

**Fatores de virulência de isolados fúngicos de ambiente hospitalar em
uma região de transição Amazônia-Cerrado**

**Virulence factors of fungal isolates from hospital environments in
Amazon-Savanna transition region**

**Factores de virulencia de aislamientos fúngicos provenientes de
ambientes hospitalarios en una región de transición Amazon-Cerrado**

DOI: 10.55905/oelv22n6-123

Receipt of originals: 05/03/2024

Acceptance for publication: 05/31/2024

Pedro Henrique Cunha Fontenelle

Mestre em Meio Ambiente

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: pedrohfontenelle@hotmail.com

Sirlei Garcia Marques

Doutora em Microbiologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: sirleigmarques@gmail.com

Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo

Doutora em Microbiologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: conceicaopedrozo@gmail.com

Yankee Costa Magalhães Diniz

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Laboratório CEDRO e Hospital Universitário (HU - UFMA)

Endereço: São Luís, Maranhão, Brasil

E-mail: yankeecm@gmail.com

Beatriz Gomes dos Santos

Graduanda em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade de Pernambuco (UPE)

Endereço: Recife, Pernambuco, Brasil

E-mail: beatriz.gsantos@upe.br

Rodrigo Assuncao Holanda

Doutor em Microbiologia

Instituição: Universidade de Pernambuco (UPE)

Endereço: Fortaleza, Ceará, Brasil

E-mail: raholanda@yahoo.com.br

Julliana Ribeiro Alves Santos

Doutora em Microbiologia

Instituição: Universidade de Pernambuco (ICB - UPE)

Endereço: Recife, Pernambuco, Brasil

E-mail: julliana.rasantos@upe.br

RESUMO

As micoses são doenças negligenciadas e representam um importante problema de saúde pública, apresentando uma alta morbimortalidade, embora a maioria delas não seja de notificação compulsória no Brasil. Desta forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar os fatores de virulência de isolados fúngicos em um hospital de referência em uma região de transição Amazônia-Cerrado. 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 pelo MALDI-TOF. Em seguida, foram realizados os testes de virulência. Dos isolados testados, todas as cepas apresentaram formação do halo, indicando uma maior produção significativa ($p < 0,05$) da fosfolipase. Observou-se que as amostras apresentaram a capacidade de produzir as exoenzimas proteinase, no qual destaca-se que todas as amostras apresentaram a Zona de Precipitação (PZ) $< 0,70$ sendo consideradas, de acordo com sua intensidade, como muito forte produtoras de proteinase e catalase positiva. Logo, este trabalho foi concebido com o propósito de adquirir entendimento acerca da patogenicidade dos fungos responsáveis pelas micoses invasivas e seu significado primordial para a saúde pública, visto que tais agentes causam infecções fúngicas graves que, lamentavelmente, conduzem um número substancial de pacientes ao óbito e geram custos elevados para o sistema único de saúde.

Palavras-chave: Biodiversidade, Fungos, Negligência, Virulência.

ABSTRACT

Mycoses are neglected diseases and represent an important public health problem, presenting high morbidity and mortality, although most of them are not mandatory notification in Brazil. Therefore, the objective of this work was to evaluate the virulence factors of fungal isolates in a reference hospital in Amazon-Savanna transition region. 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 fungal species using MALDI-TOF. Then, virulence tests were carried out. Of the isolates tested, all strains showed halo formation, indicating a significant ($p < 0.05$) greater production of phospholipase. It was observed that the samples presented the ability to produce proteinase exoenzymes, in which it is highlighted that all samples

presented a Precipitation Zone (PZ) < 0.70 and were considered, according to their intensity, as very strong producers of proteinase and catalase positive. Therefore, this work was conceived with the purpose of acquiring understanding about the pathogenicity of the fungi responsible for invasive mycoses and their primary significance for public health, since such agents are the instigators of serious fungal infections that unfortunately lead a substantial number of patients to death and generate high costs for the SingleHealthcare System.

