



**Perfil de susceptibilidade aos antifúngicos de *Candida* spp.
Isoladas de neonatos em São Luís – MA**

Antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. isolated from neonates
in São Luís - MA

Perfil de susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp. aislado de neonatos
en São Luís – MA

Gabriela Alves Luz¹, Sirlei Garcia Marques^{2,3}, Danyelle Cristina Pereira Santos¹, Juliana Campos Vieira⁴, Ronildson Lima Luz⁵, Monique Santos do Carmo⁴.

RESUMO

Objetivo: Analisar a incidência e o perfil de susceptibilidade antifúngica de *Candida* spp. isoladas de neonatos internados em maternidades de São Luís-MA. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo, analítico-transversal realizado à partir da coleta de dados do antifungigrama de neonatos com diagnóstico de candidíase ou candidemia admitidos no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021. **Resultados:** Observou-se 237 casos de infecção por *Candida* spp., sendo 55,27% do gênero feminino e 44,73% do gênero masculino. A maior incidência foi na faixa etária de 12-14 dias e as principais espécies isoladas foram *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. A maior diversidade de *Candida* patogênicas foi encontrada no sangue e urina jato médio ($p < 0,0001$), recuperadas de neonatos hospitalizados na UTI neonatal e no centro cirúrgico ($p < 0,0001$). As espécies *C. albicans*, *C. duobushaemulonii*, *C. guilliermondii*, *C. haemulonii*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* apresentaram resistência a 2-3 antifúngicos, incluindo anfotericina B, caspofungina, fluconazol, 5-fluorocitosina e voriconazol. **Conclusão:** Os dados alertam sobre a necessidade de implantação de medidas de controle mais rígidas pelas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar das maternidades públicas do Estado do Maranhão, para evitar a disseminação de leveduras multirresistentes entre os neonatos.

Palavras-chave: Candidíase, Candidemia, Neonatos.

ABSTRACT

Objective: To analyze the incidence and antifungal susceptibility profile of *Candida* spp. isolated from newborns admitted to maternity hospitals in São Luís-MA. **Methods:** Retrospective, analytical-cross-sectional observational study carried out by collecting antifungigram data from newborns diagnosed with candidiasis or candidemia admitted from January 2015 to December 2021. **Results:** 237 cases of *Candida* spp infection

¹ Universidade Ceuma, São Luís – MA.

² Laboratório Cedro, São Luís - MA.

³ Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), São Luís - MA.

⁴ Centro Universitário Dom Bosco, São Luís - MA.

⁵ Instituto Estadual do Maranhão, São Vicente Férrer - MA.

were observed, with 55.27% female and 44.73% male. The highest incidence was in the 12-14 day age group and the main species isolated were *C. albicans*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis*. The greatest diversity of pathogenic *Candida* was found in blood and midstream urine ($p < 0.0001$), recovered from neonates hospitalized in the neonatal ICU and in the surgical center ($p < 0.0001$). The species *C. albicans*, *C. duobushaemulonii*, *C. guilliermondii*, *C. haemulonii*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* showed resistance to 2-3 antifungals, including amphotericin B, caspofungin, fluconazole, 5-fluorocytosine and voriconazole. **Conclusion:** The data warn about the need to implement stricter control measures by the Hospital Infection Control Committees of public maternity hospitals in the State of Maranhão, to prevent the spread of multi-resistant yeasts among newborns.

Keywords: Candidiasis, Candidemia, Neonates.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la incidencia y perfil de susceptibilidad antifúngica de *Candida*. especies aislados de recién nacidos ingresados en maternidades de São Luís-MA. **Métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo, realizado mediante la recolección de datos de antifungigrama de recién nacidos con diagnóstico de candidiasis o candidemia ingresados desde enero de 2015 a diciembre de 2021. **Resultados:** Se observaron 237 casos de infección por *Candida* spp., siendo 55,27% femenino y 44,73%. % masculino. La mayor incidencia se presentó en el grupo de edad de 12 a 14 días y las principales especies aisladas fueron *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. La mayor diversidad de *Candida* patógena se encontró en la sangre y la orina media ($p < 0,0001$), recuperadas de neonatos hospitalizados en la UCI neonatal y en el centro quirúrgico ($p < 0,0001$). Las especies *C. albicans*, *C. duobushaemulonii*, *C. guilliermondii*, *C. haemulonii*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* mostraron resistencia a 2-3 antifúngicos, entre ellos anfotericina B, caspofungina, fluconazol, 5-fluorocitosina y voriconazol. **Conclusión:** Los datos alertan sobre la necesidad de implementar medidas de control más estrictas por parte de los Comités de Control de Infecciones Hospitalarias de las maternidades públicas del Estado de Maranhão, para prevenir la propagación de levaduras multirresistentes entre los recién nacidos.

Palabras clave: Candidiasis, Candidemia, Neonatos.

INTRODUÇÃO

A candidíase invasiva e candidemia (CI/C) são condições clínicas de grande repercussão em neonatos (BISWAS B, et al., 2023). Cerca de 2 a 20% dos recém-nascidos (RN) prematuros são acometidos, sendo que 10% dos casos de sepse ocorrem em RN com baixo peso (< 1.000 g) (BENJAMIN DK, et al., 2010; FU J, et al., 2018). Apesar da progressão na assistência neonatal no último decênio, o índice de mortalidade da CI/C varia de 36-63% entre diferentes países (VASILEIOU E, et al., 2018). O principal agente etiológico da CI/C é a levedura *Candida albicans*, que representa cerca de 60% das espécies de *Candida* isoladas em amostras clínicas (GONZALEZ-LARA MF e OSTROSKY-ZEICHNER L, 2020).

