



## Avaliação da suscetibilidade a antifúngicos e formação de biofilme de amostras clínicas em hospital de referência no Estado do Maranhão

Assessment of susceptibility to antifungals and biofilm formation of clinical samples in a reference hospital in the State of Maranhão

Evaluación de la susceptibilidad a antifúngicos y formación de biopelículas de muestras clínicas en un hospital de referencia del Estado de Maranhão

Pedro Henrique Cunha Fontenelle<sup>1</sup>, Haryne Lizandrey Azevedo Furtado<sup>2</sup>, Heylane Ferreira Cutrim Almeida<sup>3</sup>, Sirlei Garcia Marques<sup>3,4</sup>, Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo<sup>4</sup>, Beatriz Gomes dos Santos<sup>5</sup>, Rodrigo Assuncao Holanda<sup>5,6</sup>, Julliana Ribeiro Alves dos Santos<sup>5</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever o perfil de sensibilidade antifúngica de isolados clínicos de *Candida* e *Cryptococcus* spp. e investigar a formação de biofilme sobre substratos abióticos diversos. **Métodos:** O estudo foi realizado com amostras biológicas de pacientes internados em Unidades Hospitalares de São Luís-MA, no período de Janeiro de 2020 a Janeiro de 2024. As amostras foram coletadas para identificação das espécies fúngicas pela técnica de MALDI-TOF/MS. Em seguida, foram realizados os testes de sensibilidade aos antifúngicos e testes de virulência, como: formação de biofilme em superfícies abióticas em placas de 96 poços e cateteres. **Resultados:** No teste de sensibilidade aos antifúngicos, aproximadamente 92,8% das amostras foram sensíveis à anfotericina B, fluconazol, itraconazol e voriconazol. Além disso, no teste de formação de biofilme em cateter de poliuretano, todas as amostras foram capazes de produzir biofilme com ênfase nas cepas GCM e IJST que foram caracterizadas como produtoras fortes de biofilme em placa. **Conclusão:** Espera-se aumentar o conhecimento sobre a sensibilidade antifúngica e do perfil de virulência de leveduras isoladas de hospitais de referência. Isso permitirá criar programas de prevenção municipais e estaduais para reduzir surtos e gastos relacionados a manejo dos pacientes.

**Palavras-chave:** Biofilme, Fungos, Infecções, Suscetibilidade, Virulência.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the sensitivity profile of clinical isolates of *Candida* and *Cryptococcus* spp. to antifungals and investigate biofilm formation on different abiotic substrates. **Methods:** The study was carried out with biological samples from patients admitted to Hospital Units in São Luís-MA, from January 2020 to January 2024. The samples were collected to identify the species fungal infections by the technique of MALDI-TOF/MS. Next, sensitivity tests to antifungals and virulence tests were carried out, such as: biofilm formation

<sup>1</sup> Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís - MA.

<sup>2</sup> Universidade CEUMA, São Luís - MA.

<sup>3</sup> Laboratório CEDRO, São Luís - MA.

<sup>4</sup> Universidade Federal do Maranhão, São Luís - MA.

<sup>5</sup> Universidade de Pernambuco, Recife - PE.

<sup>6</sup> Universidade Federal do Ceará, Fortaleza - CE.

on abiotic surfaces in 96-well plates and catheters. **Results:** In the antifungal sensitivity test, approximately 92.8% of the samples were sensitive to amphotericin B, fluconazole, itraconazole and voriconazole. Furthermore, in the biofilm formation test on a polyurethane catheter, all samples were capable of producing biofilm with an emphasis on the GCM and IJST strains that were characterized as strong producers of biofilm on plaque. **Conclusion:** It is expected to increase knowledge about the antifungal sensitivity and virulence profile of yeasts isolated from reference hospitals. This will allow the creation of municipal and state prevention programs to reduce outbreaks and costs related to patient management.