Keywords: Biodiversity, Fungi, Neglect, Virulence.

RESUMEN

Las micosis son enfermedades desatendidas y representan un importante problema de salud pública, presentando alta morbilidad y mortalidad, aunque la mayoría de ellas no son de notificación obligatoria en Brasil. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar los factores de virulencia de aislados de hongos en un hospital de referencia del estado de Maranhão. El estudio se realizó con muestras biológicas de pacientes ingresados en Unidades Hospitalarias de São Luís-MA, entre enero de 2020 y enero de 2024. Las muestras fueron recolectadas para identificar las especies de hongos mediante MALDI-TOF. Luego se realizaron pruebas de virulencia. De los aislados probados, todas las cepas mostraron formación de halo, lo que indica una producción significativamente mayor ($p < 0,05$) de fosfolipasa. Se observó que las muestras presentaron capacidad de producir exoenzimas proteinasas, en lo que se destaca que todas las muestras presentaron una Zona de Precipitación (PZ) $< 0,70$ y fueron consideradas, según su intensidad, muy fuertes productoras de proteinasa y catalasa positivas. Por lo tanto, este trabajo fue concebido con el propósito de adquirir conocimiento sobre la patogenicidad de los hongos responsables de las micosis invasoras y su importancia primordial para la salud pública, ya que dichos agentes son los instigadores de infecciones fúngicas graves que lamentablemente llevan a la muerte a un número importante de pacientes y generar altos costos para el Sistema Único de Salud.

Palabras clave: Biodiversidad, Hongos, Abandono, Virulencia.

1 INTRODUÇÃO

Os fungos têm sido foco de estudos por cientistas e pesquisadores devido ao seu potencial perigo à saúde humana e animal. Desta forma, através de tais pesquisas, foi possível avaliar e estudar a diversidade e complexidade de múltiplas espécies de fungos buscando sempre avaliar a patogenicidade de vários grupos desses microrganismos. A maioria dos fungos é cosmopolita e podem ser encontrados em praticamente todos os

lugares da natureza entre eles: solo, seres humanos, vegetais, materiais em decomposição e em animais domésticos (Favalessa *et al*, 2010; Cavalcante, Campos, De Lima, 2024).

A forma principal de propagação dos fungos é através do ar, desta forma, esses microrganismos possuem uma capacidade de propagação elevada com uma taxa de colonização que pode variar de acordo com determinadas superfícies e habitats (Calumby *et al*, 2022). As micoses sistêmicas são infecções contraídas através da inalação de propágulos de fungos que podem acabar lesionando, por exemplo, o tecido pulmonar (Cavalcante, Campos, De Lima, 2024).

Atualmente, muitas internações são recorrentes em hospitais e em postos de saúde, devido à elevada incidência de casos de micoses sistêmicas e oportunistas no Brasil. Duas importantes micoses endêmicas no país são a criptococose e a candidíase (Barbosa *et al* 2014).

As internações decorrentes de micoses representam um ônus significativo para o Sistema Único de Saúde (SUS), acarretando custos substanciais que reverberam negativamente na economia. A necessidade de tratamentos prolongados, muitas vezes envolvendo terapias complexas e medicamentos de alto custo, impõe uma pressão financeira considerável sobre os recursos públicos destinados à saúde (Silva, 2013; Shikanai-Yasuda, 2018).

Além disso, o impacto negativo se estende para além dos gastos diretos com assistência médica, abrangendo também os custos indiretos associados à perda de produtividade, tanto dos pacientes afetados quanto de seus familiares que precisam se ausentar do trabalho para prestar cuidados. Essa conjunção de fatores ressalta a importância de estratégias eficazes de prevenção e controle das micoses, visando mitigar seu impacto tanto na saúde pública quanto na estabilidade econômica do país (Russo *et al*, 2018; Freire, 2021).