Entretanto, a epidemiologia da infecção vem sofrendo alterações com o aumento de casos relacionados a outras espécies do gênero, tais como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei* (MANTADAKIS E e TRAGIANNIDIS A, 2019; BISWAS B, et al., 2023). O fungo faz parte da microbiota da pele e do trato gastrointestinal do neonato, entretanto, pode ser translocado de sítio a partir da realização de procedimentos médicos, da manipulação pela equipe multiprofissional, da exposição a superfícies contaminadas e de modo vertical durante o parto (ARSENAULT AB e BLISS JM, 2015; DE ROSE DU, et al., 2021). Nesse sentido, depois de ter acesso às mucosas e corrente sanguínea, *Candida* spp apresenta maior afinidade pela invasão do sistema nervoso central, rins, fígado, baço, coração e retina, gerando complicações que comprometem suas funções (CHAUSSADE H, et al., 2021; KOPANOU TALIKA P, et al., 2023).

Do ponto de vista clínico, a candidíase neonatal pode apresentar-se sob as formas de candidíase orofaríngea (incluindo aftas, glossite, estomatite), cutânea (incluindo intertrigo - frequentemente observada na axila, virilha, pregas glúteas, espaços interdigitais e umbigo), mucocutânea (se estende ao longo da pele, mucosas e unhas) e sistêmica, com difusão para vários órgãos vitais do corpo (DUTTA A, 2019).

Por outro lado, a candidemia consiste na presença das leveduras de *Candida* spp. na via hematogênica, sendo a principal causa de infecções fúngicas invasivas em crianças hospitalizadas e o terceiro tipo de infecção nosocomial da corrente sanguínea mais comum em todo o mundo, precedida pelas bacteremias por *Staphylococcus* coagulase-negativo, *S. aureus* e *Enterococcus* spp (MANTADAKIS E, et al., 2018).

Nas Unidades Pediátricas de Cuidados Intensivos, os neonatos mais susceptíveis à CI/C são àqueles submetidos a procedimentos invasivos como inserção de cateter vascular central, intubação endotraqueal, ventilação mecânica, nutrição parenteral, portadores de doenças gastrointestinais, crônicas, câncer e de ampla exposição a antibioticoterapias (MANTADAKIS E, et al., 2018).

Diante da ampla gama de possibilidades e a gravidade da condição, o diagnóstico rápido é imprescindível, assim, o padrão-ouro para diagnóstico da CI/C são as hemoculturas, mas, o painel T2Candida é uma técnica mais recente e sensível que permite uma ampla detecção espécie-específica das leveduras desse gênero (BOMKAMP JP, et al., 2020).

Apesar da existência de técnicas eficazes de identificação microbiológica, a falta de especificidade nos sinais e sintomas retarda o diagnóstico e aumenta o risco de mortalidade (WALSH TJ, et al., 2019). Logo, o diagnóstico precoce com intervenção imediata é fundamental para o controle da infecção e redução da morbimortalidade.

Desse modo, o objetivo desse trabalho foi traçar um painel microbiológico e de resistência antifúngica de *Candida* spp. isoladas de neonatos de maternidades públicas da cidade de São Luís-MA.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, analítico-transversal que foi realizado através da coleta de dados microbiológicos de pacientes com diagnóstico de candidíase e candidemia neonatal admitidos em Maternidades Públicas da cidade de São Luís, Maranhão.

O estudo foi realizado através da coleta de dados do antifungigrama de neonatos internados nas Maternidades de Alta Complexidade do Maranhão (MAC), Juvêncio Matos e Benedito Leite admitidos no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021.

No antifungigrama foram analisados dados referentes aos patógenos e o respectivo perfil de susceptibilidade aos antifúngicos com a Concentração Inibitória Mínima (CIM). Os microrganismos foram identificados pelo método Mald Tof-Bruker® (ABDOLRASOULI A e FRASER MA, 2022) e a susceptibilidade aos antifúngicos (anfotericina B, caspofungina, fluconazol, 5-fluorocitosina ou Flucitosina, cetoconazol, micafungina e voriconazol) foi determinada pelo Vitek II – Biomérieux®. Os dados microbiológicos foram disponibilizados pelo Laboratório Cedro.

A população foi composta por neonatos hospitalizados nas Maternidades públicas da cidade de São Luís nos últimos 6 anos com cultura positiva para *Candida* spp. Como critério de inclusão, foram selecionados neonatos de 0-28 dias com diagnóstico confirmado para candidíase ou candidemia.

Foram excluídos pacientes com cultura inconclusiva, com o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos incompleto e sem a descrição da Concentração Inibitória Mínima (CIM).

Para análise estatística foi utilizado o software GraphPad Prism® versão 9.5. O cruzamento das variáveis classificatórias foi analisado pelos testes de Qui-quadrado de independência (χ^2) e do coeficiente de contingência C. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%, ou seja, estatisticamente significante quando $p < 0,05$.

Obedecendo às normas que regem a pesquisa com seres humanos da Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade CEUMA sob o nº. 3.893.916 e CAEE 22839119.0.0000.5084. Todas as informações coletadas foram resguardadas, mantendo-se a ética e o sigilo quanto à identidade dos participantes. Após a análise dos dados obtidos, os resultados foram divulgados para a equipe clínica das instituições participantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 237 resultados de exames microbiológicos positivos para *Candida* spp., referentes ao período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2021. Deste total, 55,27% dos pacientes pertenciam ao gênero feminino e 44,73% ao gênero masculino. A faixa etária variou de 0-28 dias, com maior prevalência de casos de candidíase e candidemia na idade de 12 – 14 dias (14,77%), seguido por 21 – 23 dias (14,34%) e 15-17 dias (13,08%) (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Distribuição das amostras clínicas quanto ao gênero e faixa etária.

Variáveis	Nº	%
Gênero		
Feminino	131	55,27
Masculino	106	44,73
Faixa etária (d*)		
0 – 2	25	10,55
3 – 5	20	8,44
6 – 8	18	7,59
9 – 11	19	8,02
12 – 14	35	14,77
15 – 17	31	13,08
18 – 20	21	8,87
21 – 23	34	14,34
24 – 26	22	9,28
27 – 28	12	5,06

Legenda: d – dias.

Fonte: Luz GA, et al., 2024.