**Keywords:** Biofilm, Fungi, Infections, Susceptibility, Virulence.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir el perfil de sensibilidad a los antifúngicos de aislados clínicos de *Candida* y *Cryptococcus* spp. e investigar la formación de biopelículas sobre diferentes sustratos abióticos. **Métodos:** El estudio se realizó con muestras biológicas de pacientes ingresados en Unidades Hospitalarias de São Luís-MA, y se aislaron hongos del ambiente intrahospitalario, de enero de 2020 a enero de 2024. Las muestras fueron recolectadas para identificar las especies de infecciones fúngicas. Por la técnica de MALDI-TOF/MS. Seguidamente se realizaron pruebas de sensibilidad a antifúngicos y pruebas de virulencia, tales como: formación de biopelículas sobre superficies abióticas en placas de 96 pocillos y catéteres. **Resultados:** En la prueba de sensibilidad antifúngica, aproximadamente el 92,8% de las muestras fueron sensibles a anfotericina B, fluconazol, itraconazol y voriconazol. Además, en la prueba de formación de biopelículas en un catéter de poliuretano, todas las muestras fueron capaces de producir biopelículas con énfasis en las cepas GCM e IJST que se caracterizaron por ser fuertes productoras de biopelículas en placa. **Conclusión:** Se espera incrementar el conocimiento sobre el perfil de sensibilidad y virulencia antifúngica de levaduras aisladas de hospitales de referencia. Esto permitirá la creación de programas de prevención municipales y estatales para reducir brotes y costos relacionados con el manejo de pacientes.

**Palabras clave:** Biofilm, Hongos, Infecciones, Susceptibilidad, Virulencia.

---

## INTRODUÇÃO

Os fungos têm atraído a atenção de cientistas e pesquisadores por representarem um potencial risco à saúde de humanos e animais. Por meio dessas pesquisas, foi possível analisar a diversidade e complexidade de várias espécies de fungos, avaliando a patogenicidade de diferentes grupos desses microrganismos. A maioria dos fungos é cosmopolita, podendo ser encontrada em quase todos os ambientes naturais, como solo, seres humanos, plantas, materiais em decomposição e animais domésticos (CAVALCANTE SB, et al., 2022; SOUTO SRL, et al., 2023).

A taxa de colonização desses microrganismos pode variar conforme as superfícies e habitats em que se encontram (Da SILVA BC, et al., 2020; MACHADO GS, et al., 2021). As micoses sistêmicas são doenças adquiridas principalmente pela inalação de propágulos de fungos, que podem danificar tecidos pulmonares. Pesquisas realizadas no semiárido nordestino, especialmente nos estados do Ceará, Maranhão e Piauí, revelaram um aumento nos índices de morbimortalidade devido às micoses pulmonares. Como essas doenças não são de notificação compulsória, a gravidade da situação pode ser ainda maior (QUEIROZ F e DOS SANTOS M, 2021; LIMA ERA, 2023).

Atualmente, muitos pacientes são frequentemente internados em hospitais e postos de saúde no Brasil devido à alta incidência de micoses sistêmicas e oportunistas. As principais micoses endêmicas no país incluem criptococose, candidíase, aspergilose e pneumocistose (SHIKANAI-YASUDA MA, et al., 2018; VILAR DNS, 2023). De forma geral, este projeto é justificado pela necessidade de entender como as infecções causadas por fungos patogênicos representam um desafio médico global, principalmente porque a maioria dessas patologias não possui notificação compulsória pelo Estado Federativo.

Consequentemente, casos de internações por micoses invasivas, como criptococose, pneumocistose e candidíase, vêm complicando o manejo clínico e tratamento medicamentoso. Além disso, o número de

micoses invasivas em indivíduos imunocompetentes tem aumentado gradualmente, especialmente devido à infecção por cepas de *Cryptococcus gatti* e outras leveduras emergentes, como *Cryptococcus laurentii*. Esses aspectos indicam a presença de novos fatores de virulência que podem ser expressos por essas leveduras (VERÍSSIMO C, et al., 2016; CARDOSO CM, et al., 2020; BALDE MS, 2023; CORRÊIA CEB, et al., 2023).