Com isso, considerando que as infecções fúngicas são doenças negligenciadas, mas de importância para a saúde pública, e que estes microrganismos possuem grande biodiversidade e estão presentes em inúmeros ambientes, ressalta-se a necessidade do estudo sobre os fatores de virulência a fim de aumentar o conhecimento científico tanto no âmbito acadêmico quanto entre os profissionais de saúde, o que trará benefícios à

população, influenciando a tomada de decisões em nível municipal, estadual, federal. Logo, o objetivo deste trabalho foi avaliar os fatores de virulência dos isolados de pacientes nosocomiais atendidos em um Hospital de Referência do Estado do Maranhão.

2 METODOLOGIA

2.1 COMITÊ DE ÉTICA, TIPO, LOCAL E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde para pesquisas envolvendo seres humanos, o Projeto de Pesquisa foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade (Número do Parecer 2.927.864), com adição do modelo de questionário e o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foi feito um estudo transversal, com amostragem aleatória simples e abordagem quantitativa e qualitativa, no período de Janeiro de 2020 a Janeiro de 2024, em hospitais de uma região de transição Amazônia-Cerrado, localizado em São Luís-MA, na área para doenças infecto-contagiosas, como tuberculose, HIV e doenças tropicais (nestas incluídas as micoses) do Estado do Maranhão.

Como critérios de inclusão: participaram da pesquisa todos os pacientes com suspeita e/ ou confirmação de infecções fúngicas invasivas que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido. Como critérios de exclusão: foram excluídos os pacientes que não apresentarem diagnóstico confirmado para infecções fúngicas invasivas ou que se recusarem a participar da pesquisa.

Para o cálculo do tamanho amostral do número de pacientes que foram incluídos no estudo, foi utilizado o programa estatístico PASS 15 (2017) com os seguintes parâmetros: tamanho da população atendida no hospital, prevalência de infecções fúngicas invasivas, nível de significância (α) de 5%, erro tolerável (erro padrão) de 4%, mais 5% de possíveis perdas.

2.2 COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS E DOS DADOS CLÍNICOS

Cada paciente selecionado previamente foi convidado a participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As amostras biológicas (soro, escarro, lavado brônquico, secreção traqueal, sangue total, soro, urina, líquido e biópsia) foram coletadas por profissionais experientes e encaminhadas a um Laboratório de Análises Clínicas (São Luís-MA) para identificação da espécie fúngica. Os dados clínicos foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes que participaram do estudo.

Os fungos foram identificados por meio da técnica automatizada MALDI-TOF e encaminhados ao Laboratório de Microbiologia Ambiental da Universidade CEUMA, onde foram mantidos em meio Agar Sabouraud e incubados a 28 e a 37°C. Em seguida, foram mantidos em meio BHI + glicerol (10%) na Coleção de culturas do Laboratório, sob congelamento em -20°C e sob refrigeração para subseqüentes testes de virulência e de susceptibilidade aos antifúngicos de uso clínico.

2.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA

Os fatores de virulência dos isolados fúngicos foram avaliados por meio da determinação das atividades enzimáticas da proteinase, fosfolipase e catalase.

Para análise de produção de proteinases, usou-se o método de AOKI *et al.* (1990) com modificações de D'ECA *et al.* (2011). Na determinação da proteinase o teste foi feito em placas com 140 mL do meio de cultura ágar Sabouraud dextrose contendo 60 mL de solução composta por 0,04g de $MgSO_4 \cdot 7H_2O$; 0,5 g de K_2HPO_4 ; 1g de NaCl; 0,2g de extrato de levedura; 4g de glicose e 0,5g de BSA, pH ajustado para 4,0 e esterilizada por filtração. As placas foram inoculadas com 3 μ L de salina 0,85 % contendo células de leveduras, comparada a escala de McFarland 0.5 (1×10^6 células/mL), e incubadas a 37°C por 7 dias. A atividade de proteinases foi medida e calculada de acordo com o método descrito em termos da proporção de diâmetro da colônia e a colônia mais a zona de precipitação (Pz) das proteinases. Os testes foram feitos em duplicata e foi calculada a

média do valor de Pz, agrupando-os em 5 grupos: Pz=1, negativo; Pz entre 0.9 e 0.99, fraco; Pz entre 0.80 e 0.89, moderado; Pz entre 0.70 e 0.79, forte; PZ < 0.70 muito forte.