A incidência da candidíase e candidemia em neonatos está relacionada a vários fatores de risco, tais como a prematuridade, patologias cirúrgicas (como gastrosquise e malformações), baixo peso, imaturidade do sistema imunológico, hospitalização prolongada, nutrição parenteral, uso de dispositivos invasivos e terapia antimicrobiana de amplo espectro (CHARSIZADEH A, et al., 2018; DE ROSE DU, et al., 2021). A colonização primária do RN com evolução para infecções fúngicas ocorre nos primeiros dias após o seu nascimento: 10% são colonizados na primeira semana de hospitalização, podendo chegar a 64% na quarta semana (PINHAT EC, et al., 2012).

No que diz respeito à diversidade de espécies de *Candida* patogênicas isoladas dos neonatos, constatou-se que *C. albicans* foi a mais frequente (49,79%), seguida por *C. parapsilosis* (27%) (**Tabela 2**). Estudos prévios demonstram que *C. albicans* é um patógeno oportunista colonizador primário oriundo da microbiota vaginal materna e por isso é o mais incidente na candidíase/candidemia neonatal, enquanto *C. parapsilosis* está comumente associada a fatores ligados a aquisição pós-natal, como cateteres venosos centrais, nutrição parenteral e equipamentos médicos contaminados (MENEZES R DE P, et al., 2015; DE PAULA MENEZES R, et al., 2020). Apesar dos diversos estudos demonstrarem um consenso sobre uma maior prevalência de *C. albicans* em pacientes com candidíase (CHEN YN, et al., 2022), atualmente observa-se um aumento das espécies não-albicans (NAC), fato constatado pela taxa de isolamento de NAC desse estudo (50,21%). De forma similar, estudos realizados pelo Programa de Vigilância Antimicrobiana-SENTRY que analisam a incidência global de candidemia e sua suscetibilidade antifúngica, demonstraram que *Candida* não-*albicans* foi responsável por 52% dos casos, com prevalência das espécies *C. glabrata* e *C. parapsilosis* (CASTANHEIRA M, et al., 2013).

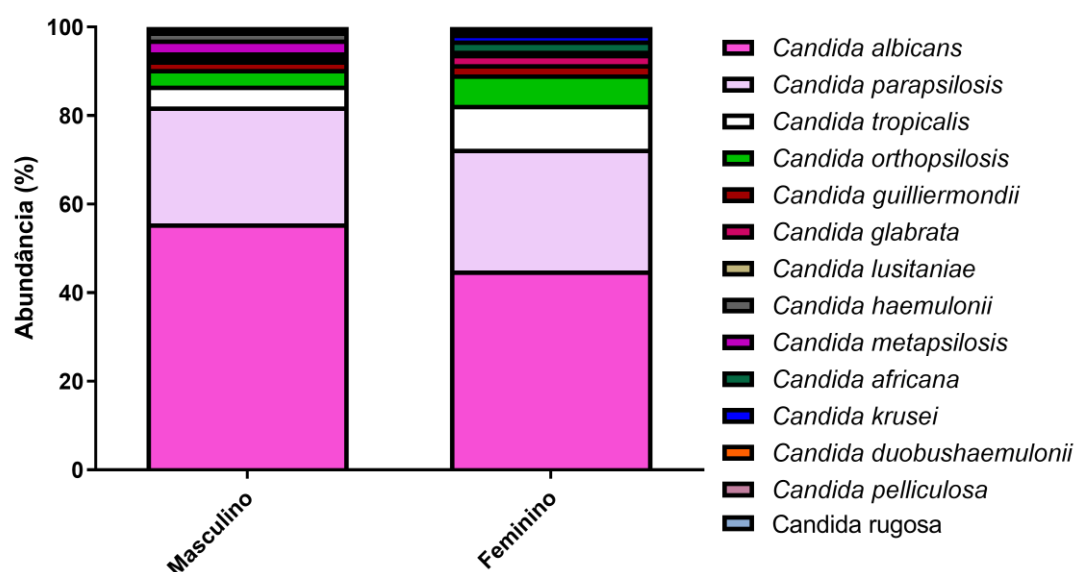
Tabela 2 - Frequência de *Candida* spp. isoladas de neonatos de hospitais públicos da cidade de São Luís - MA.

Isolados	Nº	%
<i>C. africana</i>	3	1,27
<i>C. albicans</i>	118	49,79
<i>C. duobushaemulonii</i>	1	0,43
<i>C. glabrata</i>	4	1,69
<i>C. guilliermondii</i>	5	2,10
<i>C. haemulonii</i>	2	0,84
<i>C. krusei</i>	2	0,84
<i>C. lusitanae</i>	2	0,84
<i>C. metapsilosis</i>	3	1,27
<i>C. orthopsilosis</i>	13	5,49
<i>C. parapsilosis</i>	64	27,00
<i>C. pelliculosa</i>	1	0,42
<i>C. rugosa</i>	1	0,42
<i>C. tropicalis</i>	18	7,6
Σ	237	100%

Legenda: Σ – Soma. **Fonte:** Luz GA, et al., 2024.

Em relação à abundância de *Candida* spp. por gênero, observou-se que *C. albicans* apresentou distribuição similar nos gêneros feminino (45,03%) e masculino (55,66%), sem diferença estatística significativa ($p=0,3$); o mesmo aconteceu em relação às espécies *C. parapsilosis*, que apresentou abundância relativa de 27,48% no gênero feminino e 26,41% no gênero masculino, *C. tropicalis* que apresentou abundância relativa de 9,92% no gênero feminino e 4,71% no gênero masculino, *C. orthopsilosis* que apresentou abundância relativa de 6,87% no gênero feminino e 3,77% no gênero masculino, *C. glabrata* que apresentou abundância relativa de 2,29% no gênero feminino e 0,94% no gênero masculino, *C. lusitanae* que apresentou abundância relativa de 0,76% no gênero feminino e 0,94% no gênero masculino, *C. guilliermondii* que apresentou abundância relativa de 2,29% no gênero feminino e 1,88% no gênero masculino. As espécies *C. africana*, *C. pelliculosa*, *C. krusei* e *C. rugosa* foram exclusivas do gênero feminino, enquanto *C. duobushaemulonii*, *C. haemulonii* e *C. metapsilosis* foram exclusivas do gênero masculino (**Figura 1**).