Portanto, considerando que as infecções fúngicas são doenças negligenciadas, possuem relevância para a saúde pública, e que esses microrganismos possuem ampla biodiversidade e estão presentes em diversos ambientes, o objetivo deste trabalho foi descrever o perfil de sensibilidade antifúngica de isolados clínicos de *Candida* e *Cryptococcus* spp. e investigar a formação de biofilme sobre substratos abióticos diversos. Esse estudo visa aumentar o conhecimento científico, tanto acadêmico quanto entre os profissionais de saúde, trazendo benefícios à população e influenciando as decisões em níveis municipal, estadual e federal.

## MÉTODOS

Para atender aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, o Projeto de Pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade CEUMA (Número do Parecer 2.927.864, CAAE: 99142118.5.0000.5084). O estudo transversal, realizado de janeiro de 2020 a janeiro de 2024, abrangeu um hospital de referência para doenças infectocontagiosas, localizado em São Luís-MA. Catorze amostras biológicas foram coletadas por profissionais experientes, habilitados e enviadas para um Laboratório de Análises Clínicas em São Luís-MA para identificação fúngica.

Os fungos foram identificados usando a técnica automatizada MALDI-TOF e enviados ao Laboratório de Microbiologia Ambiental da Universidade CEUMA, onde foram mantidos em meio Ágar Sabouraud e incubados a 28 e 37°C. Posteriormente, foram armazenados em meio BHI + glicerol (10%) na Coleção de Culturas do Laboratório, congelados a -20°C e refrigerados para testes de virulência e susceptibilidade a antifúngicos.

A análise de susceptibilidade *in vitro* foi realizada pela técnica de microdiluição usando o protocolo padronizado pelo CLSI (2008). Antes dos testes, os isolados foram subcultivados em Agar Sabouraud Dextrose, por um período de 24 horas a 7 dias, a 28° e a 37°C. Todos os testes foram realizados em duplicata para cada isolado no meio RPMI-1640. A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada para os antifúngicos Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Anfotericina B. As placas foram incubadas a 28°C ou a 37°C, por até 72 horas para determinação da CIM, por meio da leitura visual para inibição do crescimento quando comparado ao controle.

Os pontos de corte foram: Fluconazol: CIM  $\leq 8$   $\mu\text{L}/\text{mL}$  (S-Sensível), 16-32  $\mu\text{L}/\text{mL}$  (SDD- Sensível Dose-Dependente) e  $\geq 64$   $\mu\text{L}/\text{mL}$  (R-Resistente); Itraconazol: CIM  $< 0,125$  (S), 0,25-0,5 (SDD) e  $> 1$  (R); Voriconazol: CIM  $< 0,125$  (S), 0,25-0,5 (SDD) e  $> 1$  (R); Anfotericina B: CIM  $< 1$  (S) e  $> 1$  (R) (CLSI, 2008). A formação de biofilme foi avaliada em microplacas de 96 poços pela metodologia sugerida por Shin JH et al. (2002), com modificações. Primeiramente, as amostras foram semeadas em meio ágar Sabourand e incubadas em estufa a 37°C por 48 horas. Em seguida, os isolados foram diluídos em salina de acordo com a turbidez do tubo 0,5 da escala de McFarland que corresponde a 1 a 5 x 10<sup>6</sup> células por mL (CLSI, 2008). Os poços das placas foram preenchidos sequencialmente em triplicatas.

No controle negativo, foi transferido somente 200  $\mu\text{L}$  do meio e no restante dos poços, 180  $\mu\text{L}$  de meio mais 20  $\mu\text{L}$  da suspensão fúngica em salina. As placas foram incubadas a 37°C por 48 horas em estufa. Posteriormente, foram lavadas duas vezes com soro fisiológico estéril e adicionado em cada poço 200  $\mu\text{L}$  de metanol por quinze minutos para fixação. As placas foram lavadas com soro fisiológico por duas vezes e em seguida adicionou-se 200  $\mu\text{L}$  de cristal violeta para coloração, e por fim foi acrescentado 250  $\mu\text{L}$  de etanol para lavagem dos poços, então submetidas à espectrofotometria com um filtro de 550 nm para medir a respectiva absorbância para cada poço.