Para a determinação da atividade fosfolipídica, foi preparado um meio de cultura que consiste em 180 mL de ágar Sabouraud dextrose acrescido de 11,40g de cloreto de sódio; 0,11g de cloreto de cálcio; 4 % de glicose e 20 mL de gema de ovo. O meio foi inoculado com 3 µL de inóculo fúngico preparado em salina 0,85%, comparado com a escala de McFarland 0.5 (1 a 5 x 10⁶ células/mL). As placas de Petri foram incubadas a 37°C e o diâmetro das colônias e da área de precipitação mais a colônia foram medidos 96 horas após a inoculação. Os experimentos foram feitos em duplicata. As medidas e cálculos da zona de precipitação (Pz) da fosfolipase foram feitos de acordo com o descrito por Price et al. (1982), a partir da média dos valores obtidos na duplicata, os coeficientes encontrados foram classificados em 5 grupos: Pz=1, negativo; Pz entre 0.9 e 0.99, fraco; Pz entre 0.80 e 0.89, moderado; Pz entre 0.70 e 0.79, forte; PZ<0.70, muito forte (PRICE et al, 1982).

A atividade da catalase foi constatada em meio Sabouraud com adição de solução de peróxido de hidrogênio a 3% sobre a cultura fúngica, segundo metodologia modificada de Shin & Kim (1998).

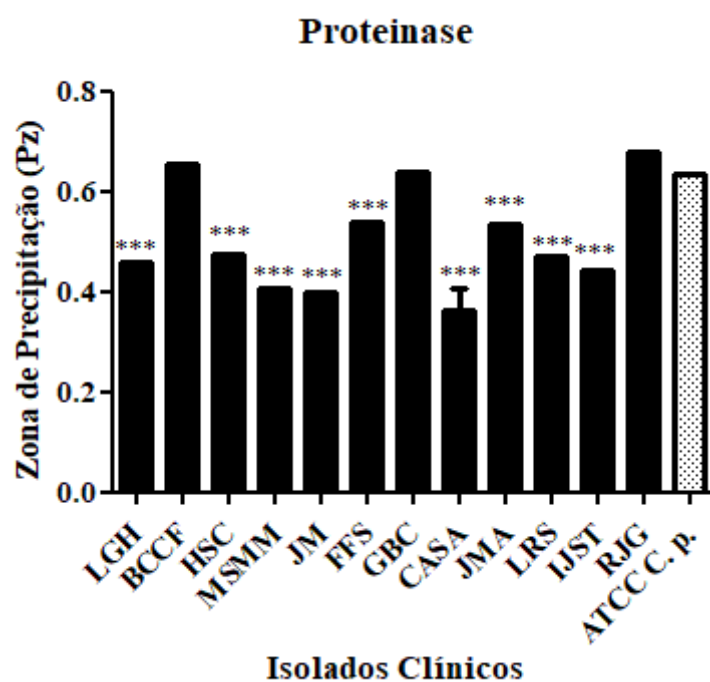
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A proteinase é uma enzima que desintegra as proteínas vitais. As proteinases são divididas em quatro tipos: serina proteinase, aspartil proteinase, cisteína proteinase e metaloproteinase. *Candida* secreta aspartil proteinases secretoras (SAP), que é uma das moléculas multifuncionais envolvidas na patogênese da *Candida*, a produção dessa molécula por fungos aumenta a colonização e penetração do mesmo no tecido do hospedeiro (Gonçalves et al, 2016).