Figura 1- Abundância relativa de *Candida* spp. por gênero.

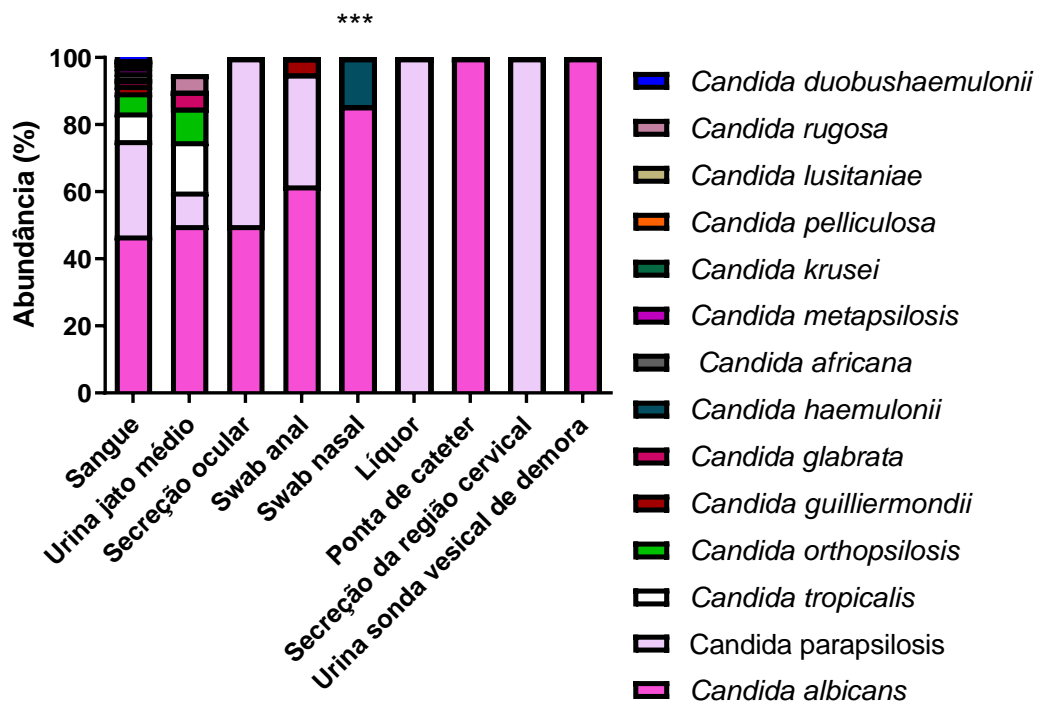


Uma pesquisa realizada por Hassan DM, et al. (2019) constatou que 65% dos pacientes que evoluíram com quadro de candidíase eram do gênero feminino, com proporção de homens para mulheres de 1:1,8. Além disso, Juyal D, et al. (2014) também relataram uma predominância de mulheres (60,4%) entre as infecções por *Candida* spp., com proporção de homens/mulheres de 1: 1,5.

Em concordância com esta pesquisa, Wille MP, et al. (2013) responsável por um estudo retrospectivo de 11 anos, revelou predominância nos episódios de candidemia no sexo masculino, com uma taxa de incidência 57,8%. O estudo contou com mil trezentos e noventa e cinco episódios da infecção, de modo que 36,4% ocorreram em neonatos, 13,8% em lactentes e 49,8% em crianças e adolescentes. Ademais, Biswas B, et al. (2023) também constatou em seu estudo com 580 amostras de sangue coletadas de hemocultura de neonatos que a candidemia foi mais prevalente no sexo masculino (62,5%) do que no feminino (37,5%). Logo, é possível inferir que a incidência/prevalência da candidíase/candidemia neonatal depende da localidade e de fatores de risco relacionados a cada realidade.

A **Figura 2** ilustra a distribuição de *Candida* spp. por espécime clínico de coleta. Pode-se afirmar que a maior diversidade de *Candida* patogênicas foi encontrada no sangue e urina de jato médio, respectivamente, com diferença estatística significativa ($p < 0,0001$). Nos demais sítios (secreção ocular, swab anal, swab nasal, líquido, ponta de cateter, secreção da região cervical, urina sonda vesical de demora) houve predominância de *C. albicans* e *C. parapsilosis*.

Figura 2- Abundância relativa de *Candida* spp. por espécime clínico.



Legenda: *** $p < 0,0001$.

Fonte: Luz GA, et al., 2024.

As infecções hematogênicas por *Candida* estão aumentando consideravelmente em todo o mundo. O sangue é um sítio rico em eletrólitos, aminoácidos, glicose, lipídeos e vitaminas, que podem ser utilizados no metabolismo dos microrganismos aeróbios e anaeróbios, facilitando sua proliferação. Vários trabalhos têm observado que *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* estão emergindo como um dos patógenos mais frequentes de infecções de corrente sanguínea, conforme constatado nesse estudo (MANTADAKIS E e TRAGIANNIDIS A, 2019; CHEN WC, et al., 2022; CHEN YN, et al., 2022).

O microrganismo *C. glabrata* passou a ser a espécie mais dominante detectada por alguns centros de pesquisa dos EUA, Canadá e Europa (PFALLER MA, et al.,2014), enquanto *C. parapsilosis* também tem se tornado a espécie prevalente em algumas localizações geográficas (SHIRVANI F e FATAHI M, 2021; DANESHNIA F, et al., 2023).