Baseado na densidade óptica dos isolados (D.O.i), e tomando como base a do controle negativo (D.O.c), os isolados foram classificados nas seguintes categorias: Não-Produtor: D.O.i < D.O.c; Produtor Fraco: D.O.c < D.O.i  $\leq$  (2X D.O.c); Produtor Moderado: (2X D.O.c) < D.O.i  $\leq$  (4X D.O.c); Produtor Forte: (4X D.O.c). O

ensaio de biofilme em cateter foi realizado seguindo a metodologia de Souza *et al.* (2015), com algumas alterações. Cateteres de poliestireno estéreis, cortados em 4 cm, foram imersos em Caldo Sabouraud e as cepas em estudo e incubados por 48 horas a 37°C. Depois, foram lavados com PBS e vortexados para remover células não aderidas. Para análise semiquantitativa, os cateteres foram rolados em placas de ágar Sabouraud. Na análise quantitativa, o sobrenadante da última lavagem foi diluído e plaqueado em ágar Sabouraud. Ambas as placas foram incubadas por 48 horas a 37°C para contagem das unidades formadoras de colônias (UFC).

## RESULTADOS

A partir das amostras clínicas, sete isolados foram identificados como *Candida albicans*, uma como *C. africana*, três como *C. tropicalis*, uma como *C. parapsilosis*, uma como *C. guilliermondii* e um como *Cryptococcus gattii*. No teste de sensibilidade às drogas antifúngicas de escolha para o tratamento das infecções, aproximadamente 92,8% das amostras apresentaram sensibilidade à anfotericina B, fluconazol, itraconazol e voriconazol (Tabela 1) que são fármacos antifúngicos utilizados para o tratamento de micoses como a criptococose e a candidíase. Um dos isolados (LRS) apresentou resistência ao fluconazol, tendo em vista que o mesmo faz parte do gênero *Candida*, e que tal droga é escolha para o tratamento da candidíase.

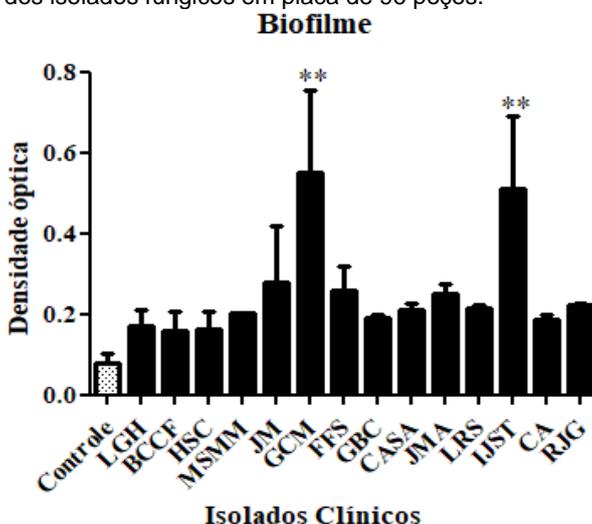
**Tabela 1** - Concentração Inibitória Mínima (µg/ml).

