <i>ERG11</i> , com outros azóis frequentemente poupados
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazol – Substituição de aminoácido (principalmente Y132F) dentro do <i>ERG11</i> , mais comumente com susceptibilidade variável resultante ao voriconazol.
<i>C. lusitanae</i>	Anfotericina B – Mutação ou expressão alterada de biossintéticos do ergosterol ( <i>ERG3</i> ).

---

<i>C. auris</i>	Azóis- A maioria é resistente ao fluconazol (mutações <i>ERG11</i> ) com susceptibilidade variável a outros azóis Anfotericina B – Hipotetizada como sendo devida a alterações na biossíntese de ergosterol Equinocandinas- Devido a mutações em <i>FKS1</i>
-----------------	--

---

Fonte: Bays *et al.*, 2024.

Os biofilmes de *Candida spp.* atuam como um importante mecanismo de resistência aos antifúngicos, especialmente em infecções associadas a cateteres. Essa resistência está relacionada à estrutura complexa do biofilme, composta por uma matriz extracelular rica em proteínas, polissacarídeos, lipídios e DNA extracelular, que impede a penetração eficaz dos fármacos e sequestra seus componentes ativos. Entre os elementos mais importantes para essa resistência, destaca-se a  $\beta$ -1,3-glucana, que reduz a difusão de azóis, como o fluconazol, além de diminuir a ação de polienos e equinocandinas. Além disso, as células persistentes presentes nos biofilmes exibem tolerância elevada, sobrevivendo mesmo a altas concentrações de antifúngicos. Assim, o biofilme não apenas protege as células fúngicas do sistema imunológico do hospedeiro, mas também torna o tratamento farmacológico menos eficaz, contribuindo para a cronicidade e recorrência das infecções (Wijaya; Halleyantoro; Kalumpiu, 2023).

Fluconazol, voriconazol e itraconazol não conseguem eliminar biofilmes de *Candida*, enquanto equinocandinas e formulações lipídicas de anfotericina B são conhecidas por sua atividade antibiofilme, com diferenças entre biofilmes jovens e maduros (Tortorano *et al.*, 2021).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar os aspectos clínicos de fungemia em pacientes com neoplasias hematológicas atendidos em um hospital de referência em São Luís – MA, entre os anos de 2022 a 2024.

#### **3.2 Específicos**

- Caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes com neoplasias hematológicas diagnosticados com fungemia;
- Descrever o perfil clínico dos pacientes avaliados;
- Investigar fatores de risco associados à fungemia em pacientes imunocomprometidos com neoplasias hematológicas;
- Identificar os principais agentes fúngicos isolados, correlacionando com a frequência de cada espécie;
- Determinar o perfil de susceptibilidade dos fungos aos principais antifúngicos utilizados na terapia clínica.
- Analisar as condutas terapêuticas adotadas no tratamento da fungemia em pacientes com neoplasias hematológicas.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Capítulo 1 – Artigo a ser submetido na Revista BMC Microbiology (Qualis A1 /Fator de Impacto 4.2)

**Padrões emergentes de fungemia por leveduras em neoplasias hematológicas: uma análise regional de um hospital terciário no Maranhão, Brasil**

**Emerging Patterns of Yeast Fungemia in Hematologic Malignancies: A Regional Analysis from a Tertiary Hospital in Maranhão, Brazil**

#### Abstract

**Background:** Fungemia in patients with hematologic malignancies is a severe complication, particularly among pediatric populations, who present increased risk due to prolonged immunosuppression, extensive antibiotic exposure, and the need for invasive devices. The epidemiology of fungemia has shifted in recent years, with a growing predominance of non-*albicans Candida* species and the emergence of rare and resistant yeasts. However, systematic data from the Northeast region of Brazil, especially Maranhão, remain scarce. This study aimed to characterize the clinical, epidemiological, microbiological, and antifungal susceptibility profiles of fungemia in onco-hematologic patients treated at a tertiary hospital between 2022 and 2024. **Results:** A total of 89 episodes of fungemia were analyzed, with a predominance of pediatric patients (median age 8.5 years). Acute lymphoblastic leukemia was the most frequent underlying malignancy. Classic risk factors were highly prevalent, including central venous catheter use (92.6%), prior exposure to antibiotics (85.4%), and therapy-induced immunosuppression (58.4%). *Candida parapsilosis* was the predominant species (32.6%), followed by *Candida tropicalis* (19.1%). Emerging species were also identified, such as *Candida vulturna* (11.3% in 2022), *Candida duobushaemulonii*, and *Candida haemulonii*. Most isolates exhibited susceptibility to antifungal agents, although cases of fluconazole resistance—particularly in *C. parapsilosis*—and elevated minimum inhibitory concentrations in emerging species were documented. Amphotericin B was the most frequently used therapeutic antifungal (48.3%). Overall mortality was 48.3%; however, only 14.6% of deaths occurred within the first 30 days and were not directly attributed to fungemia. **Conclusions:** The findings indicate that fungemia in patients with hematologic malignancies in Maranhão displays a distinct epidemiological profile, marked by the predominance of non-*albicans Candida* species, a notable presence of emerging yeasts, and a high burden of associated risk factors. Although overall mortality was high, few deaths were directly related to infection, suggesting that outcomes are strongly influenced by the severity of the underlying hematologic disease. These results underscore the need for continuous epidemiological surveillance, improved management of invasive devices, careful assessment of antifungal use, and therapeutic strategies tailored to the regional context.

**Keywords:** Invasive fungal infections; Immunosuppression; Non-*albicans Candida*; Antifungal susceptibility; Emerging yeasts.

#### Introdução

As infecções fúngicas invasivas (IFIs) tornaram-se um desafio significativo na assistência médica moderna, sobretudo entre pacientes imunocomprometidos, como aqueles com neoplasias hematológicas. Esse grupo apresenta risco aumentado devido à neutropenia prolongada, mucosite, comprometimento da barreira mucosa e necessidade de dispositivos

intravasculares, fatores que contribuem para internações prolongadas, maior morbidade e custos elevados em saúde [1,2].

O aumento global da incidência de IFIs acompanha o uso cada vez mais amplo de terapias citotóxicas, corticosteroides e antibióticos de amplo espectro, além da utilização frequente de cateteres venosos centrais e nutrição parenteral total (NPT), particularmente em pacientes com neoplasias hematológicas. Esses fatores favorecem o desenvolvimento de fungemia, condição associada a elevada morbimortalidade e considerada uma das complicações infecciosas mais graves nesse grupo [3]. Leveduras permanecem como os agentes mais comuns nas infecções da corrente sanguínea, com *Candida* spp. apresentando incidência entre 0,15% e 1,5% em pacientes hospitalizados com câncer [2].

A epidemiologia da candidemia exibe marcada variabilidade geográfica, com prevalência elevada em países latino-americanos, incluindo o Brasil, onde a taxa pode alcançar 2,49 episódios por 1.000 internações. Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, a mortalidade permanece alta, oscilando entre 22% e 75% <sup>(4)</sup>. Embora *Candida albicans* ainda seja frequentemente isolada, há tendência crescente de predomínio de espécies não-*albicans*, como *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, além do surgimento de espécies raras associadas a quadros graves de fungemia [4,5]. A emergência dessas espécies representa desafio adicional devido aos perfis variáveis de resistência antifúngica, frequentemente observados em pacientes expostos previamente a terapias antifúngicas, como azóis e equinocandinas [6].

O diagnóstico das IFIs continua complexo, uma vez que as culturas apresentam baixa sensibilidade, frequentemente exigindo exames invasivos, enquanto a profilaxia antifúngica pode reduzir ainda mais a positividade microbiológica. Assim, compreender a epidemiologia local e integrar diretrizes internacionais atualizadas são aspectos essenciais para definir estratégias de profilaxia, terapia empírica e manejo preemptivo. Além disso, a avaliação individualizada do risco é fundamental para evitar uso excessivo de antifúngicos e reduzir a seleção de patógenos resistentes e emergentes [7].

Apesar da importância clínica da fungemia em pacientes com neoplasias hematológicas, observa-se escassez de estudos sistematizados no Nordeste brasileiro, especialmente no Maranhão, onde a epidemiologia local permanece pouco descrita. A ausência de séries clínicas estruturadas limita o conhecimento sobre a distribuição de espécies, perfis de resistência antifúngica e desfechos clínicos nessa população. Diante dessas lacunas, torna-se essencial investigar a realidade regional, justificando o presente estudo por sua relevância para a vigilância epidemiológica no estado.

## **Métodos**

### **Desenho do estudo e objetivo**

Este estudo teve como objetivo caracterizar o perfil clínico, epidemiológico e microbiológico de pacientes com neoplasias hematológicas que desenvolveram

fungemia. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, descritivo e analítico, fundamentado na revisão de registros clínicos, laboratoriais e microbiológicos referentes ao período de 1º de janeiro de 2022 a 31 de dezembro de 2024.

### **Contexto do estudo**

A pesquisa foi realizada no Hospital do Câncer Aldenora Bello, instituição certificada como CACON (Centro de Alta Complexidade em Oncologia) e referência estadual no tratamento de neoplasias hematológicas. O hospital situa-se na cidade de São Luís, Maranhão, e atende pacientes pediátricos e adultos em regime ambulatorial e hospitalar.

### **Participantes do estudo e critérios de elegibilidade**

Foram incluídos pacientes pediátricos e adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de neoplasia hematológica e pelo menos uma hemocultura positiva para espécies fúngicas no período estabelecido. Foram excluídos pacientes sem confirmação microbiológica de fungemia, com registros clínicos incompletos ou inconsistentes, impossibilitando análise adequada; casos de reinternação sem novos episódios documentados de fungemia durante o período do estudo. Cada paciente foi analisado apenas uma vez para evitar duplicidade de informações.

### **Coleta de dados clínicos e laboratoriais**

Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuários eletrônicos e bancos de dados laboratoriais, utilizando formulário padronizado que contemplou características demográficas; tipo de malignidade hematológica; comorbidades, condições de imunossupressão e utilização de dispositivos invasivos, resultados microbiológicos; de testes de susceptibilidade antifúngica. Dados terapêuticos e laboratoriais relacionados ao tratamento antifúngico e evolução clínica (alta ou óbito).

### **Processamento das hemoculturas e identificação das espécies fúngicas**

A coleta de sangue foi realizada em condições assépticas e inoculada em frascos aeróbicos e anaeróbicos BD BACTEC™ (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, EUA). A incubação e o monitoramento automatizado ocorreram no sistema BACTEC FX™. Os frascos positivos foram submetidos à coloração de Gram e posteriormente semeados em ágar sangue de carneiro 5% e ágar Sabouraud dextrose (SDA). As culturas foram incubadas a 35 °C por 48 horas em aerobiose. A identificação das espécies foi realizada por espectrometria de massas MALDI-TOF MS, utilizando banco de dados comercial padronizado. Os procedimentos foram executados no Laboratório Cedro, instituição certificada para análises microbiológicas.

## Testes de susceptibilidade antifúngica

A determinação da susceptibilidade foi realizada pelo sistema automatizado VITEK® 2 (bioMérieux, França), utilizando cartões AST-YS08, que fornecem valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) para anfotericina B, flucitosina, fluconazol, voriconazol, caspofungina e micafungina. O inóculo foi ajustado para 2,0 McFarland (1,8–2,2) em solução estéril de NaCl 0,45%, verificado pelo equipamento DensiCheck™. A interpretação das CIMs seguiu os pontos de corte clínicos do BrCAST (Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Para espécies sem breakpoints estabelecidos, as CIMs foram comparadas com dados publicados na literatura. Para alguns isolados, realizou-se teste adicional usando tiras E-test® em meio RPMI 1640 com 2% de glicose (Emapol®, Polônia). As placas foram incubadas a 35 °C por até 48 horas, e a CIM foi determinada no ponto de interseção da elipse de inibição com a escala da tira, seguindo as orientações do fabricante.

## Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade CEUMA em atendimento às exigências da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, com número de parecer 4.696.521 (Anexo A). A exigência de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensada devido ao caráter retrospectivo da pesquisa e à utilização de dados anonimizados

## Resultados

O estudo incluiu 89 pacientes com episódios de fungemia entre 2022 e 2024, distribuídos em 32 casos em 2022, 30 em 2023 e 27 em 2024. Os principais aspectos clínicos observados, bem como os fatores associados ao desenvolvimento de fungemia em pacientes onco-hematológicos durante o período, estão sintetizados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Aspectos clínicos e fatores associados ao desenvolvimento de Fungemia em pacientes oncohematológicos (2022 – 2024)

Variáveis	2022	2023	2024	Total
	N=32 (%)	N=30 (%)	N=27 (%)	N=89 (%)
Idade (média, anos)	8,0	16,0	14,4	12,8
Idade (mediana, anos)	8,5	9,5	7	8,5
Masculino	15 (46,9)	13 (43,3)	13 (48,1)	41 (46,1)
Feminino	17 (53,12)	17 (56,7)	14 (51,9)	48 (53,9)
<b>Tipo de Malignidade</b>				
<b>Hematológica</b>				

Leucemia Linfoide aguda	28 (87,5)	22 (73,4)	22 (81,5)	72 (81,0)
Leucemia Linfoide NE	1 (3,1)	-	-	1 (1,1)
Leucemia Mieloide aguda	3 (9,4)	1 (3,3)	3 (11,1)	7 (7,9)
Linfoma de Hodgkin	-	1 (3,3)	1 (3,7)	2 (2,2)
Linfoma Não-Hodgkin	-	1 (3,3)	1 (3,7)	2 (2,2)
Linfoma B	-	4 (13,4)	-	4 (4,5)
Mieloma Múltiplo	-	1 (3,3)	-	1 (1,1)
<b>Comorbidades</b>				
Doença cardíaca	-	-	-	-
Doença pulmonar	-	-	-	-
Doença autoimune	-	1 (3,3)	-	1 (1,1)
Doença hepática	-	-	-	-
HIV/Aids	-	-	1 (3,7)	1(1,1)
Covid-19	2 (6,3)	-	-	2 (2,2)
Transplante	-	-	-	-
Imunodeficiência congênita	-	-	1(3,7)	1 (1,1)
Imunossupressão induzida por terapia	21 (65,6)	18 (60)	13 (48,1)	52 (58,4)
Cirurgia	1 (3,1)	-	-	1 (1,1)
<b>Dispositivos invasivos</b>				
Cateter venoso central	30 (93,7)	30 (100)	25 (92,6)	85 (92,6)
Sonda vesical	6 (18,7)	7 (23,3)	6 (22,2)	19 (21,3)
Sonda nasogástrica	4 (12,5)	4 (13,3)	1 (3,7)	9 (10,1)
Nutrição parenteral total	3 (9,8)	5 (16,6)	1 (3,7)	9 (10,1)
Tubo orotraqueal	7 (21,8)	9 (39)	7 (25,9)	23 (25,8)
<b>Coinfecções e antimicrobianos</b>				
Bacteremia durante a internação	11 (34,3)	14 (46,6)	3 (11,1)	28 (31,4)
Uso prévio de antibiótico	24 (75)	27 (90)	25 (92,6)	76 (85,4)

A idade média variou entre os anos (8,0 a 16,0 anos), com média global de 12,8 anos, e mediana de 8,5 anos, reforçando o predomínio de pacientes pediátricos. Quanto ao sexo, 48 pacientes eram do sexo feminino (53,9%) e 41 do masculino (46,1%).

