

PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE ANTIFÚNGICA DE ISOLADOS CLÍNICOS DE *Candida parapsilosis* FRENTE A ANTIFÚNGICOS CONVENCIONAIS

Julia Gargioni (PIBIC/FA), Vitória Monteiro de Araujo Vilela (PBF), Isis Regina Grenier Capoci (Co-orientadora), Érika Seki Kioshima Cotica (Orientadora). E-mail: eskcotica@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

Área e subárea: Ciências Biológicas/ Microbiologia/ Micologia

Palavras-chave: *Candida parapsilosis*, candidemia, antifúngicos.

RESUMO

A *Candida parapsilosis* é uma levedura patogênica oportunista, sendo a segunda espécie mais frequentemente isolada em casos de candidemia em diversas regiões do mundo. Sua capacidade de formar biofilmes em dispositivos médicos a torna uma causa relevante de infecções hospitalares, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil de susceptibilidade antifúngica de isolados clínicos de *C. parapsilosis*. A metodologia empregada foi a de microdiluição em caldo, seguindo as diretrizes do protocolo BrCAST, para testar a sensibilidade das cepas contra os antifúngicos fluconazol, voriconazol, anidulafungina, micafungina e anfotericina B. Os resultados demonstraram que todos os isolados avaliados apresentaram um perfil de sensibilidade completo a todos os fármacos testados, com a única exceção de um isolado que exibiu um resultado inconclusivo para a micafungina. A análise desses dados sugere que a resistência a esses medicamentos não é prevalente na amostra estudada, o que é um achado positivo para a prática clínica local. Em conclusão, este trabalho demonstra a eficácia dos antifúngicos convencionais contra as cepas de *C. parapsilosis* da instituição, reforçando a importância da monitorização contínua e da adoção de protocolos padronizados para guiar o tratamento clínico.

INTRODUÇÃO

As leveduras do gênero *Candida* compõem parte da microbiota humana, no entanto, também são a causa de infecções humanas invasivas. A *Candida albicans* é a espécie de *Candida* mais frequente dentre as infecções hospitalares, porém, outras espécies estão em crescente alerta para a resistência antifúngica, como a *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* e *Candida tropicalis* (KSIEZOPOLSKA; GABALDÓN, 2018). A *C. parapsilosis* é uma espécie de *Candida* não *C. albicans* (CNCA) que em muitas regiões globais, ocupa o segundo lugar em frequência de isolamento em candidemia (ASOGAN et al., 2024). Essa espécie frequentemente afeta pacientes em leitos de unidades de terapia intensivas (UTI) devido a sua capacidade de formar biofilme em catéteres e sondas de nutrição parenteral

(MENEZES et al., 2012). A formação de biofilme em dispositivos hospitalares é um dos fatores de virulência que pode influenciar na resistência a antifúngicos, aumentando o risco de mortalidade do paciente. No Brasil e na América Latina, estudos revelam que a *C. parapsilosis* é a segunda espécie mais comum a causar infecções invasivas em neonatos, uma vez que esse grupo de risco frequentemente necessita de cateteres venosos e alimentação parenteral (TÓTH et al., 2019). Esses dados apontam a relevância de estudos estratégicos no tratamento e vigilância epidemiológica. Embora a morbidade e mortalidade da *C. parapsilosis* seja menor que da *C. albicans*, estudos revelam isolados clínicos resistentes a equinocandinas e em alguns casos aos azóis, aumentando sua importância clínica frente à pesquisa de susceptibilidade antifúngica (TÓTH et al., 2019). Em 2007, foi fundado o Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCAST), adaptado a partir das diretrizes europeias do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). O BrCAST estabelece pontos de corte e métodos de teste de sensibilidade antimicrobiana considerando a epidemiologia e as cepas mais prevalentes no Brasil, de forma gratuita à comunidade científica (BRCAST, 2021). Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi realizar teste de susceptibilidade antifúngica dos isolados clínicos de *C. parapsilosis* frente aos antifúngicos fluconazol, voriconazol, anidulafungina, micafungina e anfotericina B, seguindo o protocolo do *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (BrCAST).