Isolados	Origem	Fluconazol	Voriconazol	Itraconazol	Anfotericina B
GCM (Ca)	Escarro	0,5	0,12	0,25	0,25
MSMM (Ca)	Urina	0,5	0,25	0,12	0,25
IJST (Ca)	Urina	0,25	0,12	0,12	0,5
LGH (Ca)	Urina	0,5	0,12	0,25	0,5
BCCF (Caf)	Escarro	0,5	0,12	0,25	0,25
FFS (Ct)	Escarro	0,25	0,12	0,25	0,25
JM (Ca)	Escarro	0,25	0,25	0,25	0,25
CASA (Cg)	Líquor	4	0,12	0,12	0,12
HSC (Ct)	Urina	2	0,12	0,25	0,25
RJG(Cp)	Urina	1	0,12	0,25	0,25
GBC (Cgu)	Urina	1	0,25	0,12	0,12
JMA (Ct)	Urina	0,5	0,25	0,12	0,12
CA (Ca)	Escarro	0,5	0,25	0,12	0,12
LRS (Ca)	Escarro	>64	2	2	1

**Legenda:** Ca: *Candida albicans*; Ct: *Candida tropicalis*; Caf: *Candida africana*; Cp: *Candida parapsilosis*; Cgu: *Candida guilliermondii*; Cg: *Cryptococcus gattii*.

**Fonte:** Fontenelle PHC, et al., 2024.

**Figura 1** - Produção de biofilme dos isolados fúngicos em placa de 96 poços.



**Legenda:** \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

**Fonte:** Fontenelle PHC, et al., 2024.

Para avaliação da formação de biofilme na superfície do cateter de poliuretano foram aplicados os métodos qualitativos e quantitativos de acordo com metodologia utilizada. Na Tabela 2 observa-se o crescimento dos isolados fúngicos após a diluição seriada.

**Tabela 2 - Formação de Biofilme em Cateter de Poliuretano (Método Qualitativo).**

Amostras	UFC/Placa		
	1:10	1:100	1:1000
GBC	5	3	0
HSC	8	7	1
CASA	4	3	1
JMA	4	3	1
RJG	12	10	1
GCM	3	2	1
LGH	6	5	3
BCCF	5	4	3
FFS	9	8	4
MSMM	8	7	5
ISST	9	7	3
JM	10	9	2
LRS	6	5	2
CA	3	2	0
CN	0	0	0

**Nota:** CN: controle negativo.

**Fonte:** Fontenelle PHC, 2024.

Por meio do método semi-quantitativo observou-se a formação de colônias por meio do rolamento do cateter de poliuretano em placa, como mostra a (Tabela 3). Em relação às amostras BCCF, RJG, GCM, observou-se colonização baseada no crescimento fúngico em placa (com crescimento  $\geq 15$  UFC/placa) indicativo de aderência do microrganismo na superfície abiótica. Entretanto em relação à amostra CASA, notou-se que o microrganismo formou biofilme, porém em uma quantidade inferior as demais amostras testadas.

**Tabela 3 - Formação de Biofilme em Cateter de Poliuretano (Método Semi-quantitativo).**

Amostra	UFC/Placa	Classificação
GBC	671	Colonização
HSC	157	Colonização
CASA	16	Colonização
JMA	179	Colonização
RJG	399	Colonização
GCM	400	Colonização
LGH	90	Colonização
BCCF	523	Colonização
FFS	432	Colonização
MSMM	272	Colonização
ISST	342	Colonização
JM	36	Colonização
LRS	270	Colonização
CA	206	Colonização
CN	0	Não Colonização

**Legenda:** CN: controle negativo.

**Fonte:** Fontenelle PHC, et al., 2024.

## DISCUSSÃO

As micoses são doenças frequentemente negligenciadas e, na maioria das vezes, subdiagnosticadas, configurando um grave problema de saúde pública, uma vez que a maioria não possui notificação obrigatória no Brasil. Há uma escassez de dados acerca das áreas endêmicas, prevalência, incidência e morbidade associadas às micoses em áreas endêmicas. No presente estudo, foram isoladas diferentes espécies de

*Candida* e uma de *Cryptococcus gattii*. Segundo Shikanai-Yasuda MA, et al. (2018), a região Nordeste do Brasil tem o maior número de casos de micoses invasivas, com destaque para os estados do Piauí, Ceará, Maranhão e Bahia. Além disso, foram registrados casos em áreas de desmatamento, como partes dos estados do Maranhão, Tocantins, Pará e regiões da Amazônia.