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) foi a neoplasia predominante, acometendo 72 dos 89 pacientes (81,0%), sendo a LLA-B o subtipo mais frequente (57 pacientes; 64,0%). A Leucemia Mieloide Aguda ocorreu em 7 pacientes (7,9%), enquanto linfomas corresponderam a 8 casos (8,9%) no total. Casos de mieloma múltiplo e outras malignidades foram incomuns (<3%).

Comorbidades foram pouco registradas: Covid-19 ocorreu em 2 pacientes (2,2%), imunodeficiência congênita em 1 (1,1%), HIV/Aids em 1 (1,1%) e doença autoimune em 1 (1,1%). A imunossupressão induzida por terapia esteve presente em 52 pacientes (58,4%).

O uso de dispositivos invasivos foi amplamente observado. O cateter venoso central (CVC) esteve presente em 82 pacientes (92,6%), constituindo o dispositivo mais frequente. Sonda vesical foi utilizada em 19 pacientes (21,3%), sonda nasogástrica em 9 (10,1%), nutrição parenteral total em 9 (10,1%), e tubo orotraqueal em 23 pacientes (25,8%).

O uso prévio de antibióticos foi altamente prevalente, sendo registrado em 76 dos 89 pacientes (85,4%). Coinfecção bacteriana ocorreu em 28 pacientes (31,4%), sendo mais frequente nos anos de 2022 e 2023. A Tabela 2 apresenta a distribuição das espécies fúngicas isoladas dos 89 pacientes com neoplasias hematológicas entre 2022 e 2024.

**Tabela 2.** Distribuição de espécies fúngicas isoladas de pacientes com Câncer hematológicos (2022 a 2024)

Isolados	2022	2023	2024	Total
	N= 32 (%)	N= 30 (%)	N= 27 (%)	N= 89 (%)
<i>Candida parapsilosis</i>	8 (25)	12 (40)	9 (33,4)	29 (32,6)
<i>Candida tropicalis</i>	3 (9,4)	8 (26,7)	6 (22,2)	17 (19,1)
<i>Candida vulturna</i>	10 (31,2)	-	-	10 (11,3)
<i>Candida orthopsilosis</i>	4 (12,5)	1 (3,3)	3 (11,1)	8 (9)
<i>Candida albicans</i>	-	4 (13,4)	2 (7,4)	6 (6,7)
<i>Candida duobushaemulonii</i>	-	3 (10)	1 (3,7)	4 (4,5)
<i>Candida haemulonii</i>	2 (6,3)	1 (3,3)	1 (3,7)	4 (4,5)
<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	2 (6,3)	1 (3,3)	-	3 (3,4)
<i>Candida krusei</i>	-	-	1 (3,7)	1 (1,1)
<i>Candida sp.</i>	1 (3,1)	-	-	1 (1,1)
<i>Trichosporon asahii</i>	1 (3,1)	-	2 (7,4)	3 (3,4)
<i>Trichosporon sp.</i>	1 (3,1)	-	-	1 (1,1)
<i>Wickerhamomyces anomalus</i>	-	-	1 (3,7)	1 (1,1)

<i>Ogataea polymorpha</i>	-	-	1 (3,7)	1 (1,1)
---------------------------	---	---	---------	---------

*Candida parapsilosis* foi a espécie mais frequente ao longo do período, correspondendo a 29 isolados (32,6%), com maior ocorrência em 2023 (40%) e proporções semelhantes em 2022 (25%) e 2024 (33,4%). *Candida tropicalis* foi a segunda espécie mais prevalente, com 17 casos (19,1%), observando-se aumento importante em 2023 (26,7%) e 2024 (22,2%) em comparação a 2022 (9,4%).

A espécie emergente *Candida vulturna* apresentou elevada frequência em 2022 (10 casos; 31,2%), não sendo isolada nos anos subsequentes. *Candida orthopsilosis* foi identificada em 8 isolados (9%), distribuídos nos três anos. *Candida albicans* representou 6 isolados (6,7%), predominando em 2023 (13,4%) e 2024 (7,4%).

Espécies pertencentes ao complexo *C. haemulonii* foram detectadas em proporções menores, incluindo *C. duobushaemulonii* (4 casos; 4,5%) e *C. haemulonii* (4 casos; 4,5%). Outros isolados de baixa frequência incluíram *Meyerozyma guilliermondii* (3 casos; 3,4%), *Trichosporon asahii* (3 casos; 3,4%), *Candida krusei*, *Candida sp.*, *Trichosporon sp.*, *Wickerhamomyces anomalus* e *Ogataea polymorpha*, cada qual com 1 isolado (1,1%).

**Tabela 3.** Perfil de Suscetibilidade de Isolados fúngicos de pacientes onco-hematológicos (2022-2024)

ISOLADOS	2022			
	FLZ	AMB	VOR	MFG
CSP01	R (-)	S (-)	-	S (0,25)
CPA02	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (1)
CPA03	S (<=0,5)	S (1)	S (<=0,12)	S (1)
CT04	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	-
CT05	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,06)
CO06	S (1)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,5)
CO07	S (-)	S (-)	S (<=0,12)	-
CV08	<=0,05**	0,5**	<=0,12**	0,06**
CV09	<=0,05**	0,5**	<=0,12**	0,06**
CV10	<=0,05**	0,5**	<=0,12**	0,06**
CH11	S (2)	(-)	S (<=0,12)	S (0,06)
CPA12	S (1)	S (-)	S (<=0,12)	-
CPA13	S (<=0,05)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (1)
CT14	S (<=0,05)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,06)
CV15	<=0,05**	0,5**	<=0,12**	0,06**
CV16	<=0,05**	0,5**	<=0,12**	0,06**
CV17	<=0,05**	0,5**	<=0,12**	0,06**
CV18	<=0,05**	0,5**	<=0,12**	0,06**
CV19	<=0,05**	0,5**	<=0,12**	0,06**
CV20	<=0,05**	0,5**	<=0,12**	0,06**
CV21	<=0,05**	0,5**	<=0,12**	0,06**
CO22	S (<=0,05)	S (1)	S (<=0,12)	S (0,06)

CH23	S (1)	R (8)	S (1)	S (0,12)
CPA24	S (<=0,05)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,5)
TA25	>256**	32**	1**	>32**
CPA26	S (<=0,05)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,5)
CPA27	S (<=0,05)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (1)
CPA28	R (16)	R (8)	R (32)	S (2)
MG29	1**	<=0,25**	<=0,25**	0,5**
MG30	<=0,5**	<=0,25**	<=0,12**	0,5**
CO31	2**	0,19**	0,125**	0,125**
TSP32	0,38**	0,75**	-	-

## 2023

## ISOLADOS

	FLZ	AMB	VOR	MIC
CPA33	R (8)	R (2)	R (0,5)	S (1)
CH34	4**	8**	1**	0,5**
CT35	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<= 0,12)	-
CPA36	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<= 0,12)	S (0,5)
CT37	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<= 0,12)	<=0,06**
CA38	S (<=0,5)	S (1)	S (<= 0,12)	-
CPA39	S (<=0,5)	R (>32)	S (<= 0,12)	S (1)
CPA40	S (1)	S (1)	S (<= 0,12)	S (1)
MG41	1**	<=0,25**	<=0,12**	0,5**
CDU42	>256**	>32**	0,50**	0,047**
CPA43	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<= 0,12)	S (0,5)
CDU44	>256**	>32**	0,50**	0,064**
CPA45	S (2)	S (<=0,25)	S (<= 0,12)	S (0,5)
CPA46	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<= 0,12)	S (0,5)
CT47	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<= 0,12)	-
CT48	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<= 0,12)	-
CDU49	>256**	8**	0,125**	0,125**
CO50	S (<=0,5)	-	S (0,125)	S (0,5)
CT51	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<= 0,12)	-
CPA52	R (8)	S (1)	R (>32)	S (2)
CT53	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<= 0,12)	-
CPA54	S (<=0,5)	S (1)	S (<= 0,12)	S (1)
CT55	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<= 0,12)	-
CPA56	S (<=0,5)	S (1)	S (<= 0,12)	S (0,5)
CPA57	S (<=0,5)	S (1)	S (<= 0,12)	-
CA58	S (<=0,5)	S (1)	S (<= 0,12)	R (<=0,06)
CPA59	S (1)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (1)
CA60	S (<=0,5)	S (1)	S (<=0,12)	-
CA61	S (<=0,5)	SAE (1)	SAE <= 0,12**	-
CT62	S (1)	S (0,5)	S (<=0,12)	-

## 2024

## ISOLADOS

## ANTIFÚNGICOS

	FLZ	AMB	VOR	MIC
CH63	24**	>32**	0,50**	0,064**
OP64	4**	0,25**	0,047**	0,094**
CT65	S (2)	S (0,5)	S (<=0,12)	<=0,064**
CPA66	S (<=0,5)	S (1)	S (<=0,12)	S (0,5)
TA67	3**	0,016**	0,094**	-
CA68	S (<=0,5)	S (0,5)	-	-
TA69	2**	0,38**	0,125**	-
CPA70	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,5)

CPA71	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,5)
CDU72	8**	>32**	0,19**	0,064**
CPA73	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (1)
CO74	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,25)
CO75	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,25)
WA76	8**	0,047**	0,125**	0,064**
CT77	S (1)	S (<=0,25)	S (<=0,12)	-
CPA78	S (1)	S (0,5)	S (<=0,12)	-
CA79	S (<=0,5)	S (1)	SAE (<=0,12)	-
CPA80	S (<=0,5)	S (0,5)	SAE (<=0,12)	S (0,5)
CPA81	S (<=0,5)	S (1)	SAE (<=0,12)	S (1)
CT82	S (1)	S (0,5)	SAE (<=0,12)	-
CPA83	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,5)
CK84	>256**	S (0,5)	SAE (<=0,12)	SAE 0,12**
CT85	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	-
CT86	S (1)	S (<=0,25)	S (<=0,12)	S (<=0,06)
CPA87	S (<=0,5)	S (0,5)	-	S (2)
CO88	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	S (0,5)
CT89	S (<=0,5)	S (0,5)	S (<=0,12)	-

Legenda: FLC: Fluconazol; AMB: Anfotericina B; VOR: Voriconazol; MFG: Micafungina. S: Sensível, SAE: Sensível aumentando exposição; R: Resistente; \*\*: Não há pontos de corte interpretativo pelo EUCAST/BRCast. CSP: *Candida* sp; CPA: *Candida parapsilosis*; CT: *Candida tropicalis*; CO: *Candida orthopsilosis*; CV: *Candida vulturna*; CDU: *Candida duobushaemulonii*; CH: *Candida haemulonii*; TA: *Trichosporon assahii*; MG: *Meyerozyma guilliermondii*; TSP: *Trichosporon* sp.; CA: *Candida albicans*; OP: *Ogataea polymorpha*; WA: *Wickerhamomyces anomala*; CK: *Candida krusei*.

### Fluconazol (FLZ)

Grande parte dos isolados apresentou susceptibilidade ao fluconazol, embora casos de resistência tenham sido detectados. Em 2022, houve resistência em isolados de *Candida parapsilosis* (CPA28; MIC = 16 µg/mL) e *Candida haemulonii* (CH23). Em 2023, foram identificados isolados resistentes de *C. parapsilosis* (CPA33; MIC = 8 µg/mL e CPA52; MIC = 8 µg/mL) e múltiplos isolados do complexo *C. duobushaemulonii* com MICs acima de 256 µg/mL. Em 2024, resistência elevada foi observada em *C. haemulonii* (CH63; MIC = 24 µg/mL), *C. duobushaemulonii* (CDU72; MIC = 8 µg/mL) e *Candida krusei* (CK84; MIC > 256 µg/mL).

### Anfotericina B (AMB)

A maioria dos isolados apresentou susceptibilidade à anfotericina B, embora vários valores elevados de MIC tenham sido registrados, especialmente entre espécies emergentes. Em 2022, *C. haemulonii* (CH11) e *Trichosporon asahii* (TA25; MIC = 32 µg/mL) exibiram perfis não sensíveis. Em 2023, isolados de *C. parapsilosis* e *C. duobushaemulonii* apresentaram MICs altos (>32 µg/mL). Em 2024, *C. haemulonii* (CH63; MIC > 32 µg/mL), *C. duobushaemulonii* (CDU72; MIC > 32 µg/mL) e *Trichosporon* spp. demonstraram valores semelhantes.

### Voriconazol (VOR)

O voriconazol apresentou ampla atividade *in vitro* contra a maior parte dos isolados, com MICs geralmente  $\leq 0,12 \mu\text{g/mL}$ . Entretanto, ocorreram exceções relevantes: isolados de *C. parapsilosis* (CPA52; MIC  $> 32 \mu\text{g/mL}$ ) e *C. duobushaemulonii* exibiram valores elevados em 2023, e *C. krusei* (CK84; MIC  $\leq 0,12 \mu\text{g/mL}$  com interpretação SAE) em 2024. Espécies emergentes, como *Trichosporon* spp., apresentaram MICs maiores, sugerindo menor susceptibilidade intrínseca.