O complexo *C. parapsilosis* tem sido responsável por mais de um terço das infecções fúngicas invasivas em RN de extremo baixo peso no Brasil e em outros países (PAMMI M, et al., 2013; DANESHNIA F, et al., 2023), corroborando com os dados desta pesquisa. Adicionalmente, foi constatado que essa espécie é capaz de persistir em superfícies plásticas de setores da área de saúde por até 28 dias, causando uma maior viabilidade para cultura do que *C. auris* e apresenta tempo suficiente para transmissão em unidades críticas (WELSH RM, et al.,2017).

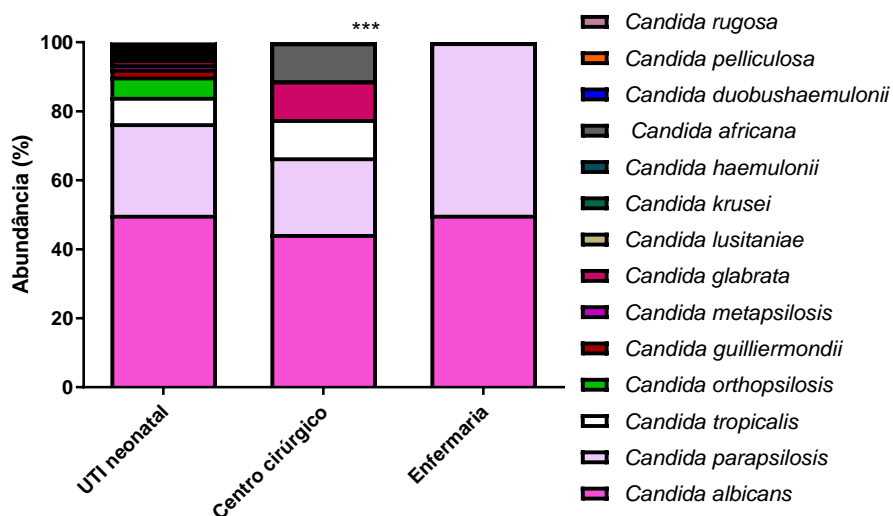
Esse novo panorama epidemiológico das infecções por outras espécies de *Candida* é explicado pela ampliação do uso de métodos moleculares e proteômicos (como o MALDI-TOF e PCR) para identificação de isolados clínicos (JURADO-MARTÍN I, et al., 2020), aprimorando o diagnóstico. Sabino R, et al. (2015) demonstraram que a maioria das candidemias se originam endogenamente e são precedidas pela colonização do trato gastrointestinal, mucosas ou pele.

A urina jato médio foi outro sítio de destaque nas infecções por *Candida* spp. em neonatos. As infecções fúngicas do trato urinário podem ser causadas tanto por disseminação hematogênica para os rins (infecção anterógrada), quanto pela rota ascendente através da uretra e bexiga (infecção retrógrada).

Pacientes que apresentam candidúria geralmente são assintomáticos. Um estudo multicêntrico observacional prospectivo constatou que apenas 2–4% dos pacientes com a infecção apresentavam disúria, urgência, frequência, dor no flanco ou hematúria sugerindo infecção do trato urinário (ODABASI Z e MERT A, 2020).

A distribuição de *Candida* spp. de acordo com o setor de acomodação hospitalar pode ser observada na **Figura 3**. Constatou-se que a maior diversidade de *Candida* patogênicas foi encontrada na UTI neonatal e Centro Cirúrgico ($p < 0,0001$). As espécies *C. rugosa*, *C. pelliculosa*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. haemulonii*, *C. guilliermondii*, *C. duobushaemulonii* e *C. krusei* foram encontradas exclusivamente na UTI, enquanto *C. glabrata* e *C. africana* foram isoladas apenas em neonatos do Centro Cirúrgico. As espécies *C. albicans* e *C. parapsilosis* foram as mais abundantes nos três setores.

Figura 3- Abundância relativa de *Candida* spp. por acomodação hospitalar.



Legenda: *** $p < 0,0001$.

Fonte: Luz GA, et al., 2024.

A elevada incidência de *Candida* spp. na UTI neonatal (UTIN) está relacionada à constante admissão de recém-nascidos em condições graves de saúde, principalmente porque a maioria dos RN do setor são de extremo baixo peso ao nascer, fator de risco importante para a progressão do processo infeccioso. Além disso, a grande diversidade de espécies fúngicas nesse setor está associada com os diferentes procedimentos médicos invasivos que são realizados (tais como ventilação mecânica, cateter venoso central, nutrição parenteral total, cateter urinário), maior tempo de hospitalização, realização de cirurgia, uso prévio de antibióticos e imunossupressão (ÖNCÜ B e BELET N, 2019).

A predominância das espécies *C. albicans* e *C. parapsilosis* no centro cirúrgico, enfermaria e UTIN sugere que os fungos foram transmitidos pelos diferentes setores por meio das mãos dos profissionais, pacientes e visitantes. Um estudo realizado em uma UTIN de um hospital de alta complexidade de Minas Gerais, demonstrou semelhança entre os isolados de incubadoras, porta da sala de higienização das mãos e porta de acesso à UTIN, ressaltando o risco da transmissão manual. Logo, faz-se necessário que as maternidades invistam em campanhas de conscientização sobre a importância da higienização correta das mãos (DE PAULA MENEZES R, et al., 2020).

Na **Tabela 3** é possível observar o painel de susceptibilidade às drogas antifúngicas com a concentração inibitória mínima (CIM) em µg/mL, estando incluso o perfil de sensibilidade, que define a eficiência do antifúngico; o perfil de resistência, que determina a ação do microrganismo contra o antifúngico; e a resistência intermediária, no qual a eficácia da droga pode não exercer o efeito esperado.

Tabela 3- Padrão de susceptibilidade antifúngica de *Candida* spp. isolados de neonatos de hospitais públicos da cidade de São Luís-MA.