MATERIAIS E MÉTODOS

Isolados

Para os testes de suscetibilidade, foram utilizados dezoito isolados clínicos de *C. parapsilosis* provenientes do Hospital Universitário de Maringá (HUM) e duas leveduras de referência *C. parapsilosis* (ATCC 22019) e *Pichia kudriavzevii* (antigamente denominada *C. krusei* - ATCC 6258) armazenadas na Micoteca do laboratório de Micologia Médica da Universidade Estadual de Maringá. A confirmação dos isolados clínicos foi realizada por espectrometria de massa, utilizando a técnica de MALDI-TOF.

Teste de susceptibilidade antifúngica

A metodologia do estudo seguiu as diretrizes do protocolo BrCAST (ED-9611, 2021), para determinar o perfil de suscetibilidade dos isolados clínicos de *C. parapsilosis*. Os antifúngicos anidulafungina, micafungina, fluconazol, voriconazol e anfotericina B foram preparados por meio de diluições seriadas. Em paralelo, o inóculo das leveduras foi padronizado utilizando um espectrofotômetro ELISA, com leitura da transmitância a 530 nm. Este processo garantiu que uma concentração da suspensão de leveduras de $1-5 \times 10^6$ UFC/mL. Em seguida, foi realizado o teste de microdiluição em RPMI a 2% de glicose, em placas de 96 poços. Cada poço recebeu o antifúngico em sua respectiva concentração e o inóculo padronizado. Em cada placa foram incluídos, além do controle negativo e positivo, as leveduras de referência

C. parapsilosis (ATCC 22019) e *P. kudriavzevii* (ATCC 6258). Após a incubação, a leitura das placas foi feita em espectrofotômetro a 530 nm, permitindo a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de cada antifúngico. Os resultados obtidos foram analisados pela seguinte fórmula:

$$\%Viabilidade = (Abs Amostra - Abs Branco) \times 100 / (Abs Controle - Abs Branco)$$

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos pontos de corte estabelecidos pelo protocolo do BrCAST, às dezessete cepas de *C. parapsilosis* avaliadas neste estudo demonstraram sensibilidade aos antifúngicos anidulafungina, micafungina, fluconazol, voriconazol, e anfotericina B. Apenas um isolado clínico, UHUMCp121, exibiu um resultado inconclusivo para a micafungina. As cepas de controle ATCC *C. parapsilosis* (ATCC 22019) e *P. kudriavzevii* (ATCC 6258) obtiveram um CIM dentro da referência do protocolo, validando a padronização metodológica do ensaio. Os valores de CIM para todos os isolados estão detalhados na Tabela 1.

Tabela 1- Perfil de susceptibilidade antifúngica dos isolados clínicos

Isolados clínicos	Antifúngicos									
	Micafungina		Anidulafungina		Fluconazol		Voriconazol		Anfotericina B	
	Interpretação	CIM	Interpretação	CIM	Interpretação	CIM	Interpretação	CIM	Interpretação	CIM
UHUMCp12	S	1	S	2	S	1	S	0,03	S	0,125
UHUMCp64	S	0,5	S	0,5	S	0,5	S	<=0,008	S	0,125
UHUMCp65	S	0,5	S	0,5	S	0,5	S	<=0,008	S	0,125
UHUMCp121	IN	*	S	0,25	S	0,25	S	0,016	S	0,125
UHUMCp139	S	0,5	S	2	S	0,5	S	0,03	S	0,125
UHUMCp197	S	2	S	1	S	0,25	S	<=0,008	S	0,06
UHUMCp265	S	0,25	S	0,5	S	0,25	S	<=0,008	S	0,5
UHUMCp295	S	1	S	2	S	0,5	S	0,06	S	0,25
UHUMCp298	S	1	S	1	S	0,5	S	0,016	S	0,5
UHUMCp303	S	1	S	1	S	0,5	S	0,016	S	0,25
UHUMCp310	S	1	S	2	S	0,5	S	0,016	S	0,125
UHUMCp311	S	2	S	2	S	0,5	S	0,125	S	0,25
UHUMCp313	S	1	S	2	S	0,5	S	0,125	S	0,125
UHUMCp332	S	2	S	4	S	0,5	S	0,03	S	0,06
UHUMCp514	S	2	S	1	S	0,5	S	0,03	S	0,125
UHUMCp522	S	2	S	2	S	0,5	S	0,03	S	0,25
UHUMCp571	S	1	S	1	S	0,5	S	0,03	S	0,125
UHUMCp616	S	2	S	2	S	0,25	S	<=0,008	S	0,06