### Equinocandinas (Micafungina – MFG)

A maior parte dos isolados permaneceu sensível às equinocandinas nos três anos avaliados. Em 2022 e 2023, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* demonstraram MICs baixos ( $0,06\text{--}1 \mu\text{g/mL}$ ). Contudo, algumas espécies emergentes, como *C. duobushaemulonii* e *C. haemulonii*, apresentaram MICs discretamente elevados ( $0,047\text{--}0,125 \mu\text{g/mL}$ ), embora a ausência de pontos de corte clínicos para essas espécies limite a interpretação. Em 2024, isolados de *C. krusei* (CK84) e *Trichosporon* spp. exibiram valores variáveis, com predominância de perfis SAE. A Tabela 4 apresenta o uso de antifúngicos para profilaxia e tratamento dos 89 pacientes com fungemia entre 2022 e 2024.

**Tabela 4.** Uso de antifúngicos para profilaxia e tratamento em pacientes onco-hematológicos com fungemia (2022 a 2024)

ANTIFÚNGICO	2022	2023	2024	Total
<b>Profilaxia</b>				
Fluconazol	6	5	2	13
Anfotericina B	5	2	-	7
Não utilizou	21	23	25	69
<b>Tratamento</b>				
Fluconazol	8	13	7	28
Anfotericina B	20	10	13	43
Fluconazol e Anfotericina B	-	1	1	2
Micafungina	2	2	-	4
Não utilizou	2	5	5	12
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>30</b>	<b>27</b>	<b>89</b>

Quanto à profilaxia, observou-se que a maioria dos pacientes não recebeu antifúngico profilático, totalizando 69 casos (77,5%), proporção que se manteve elevada nos três anos avaliados (65,6% em 2022; 76,7% em 2023; 92,6% em 2024). Entre os pacientes que receberam profilaxia, o fluconazol foi o agente mais utilizado (13 pacientes; 14,6%), seguido da anfotericina B (7 pacientes; 7,9%).

Para o tratamento da fungemia, a anfotericina B foi o antifúngico mais empregado, utilizada em 43 pacientes (48,3%), com maior frequência em 2022

(62,5%) e proporções menores em 2023 (33,3%) e 2024 (48,1%). O fluconazol foi utilizado em 28 pacientes (31,4%), sendo mais prevalente em 2023 (43,3%). Combinação de fluconazol e anfotericina B foi registrada em 2 casos (2,2%), enquanto a micafungina foi utilizada em 4 pacientes (4,5%), restrita aos anos de 2022 e 2023. Doze pacientes (13,5%) não utilizaram antifúngico terapêutico durante o episódio de fungemia. A Tabela 5 apresenta os desfechos clínicos dos 89 pacientes com neoplasias hematológicas e fungemia acompanhados entre 2022 e 2024.

**Tabela 5.** Evolução clínica e desfechos hospitalares de pacientes com fungemia associada a neoplasias hematológicas (2022-2024)

Observou-se que 4 pacientes (4,5%) evoluíram para óbito em até 14 dias do episódio de fungemia, distribuídos igualmente entre 2022 (n=2) e 2023 (n=2), sem registros em 2024. Óbitos em até 30 dias foram documentados em 13 pacientes (14,6%), sendo 4 em 2022, 5 em 2023 e 4 em 2024. Desfechos

	2022	2023	2024	Total
<b>Desfecho</b>				
Óbito 14 dias	2	2	-	4
Óbito 30 dias	4	5	4	13
Óbito > 30 dias	12	9	5	26
Alta hospitalar	14	14	18	46
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>30</b>	<b>27</b>	<b>89</b>

ocorridos após 30 dias totalizaram 26 casos (29,2%), com 12 em 2022, 9 em 2023 e 5 em 2024.

No total, 43 pacientes (48,3%) evoluíram para óbito, porém é importante destacar que esses óbitos não foram atribuídos à fungemia, ocorrendo predominantemente em associação a complicações da doença hematológica de base.

A alta hospitalar foi registrada em 46 pacientes (51,7%), com maior número de altas em 2024 (n=18), seguido de 2022 e 2023 (n=14 em cada ano).

## Discussão

Nossos achados confirmam que pacientes com neoplasias hematológicas constituem um grupo de alto risco para fungemia, mas o perfil das neoplasias de base do presente estudo difere daquele relatado em muitas séries de adultos. Enquanto diversos estudos apontam a LMA como a principal neoplasia associada às IFIs [8-11]. Em nosso estudo a LLA predominou, respondendo por 81% dos casos, ao passo que a LMA representou apenas 7,9%. Essa discrepância provavelmente reflete o perfil predominantemente pediátrico da nossa população (mediana de idade de 8,5 anos), que foi visto em

estudos envolvendo pacientes pediátricos nas quais as leucemias agudas, em especial a LLA, são as principais doenças de base [12-7]. Ainda assim, a elevada frequência de imunossupressão induzida pelo tratamento (58,4%) e a exposição prolongada a esquemas mielotóxicos sustentam a ideia de que a intensidade e a duração da imunossupressão, mais do que o subtipo específico de leucemia, são determinantes centrais do risco de IFI nessa faixa etária.

Em relação aos fatores de risco, nossos resultados se alinham a estudos prévios que identificam CVC, antibióticos de amplo espectro e outros dispositivos invasivos como importantes contribuintes para o desenvolvimento de candidemia [10,13-15]. No presente estudo, 92,6% dos pacientes apresentavam CVC, 85,4% tinham exposição prévia a antibióticos e uma proporção substancial fazia uso de sonda vesical, sonda nasogástrica, nutrição parenteral ou tubo orotraqueal. Esse padrão também encontrado em relatos da Malásia e de outros centros, nos quais infecção relacionada a cateter por *C. parapsilosis* e uso de nutrição parenteral foram fatores importantes para a infecção da corrente sanguínea [16,17]. A elevada carga de dispositivos na nossa população reforça o papel central do cuidado com cateteres, da remoção precoce e da gestão racional de antibióticos na prevenção da fungemia, em consonância com evidências de programas de vigilância como o YEASTS [5].

A distribuição de espécies no nosso estudo foi compatível com o padrão epidemiológico para espécies NAC descrito na América Latina e na Ásia, mas com algumas particularidades. *Candida parapsilosis* (32,6%) e *C. tropicalis* (19,1%) responderam, em conjunto, por mais da metade dos episódios de fungemia, em concordância com dados regionais que mostram a predominância dessas espécies sobre *C. albicans* em pacientes hematológicos [18,2,8]. Entretanto, *C. albicans* representou apenas 6,7% dos isolados no nosso estudo, proporção bem inferior à relatada em alguns estudos de adultos, nos quais *C. albicans* ainda responde por 20–30% dos casos de candidemia [5,9,11]. Observamos ainda frequência de espécies emergentes, incluindo *C. vulturna* (11,3% em 2022), o complexo *C. haemulonii* (*C. duobushaemulonii* e *C. haemulonii*, cada uma com 4,5%), *Meyerozyma guilliermondii*, *Trichosporon asahii*, *Wickerhamomyces anomalus* e *Ogataea polymorpha*. Esses achados dialogam com relatos recentes de aumento do isolamento do complexo *C. haemulonii* e de outras leveduras raras em pacientes imunocomprometidos, frequentemente associados a valores elevados de CIM e desafios diagnósticos [20-24].

O perfil de suscetibilidade antifúngica observado na nossa série também reflete preocupações globais acerca da emergência de resistência, particularmente entre espécies NAC e leveduras raras. A maioria dos isolados de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* permaneceu suscetível ao fluconazol, voriconazol e micafungina; entretanto, documentamos alguns isolados de *C. parapsilosis* resistente ao fluconazol e valores elevados de CIM para fluconazol e anfotericina B em *C. haemulonii* e *C. duobushaemulonii*, além da resistência intrínseca ao fluconazol em *C. krusei*, em concordância com a literatura

[25,18,22]. Diferentemente de estudos da China e de outras regiões que descrevem altas taxas de resistência aos azóis em *C. tropicalis* [4,1], nossos isolados de *C. tropicalis* permaneceram, em sua maioria, suscetíveis, sugerindo diferenças regionais importantes na pressão seletiva, possivelmente relacionadas ao uso mais restrito de profilaxia com azóis no nosso estudo. De fato, 77,5% dos pacientes não receberam profilaxia antifúngica, e o fluconazol foi utilizado em apenas 14,6%, em contraste com centros onde posaconazol ou outros triazóis são amplamente empregados [8,3,26].

No que se refere ao tratamento, a anfotericina B foi o fármaco mais frequentemente utilizado (48,3%), seguida pelo fluconazol (31,4%), enquanto o uso de equinocandinas foi limitado, refletindo tanto a disponibilidade local quanto práticas de prescrição em pediatria. Esse padrão contrasta com estudos em adultos nos quais as equinocandinas são frequentemente a terapia de primeira linha e têm demonstrado excelente atividade frente à maioria das espécies de *Candida* [6,19]. Embora nossos dados de suscetibilidade indiquem que equinocandinas e voriconazol permanecem ativos contra a maior parte dos isolados, a presença de *C. duobushaemulonii* multirresistente e CIMs elevadas para anfotericina B em leveduras emergentes ressalta a importância da identificação precoce da espécie e da terapia personalizada [22,21].

Por fim, a mortalidade global do estudo alcançou 48,3%, valor semelhante ao descrito em pacientes hematológicos com IFI ou candidemia na Colômbia, América do Norte e outras regiões [2,27,6,11]. No entanto, apenas uma minoria dos óbitos ocorreu até 30 dias após o início da fungemia (14,6%), e as mortes não foram atribuídas diretamente à fungemia, mas sim a complicações da doença hematológica de base. Isso contrasta com algumas séries nas quais a IFI ou a fungemia é considerada causa principal ou contribuinte de morte em mais da metade dos casos, especialmente em IFI de irrupção e em infecções por *Trichosporon* spp. ou mucormicose [23,26,7]. Nossos dados reforçam a ideia de que, em pacientes onco-hematológicos pediátricos, a fungemia frequentemente ocorre em contexto de doença avançada ou refratária e de grande fragilidade basal; assim, o desfecho é fortemente determinado pelo prognóstico hematológico e pela intensidade da imunossupressão, como também sugerido por grandes estudos de vigilância [5,19].

Em conjunto, nossos resultados reforçam que espécies NAC, em particular *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, predominam em pacientes oncohematológicos; leveduras emergentes e potencialmente multirresistentes são cada vez mais reconhecidas; e fatores relacionados ao hospedeiro, carga de dispositivos e início da terapia antifúngica apropriada são determinantes centrais dos desfechos. Ao mesmo tempo, a predominância de LLA pediátrica, a alta frequência de espécies emergentes e o uso relativamente limitado de profilaxia com azóis conferem um perfil local distinto, que ressalta a necessidade de vigilância epidemiológica contínua, otimização do cuidado com cateteres e do

uso de antibióticos, e estratégias antifúngicas adaptadas ao contexto de unidades brasileiras de onco-hematologia.

### Conclusões

Este estudo evidencia que a fungemia em pacientes oncohematológicos apresenta um perfil epidemiológico distinto, marcado pela predominância de espécies não-*albicans* e pela presença de leveduras emergentes, incluindo o complexo *Candida haemulonii*. A alta frequência de imunossupressão, uso de antibióticos e dispositivos invasivos reforça o papel desses fatores na patogênese da infecção. Embora a mortalidade global tenha sido elevada, poucos óbitos foram diretamente atribuídos à fungemia, indicando que os desfechos são fortemente influenciados pela gravidade da doença hematológica de base. Esses achados destacam a importância da vigilância epidemiológica contínua, do reconhecimento precoce da infecção e da adoção de práticas adequadas de manejo e prevenção, contribuindo para melhorar o cuidado de pacientes com doenças hematológicas no contexto brasileiro.

### Referências

1. Lin W, et al. Clinical and molecular epidemiological characteristics of 26 cases of bloodstream infection caused by *Candida tropicalis*. *Mycopathologia*. 2025;190(4):65. doi:10.1007/s11046-025-00972.
2. Vargas-Espíndola A, et al. Fungemia in adult hospitalized patients with hematologic malignancies: epidemiology and risk factors. *Rev Iberoam Micol*. 2023;40(2):73–80. doi:10.1016/j.riam.2022.12.004.
3. Hunutlu FC, et al. Paradigm shifts in antifungal prophylaxis and their effects on candidemia outcomes in hematologic malignancies: a 14-year tertiary-center experience. *J Fungi*. 2025;11(9):630. doi:10.3390/jof11090630.
4. Liu X, et al. Clinical characteristics, strain distribution, antifungal resistance and prognosis of non-*albicans* candidemia: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2021;24(5):1–12. doi:10.1186/s12879-024-09150-z.
5. Bretagne S, et al. The switch from fluconazole to echinocandins as first-line therapy did not impact the epidemiology of yeast fungemia (Active Hospital Surveillance, 2004–2017, Paris, France). *PLoS One*. 2021;16(6):e0253225. doi:10.1371/journal.pone.0253225.
6. Otto C, Babady NE. Epidemiology and outcomes of non-*albicans* *Candida* bloodstream infections in transplant recipients and cancer patients. *J Fungi*. 2024;10(9):807. doi:10.3390/jof10090807
7. Moraitaki E, et al. Epidemiology of invasive fungal diseases: a 10-year experience in a tertiary pediatric hemato-oncology department in Greece. *J Fungi*. 2024;10(7):498. doi:10.3390/jof10070498.