A proliferação urbana de pombos constitui um grave problema de saúde pública devido ao risco de transmissão de doenças, especialmente fúngicas. De acordo com Fonseca AR, et al. (2018), as fezes desses pássaros oferecem um ambiente ideal para o crescimento de fungos como *Cryptococcus neoformans*, responsável pela criptococose. Esta doença pode ser particularmente perigosa para pessoas imunocomprometidas, levando a infecções graves. Além disso, a presença de pombos pode agravar problemas respiratórios em grupos vulneráveis. Controlar a população de pombos e manter a limpeza urbana são medidas essenciais para reduzir esses riscos, protegendo a saúde comunitária e prevenindo surtos de doenças.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que as doenças infecciosas são as principais responsáveis por mortalidade e incapacidade global, com uma estimativa de 4,95 milhões de mortes anuais, das quais 1,27 milhão estão associadas à resistência a antimicrobianos. Infecções fúngicas estão crescendo globalmente, especialmente em pacientes imunocomprometidos, e apresentam desafios no tratamento devido à escassez de antifúngicos e à resistência desenvolvida pelos microrganismos (ARAÚJO RKS, et al., 2023).

Nos últimos anos, os antifúngicos fluconazol, voriconazol, itraconazol e anfotericina B têm sido os importantes medicamentos utilizados para tratar infecções fúngicas invasivas, como candidíase e criptococose, tanto para profilaxia quanto para tratamento (Berto et al., 2018). No presente estudo, esses antifúngicos foram empregados, e a maioria das amostras clínicas foi sensível, enquanto algumas mostraram resistência *in vitro* ao fluconazol, com destaque para as espécies não-*albicans* que apresentaram maiores valores de CIM. Favalessa et al. (2018), também observaram que isolados não-*albicans* (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* e *C. africana*) tendem a ter valores de CIM mais altos para os azóis do que *C. albicans*, indicando menor suscetibilidade antifúngica.

Esses dados de resistência corroboram o estudo de Rodrigues DKB, et al. (2021), que encontrou baixa suscetibilidade ao fluconazol em 6,4% dos isolados de *C. parapsilosis* (0,12 a >64 µg/mL), 50% de *C. guilliermondii* (64 µg/mL), 66,6% de *C. haemulonii* var. vulnera (16-32 µg/mL) e cepa *C. duobushaemulonii* (CIM 64 µg/mL) em 22 hospitais públicos do estado de São Paulo.

Um estudo realizado no Irã por Badiie P, et al. (2022), encontrou que as espécies mais frequentemente isoladas foram *C. albicans* e *C. glabrata*, com valores de CIM 90 de 0,25 µg/mL para voriconazol, 0,5 µg/mL para anfotericina B, 2 µg/mL para itraconazol e 16 µg/mL para fluconazol. Darma S et al. (2020), estudaram 355 pacientes com presumível tuberculose multirresistente e encontraram 31,8% com escarro positivo para *Candida* spp., com suscetibilidade dos isolados a fluconazol, itraconazol e cetoconazol de 38,3%, 1,3% e 10,7%, respectivamente.

Microrganismos podem aderir a superfícies bióticas e abióticas, formando biofilmes, sendo um foco importante de pesquisa, com diversos estudos voltados para a desestabilização dessas estruturas (CERQUEIRA F, et al., 2024). Em nosso estudo, todos os isolados foram capazes de formar biofilmes tanto em superfícies abióticas (placas) quanto bióticas (cateteres). A susceptibilidade aos antifúngicos e a formação de biofilme estão inter-relacionadas, como evidenciado no presente estudo. A capacidade dos fungos de formar biofilmes em superfícies abióticas, como cateteres e placas, aumenta significativamente a resistência aos tratamentos antifúngicos convencionais (DE PAULA MR, et al., 2021).