S: Sensível; IN: Inconclusivo; R: Resistente; CIM: Concentração Mínima Inibitória (µg/mL); *: Indeterminado.

A determinação da suscetibilidade microbiana, conforme realizada neste trabalho, é um pilar da micologia clínica, e a adesão a protocolos padronizados, como os do BrCAST e do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), é crucial para a reprodutibilidade dos resultados. A aplicação do protocolo BrCAST neste estudo é de grande importância clínica, pois, diferentemente do CLSI, que utiliza um sistema de pontos de corte de abrangência global, o BrCAST baseia-se em dados epidemiológicos e genéticos de cepas predominantemente circulantes no Brasil. Isso permite uma avaliação mais precisa da suscetibilidade de cepas endêmicas, fornecendo informações clinicamente relevantes para o tratamento no contexto nacional. A suscetibilidade total das cepas aos azólicos e equinocandinas, confirmada por esta meto-

dologia, ressalta a relevância de se utilizar protocolos que refletem as características da população microbiana local.

CONCLUSÕES

O presente trabalho alcançou seu objetivo ao determinar o perfil de suscetibilidade antifúngica de isolados clínicos de *C. parapsilosis* de acordo com a metodologia padronizada do BrCAST. Os resultados são clinicamente relevantes, uma vez que demonstram a total sensibilidade dos isolados testados aos antifúngicos convencionais anidulafungina, micafungina, fluconazol, voriconazol e anfotericina B. Apenas um isolado apresentou resultado inconclusivo para a micafungina, o que não altera o cenário de ampla sensibilidade observado na amostra. A adesão ao protocolo BrCAST validou a confiabilidade dos dados e reforçou a importância de se utilizar diretrizes adaptadas à epidemiologia nacional, garantindo que os resultados sejam pertinentes para o contexto de saúde brasileiro. Este estudo contribui para a vigilância epidemiológica contínua de patógenos fúngicos, confirmando a eficácia dos antifúngicos atuais e ressaltando a necessidade de monitoramento constante para prevenir o surgimento de resistência.

AGRADECIMENTOS

Universidade Estadual de Maringá, Fundação Araucária e ao Grupo de Pesquisa Micotec.

REFERÊNCIAS

ASOGAN, M. *et al.* *Candida parapsilosis*: A systematic review to inform the World Health Organization fungal priority pathogens list. **Medical Mycology**, v. 62, n. 6, p. myad131, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myad131>. Acesso em: 05 agosto 2025.

BRCAST. **Documento ED-9611**, 2021.

KSIEZOPOLSKA, E.; GABALDÓN, T. **Evolutionary Emergence of Drug Resistance in *Candida* Opportunistic Pathogens**. *Genes*, v. 9, n. 9, p. 461, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes9090461>. Acesso em: 01 agosto 2025.

MENEZES, Everardo Albuquerque et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis* isolates in Ceará, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, p. 415-420, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442012000600005>. Acesso em: 01 agosto 2025.

TÓTH, R. *et al.* *Candida parapsilosis*: from genes to the bedside. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 2, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-18>. Acesso em: 05 agosto 2025.