8. Weeraphon B, et al. Epidemiologia e fatores associados ao sucesso do tratamento de infecções fúngicas invasivas entre pacientes com neoplasias hematológicas recentemente diagnosticados. *Infect Drug Resist.* 2023;16:2029-2042. doi:10.2147/IDR.S405810.
9. Alkan A, et al. Invasive fungal infections in patients with acute leukemia: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(40):e39959. doi:10.1097/MD.00000000000039959.
10. Afhami S, et al. Rate, risk factors, and outcomes of invasive fungal infections in hematologic malignancies. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2024;18(1):75-82. doi:10.18502/ijhoscr.v18i1.14746.
11. Jebari M, et al. Invasive fungal infection in patients with hematologic malignancies: epidemiology and prognostic factors. *Pan Afr Med J.* 2024;48:130. doi:10.11604/pamj.2024.48.130.40509.
12. Supatharawanich S, et al. Invasive fungal diseases in children with acute leukemia and severe aplastic anemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021039. doi:10.4084/MJHID.2021.039.
13. Cabrera-Guerrero JP, et al. Candidemia: update on epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pathogens.* 2025;14(8):806. doi:10.3390/pathogens14080806.
14. Thomas-Rüddel DO, et al. Risk factors for invasive *Candida* infection in critically ill patients: a meta-analysis. *Chest.* 2022;161(2):345–355. doi:10.1016/j.chest.2021.08.081
15. Ortiz-Martínez Y, et al. Epidemiologia e fatores de risco para IFI em pacientes hematológicos na Colômbia. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(Suppl 2):ofac492.1722. doi:10.1093/ofid/ofac492.1722.
16. Yamin DH, et al. Risk factors of *Candida parapsilosis* catheter-related bloodstream infection. *Front Public Health.* 2021;9:631865. doi:10.3389/fpubh.2021.631865.
17. Çetin FT, et al. Overview of *Candida parapsilosis* candidemia in pediatric malignancies. *Curr Med Mycol.* 2024;10:e2024.345299.1579. doi:10.22034/cmm.2024.345299.1579.
18. Riera FO, et al. Invasive candidiasis in South America: update and challenges. *Antibiotics.* 2022;11(7):877. doi:10.3390/antibiotics11070877.
19. Wolf S, et al. Epidemiology and outcomes of *Candida* bloodstream infections in cancer patients. *Infection.* 2025;53(5):1875-1885. doi:10.1007/s15010-025-02513-z.
20. Gómez-Gaviria M, et al. *Candida haemulonii* complex and *Candida auris*: biology and resistance. *Infect Drug Resist.* 2023;16:1455–1470. doi:10.2147/IDR.S402754.
21. Astvad KMT, et al. Susceptibility classification of yeasts without EUCAST breakpoints. *J Fungi.* 2022;8(2):141. doi:10.3390/jof8020141.
22. Chen XF, et al. Antifungal susceptibility of *Candida duobushaemulonii*. *Front Microbiol.* 2022;13:1001845. doi:10.3389/fmicb.2022.1001845.
23. Ramírez I, Moncada D. Fatal disseminated *Trichosporon asahii* infection: review. *Mycopathologia.* 2020;185:377–388.
24. Ioannou P, et al. Fungemia by *Wickerhamomyces anomalus*: a narrative review. *Pathogens.* 2024;13(3):269. doi:10.3390/pathogens13030269
25. Desnos-Ollivier M, et al. Azole susceptibility in >9,000 clinical yeast isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(6):e02615-20. doi:10.1128/AAC.02615-20.

26. Puerta-Alcalde P, et al. Breakthrough IFI in hematologic malignancies. *J Infect.* 2023;87(1):46–53. doi:10.1016/j.jinf.2023.05.005
27. Seagle EE, et al. Recent trends in fungal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):237-260. doi:10.1016/j.idc.2021.03.001.

## 4.2 Capítulo 2 - Artigo publicado na Revista *Journal of Infection* (Qualis A1 /Fator de Impacto 14.3)

### Clonal outbreak of *Candida vulturna* in a paediatric oncology ward in Maranhão, Brazil

Alessandra Teixeira de Macedo <sup>a</sup>, Daniel Wagner de Castro Lima Santos <sup>b,c</sup>, Bram Spruijtenburg <sup>d,e,f</sup>, Dayse Azevedo Coelho de Souza <sup>a,g</sup>, Leila Ferreira Moreira dos Santos Barbosa <sup>g</sup>, Sirlei Garcia Marques <sup>c,h</sup>, Julliana Ribeiro Alves dos Santos <sup>i</sup>, Eelco F.J. Meijer <sup>d,e,f</sup>, Theun de Groot <sup>d,f</sup>, Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo <sup>a,g</sup>, Jacques F. Meis <sup>d,e,j,1</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Maranhão (UFMA)-Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, São Luís, MA, Brazil <sup>b</sup> Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), São Luís, MA, Brazil <sup>c</sup> Hospital Universitário, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brazil <sup>d</sup> Radboudumc-CWZ Center of Expertise for Mycology, Nijmegen, the Netherlands

<sup>e</sup> Department of Medical Microbiology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

<sup>f</sup> Department of Medical Microbiology and Immunology, Canisius-Wilhelmina Hospital/Dicon, Nijmegen, the Netherlands

<sup>g</sup> Hospital de Cancer Aldenora Bello (HCAB), São Luís, MA, Brazil

<sup>h</sup> Laboratório Cedro, São Luís, MA, Brazil

<sup>i</sup> Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

<sup>j</sup> Institute of Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD) and Excellence Center for Medical Mycology, University of Cologne, Cologne, Germany

**Objective:** To describe an outbreak due to *Candida vulturna*, a newly emerging *Candida* species belonging to the *Candida haemulonii* species complex in the Metschnikowiaceae family. **Methods:** In this retrospective cohort study we genotyped 14 *C. vulturna* bloodstream isolates, occurring in a 4-month-period in paediatric cancer patients in a Brazilian hospital. To prove an outbreak, ITS sequence analysis and whole genome sequencing (WGS) was done. Antifungal susceptibility was performed with the reference CLSI method and the commercial Sensititre YeastOne (SYO) YO10 plates. A control *C. vulturna* isolate from another region in Brazil was included in all analyses. **Results:** MALDI-TOF-MS identified isolates as *C. pseudohaemulonii* and *C. duobushaemulonii* albeit with low scores and therefore molecular methods were required for accurate identification. ITS sequence analyses clearly differentiated *C. vulturna* from other species in the *C. haemulonii* species complex. WGS proved the presence of a clonal outbreak with *C. vulturna* involving 14 paediatric patients. Antifungal susceptibility testing (AFST) with two methods showed the isolates had low MICs of commonly available antifungals. **Conclusion:** This study describes an outbreak due to the rare yeast *C. vulturna*, related to *C. auris*, during a four-month period in patients admitted to a paediatric oncology ward in a Brazilian hospital. In contrast to previous studies the yeast was susceptible to all antifungals and patient outcome was good.

**Keywords:** Fungal outbreak; Genotyping. Rare yeast. *Candida vulturna*. *Candida haemulonii* species complex. Whole genome sequencing. Antifungal susceptibility

## Introduction

Yeasts in the *Candida haemulonii* species complex, *C. haemulonii* sensu strictu, *C. haemulonii* var. *vulnera*, *C. duobushaemulonii*, *C. pseudohaemulonii* and *C. vulturna*, belong to the Metschnikowiaceae family and are phylogenetically related to *Candida auris*.<sup>1</sup> Although species from the *C. haemulonii* species complex have been considered rare human pathogens, clinical importance and resistance to antifungal drugs appear to be increasing. *C. pseudohaemulonii*, *C. duobushaemulonii* and *C. vulturna*, first identified in 2006, 2012 and 2016, respectively, are closely related but have distinct lineages within the species complex based on the phylogenetic analysis of rDNA internal transcribed spacer (ITS) region.<sup>2,3</sup> Routine mycological identification, even with MALDI-TOF, has been proven difficult. After the first description of *C. vulturna* in 2016, the yeast has been occasionally isolated from clinical samples such as blood, wounds and gastric secretions in different countries,<sup>1,4-6</sup> with the first reported *C. vulturna* outbreak occurring between 2019 and 2022 in Shanxi Province, China.<sup>7</sup> This study aimed to report an outbreak of *Candida vulturna* in a paediatric oncology ward in a hospital in São Luís, Maranhão, Brazil.

## Methods

### Study population

The outbreak occurred in paediatric patients from April to July 2022 in a reference hospital for cancer treatment in São Luís, Maranhão. The Hospital de Cancer Aldenora Bello is a 150 bed specialised teaching hospital, that focuses on cancer patients including paediatric population. The hospital admits approximately 7800 patients annually among which are 500 paediatric patients.

## Collection and identification of clinical samples

All patients with febrile neutropaenia were treated empirically with cefepime and if unstable with cefepime/vancomycin after 2 sets of blood cultures were drawn from peripheral veins and peripherally inserted central catheter. New blood cultures were taken with recurrent fever after initial defervescence or persistent fever. Fungemia was diagnosed based on positive cultures using BD BACTEC Aerobic and Anaerobic blood culture vials, which were then processed in the automated BACTEC FX system (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, USA). Gram stains, done from positive vials, showed large Gram-positive budding yeast cells, oval in shape without (pseudo)hyphae. According to local guidelines as suggested by the Ministry of Health, targeted intravenous fluconazole (12 mg/kg followed by 6 mg/kg once daily) was started in haemodynamically stable patients with fungaemia diagnosed with positive microscopy. The isolates grew on sheep blood agar and Sabouraud dextrose agar (SDA) as non-haemolytic, white, moist yeast-like colonies after 48 hours of incubation at 35 °C in an aerobic environment. All yeast isolates from 14 patients were initially misidentified as *C. pseudohaemulonii*, *C. duobushaemulonii* (low scores < 1.7) or retrieved no database match with matrix-assisted laser desorption/ ionisation-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) (Bruker, Leiderdorp, the Netherlands). Therefore, the isolates were re-identified as *C. vulturna* by ITS sequencing.

## Molecular identification

ITS sequencing with ITS-1 and ITS-4 primers was used as previously described.<sup>1</sup> Control sequences of the Metschnikowiaceae clade were retrieved from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) nucleotide database and included *C. vulturna* CBS14366 (MT974687.1), *C. vulturna* CVDH05 (OQ519941.1), *C. duobushaemulonii* (JX459666.1), *C. pseudohaemulonii* (NR\_163771.1), *C. haemulonii* (AY500375.1), *C. haemulonii* var. *vulnera* (JX459686.1), *C. auris* (PP178707.1), *C. khabbhai* (OP626788.1), *C. lusitaniae* (AF172262.1). Sequences were aligned, and a phylogenetic tree was built and visualised as described earlier.<sup>8</sup> Generated ITS sequences of the current study were deposited to the NCBI Genbank database (Accession numbers: PP716581-PP716594).

## Resistance investigation

In vitro AFST according to the reference Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27 standard was performed for eight antifungals including amphotericin B (Bristol Meyers Squibb, Rotterdam, The Netherlands), fluconazole (Sigma-Aldrich, Amsterdam, The Netherlands), itraconazole (Janssen Cilag, Breda, the Netherlands), voriconazole (Pfizer, New York, NY, USA), posaconazole (Merck, Darmstadt, Germany), isavuconazole (Basilea Pharmaceutica, Basel, Switzerland), anidulafungin (Astellas Pharma, Tokyo, Japan) and micafungin (Astellas Pharma).<sup>9</sup> Microtiter plates were read visually after 24 h of incubation at 35 °C. Minimum inhibitory concentrations (MICs) were defined as the lowest antifungal concentrations with 50% growth reduction when compared to the growth control, except for amphotericin B with 100% growth reduction. *Candida parapsilosis* ATCC 22019 and *Candida krusei* ATCC 6258 were used as quality control strains and *C. vulturna* (1857/2023), originating from another hospital in Brazil, was included as a non-related control (kindly provided by Dr AL Colombo, Sao Paulo, Brazil). There are no published clinical breakpoints nor epidemiological cut-off values for *Candida vulturna*. Thus, no interpretation of the MIC is provided. A second microbroth dilution methods was done with the commercial Sensititre YeastOne (SYO) YO10 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), testing amphotericin B, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, anidulafungin, micafungin, caspofungin and flucytosine according to manufacturer instructions. Microtiter plates were read after 24 h at 35 °C and SYO colorimetric MICs were determined as the first well showing a distinct colour change when compared to the positive control.

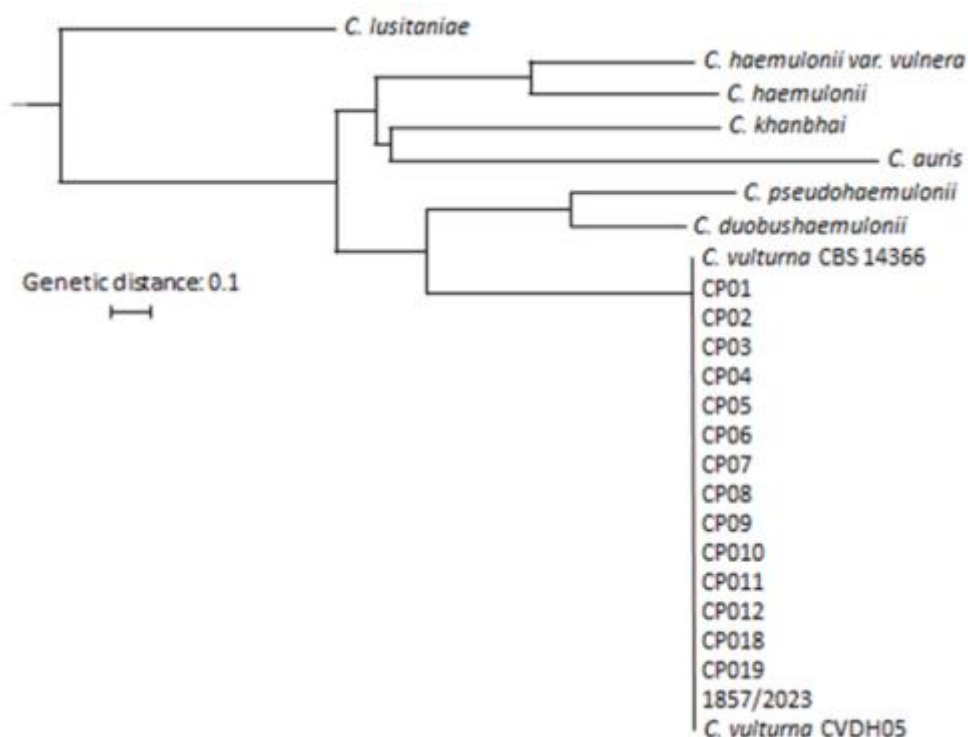
## Whole genome sequencing (WGS) single nucleotide polymorphism (SNP) Calling

Five randomly selected isolates from the outbreak and one unrelated Brazilian isolate (*C. vulturna* 1857/2023) were cultured on Sabouraud dextrose agar (SDA) (Oxoid, Hampshire, United Kingdom) at 30 °C for five days. DNA of each isolate was extracted and purified with the MagNA Pure 96 system as previously described.<sup>10</sup> Isolated DNA was treated with RNase A (Merck KGaA, Darmstadt,

Germany) at 5 µg/µL for one hour at room temperature and purified again with the MagNA Pure 96 instrument following manufacturer's instructions. DNA concentration and quality were assessed using the double DNA (dsDNA) high-sensitivity option of the Qubit 3.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Genomic libraries of the six isolates were prepared and sequenced using the Illumina Novaseq 6000 platform (Illumina, San Diego, CA, USA) with two times 150 bp paired-end-read mode. Reads were aligned to the *C. vulturna* reference genome CBS 14366 (GCA\_026585945.1), and SNPs were called as described earlier.<sup>11</sup> In short, reads were aligned with BWA v0.7.17.2, and the generated BAM files were subsequently filtered, variant calling was performed using Freebayes v1.3.6 and the inferred phylogeny was visualised with MEGA11 v11.0.10 and iTOL v6. This SNP calling pipeline was previously validated for the haploid *C. auris* with the use of a benchmark dataset.<sup>12</sup> WGS reads from the NCBI SRA database were retrieved for isolates B13074 (SRR11092032), B13075 (SRR11091967), B13712 (SRR23610445), B14309 (SRR11092036) and B15412 (SRR11091965) and included in the SNP analysis. Antifungal resistance-associated genes *ERG11* (OQ216408.1), *ERG6* (MZ773955.1) and *FKS1* (OQ632644.1) were located in the *C. vulturna* reference genome CBS 14366 with BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) and visually inspected for missense mutations. Generated raw read data of the current study have been submitted to the NCBI Sequence Read Archive (BioProject ID: PRJNA1101053).