Biofilmes proporcionam um ambiente protetor para os fungos, dificultando a penetração dos medicamentos e, assim, elevando os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM), especialmente para isolados não-*albicans*. Esses isolados, como *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, demonstram menor suscetibilidade a antifúngicos como fluconazol, refletindo uma resistência preocupante que agrava o desafio no tratamento das infecções. Além disso, a resistência adquirida devido ao uso inadequado de antifúngicos e a proliferação de biofilmes em ambientes hospitalares contribuem para infecções persistentes e de difícil erradicação, exacerbando o impacto na saúde pública e os custos associados ao sistema de saúde (VIEIRA AJH e SANTOS JI, 2017; OLIVEIRA JMV, et al., 2018; FONSECA MM, et al., 2023).

El-Baz AM et al. (2021) também investigaram a capacidade de *C. albicans* de formar biofilmes, utilizando o ensaio com violeta de cristal. Dos 21 isolados testados, 11 foram identificados como fortes produtores de biofilme, um como moderado e nove como fracos, com oito dos 11 isolados fortes sendo de infecção do trato urinário. Na pesquisa de Bisso BN, et al. (2023), todos os isolados formaram biofilmes, com 4 isolados de *C. neoformans* classificados como fortes produtores e outros da mesma espécie como produtores moderados.

As internações decorrentes de micoses representam uma fonte significativa de despesas para o Sistema Único de Saúde, gerando um impacto financeiro substancial que reverbera por toda a economia. Os altos custos associados ao tratamento hospitalar, incluindo medicamentos específicos, procedimentos cirúrgicos e acompanhamento médico especializado, sobrecarregam os recursos financeiros já limitados destinados à saúde pública. Além disso, essas internações acarretam uma perda adicional em termos de produtividade econômica, uma vez que tanto os pacientes quanto seus familiares muitas vezes precisam se afastar do trabalho para lidar com a situação de saúde (RUSSO LX, 2019; FREIRE CP, 2021).

Assim, a partir deste estudo, podemos observar que o aumento na incidência do número de casos de micoses invasivas vem acarretando concomitantemente na elevação de pacientes em ambientes nosocomiais e isso traz grandes prejuízos à população, pois as micoses sistêmicas e oportunistas não são doenças de notificação compulsória. Desta forma, é de suma relevância a necessidade de mais estudos acerca da influência dos fatores socioambientais e de virulência dos fungos patogênicos nas micoses invasivas. Além disso, algumas cepas mostraram-se resistentes a drogas de escolha para tratamento de doenças provocadas por fungos, confirmando o impacto do uso inadequado de drogas antimicrobianas.

## CONCLUSÃO

Este estudo destaca que as micoses invasivas são um crescente problema de saúde pública no Brasil, frequentemente negligenciadas e erroneamente diagnosticadas devido à falta de notificação obrigatória. As infecções como candidíase e criptococose estão se tornando mais comuns, especialmente em áreas endêmicas e em locais afetados por desmatamento. A resistência antifúngica emergente e a proliferação de pombos, que contribuem para infecções como a criptococose, exacerbam a situação. Dada a importância econômica e o impacto das internações, é essencial intensificar os esforços para monitorar, prevenir e tratar essas infecções.

## AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Ao Laboratório CEDRO pelo fornecimento das amostras fúngicas. Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA), pela Universidade CEUMA e com apoio da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), pelo Programa Bionorte (Programa de Pós-Graduação da Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal) e da Universidade de Pernambuco. J.R.A.S. é bolsista de produtividade em Pesquisa do CNPq – Nível 2 (Processo número: 317049/2023-2).

## REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO RKS, et al. Risco emergente das infecções fúngicas invasivas: revisão da literatura. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, 2023; 9(8): 1111-1125.
2. BADIEE P, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from 10 tertiary care hospitals in Iran. Microbiology spectrum, 2022; 10(6): 2453-22.
3. BALDE MS. Ocorrência de infecções fúngicas em pacientes internados com Covid-19 em dois centros do Nordeste do Brasil, 2023; 40.
4. BISSO BN, et al. Biofilm formation and phospholipase and proteinase production in *Cryptococcus neoformans* clinical isolates and susceptibility towards some bioactive natural products. The Scientific World Journal, 2023.
5. CARDOSO CM, et al. *Criptococose* por espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans*/*não-gattii*. 2020; 50.
6. CAVALCANTE SB, et al. Produção de pigmentos por fungos antárticos e seu potencial antimicrobiano. 2022.
7. CERQUEIRA F, et al. A Cyclam Salt as an Antifungal Agent: Interference with *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* Mechanisms of Virulence. Antibiotics, 2024; 13(3): 222.
8. CORRÊIA CEB, et al. Cryptococcal infections in individuals with diabetes: an epidemiological analysis of SUS data in Brazil from 2011 to 2020: Infecções criptocócicas em indivíduos com diabetes: uma análise epidemiológica dos dados do SUS no Brasil no período de 2011 a 2020. Concilium, 2023; 23(18): 586-600.

9. DA SILVA BC, et al. Aspergilose: Uma análise dos riscos de sua não notificação em ambientes hospitalares. *Revista Transformar*, 2020; 14(1): 448-473.
10. DARMA S, et al. High frequency of azole resistant *Candida* spp. colonization among presumptive multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) patients. *Plos one*, 2020; 15(11): 242542.
11. DE PAULA MR, et al. Perfil de susceptibilidade e produção de biofilme de espécies *Candida* isoladas de corrente sanguínea de neonatos críticos. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, 2021; 2(2): 29-29.
12. EL-BAZ AM, et al. Back to nature: Combating *Candida albicans* biofilm, phospholipase and hemolysin using plant essential oils. *Antibiotics*, 2021; 10(1): 81.
13. FONSECA AR, et al. Levantamento de ratos, morcegos, pombos e cobras pelo setor de vigilância ambiental do município de Divinópolis–MG. *Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, 2018; 14(27): 41.
14. FONSECA MM, et al. Perfil de sensibilidade do gênero *Candida* a antifúngicos em um hospital de referência de alta complexidade na região nordeste do Brasil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2023; 27: 103312.
15. FREIRE CP. Análise clínica e de custos do tratamento de pacientes coinfectados com meningite criptocócica e HIV em um Hospital do Nordeste do Brasil, 2021; 35.
16. LIMA ERA. Meningite Criptocócica: uma revisão sobre o aspecto epidemiológico, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e propostas terapêuticas. 2023; 55.
17. MACHADO GS, et al. *Candida auris*–fungo emergente que ameaça a saúde global. *Brazilian Journal of Development*, 2021; 7(1): 9673-9681.
18. OLIVEIRA JMV, et al. Detecção e quantificação da expressão do gene ERG11 de *Candida albicans* sob diferentes concentrações de fluconazol. 2018.
19. RODRIGUES DKB, et al. Antifungal susceptibility profile of *Candida* clinical isolates from 22 hospitals of São Paulo State, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2021; 54: 10928.
20. RUSSO LX, et al. Análise da eficiência dos tratamentos hospitalares de HIV/AIDS e seus determinantes nas unidades federativas do Brasil. *Revista Econômica do Nordeste*, 2019; 50(4): 79-95.
21. SHIKANAI-YASUDA MA, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of *paracoccidioidomycosis*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2018.
22. SHIN JH, et al. Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. *J. Clin. Microbiol*, 2002; 40(4): 1244-48.
23. SOUTO SRL, et al. Estudo da interação fungo-hospedeiro na esporotricose felina por meio da citologia por Imprint. 2023; 49.
24. VERÍSSIMO C, et al. Infecção fúngica em Portugal-o gigante adormecido. *Infeção e Sepsis*, 2016; 2: 19-27.
25. VIEIRA AJH, SANTOS JI. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. *Rbac*, 2017; 49(3): 235-9.
26. VILAR DNS, et al. Casos de Candidemia no Brasil, entre os anos de 2018 a 2021: Uma Revisão Narrativa. *Infeção e Sepsis*, 2023; 4: 19-27.