Espécies	Droga antifúngica	MIC (µg/mL)	% de isolados sensíveis	% de isolados intermediários	% de isolados resistentes
<i>C. africana</i> (3)	ANF-B	0,5 – 1	100	-	-
	CPF	≤0,12 - ≤0,25	100	-	-
	FLZ	≤0,5 - ≤1	100	-	-
	5-CF	≤1	100	-	-
	KET	NT	-	-	-
	MCF	≤0,06	100	-	-
	VCZ	≤0,12	100	-	-
<i>C. albicans</i> (118)	ANF-B	≥0,094 - ≤2	99,16	-	0,84
	CPF	≥0,002 - ≥8	99,16	-	0,84
	FLZ	≥0,38 - ≤8	98,31	-	1,69
	5-CF	≤1 - ≥64	99,16	-	0,84
	KET	NT	-	-	-
	MCF	≤0,06 – 1	100	-	-
<i>C. duobushaemulonii</i> (1)	VCZ	≥0,016 - ≤1	100	-	-
	ANF-B	R	-	-	100
	CPF	NT	-	-	-
	FLZ	R	-	-	100
	5-CF	≤1	100	-	-
	KET	-	100	-	-
	MCF	NT	-	-	-
<i>C. glabrata</i> (4)	VCZ	R	-	-	100
	ANF-B	0,5	100	-	-
	CPF	≤0,25	100	-	-
	FLZ	2	100	-	-
	5-CF	NT	-	-	-
	KET	NT	-	-	-
	MCF	≤0,06 – 0,5	100	-	-
<i>C. guilliermondii</i> (5)	VCZ	≤0,12	100	-	-
	ANF-B	0,5	100	-	-
	CPF	≥0,25 - ≥8	80	-	20
	FLZ	2	60	-	40
	5-CF	≤1	100	-	-
	KET	NT	-	-	-
<i>C. haemulonii</i> (2)	MCF	0,5	100	-	-
	VCZ	≤0,12	100	-	-
<i>C. haemulonii</i> (2)	ANF-B	R	-	-	100

	CPF	NT	-	-	-
	FLZ	R	-	-	100
	5-CF	≤1	100	-	-
	KET	-	100	-	-
	MCF	NT	-	-	-
	VCZ	R	-	-	100
<i>C. krusei</i> (2)	ANF-B	0,5	100	-	-
	CPF	0,25	100	-	-
	FLZ	R	-	-	100
	5-CF	R	-	-	100
	KET	NT	-	-	-
	MCF	0,12	100	-	-
	VCZ	≤0,12	100	-	-
<i>C. lusitaniae</i> (2)	ANF-B	0,5	100	-	-
	CPF	NT	-	-	-
	FLZ	-	100	-	-
	5-CF	≤1	100	-	-
	KET	-	100	-	-
	MCF	NT	-	-	-
	VCZ	≤0,12	100	-	-
<i>C. metapsilosis</i> (3)	ANF-B	0,5	100	-	-
	CPF	≤0,25	100	-	-
	FLZ	≤1	100	-	-
	5-CF	NT	-	-	-
	KET	-	100	-	-
	MCF	0,5	100	-	-
	VCZ	≤0,12	100	-	-
<i>C. orthopsilosis</i> (13)	ANF-B	≤0,25- 0,5	100	-	-
	CPF	≤0,25	100	-	-
	FLZ	≤0,5 – 8	100	-	-
	5-CF	≤1	100	-	-
	KET	NT	-	-	-
	MCF	≤0,25- 0,5	100	-	-
	VCZ	≤0,12	100	-	-
<i>C. parapsilosis</i> (64)	ANF-B	≤0,25 – 1	100	-	-
	CPF	≤0,25 - ≥8	98,44	-	1,56
	FLZ	≤0,5 – 8	98,44	-	1,56
	5-CF	≤1 – 2	100	-	-

	KET	-	100	-	-
	MCF	≤0,06 – 2	100	-	-
	VCZ	≤0,12 - 0,19	100	-	-
<i>C. pelliculosa</i> (1)	ANF-B	0,5	100	-	-
	CPF	≤0,25	100	-	-
	FLZ	2	100	-	-
	5-CF	NT	-	-	-
	KET	NT	-	-	-
	MCF	0,12	100	-	-
<i>C. rugosa</i> (1)	VCZ	≤0,12	100	-	-
	ANF-B	1	100	-	-
	CPF	1	100	-	-
	FLZ	16	100	-	-
	5-CF	NT	-	-	-
	KET	NT	-	-	-
	MCF	0,12	100	-	-
<i>C. tropicalis</i> (18)	VCZ	≤0,12	100	-	-
	ANF-B	≤0,25 – 0,5	100	-	-
	CPF	≤0,12 - ≤0,25	100	-	-
	FLZ	≤0,5 - ≤1	100	-	-
	5-CF	≤1	100	-	-
	KET	-	100	-	-
	MCF	≤0,06	100	-	-
VCZ	≤0,12	100	-	-	

Legenda: ANF B=anfotericina B; CPF =caspofungina; FLZ=fluconazol; 5-CF=5-fluorocitosina ou Flucitosina; KET=cetoconazol; MCF=micafungina; VCZ=voriconazol; NT = não testado; CIM = concentração inibitória mínima (µg/mL).

Fonte: Luz GA, et al., 2024.

O teste de suscetibilidade às drogas antifúngicas tem se tornado cada vez mais importante na rotina clínica devido à incrementação de novos agentes antifúngicos no mercado e à recuperação dos isolados clínicos que apresentam resistência inerente ou desenvolvida aos antifúngicos (BERKOW EL, et al., 2020). Neste estudo, foi testado o perfil de susceptibilidade de todos os isolados de levedura contra sete drogas, sendo elas anfotericina B, caspofungina, fluconazol, fluorocitosina ou flucitosina, cetoconazol, micafungina e voriconazol.