## **Ethics**

The present study was approved by the Research Ethics Committee of the CEUMA University in compliance with the requirements of Resolution 466/2012 of the National Health Council, with approval number 4.696.52. Informed consent was waived due to de-identification of patients.



**Fig. 1.** Phylogenetic tree based on internal transcribed spacer (ITS) sequences of *Candida haemulonii* species complex. The tree was rooted to *Candida (Clavispora) lusitanae*.

## Results

From April 3 to July 20, 2022, a total of 14 cancer patients, 8 males and 6 females, aged between 2 and 16 years were diagnosed with candidemia caused by *C. vulturna*. We isolated 12 *C. vulturna* isolates from blood through venipuncture and two from a catheter line tip. The isolates were initially misidentified with Bruker MALDI-TOF MS as *C. pseudohaemulonii* (n = 6) or *C. duobushaemulonii* (n = 4), both in the *C. haemulonii* species complex or were non-identified (n = 4). Sequencing of the ITS region showed the isolates involved in this cluster were identified as belonging to *C. vulturna* according to sequence read alignment (Fig. 1). With WGS SNP analysis on a random selection of five *C. vulturna* isolates from the outbreak and a non-related Brazilian control isolate, the five patient isolates were nearly indistinguishable from each other and formed a distinct autochthonous branch (Fig. 2). Isolates differed two SNPs at most between each other. Additional isolates from the USA, Panama and Colombia were included, and SNP calling was performed to investigate the population structure of published *C. vulturna*. Interestingly, except for one isolate from the USA, all

isolates had an extremely low genetic diversity with less than 500 SNPs difference. Besides the Brazilian cluster, each isolate was differentiated by at least 76 SNPs when compared to the most closely related isolates.

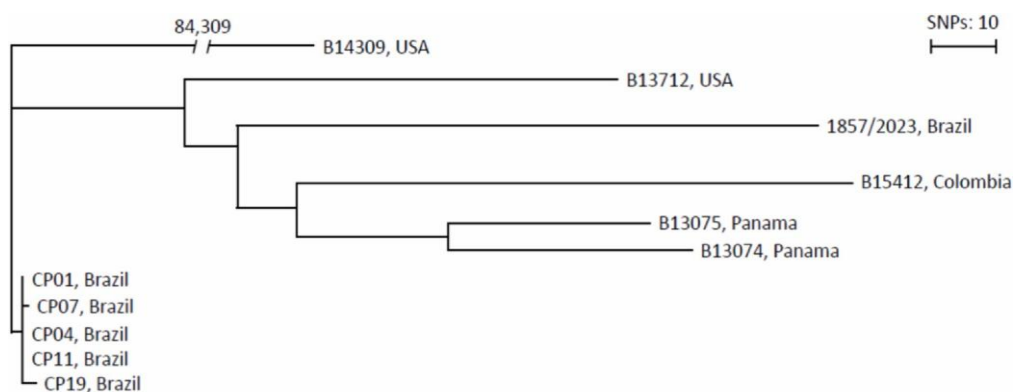
**Table 1** Clinical aspects and associated factors for the development of candidemia due to *Candida vulturna* in paediatric oncology patients.

	Infants (n = 11)	Older children (n = 3)	Overall (n = 14)
Gender			
Male	6	2	8
Female	5	1	6
Haematological malignancies	8	2	10
Solid tumours	3	1	4
Surgery	4	-	4
Mucositis	2	1	3
Parenteral nutrition	3	-	3
Mechanical ventilation	2	1	3
Neutropaenia	9	3	12
Central venous catheter	9	2	11
Bacteraemia during hospitalisation	9	1	10
Antibiotic treatment	11	3	14
Empirical fluconazole	8	2	10

The isolate from the USA, however, differed over 80,000 SNPs from all other isolates. Regarding the clinical aspects of the patients, ten had haematological cancers and four solid tumours, with 11 patients having a central venous catheter in place. Due to febrile neutropaenia empiric cefepime (50 mg/kg/ t.i.d.) was started in all patients, and empirical vancomycin (10 mg/kg/q.i.d.) was added if there was haemodynamic instability at admission. There were six patients with Gram-positive and four with Gram-negative bacteraemia at the time of fungemia. The patients with Gram-positive bacteraemia were treated with vancomycin and those with Gram-negatives, all pathogens with extended spectrum beta lactamase (ESBL), were treated with meropenem (40 mg/kg/ t.i.d.). All patients remained haemodynamically stable during empirical antifungal therapy with fluconazole (n = 8) and deoxycholate amphotericin B (1 mg/kg/day) (n = 6), but

persistence of fungaemia required a change of drugs in nine patients to micafungin (100 mg once daily)(n = 6) or liposomal amphotericin B (3 mg/kg/day) (n = 3). Of the 14 patients included in the study, two (14.3%) died within 30 days. The remaining clinical data are presented in Tables 1 and 2.

All 14 blood culture isolates of *C. vulturna* showed low MICs for all antifungals tested with both the CLSI reference and the commercial SYO method. Both methods provided similar MIC results within two 2-fold dilutions (Table 3). Inspection of *ERG6*, *ERG11* and *FKS1* showed no missense mutations in hotspot areas when compared with the CBS 14366 reference genome and were in line with the low MICs.



**Fig. 2.** Whole genome sequencing (WGS) single nucleotide polymorphism (SNP) analysis of *Candida vulturna* isolates from various countries. The tree was generated using MEGA11 v11.10.11 and the neighbour-joining tree method. Number above the branch indicate the number of SNPs. 1857/2023 control *C. vulturna* from Brazil. Current outbreak isolates are CP01, CP04, CP07, CP11 and CP19.

**Table 2** Treatment of *Candida vulturna* candidemia in paediatric oncology patients by age group.

	Infants (2- 11years)	Older children (12-16 years)	Overall (n = 14)
<b>Treatment</b>	11	3	14
Initial treatment			
Fluconazole	6	2	8
Deoxycholate amphotericin B	5	1	6
Micafungin	-	-	-
Change of antifungals	10	2	12
Adjusted treatment			
Fluconazole	3	-	3

Liposomal amphotericin B	3	-	3
Micafungin	4	2	6
Outcome	-	-	-
Death 14 days			
Death 30 days	1	1	2

**Table 3** Minimum inhibitory concentration (MIC) of 14 *Candida vulturna* isolates according to Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) M27 and Sensititre YeastOne (SYO) YO10. All metrics in mg/L.

Antifungal	Method	Range	GM	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
AMB	CLSI	N/A	0.5	0.5	0.5
	SYO	N/A	2	2	2
FLC	CLSI	N/A	0.5	0.5	0.5
	SYO	N/A	1	1	1
ITC	CLSI	N/A	≤0.016	≤0.016	≤0.016
	SYO	N/A	0.03	0.03	0.03
VOR	CLSI	N/A	≤0.016	≤0.016	≤0.016
	SYO	N/A	0.03	0.03	0.03
POS	CLSI	N/A	≤0.016	≤0.016	≤0.016
	SYO	N/A	0.015	0.015	0.015
ISA	CLSI	N/A	≤0.016	≤0.016	≤0.016
	AFG	CLSI	0.016 – 0.031	0.020	0.016
SYO		N/A	0.03	0.03	0.03
MFG	CLSI	0.031 – 0.063	0.033	0.031	0.063
	SYO	N/A	0.06	0.06	0.06
CAS	SYO	N/A	0.015	0.015	0.015
5FC	SYO	N/A	≤0.06	≤0.06	≤0.06

CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; SYO, Sensititre YeastOne; AMB, amphotericin B; FLC, fluconazole; ITC, itraconazole; VOR, voriconazole; ISA, isavuconazole; AFG, anidulafungin; MFG, micafungin; CAS, caspofungin; 5FC, 5-fluorocytosine; N/A, non-applicable.

During the 4-month study period, the hospital had a total of 2586 admissions, 153 of which were to the department of paediatrics. The month with the highest incidence of fungemia due to *C. vulturna* was April 2022 (19.35/100 admissions). The month with the lowest incidence rate was July (3.33/100 admissions) (Table 4). After the outbreak was recognised at the paediatrics ward, environmental pathogen surveillance and strict infection control measures were established. All positive cases were maintained in contact isolation, with terminal cleaning of rooms with polymeric biguanide (CLEANGEX BG 4, Higex, São José, SC, Brazil)

or quaternary ammonium (CLEANGEX AQ 20, Higex) after hospital discharge and rigorous cleaning protocols for medical devices and materials. Systematic environmental surveillance of air and water were also carried out in order to find a source for the suspected horizontal transmission of *C. vulturna*. Furthermore, as also implemented to control a *C. auris* outbreak in the region,<sup>13</sup> we used contact samples from surfaces near patient care areas, such as bed stations, medical workstations, walls, sinks, bed rails, mechanical ventilators, vital sign monitors, computer keyboards and mouse, and hand sanitiser wall dispensers in the ward but all these samples were negative.

**Table 4** Incidence of fungaemia due to *Candida vulturna* in paediatric oncology patients.

Period (2022)	Number of Cases	Number of hospitalisations in paediatrics	Incidence/100 admissions	Number of total hospitalisations	Incidence/100 admissions
April	6	31	19.35	572	1.04
May	5	47	10.6	714	0.7
June	2	45	4.44	657	0.3
July	1	30	3.33	643	0.15
<b>Overall</b>	14	153	9.15	2586	0.54

## Discussion

The recognition of newly emerging, sometimes resistant, yeast species, an example being the worldwide expansion of *C. auris*, pose a threat to public health.<sup>14</sup> Several other rare yeasts resembling *C. auris* have been responsible for nosocomial infections and outbreaks among vulnerable patients.<sup>15</sup> In this study, we report a 4-month outbreak involving 14 patients at a paediatric ward caused by *C. vulturna*, a rare member of phylogenetically related species in the *C. haemulonii* species complex,<sup>15</sup> in a cancer hospital in São Luís, MA, Brazil. Large surveillance series in the last decade in Brazilian hospitals did not mention the presence of *C. vulturna*.<sup>16,17</sup> One other outbreak with *C. vulturna*, involving 19 patients, has recently been described as occurring in a Chinese hospital over a period of almost 4 years, albeit most cases were from before 2020.<sup>7</sup> Two major differences between the two outbreaks in Brazil and China could be observed. The isolates from Brazil did not show any sign of resistance against common

antifungal drugs, while the Chinese *C. vulturna* isolates all had reduced susceptibility to azoles and amphotericin B. The latter multidrug resistance is typically also observed in other species of the *C. haemulonii* species complex.<sup>1,18</sup> Similarly, as observed in the Chinese study,<sup>7</sup> most *C. vulturna* isolates originated from patients with fungaemia, but the present outbreak occurred exclusively in paediatric cancer patients, while the majority of Chinese patients were elderly adults (median 63 years) with different underlying conditions and occurring in several wards. A notable common risk factor in both *C. vulturna* outbreaks was the use of central venous catheters, which was also noted in a French study.<sup>18</sup> In both ours and the Chinese study,<sup>7</sup> a search for an environmental origin of the outbreak was conducted, but *C. vulturna* was not detected after testing numerous inanimate surfaces. A confirmed source has rarely been proven in other outbreaks of rare yeasts, including *C. auris*.<sup>19</sup> Although the source was not uncovered, strict infection control implementation after recognition of the outbreak proved successful in curbing ongoing cases of fungaemia. Hospital infections caused by members of the *C. haemulonii* species complex in the family Metschnikowiaceae have become frequently reported in the last decade, and *C. vulturna* appears to be a new example. The first description of *C. vulturna* was in 2016 from flowers in the Philippines and from clinical cases in Malaysia and the Philippines<sup>3,4,6</sup> followed by an additional five cases in the Americas (Colombia [n = 2], Panama [n = 2] and USA [n = 1])<sup>1</sup> and three cases in France.<sup>18</sup> All the reported *C. vulturna* isolates exhibited reduced susceptibility to both amphotericin B and fluconazole, similar as isolates in the Chinese outbreak<sup>7</sup> but contrasted the outbreak with susceptible *C. vulturna* in this report. Genomic search in resistance genes in the Brazilian isolates failed to find mutations associated with antifungal resistance showing that the susceptibility pattern of *C. vulturna* may have regional variability. Remarkably, other Brazilian outbreaks caused by *C. auris*, the most studied species in the species complex, also showed low azole and amphotericin B MICs for both clades I and IV, which are generally known for their resistant phenotype.<sup>13,20</sup> The difference between Brazil and other regions regarding the pressure for developing resistance for these classes of antifungals remains unclear. Widespread use of antifungal drugs in hospitals and fungicides in agricultural settings may contribute to the increasing emergence of resistant yeasts, although identifying closely related species in the complex is known to be

challenging.<sup>21</sup> *C. vulturna* is challenging to identify and differentiate from closely related species with routine methods as the yeasts responsible for this outbreak of fungaemia were initially non-identified or misidentified with MALDI-TOF as *C. pseudohaemulonii* or *C. duobushaemulonii* which makes sense as the species is not yet included in databases. Similarly no PCR based identification approaches have been published and the updated Vitek 2 yeast identification system is not able to identify *C. vulturna*.<sup>5</sup> Chromogenic media are also insufficient to differentiate *C. vulturna* and *C. pseudohaemulonii* from *C. auris*.<sup>22</sup> Sequencing the D1/D2 domains of the large subunit (LSU) 26S rRNA genes and/or the ITS regions and small subunit (SSU) 18S rRNA genes sequencing is needed to correctly identify *C. vulturna*<sup>23,24</sup> and MALDI-TOF or other reference databases need to be updated accordingly to assist with identification. All 14 patients described in this *C. vulturna* outbreak had cancer, with the majority having leukaemia, of which 12 were neutropaenic, 11 used medical devices, 14 used broad-spectrum antibiotics, eight used fluconazole and six amphotericin B as empirical therapy. No death appeared to be attributable to treatment failure in our series, even for the patients treated with fluconazole. Our results demonstrate that *C. vulturna* needs to be monitored as possible causes of outbreaks of invasive infection similar as that experienced with *C. auris*.