Os genes SAP que variam de SAP1-SAP10 foram identificados em *C. albicans*. A SAP é um dos principais marcadores para determinar os diferentes tipos de candidíase (Gonçalves et al, 2016).

Para observar a presença da exoenzima com capacidade de degradar proteínas realizou-se o teste de proteinase como mostra a Figura 1.

Figura 1. Produção de proteinase dos isolados fúngicos



Negativo: Pz = 1; Fraco: Pz entre 0.9 e 0.99; Moderado: Pz entre 0.80 e 0.89; Forte: Pz entre 0.70 e 0.79; Muito forte: Pz < 0.70. *** p<0,05.

Fonte: Elaboradas pelos próprios Autores.

De acordo com a Figura 1, observou-se que todos os isolados fúngicos foram positivos para a produção da exoenzima. Destaca-se que todas as amostras apresentaram a Zona de Precipitação (PZ) < 0,70 sendo consideradas de acordo com sua intensidade muito forte produtoras de proteinase.

As fosfolipases fazem parte de um grupo de hidrolises que quebram os fosfolipídeos em ácidos graxos e outras substâncias lipofílicas. A produção de fosfolipase é vista como um dos principais critérios para identificar cepas invasivas, virulentas e não virulentas de *Candida* (Motenegro, 2018).

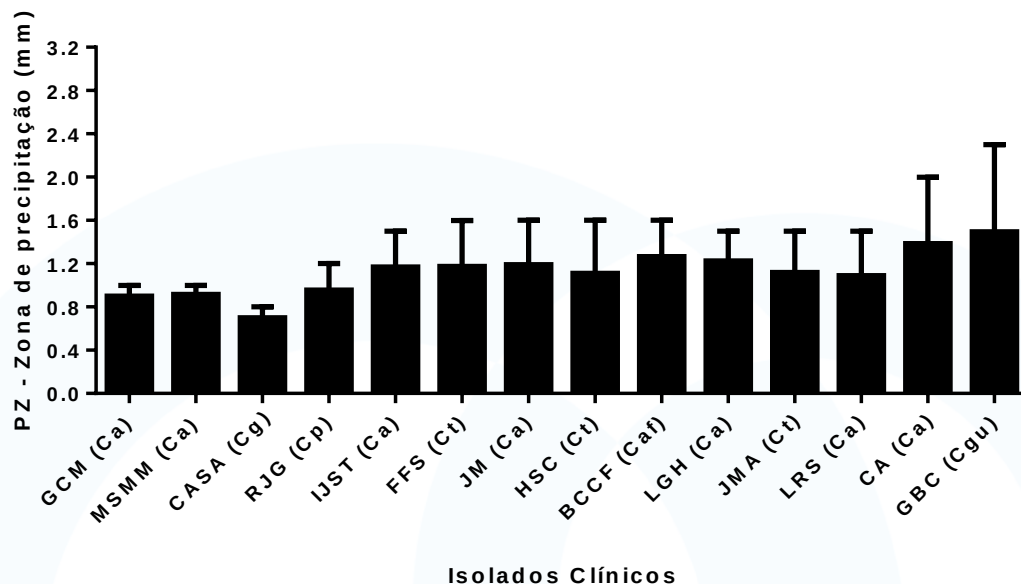
Segundo Junior e De Andrade Monteiro (2012), as atividades de fosfolipase são consideradas como um papel importante na patogênese de fungos oportunistas. A presença de fosfolipase em amostras de *C. albicans* e outras espécies de fungos invasivos estão relacionados à virulência das espécies.

De acordo com o trabalho de Campos e Baroni (2010) a maioria das cepas apresentaram atividade muito forte para produção de fosfolipase (75%). No estudo de Costa *et al.* (2010), a maioria dos isolados apresentaram atividade enzimática para produção de fosfolipase, o que corrobora os resultados obtidos no presente estudo. Da mesma forma, no estudo de Hartmann *et al* (2016), através da determinação da atividade fosfolipídica dos 24 isolados fúngicos foi possível observar que 37,5% das cepas dispunham de atividade positiva para exoenzimas.