Das espécies de *Candida* patogênicas recuperadas dos neonatos, foi possível constatar que 0,84% dos isolados de *C. albicans* foram resistentes à anfotericina B, caspofungina e flucitosina; 100% dos isolados de *C. duobushaemulonii* e *C. haemulonii* foram resistentes à anfotericina, fluconazol e voriconazol; 20% *C. guilliermondii* foi resistente à caspofungina e 40% ao fluconazol; 1,56% de *C. parapsilosis* foi resistente caspofungina e fluconazol; 100% dos isolados de *C. krusei* foram resistentes ao fluconazol e flucitosina. Os demais isolados de *C. africana*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. metapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. pelliculosa*, *C. rugosa* e *C. tropicalis* foram sensíveis aos antifúngicos avaliados. Nenhuma espécie apresentou perfil intermediário de susceptibilidade às drogas.

Quanto à CIM, houve uma maior variação no espectro de ação para o fluconazol, sendo de 0,38 – 8 µg/mL para *C. albicans*, 0,5 – 8 µg/mL para *C. parapsilosis*, 2 µg/mL para *C. pelliculosa* e 16 µg/mL para *C. rugosa*, sugerindo que alguns isolados estavam na linha tênue entre a sensibilidade e resistência. A CIM para os demais antifúngicos esteve dentro dos padrões limiares estipulados pelo Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).

É importante notar que as espécies *C. duobushaemulonii*, *C. haemulonii* e *C. krusei* foram 100% resistentes ao fluconazol. Alguns pesquisadores têm observado um aumento na incidência de infecções invasivas com cepas resistentes à essa droga. Este crescimento torna-se preocupante devido ao alto potencial de transmissão horizontal nosocomial de cepas resistentes (PFALLER MA, et al., 2014). A resistência ao fluconazol é preocupante porque é o antifúngico recomendado no tratamento de primeira linha para candidemia neonatal/infantil e como alternativa à anfotericina B (LAUSG KR, et al., 2019; CHEN YN, et al., 2022)

Além disso, *C. duobushaemulonii* e *C. haemulonii* também apresentaram 100% de resistência à anfotericina e voriconazol. A redução da susceptibilidade dessas espécies aos antifúngicos tem sido relatada por outros autores (SILVA LN, et al., 2020). Jurado-Martín I, et al. (2020) constataram que alguns isolados de *C. duobushaemulonii* foram menos susceptíveis ao fluconazol (MIC = 32 µg / mL) e à anfotericina B (MIC > 2 µg / mL), estando frequentemente associados a falha clínica. Outro estudo realizado por Gade L, et al. (2020) demonstrou que 93% dos isolados de *C. duobushaemulonii* apresentavam CIM elevada para anfotericina B (12-32 µg/mL) e 13% para o voriconazol (1-2 µg/mL), enquanto os isolados de *C. haemulonii* apresentaram CIM elevada para anfotericina (2->32 µg/mL) e fluconazol (32-256 µg/mL).

Apesar de ainda serem consideradas raras, as infecções pelo complexo de espécies *C. haemulonii* e *C. duobushaemulonii* têm se destacado pela sua alta capacidade de desenvolver multirresistência contra todas as classes de antifúngicos clinicamente disponíveis, representando um desafio para o tratamento dos pacientes acometidos por esses fungos (JURADO-MARTÍN I, et al., 2020). Recentemente foi descrito um potencial mecanismo de resistência entre os isolados de *C. haemulonii* à anfotericina B, uma vez que as leveduras do complexo são compostas principalmente de intermediários da via do ergosterol e não possuem alvo para o antifúngico (SILVA LN, et al., 2020).

Estudos recentes revelam aumento geral na incidência de candidíase invasiva em UTIN durante a última década da (MENEZES RP, et al., 2015; DA SILVA CM, et al., 2023). O aumento de hospedeiros suscetíveis que recebem imunossupressores ou que são submetidos as terapias intensivas associado com o uso de antibióticos de amplo espectro e hábitos inadequados de higiene são importantes fatores relacionados com a rápida disseminação de *Candida spp.* nas maternidades (HEREK TC, et al., 2019).

Adicionalmente, o uso de azóis para profilaxia e equinocandinas para tratamento das infecções fúngicas são fatores responsáveis pela mudança contínua do padrão epidemiológico de *C. albicans* para NAC (GARCIA-HERMOSO D, et al., 2016).

CONCLUSÃO

Este estudo fornece dados relevantes sobre a epidemiologia local, sendo importante para melhor conduzir o manejo clínico dos pacientes e selecionar a terapia de escolha mais adequada. Embora *C. albicans* tenha permanecido como a espécie mais frequente da causa de candidíase/candidemia neonatal, foi possível observar um número significativo de *Candida* não albicans, com prevalência de *C. parapsilosis*. Notou-se uma maior diversidade de *Candida* spp. no sangue e urina jato médio, por se tratar de sítios mais suscetíveis às infecções. Da mesma forma que foi possível observar uma maior distribuição na UTI neonatal e centro cirúrgico, em decorrência da constante admissão de recém-nascidos em condições graves de saúde e uso de procedimentos médicos invasivos, fator que facilita a instalação e propagação das leveduras patogênicas. As maiores taxas de resistência ao fluconazol foram observadas nas espécies *C. albicans*, *C. duobushaemulonii*, *C. guilliermondii*, *C. haemulonii*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. Os achados são preocupantes porque é o antimicótico de primeira escolha para o tratamento, o que ressalta a necessidade da constante vigilância à resistência antifúngica.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Os autores agradecem ao Laboratório Cedro pela parceria na pesquisa e disponibilização dos dados, à Universidade Ceuma pelo apoio e Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) pela concessão da bolsa de Iniciação Científica BIC-34619/2021.