### **Ethics approval**

The study's conduct and reporting is fully compliant with the World Medical Association's Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. This study was approved by the Institutional Research Ethics Committee of the CEUMA University in compliance with the requirements of Resolution 466/2012 of the National Health Council, with opinion number 4.696.52.

### **Author contributions**

Conception and design: CMPSA, DWCLS, JFM. Acquisition of data: DACS, LFMSB, SGM, JRAS. Drafting manuscript: ATM. Molecular analysis: BS. Supervision molecular work: EFJM, TDG. Supervision clinical work: VAV, CMPSA, DWCLS. Editing/reviewing/approval of final version manuscript: ATM, DWCLS, BS, DACS, LFMSB, SGM, JRAS, EFJM, TDG, VAV, CMPSA, JFM.

### **Patient consent for publication**

All the data used in this retrospective study were de-identified, and patient consent was therefore waived.

## Funding

This work received support from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Processo: 408891/ 2022-0) and the Canisius-Wilhelmina Hospital (grant number CWZ\_001421). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## Data availability

The raw sequence read data have been submitted to the NCBI Sequence Read Archive (BioProject ID: PRJNA1101053) and sanger sequences have been submitted to the NCBI Genbank database (Accession numbers: PP716581-PP716594).

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.jinf.2024.106349.

## References

1. Gade L, Muñoz JF, Sheth M, Wagner D, Berkow EL, Forsberg K, et al. *Understanding the emergence of multidrug-resistant Candida: using whole-genome sequencing to describe the population structure of Candida haemulonii species complex.* *Front Genet* 2020;**11**:554. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00554>
2. Cendejas-Bueno E, Kolecka A, Alastruey-Izqueirido A, Theelen B, Groenewald M, Kostrzewa M, et al. *Reclassification of the Candida haemulonii complex as Candida haemulonii (C. haemulonii group I), C. duobushaemulonii sp. nov. (C. haemulonii group II), and C. haemulonii var. vulnera var. nov.: three multiresistant human pathogenic yeasts.* *J Clin Microbiol* 2012;**50**:3641–51. <https://doi.org/10.1128/JCM.02248-12>
3. Sipiczki M, Tap RM. *Candida vulturna pro tempore sp. nov., a dimorphic yeast species related to the Candida haemulonii species complex isolated from flowers and clinical sample.* *Int J Syst Evol Microbiol* 2016;**66**:4009–15. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001302>
4. Oh YB, Lim HJ, Byun SA, Choi MJ, Choi HJ, Shin MG, et al. *Candida vulturna Fungemia in an infant with congenital megacolon from the Philippines.* *Ann Lab Med* 2023;**43**:395–7. <https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.4.395>
5. Zurita J, Paz y Miño A, Solís MB, Sevillano G. *Failed identification of Candida vulturna using the updated Vitek 2 yeast identification system, version 9.02 and CHROMagar Candida Plus.* *New Microbes New Infect* 2022;**48**:101012. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.101012>

6. Muthusamy A, Rao M, Chakrabarti A, Velayuthan RD. *Case report: catheter related blood stream infection caused by Candida vulturna*. *Med Mycol Case Rep* 2022;**36**:27–30. <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2022.04.001>
7. Du H, Bing J, Xu X, Zheng Q, Hu T, Hao Y, et al. *Candida vulturna outbreak caused by cluster of multidrug-resistant strains, China*. *Emerg Infect Dis* 2023;**29**:1425–8. <https://doi.org/10.3201/eid2907.230254>
8. Spruijtenburg B, Jacomel Favoreto de Souza Lima B, Granadillo Tosar ST, Borman AM, Andersen CT, Nizamuddin S, et al. *The yeast genus Tardiomycetes gen. nov. with one new species and two new combinations*. *Infection* 2024;**52**:1799–812. <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02229-6>
9. CLSI. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*. CLSI standard M27. 4th edn Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
10. Spruijtenburg B, van Haren MHI, Chowdhary A, Meis JF, de Groot T. *Development and application of a short tandem repeat multiplex typing assay for Candida tropicalis*. *Microbiol Spectr* 2023;**11**:e0461822. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04618-22>
11. Spruijtenburg B, Ahmad S, Asadzadeh M, Alfouzan W, Al-Obaid I, Mokaddas E, et al. *Whole genome sequencing analysis demonstrates therapy-induced echinocandin resistance in Candida auris isolates*. *Mycoses* 2023;**66**:1079–86. <https://doi.org/10.1111/myc.13655>
12. Spruijtenburg B, Badali H, Abastabar M, Mirhendi H, Khodavaisy S, Sharifisooraki J, et al. *Confirmation of fifth Candida auris clade by whole genome sequencing*. *Emerg Microbes Infect* 2022;**11**:2405–11. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2125349>
13. de Almeida Jr. JN, Brandão IB, Francisco EC, de Almeida SLR, de Oliveira Dias P, Pereira FM, et al. *Axillary Digital Thermometers uplifted a multidrug-susceptible Candida auris outbreak among COVID-19 patients in Brazil*. *Mycoses* 2021;**64**:1062–72. <https://doi.org/10.1111/myc.13320>
14. Mei JF, Chowdhary A. *Candida auris: a global fungal public health threat*. *Lancet Infect Dis* 2018;**18**:1298–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30609-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30609-1)
15. Francisco EC, de Jong AW, Colombo AL. *Candida haemulonii species complex: a mini-review*. *Mycopathologia* 2023;**188**:909–17. <https://doi.org/10.1007/s11046-023-00748-8>
16. de Almeida Jr. JN, Guilherme Pontes Lima Assy J, Levin AS, Del Negro GM, Giudice MC, Tringoni MP, et al. *Candida haemulonii complex species, Brazil, January 2010-March 2015*. *Emerg Infect Dis* 2016;**22**:561–3. <https://doi.org/10.3201/eid2203.151610>
17. Lima SL, Francisco EC, de Almeida Jr. JN, Santos DWCL, Carlesse F, Queiroz-Telles F, et al. *Increasing prevalence of multidrug-resistant Candida haemulonii species complex among all yeast cultures collected by a reference laboratory over the past 11 years*. *J Fungi* 2020;**6**:110. <https://doi.org/10.3390/jof6030110>
18. Françoise U, Desnos-Ollivier M, Le Govic Y, Sitbon K, Valentino R, Peugny S, et al. *Candida haemulonii complex, an emerging threat from tropical regions?*

- PLoS Negl Trop Dis* 2023;**17**:e0011453.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011453>
19. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. *First hospital outbreak of the globally emerging Candida auris in a European hospital. Antimicrob Resist Infect Control* 2016;**5**:35. <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0132-5>
  20. Spruijtenburg B, de Almeida Jr. JN, de Camargo Ribeiro F, Kemmerich KK, Baeta K, Meijer EFJ, et al. *Multicenter Candida auris outbreak caused by azole-susceptible clade IV in Pernambuco, Brazil. Mycoses* 2024;**67**:e13752. <https://doi.org/10.1111/myc.13752>
  21. Castelo-Branco D, Lockhart SR, Chen YC, Santos DA, Hagen F, Hawkins NJ, et al. *Collateral consequences of agricultural fungicides on pathogenic yeasts: a One Health perspective to tackle azole resistance. Mycoses* 2022;**65**:303–11. <https://doi.org/10.1111/myc.13404>
  22. de Jong AW, Dieleman C, Carbia M, Mohd Tap R, Hagen F. *Performance of two novel chromogenic media for the identification of multidrug-resistant Candida auris compared with other commercially available formulations. J Clin Microbiol* 2021;**59**:e03220-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.03220-20>
  23. Grenfell RC, da Silva Jr. AR, Del Negro GMB, Munhoz RB, Gimenes VM, Assis DM, et al. *Identification of Candida haemulonii complex species: use of ClinProTools(TM) to overcome limitations of the Bruker Biotyper(TM), VITEK MS(TM) IVD, and VITEK MS(TM) RUO Databases. Front Microbiol* 2016;**7**:940. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00940>
  24. Macedo D, Berrio I, Escandon P, Gamarra S, Garcia-Effron G. *Mechanism of azole resistance in Candida vulturna, an emerging multidrug resistant pathogen related with Candida haemulonii and Candida auris. Mycoses* 2024;**67**:e13757. <https://doi.org/10.1111/myc.13757>

## 5 CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo evidenciam que a fungemia em pacientes com neoplasias hematológicas no Maranhão apresenta um comportamento epidemiológico singular, caracterizado pela predominância de espécies não-albicans e pela emergência de leveduras raras, como *Candida vulturna*. A elevada carga de fatores de risco identificada, incluindo uso de cateter venoso central, antibioticoterapia prévia e imunossupressão induzida por quimioterapia, reforça a vulnerabilidade desse grupo e a complexidade do manejo clínico. As análises microbiológicas demonstraram diversidade de espécies e variações importantes nos perfis de suscetibilidade antifúngica, incluindo resistência ao fluconazol em *C. parapsilosis* e concentrações inibitórias elevadas em espécies emergentes, achados consistentes com a tendência mundial de aumento da resistência fúngica.

A investigação do surto por *C. vulturna* contribuiu substancialmente para o entendimento de sua epidemiologia local, revelando um cluster genético estreitamente relacionado e destacando o potencial dessa levedura como agente patógeno emergente no ambiente hospitalar. A caracterização molecular, aliada às análises clínicas, demonstrou que infecções por espécies raras podem cursar com gravidade semelhante às candidemias tradicionais, exigindo vigilância laboratorial contínua e capacidade diagnóstica avançada.

Em conjunto, os resultados reforçam a necessidade de protocolos regionais de vigilância epidemiológica, revisão das estratégias de profilaxia antifúngica, capacitação diagnóstica com incorporação crescente de métodos moleculares e aprimoramento do manejo de dispositivos invasivos. As evidências apresentadas contribuem para o entendimento do cenário local e ampliam o debate sobre o papel crescente de espécies emergentes na onco-hematologia, oferecendo subsídios para a formulação de políticas institucionais e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais assertivas e adaptadas às particularidades do contexto maranhense.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-HAMID, R. M. et al. O impacto do aumento das tendências de *Candida* não albicans no diagnóstico de pacientes imunocomprometidos. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 54, n. 4, p. 2879–2892, 2023.
- AFHAMI, S. et al. Rate, Risk Factors, and Outcomes of Invasive Fungal Infections in Patients with Hematologic Malignancies. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, v. 18, n. 1, p. 75-82, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.18502/ijhoscr.v18i1.14746>.
- AHN, H. et al. Advances in prophylaxis and treatment of invasive fungal infections: perspectives on hematologic diseases. *Blood Research*, v. 57, supl. 1, p. 101–111, 2022. <https://doi.org/10.5045/br.2022.2022036>.
- AL BEESH, Fatima AlZahraa; MARTINI, Nafiza; SULEIMAN, Siham; ALJOUJOU, Abeer. Manifestações orais associadas à neutropenia em pacientes sírios diagnosticados com neoplasias hematológicas e submetidos à quimioterapia: um estudo transversal. *Medicine (Baltimore)*, v. 103, n. 2, e36780, 2024.
- ALMEIDA, L. K.; BRAGA, M. R. D. Estudos da relação da epigenética com a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia mieloide aguda (LMA). *Biociências, Biotecnologia e Saúde*, v. 35, n. 1, p. 1-10, 2023.
- ARENDRUP, M. C. et al. How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical breakpoints v.10.0 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, n. 11, p. 1464–1472, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.007>.
- ASADZADEH, M. et al. Evaluation of Etest and MICRONAUT-AM assay for antifungal susceptibility testing of *Candida auris*: underestimation of fluconazole resistance by MICRONAUT-AM and overestimation of amphotericin B resistance by Etest. *Antibiotics (Basel)*, v. 13, n. 9, p. 840, 2024. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13090840>.
- AZOULAY, E. et al. Critical care management of patients with hematological malignancies: a consensus statement. *Intensive Care Medicine*, v. 41, n. 6, p. 1038-1051, 2015.
- BARANTSEVICH, N.; BARANTSEVICH, E. Diagnosis and treatment of invasive candidiasis. *Antibiotics (Basel)*, v. 11, n. 6, 718, 2022. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060718>.
- BARDELLI, V.; ARNIANI, S.; PIERINI, V. et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia: biomarkers and their clinical usefulness. *Genes (Basel)*, v. 12, n. 8, p. 1118, 2021. <https://doi.org/10.3390/genes12081118>.

BAYS, D. J. et al. Epidemiologia da Candidíase Invasiva. *Clinical Epidemiology*, v. 16, p. 549-566, 2024.

BERKOW, E. L.; LOCKHART, S. R.; OSTROSKY-ZEICHNER, L. Antifungal susceptibility testing: current approaches. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 33, n. 3, e00069-19, 2020. <https://doi.org/10.1128/CMR.00069-19>.

BRANCO, J.; MIRANDA, I. M.; RODRIGUES, A. G. Candida parapsilosis virulence and antifungal resistance mechanisms: a comprehensive review of key determinants. *Journal of Fungi (Basel)*, v. 9, n. 1, 80, 2023. <https://doi.org/10.3390/jof9010080>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Casos notificados de neoplasias hematológicas no Maranhão entre 2022 e 2024. Brasília, 2025.

CABRERA-GUERRERO, J. P.; GARCÍA-SALAZAR, E.; HERNANDEZ SILVA, G. et al. Candidemia: an update on epidemiology, risk factors, diagnosis, susceptibility, and treatment. *Pathogens*, v. 14, n. 8, 806, 2025. <https://doi.org/10.3390/pathogens14080806>.

CARLESSE, F. et al. Documento de consenso para o manejo clínico de doenças fúngicas invasivas em pacientes pediátricos com câncer hematológico e/ou submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 23, n. 6, p. 395–409, 2019.

CEBALLOS-GARZON, A.; HOLZAPFEL, M.; WELSCH, J.; MERCER, D. Identification and antifungal susceptibility patterns of reference yeast strains to novel and conventional agents: a comparative study using CLSI, EUCAST and Sensititre YeastOne methods. *JAC Antimicrobial Resistance*, v. 7, n. 2, dlaf040, 2025. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaf040>.

CHOI, H.-S.; KIM, B. S.; YOON, S.; OH, S.-O.; LEE, D. Células-tronco leucêmicas e malignidades hematológicas. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 25, p. 6639, 2024. DOI: 10.3390/ijms25126639.

CHOI, J. K.; XIAO, W.; CHEN, X. et al. Fifth edition of the World Health Organization classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: acute lymphoblastic leukemias, mixed-phenotype acute leukemias, myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia, dendritic/histiocytic neoplasms, and genetic tumor syndromes. *Modern Pathology*, v. 37, n. 5, p. 100466, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100466>.

CÓRDOBA, S. et al. Utilidad del panel Sensititre YeastOne® para detectar especies de Candida resistentes a los antifúngicos. *Revista Argentina de Microbiología*, v. 54, n. 1, p. 9–14, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.02.002>.

CZAJKA KM, VENKATARAMAN K, BRABANT-KIRWAN D, SANTI SA, VERSCHOOR C, APPANNA VD, SINGH R, SAUNDERS DP,

- THARMALINGAM S. Molecular Mechanisms Associated with Antifungal Resistance in Pathogenic Candida Species. *Cells*. 2023 Nov 19;12(22):2655. doi: 10.3390/cells12222655.
- DE LUCA, D. G. et al. Comparison of broth microdilution and Etest® methods for susceptibility testing of amphotericin B in Candida auris. *Medical Mycology*, v. 63, n. 3, myaf019, 2025. <https://doi.org/10.1093/mmy/myaf019>.
- DOUGLAS, Abby P.; STEWART, Adam G.; HALLIDAY, Catriona L.; CHEN, Sharon C. A. Surtos de infecções fúngicas em hospitais: epidemiologia, detecção e gestão. *Journal of Fungi (Basel)*, v. 9, n. 11, p. 1059, 2023.
- DUFFIELD, A. S.; MULLIGHAN, C. G.; BOROWITZ, M. J. International consensus classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Archiv*, v. 482, n. 1, p. 11–26, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03448-8>.
- EPELBAUM, O. et al. Treatment of invasive pulmonary aspergillosis and preventive and empirical therapy for invasive candidiasis in adult pulmonary and critical care patients: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, publicado em 18 nov. 2024. <https://doi.org/10.1164/rccm.202410-2045ST>.
- ESPINEL-INGROFF, A. et al. Etest ECVs/ECOFFs for detection of resistance in prevalent and three non-prevalent Candida spp. to triazoles and amphotericin B and Aspergillus spp. to caspofungin: further assessment of modal variability. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 65, n. 11, e0109321, 2021. <https://doi.org/10.1128/AAC.01093-21>.
- FANG, W. et al. Diagnóstico de infecções fúngicas invasivas: desafios e desenvolvimentos recentes. *Revista de Ciências Biomédicas*, v. 30, p. 42, 2023.
- FERNANDES, R. M. et al. Riscos associados à terapia imunossupressora em transplantes de medula óssea. *Hematology Today*, v. 18, n. 4, p. 89-95, 2020.
- FLOYD, H. E. E. et al. Standardisation of high throughput microdilution antifungal susceptibility testing for Candida albicans and Cryptococcus neoformans. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 23407, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74068-2>.
- FRACCHIOLLA, N. S. et al. Epidemiologia e abordagens de tratamento no manejo de infecções fúngicas invasivas em neoplasias hematológicas: resultados de um estudo de centro único. *PLoS One*, v. 14, n. 5, p. e0216715, 2019.
- FRANCISCO, E. C.; HAGEN, F. Leveduras do gênero Trichosporon: de patógeno superficial à ameaça para pacientes hematológicos neutropênicos. *Journal of Medical Microbiology*, v. 71, p. 001621, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001621>.

GARCÍA-VIDAL, Carolina; VÁZQUEZ, Lourdes; JARQUE, Isidro. Relevância da anfotericina B lipossomal no tratamento de infecções fúngicas invasoras em pacientes oncohematológicos. *Revista Iberoamericana de Micologia*, v. 38, n. 2, p. 61-67, 2021.

HERRERA, F.; SALGUEIRA, C.; COSTANTINI, P.; JORDÁN, R. Profilaxis antifúngica primaria en pacientes oncohematológicos: ¿a quiénes, cuándo y con qué? *Medicina (Buenos Aires)*, v. 81, n. 3, p. 438–451, 2021. Disponível em: <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/34137706.pdf>

HORTON MV, HOLT AM, NETT JE (2023) Mecanismos de patogenicidade do fungo emergente *Candida auris*. *PLoS Pathog* 19(12): e1011843. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011843>

IBAÑEZ-NOLLA, J.; NOLLA-SALAS, M. Multifocal candidiasis can be considered a form of invasive candidiasis in critically non-neutropenic patients. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 147, p. 107171, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107171>.

INABA, H.; MULLIGHAN, C. G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, v. 105, n. 11, p. 2524–2539, 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>.

INABA, H.; PUI, C. H. Advances in the diagnosis and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 9, p. 1926, 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10091926>.

INCA (Instituto Nacional de Câncer). Estimativa 2023-2025: A incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2023.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). GLOBOCAN 2022: cancer incidence and mortality worldwide. *Lyon: IARC*, 2022.

IOANNOU, P.; BALIOU, S.; KOFTERIDIS, D. P. Fungemia by *Wickerhamomyces anomalus* – A Narrative Review. *Pathogens*, v. 13, n. 3, p. 269, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens13030269>.

JEBARI M, MTIBAA L, GHEDIRA H, BACCOUCHI N, ZRIBA S, MSADEK F, JEMLI B. Invasive fungal infection in patients with hematologic malignancies: epidemiology and prognostic factors. *Pan Afr Med J*. 2024 Jul 24;48:130. doi: 10.11604/pamj.2024.48.130.40509.

JIMÉNEZ, C.; GARROTE-DE-BARROS, A.; LÓPEZ-PORTUGUÉS, C.; HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, M.; DÍEZ, P. Characterization of Human B Cell Hematological Malignancies Using Protein-Based Approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 25, n. 9, p. 4644, 2024. DOI: 10.3390/ijms25094644.

JONES, L. K. et al. Efeitos a longo prazo da radioterapia em pacientes com linfoma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 38, n. 5, p. 456-462, 2020.

KATSIPOULAKI, Myrto; STAPPERS, Mark H. T.; MALAVIA-JONES, Dhara; BRUNKE, Sascha; HUBE, Bernhard; GOW, Neil A. R. Candida albicans e Candida glabrata: patógenos prioritários globais. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 88, n. 2, e00021-23, 2024.

KREITMANN, L.; BLOT, S.; NSEIR, S. Infecções fúngicas invasivas em pacientes não neutropênicos. *Intensive Care Medicine*, v. 50, p. 2166–2170, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07683-2>.

KINET-POLEUR, A.; DECKERS, C.; SAAD ALBICHR, I. et al. Evaluation of serum biomarkers for improved diagnosis of candidemia. *Journal of Fungi (Basel)*, v. 11, n. 3, 224, 2025. <https://doi.org/10.3390/jof11030224>.

KOC, Ö.; KESSLER, H. H.; HOENIGL, M. et al. Performance of multiplex PCR and  $\beta$ -1,3-D-glucan testing for the diagnosis of candidemia. *Journal of Fungi (Basel)*, v. 8, n. 9, 972, 2022. <https://doi.org/10.3390/jof8090972>.

KUMAR, S. K. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*, v. 17, n. 8, p. 328-346, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10. ed. Elsevier, 2020.

LAMOTH, F.; LOCKHART, S. R.; BERKOW, E. L.; CALANDRA, T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 73, suppl. 1, p. i4–i13, 2018. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx444>

LEE, Y.; PUUMALA, E.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. *Chemical Reviews*, v. 121, n. 6, p. 3390-3411, 2021.

LEE, Y.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Molecular mechanisms governing antifungal drug resistance. *NPJ Antimicrob Resist*, v. 1, n. 1, p. 5, 2023.

LEJMAN, M.; CHAŁUPNIK, A.; CHILIMONIUK, Z.; DOBOSZ, M. Genetic biomarkers and their clinical implications in B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 5, p. 2755, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23052755>.

LIANG, Mei; XU, Jian; LUO, Yanan; QU, Junyan. Epidemiologia, patogênese, características clínicas e tratamento da mucormicose: uma revisão. *Annals of Medicine*, v. 56, n. 1, p. 2396570, 2024.

LIU, T.; SUN, S.; ZHU, X.; WU, H.; SUN, Z.; PENG, S. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome in candidemia: a retrospective five-year analysis

from two tertiary general hospitals. *BMC Infectious Diseases*, v. 25, n. 1, p. 512, 2025. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10908-4>.

LOPES, J. P.; LIONAKIS, M. S. Patogênese e virulência de *Candida albicans*. *Virulence*, v. 13, p. 89–121, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2019950>.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). NCCN guidelines for Hodgkin lymphoma. 2023.

NGUYEN, M. H. et al. Real-world use of mold-active triazole prophylaxis in the prevention of invasive fungal diseases: results from a subgroup analysis of a multicenter national registry. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 10, n. 9, ofad424, 2023. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad424>.

OH, S. M. et al. Incidence of invasive fungal infection in acute lymphoblastic and acute myelogenous leukemia in the era of antimold prophylaxis. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 22160, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01716-2>.

OLIVA, Alessandra; DE ROSA, Francesco G.; MIKULSKA, Malgorzata; PEA, Federico; SANGUINETTI, Maurizio; TASCINI, Carlo. Infecção invasiva por *Candida*: epidemiologia, aspectos clínicos e terapêuticos de uma doença em evolução e o papel da rezafungina. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, v. 21, n. 9, p. 957-975, 2023.

OLIVEIRA, T. S. et al. Complicações relacionadas ao uso de cateteres venosos centrais em pacientes oncológicos. *Brazilian Journal of Oncology*, v. 27, n. 3, p. 210-217, 2021.

ORTIZ-MARTÍNEZ, Y. et al. Epidemiologia e fatores de risco para infecções fúngicas invasivas entre pacientes com neoplasias hematológicas na Colômbia. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 9, supl. 2, ofac492.1722, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.1722>.

OTTO, W. R.; ARENDRUP, M. C.; FISHER, B. T. A practical guide to antifungal susceptibility testing. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, v. 12, n. 4, p. 214–221, 2023. <https://doi.org/10.1093/jpids/piad014>

OTTO, W. R.; GREEN, A. M. Infecções fúngicas em crianças com doenças hematológicas malignas e receptores de transplante de células-tronco. *British Journal of Haematology*, v. 189, n. 4, p. 607–624, 2020.

OVIANO, M.; RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, B. MALDI-TOF mass spectrometry in the 21st century clinical microbiology laboratory. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Engl Ed)*, v. 39, n. 4, p. 192–200, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.027>

PAGANO, L. et al. Profilaxia antifúngica primária em neoplasias hematológicas: diretrizes de prática clínica atualizadas pela Conferência Europeia sobre

Infecções em Leucemia (ECIL). *Leukemia*, v. 39, p. 1547–1557, 2025.  
Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02586-7>.

PAPPAS, P. G. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v. 62, n. 4, p. e1–e50, 2016.  
<https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.

PARSLOW, Ben Y.; THORNTON, Christopher R. Mudanças contínuas na epidemiologia e na suscetibilidade antifúngica destacam a necessidade de um melhor manejo da candidíase invasiva. *Microorganisms*, v. 10, n. 6, p. 1208, 2022.

PELLATON, N.; SANGLARD, D.; LAMOTH, F.; COSTE, A. T. How yeast antifungal resistance gene analysis is essential to validate antifungal susceptibility testing systems. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 859439, 2022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.859439>.

PEREIRA, M. L. et al. Terapia profilática em pacientes imunossuprimidos: desafios e estratégias. *Infectious Diseases and Therapy*, v. 12, n. 1, p. 45-52, 2018.

PHILIPS, S. et al. Comparison of two commercial colorimetric broth microdilution tests for *Candida* susceptibility testing: Sensititre YeastOne versus MICRONAUT-AM. *Journal of Fungi (Basel)*, v. 7, n. 5, p. 356, 2021.  
<https://doi.org/10.3390/jof7050356>.

PIZZO, Philip A.; POPLACK, David G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7. ed. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 2015.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, v. 95, n. 5, p. 548-567, 2020.