REFERÊNCIAS

1. ABDOLRASOULI A, FRASER MA. Candida auris Identification and Profiling by MALDI-ToF Mass Spectrometry. *Methods Mol Bio*, 2022; 2517: 21-32.
2. ARSENAULT AB, BLISS JM. Neonatal Candidiasis: New Insights into an Old Problem at a Unique Host-Pathogen Interface. *Curr Fungal Infect Rep*, 2015; 9(4): 246-252.
3. BENJAMIN DK, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*, 2010; 126(4): e865-73.
4. BERKOW EL, et al. Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches. *Clin Microbiol Rev*, 2020; 33(3): e00069-19.
5. BISWAS B, et al. Emerging threat of candida resistance among neonates at a teaching institute of Jharkhand. *J Family Med Prim Care*, 2023; 12(5): 946-952.
6. BOMKAMP JP, et al. Evaluation of a Rapid Fungal Detection Panel for Identification of Candidemia at an Academic Medical Center. *J Clin Microbiol*, 2020; 58(3): e01408-19.
7. CASTANHEIRA M, et al. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016; 85(2): 200-4.
8. CHARSIZADEH A, et al. Microbial epidemiology of candidaemia in neonatal and paediatric intensive care units at the Children's Medical Center, Tehran. *Mycoses*, 2018; 61(1):
9. CHAUSSADE H, et al. Central nervous system candidiasis beyond neonates: Lessons from a nationwide study. *Med Mycol*, 2021; 59(3): 266-277.
10. CHEN WC, et al. Comparisons of the clinical and mycological characteristics of pediatric candidemia. *J Formos Med Assoc*, 2022; 121(9): 1668-1679.
11. CHEN YN, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Neonates with Candidemia and Impacts of Therapeutic Strategies on the Outcomes. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8(5): 465.
12. DANESHNIA F, et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe*, 2023;4(6):e470-e480.DA SILVA CM, et al. Candidemia in Brazilian neonatal intensive care units: risk factors, epidemiology, and antifungal resistance. *Braz J Microbiol*, 2023; 54(2): 817-825.
13. DE PAULA MENEZES R, et al. Candidemia by *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: human and environmental reservoirs, virulence factors, and antifungal susceptibility. *Braz J Microbiol*, 2020; 51(3): 851-860.
14. DE ROSE DU, et al. Invasive *Candida* Infections in Neonates after Major Surgery: Current Evidence and New Directions. *Pathogens*, 2021; 10(3): 319.

15. DUTTA A. Candidiasis: The Laboratory Report States that there are Yeast in the Blood Culture!. Domachowske J, Suryadevara M. Introduction to Clinical Infectious Diseases. Springer International Publishing, 2019.
16. FU J, et al. Persistent candidemia in very low birth weight neonates: risk factors and clinical significance. BMC Infect Dis, 2018; 18(1): 558.
17. GADE L, et al. Candida: Using Whole-Genome Sequencing to Describe the Population Structure of *Candida haemulonii* Species Complex. Front Genet, 2020; 11: 554.
18. GARCIA-HERMOSO D, et al. Typing *Candida* Species Using Microsatellite Length Polymorphism and Multilocus Sequence Typing. Methods Mol Biol, 2016; 1356: 199-214.
19. GONZALEZ-LARA MF, OSTROSKY-ZEICHNER. Invasive Candidiasis. Semin Respir Crit Care Med, 2020; 41(1): 3-12.
20. HASSAN DM, et al. Candidemia in the neonatal intensive care unit: insights on epidemiology and antifungal drug susceptibility patterns. Arch Pediatr Infect Dis, 2019; 7(1).
21. JURADO-MARTÍN I, et al. *Candida duobushaemulonii*: An Old But Unreported Pathogen. J Fungi (Basel), 2020; 6(4): 374.
22. JUJYAL D, et al. Clinicoepidemiological profile, risk factors, and prognosis of neonatal candidemia due to *Candida parapsilosis*: An emerging threat to neonates. Int J Health Allied Sci, 2014; 3(2): 100.
23. KOPANOOU TALIKA P, et al. Risk Factors, Diagnosis, and Treatment of Neonatal Fungal Liver Abscess: A Systematic Review of the Literature. Life (Basel), 2023; 13(1): 167.
24. LAUSCH KR, et al. Pediatric Candidemia Epidemiology and Morbidities: A Nationwide Cohort. Pediatr Infect Dis J, 2019; 38(5): 464-469.
25. MANTADAKIS E, et al. Candidemia in children: Epidemiology, prevention and management. Mycoses, 2018; 61(9): 614-622.
26. MANTADAKIS E, TRAGIANNIDIS A. Invasive Fungal Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. Pediatr Infect Dis J, 2019; 38(9): e216-e218.
27. MENEZES R DE P, e al. Frequency of *Candida* species in a tertiary care hospital in triangulo mineiro, Minas Gerais state, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2015; 57(3): 185-91.
28. ÖNCÜ B, BELET N. Emecen AN, Birinci A. Health care-associated invasive *Candida* infections in children. Med Mycol, 2019; 57(8): 929-936.
29. ODABASI Z, MERT A. *Candida* urinary tract infections in adults. World J Urol, 2020;38(11):2699-2707.
30. PAMMI M, et al. *Candida parapsilosis* is a significant neonatal pathogen: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J, 2013; 32(5): e206-16.
31. PFALLER MA, et al. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004-2008. PLoS One, 2014;9(7): e101510.
32. PINHAT EC, et al. Fungal colonization in newborn babies of very low birth weight: a cohort study. J Pediatr (Rio J), 2012; 88(3): 211-6.
33. SABINO R, et al. Analysis of clinical and environmental *Candida parapsilosis* isolates by microsatellite genotyping--a tool for hospital infection surveillance. Clin Microbiol Infect, 2015; 21(10): 954.e1-8.
34. SILVA LN, et al. Unmasking the Amphotericin B Resistance Mechanisms in *Candida haemulonii* Species Complex. ACS Infect Dis, 2020; 6(5): 1273-1282.
35. SHIRVANI F, FATTAHI M. Molecular identification of *Candida* species isolated from candiduria and its risk factors in neonates and children. Curr Med Mycol, 2021; 7(3): 9-12.
36. VASILEIOU E, et al. Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines. Curr Med Mycol. 2018; 4(3): 28-33.
37. WALSH TJ, et al. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. J Fungi (Basel). 2019; 5(1): 11.
38. WELSH RM, et al. Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. J Clin Microbiol. 2017; 55(10): 2996-3005.
39. WILLE MP, et al. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2013; 108(3): 288-92.