RAMÍREZ, I.; MONCADA, D. Infecção disseminada fatal por *Trichosporon asahii* sob terapia com voriconazol em um paciente com leucemia mieloide aguda: uma revisão de infecções disruptivas por *Trichosporon* spp. *Mycopathologia*, v. 185, p. 377–388, 2020.

RIERA, F. O.; CAEIRO, J. P.; ANGIOLINI, S. C. et al. Invasive candidiasis: update and current challenges in the management of this mycosis in South America. *Antibiotics (Basel)*, v. 11, n. 7, 877, 2022.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11070877>.

RUIZ-BACA, E., ISELA ARREDONDO-SÁNCHEZ, R., CORRAL-PÉREZ, K., LÓPEZ-RODRÍGUEZ, A., MENESES-MORALES, I., M. AYALA-GARCÍA, V., & LILIA MARTÍNEZ-ROCHA, A. (2021). Mecanismos moleculares de resistência a antifúngicos em *Candida albicans*. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.96346

SAKAI, Y. et al. Fungemia With *Wickerhamomyces anomalus*: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, v. 16, n. 2, e53550, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.53550>.

SCHMIEDEL, Y.; ZIMMERLI, S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. *Swiss Medical Weekly*, v. 146, w14281, 2016. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14281>.

SEAGLE, E. E. et al. Recent Trends in the Epidemiology of Fungal Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 35, n. 2, p. 237-260, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.001>.

SEZGIN EVIM, M. et al. Invasive Fungal Infections in Children with Leukemia: Clinical Features and Prognosis. *Turkish Journal of Hematology*, v. 39, n. 2, p. 94-102, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0203>.

SHAFIEE, F.; SOLTANI, R.; MEIDANI, M. Invasive fungal infections in hematologic malignancies: incidence, management, and antifungal therapy. *J Res Med Sci*, 2023; 28:73.

SHARMA, J.; ROSIANA, S.; RAZZAQ, I.; SHAPIRO, R. S. Linking cellular morphogenesis with antifungal treatment and susceptibility in *Candida* pathogens. *Journal of Fungi (Basel)*, v. 5, n. 1, 17, 2019. <https://doi.org/10.3390/jof5010017>.

SILVA, B. et al. Leucemia mieloide crônica: uma revisão literária. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 6, n. 12, p. 3518-3525, 2023.

SILVA, G. A.; GIL, R. A. Prioridades e desafios para a prevenção e vigilância do câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 71, n. 1, e-005051, 2025.

SIOPI, M. et al. Evaluation of the Vitek 2 system for antifungal susceptibility testing of *Candida auris* using a representative international panel of clinical isolates: overestimation of amphotericin B resistance and underestimation of fluconazole resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 62, n. 4, e0152823, 2024. <https://doi.org/10.1128/jcm.01528-23>.

SORIANO, Alex; HONORE, Patrick M.; PUERTA-ALCALDE, Pedro; GARCIA-VIDAL, Carolina; PAGOTTO, Anna; GONÇALVES-BRADLEY, Daniela C.; VERWEIJ, Paul E. Candidíase invasiva: desafios clínicos atuais e necessidades não atendidas em populações adultas. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 78, n. 7, p. 1569–1585, 2023.

SPRUTE, R. et al. Antifungal prophylaxis and pre-emptive therapy: when and how? *Molecular Aspects of Medicine*, v. 92, 101190, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101190>.

STRICKLAND, A. B.; SHI, M. Mechanisms of fungal dissemination. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 78, n. 7, p. 3219–3238, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03736-z>.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

SUPATHARAWANICH, S.; NARKBUNNAM, N.; VATHANA, N. et al. Invasive fungal diseases in children with acute leukemia and severe aplastic anemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, v. 13, n. 1, e2021039, 2021. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2021.039>.

TARANTINI, F.; CUMBO, C.; ANELLI, L. et al. Inside the biology of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: the perfect trick. *Biomarker Research*, v. 9, n. 1, p. 89, 2021. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00347-z>.

TEMOTEO, L. C. C. et al. Apresentação incomum de sarcoma granulocítico mamário em jovem: relato de caso. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, n. 3, p. 1-2, 2023.

THEVAMBIGA IYADORAI, Sun Tee Tay et al. Uma revisão da epidemiologia de infecções fúngicas invasivas em pacientes asiáticos com malignidades hematológicas (2011–2021). *Epidemiologic Reviews*, v. 46, n. 1, p. 1–12, 2024.

TORTORANO, A. M. et al. Candidemia: evolution of drug resistance and novel therapeutic approaches. *Infect Drug Resist*, v. 14, p. 5543-5553, 2021.

TRÄGER, J.; DRÄGER, S.; MIHAI, S. et al. Detailed  $\beta$ -(1→3)-D-glucan and mannan antigen kinetics in patients with candidemia. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 61, n. 11, e0059823, 2023. <https://doi.org/10.1128/jcm.00598-23>.

VAHEDI-SHAHANDASHTI, R.; STUBENBÖCK, M. M.; LASS-FLÖRL, C. The influence of medium composition on EUCAST and Etest antifungal susceptibility testing. *Journal of Fungi (Basel)*, v. 9, n. 10, p. 973, 2023. <https://doi.org/10.3390/jof9100973>.

VILLAESCUSA, T. et al. Micafungin as antifungal prophylaxis in non-transplanted haematological patients. *Revista Española de Quimioterapia*, v. 33, n. 1, p. 44–48, 2020. <https://doi.org/10.37201/req/067.2019>.

WANG, J. et al. Comparison of antifungal prophylaxis drugs in patients with hematological disease or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Network Open*, v. 3, n. 10, e2017652, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17652>.

WEERAPHON, B. et al. Epidemiologia e fatores associados ao sucesso do tratamento de infecções fúngicas invasivas entre pacientes com neoplasias hematológicas recentemente diagnosticados em quimioterapia ou transplante

de células-tronco hematopoiéticas na Tailândia. *Infection and Drug Resistance*, v. 16, p. 2029-2042, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IDR.S405810>.

WIEDERHOLD, Nathan P. Infecções fúngicas emergentes: novas espécies, novos nomes e resistência antifúngica. *Clinical Chemistry*, v. 68, n. 1, p. 83-90, 2021.

WIJAYA, M.; HALLEYANTORO, R.; KALUMPIU, J. F. Biofilm: The invisible culprit in catheter-induced candidemia. *AIMS Microbiology*, v. 9, n. 3, p. 467–485, 2023. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2023025>.

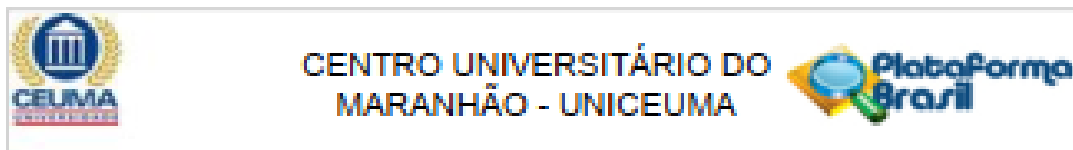
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 5. ed. Lyon: *IARC Press*, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization, 2022.

YAMASHITA, C. et al. Echinocandins versus non-echinocandins for empirical antifungal therapy in patients with hematological disease with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 26, n. 6, p. 596–603, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.01.015>.

ZHANG, S. X.; BABADY, N. E.; HANSON, K. E. et al. Recognition of diagnostic gaps for laboratory diagnosis of fungal diseases: expert opinion from the Fungal Diagnostics Laboratories Consortium (FDLC). *Journal of Clinical Microbiology*, v. 59, n. 7, e0178420, 2021. <https://doi.org/10.1128/JCM.01784-20>.

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO PERFIL DE VIRULÊNCIA DE FUNGOS ISOLADOS DE PACIENTES COM CÂNCER DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM SÃO LUÍS - MA.

**Pesquisador:** JULLIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 21348819.3.0000.5084

**Instituição Proponente:** CEUMA-ASSOCIAÇÃO DE ENSINO SUPERIOR

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.696.521

#### Apresentação do Projeto:

**Introdução:** A radioterapia e a quimioterapia são utilizadas para o tratamento do câncer. Ambas terapias são tóxicas para as células humanas e levam à inflamação, aumento da fragilidade e danos na mucosa oral (mucosite), o que resulta em supressão da salivação e xerostomia com aumento da proliferação de levedura oral, colonização e infecção. A incidência de infecções fúngicas oportunistas tem aumentado nos últimos anos e ocorrem com frequência em pacientes com câncer devido à imunossupressão inerente, decorrente do tratamento. **Justificativa:** A escassez de identificação de fungos presentes em pacientes com câncer em nível de espécie explica a baixa taxa de diagnóstico precoce e a resistência a vários antifúngicos. Ambos levam a um mau prognóstico, o que aumenta a taxa de mortalidade dos pacientes. **Objetivo:** Avaliar os aspectos clínicos e perfil de virulência de fungos isolados de pacientes com câncer internados em um hospital de referência em São Luís - MA. **Metodologia:** Serão coletadas amostras orais e biológicas (escarro, lavado brônquico, líquor, soro/plasma) de 50 pacientes com diagnóstico de câncer após quimioterapia e radioterapia para o isolamento de fungos patogênicos; e amostras controle de 50 pessoas saudáveis. Os isolados fúngicos serão identificados e avaliados quanto aos aspectos de virulência, incluindo os testes de capacidade de formar tubo germinativo, produção de enzimas, formação de biofilme, adesão as células epiteliais bucais, índice fagocítico e perfil de susceptibilidade aos antifúngicos. Também será realizada a detecção de genes de virulência e resistência. **Resultados esperados:** Espera-se que os resultados obtidos possam contribuir com o

**Endereço:** DOS CASTANHEIROS

**Bairro:** JARDIM RENASCENÇA

**CEP:** 65.075-100

**UF:** MA

**Município:** SÃO LUÍS

**Telefone:** (98)214-4012

**E-mail:** cep@ceuma.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO  
MARANHÃO - UNICEUMA



Continuação de Protocolo: 4896/2011

conhecimento das espécies fúngicas que causam Infecções oportunistas em pacientes com câncer, evidenciando os aspectos de virulência, além dos mecanismos moleculares. Dessa forma, esperam-se reduzir as falhas no tratamento e melhorar o prognóstico desses pacientes, reduzindo as elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

Avaliar o perfil de virulência de fungos isolados de pacientes com câncer de um hospital de referência em São Luis – MA.

##### Objetivo Secundário:

Isolar e identificar fungos a partir da mucosa oral e de amostras clínicas (escarro, lavado brônquico, liquor, soroplasma) de pacientes com câncer após quimioterapia e radioterapia de um hospital de São Luis - MA; Avaliar os fatores de virulência e de susceptibilidade antimicrobiana dos fungos isolados de pacientes com câncer de um hospital de São Luis - M e Detectar os genes de virulência ALS3, SAP1 - 3, SAP1 - 6, SAP4 – 6, YPS, HWP1 e ECE1 e genes de resistência (ERG11, CYP51A, CYP51B, CDR1, CDR2 E MDR1) aos principais antifúngicos utilizados na terapia clínica.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### Riscos:

Os riscos são mínimos e consistem em um pequeno incômodo no momento da coleta de sangue e das amostras biológicas. O risco de Infecção é desprezível, pois a coleta será realizada por profissional habilitado e com materiais estéreis e descartáveis do próprio hospital. Você contará com a assistência do pesquisador, se necessário em todas as etapas de sua participação no estudo.

##### Benefícios:

Os benefícios com a participação no estudo serão: avaliação médica e laboratorial mais ampliada da sua saúde, escolha da melhor terapia e orientação de medidas preventivas e terapêuticas frente às micoses.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com relevância clínica e social, com delineamento bem elaborado e métodos robustos de análise.

Endereço: DOS CASTANHEIROS

Bairro: JARDIM RENASCENÇA

CEP: 65.075-120

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (98)214-4012

E-mail: cep@ceuma.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO  
MARANHÃO - UNICEUMA



Continuação do Parecer: 4896531

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos e termos necessários para apreciação ética da pesquisa foram apresentados, estando adequados as resoluções e normativas do sistema CEP CONEP. As pendências enumeradas no parecer anterior foram apresentadas.

**Recomendações:**

Com o objetivo de garantir a integridade do documento, solicita-se que sejam inseridos os números de cada página, bem como a quantidade total delas, como por exemplo: "1 de X" e assim sucessivamente até a página "X de X".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Mediante a análise do projeto de pesquisa e a documentação apresentada decide-se pela aprovação deste protocolo de pesquisa

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O pesquisador deverá apresentar a este CEP relatório final da pesquisa

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_166462_1_E1.pdf	22/01/2021 15:58:08		Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP.pdf	22/01/2021 15:55:12	JULLIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_Cancer_fungos.pdf	22/01/2021 15:53:32	JULLIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_12a17anos.pdf	22/01/2021 15:53:11	JULLIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_6a11anos.pdf	22/01/2021 15:51:55	JULLIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_1a5anos.pdf	22/01/2021 15:51:02	JULLIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito

Endereço: DOS CASTANHEIROS

Bairro: JARDIM RENASCENÇA

CEP: 65.075-130

UF: MA

Município: SÃO LUIS

Telefone: (99)214-4212

E-mail: cep@ceuma.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO  
MARANHÃO - UNICEUMA



Continuação do Parecer: 4896531

Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Justificativa_para_Emenda.pdf	15/11/2020 22:48:11	JULIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Emenda_ProjetoAlessandra.pdf	15/11/2020 22:31:05	JULIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Corrigido_Alessandra_Macedoo.pdf	15/11/2020 22:12:18	JULIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
Outros	CARTARESPOSTAAOCEP.pdf	16/10/2019 19:11:06	JULIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	03/10/2019 15:10:13	JULIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	13/09/2019 13:52:44	JULIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_anuenci.pdf	13/09/2019 13:52:30	JULIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaraçao_Institucional.pdf	13/09/2019 13:51:32	JULIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_academica.pdf	13/09/2019 13:50:44	JULIANA RIBEIRO ALVES DOS SANTOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 06 de Maio de 2021

Assinado por:

RUDYS RODOLFO DE JESUS TAVAREZ  
(Coordenador(a))

Endereço: DOS CASTANHEIROS

Bairro: JARDIM RENASCENÇA

CEP: 65.075-120

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)214-4212

E-mail: cep@ceuma.br