A atividade enzimática dos isolados fúngicos possibilita confirmar o aumento da patogenicidade dos microrganismos, pois a presença de tais fatores de virulência auxilia os mesmos na penetração e colonização de tecidos mais profundos causando quadros mais abrasivos para o hospedeiro, tendo em vista, que as micoses invasivas são negligenciadas e acabam levando o indivíduo portador a óbito. Logo, um maior potencial de virulência manifestado associado, por exemplo, a possíveis quadros de imunossupressão, eleva o número de quadros da doença (Andreola *et al* 2016).

A avaliação da produção de exoenzimas como a fosfolipase para isolados fúngicos é relevante para a verificação do potencial de virulência dos fungos, tendo em vista que conferem ao microrganismo mecanismos que facilitam sua penetração em tecidos mais profundos (Junior, De Andrade Monteiro, 2012), causando micoses invasivas. Os resultados são apresentados na Figura 2.

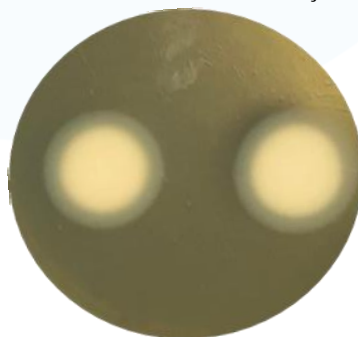
Figura 2. Produção de fosfolipase dos isolados fúngicos



Ca: *Candidaalbicans*; Ct: *Candidatropicalis*; Caf: *Candida africana*; Cp: *Candidaparapsilosis*; Cgu: *Candidaguilliermondii*; Cg: *Cryptococcusgattii*; * P <0,05.
Fonte: Elaboradas pelos próprios Autores.

O resultado positivo para o teste de fosfolipase é confirmado através da formação de um halo opaco ao redor da colônia. Dos isolados testados, todas as cepas apresentaram formação do halo, indicando uma maior produção significativa ($p < 0,05$) da enzima, como ressalta a Figura 3.

Figura 3. Placa de Petri com formação do Halo



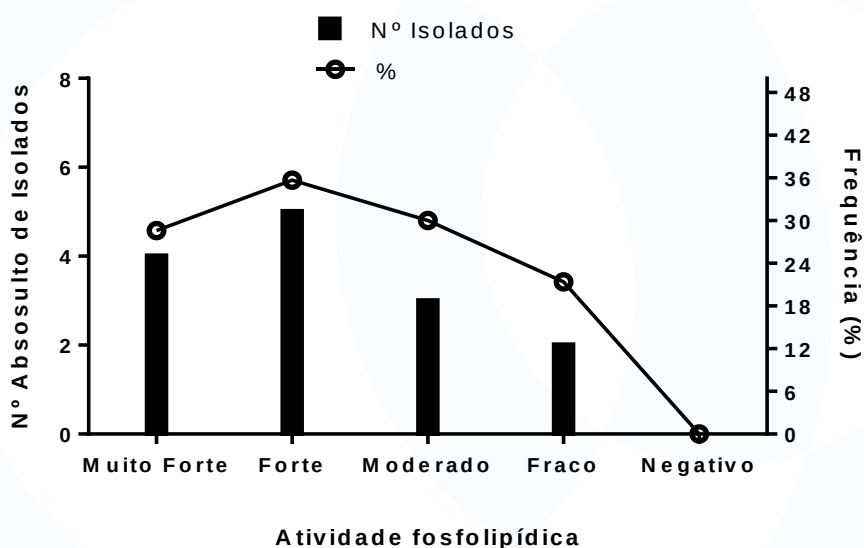
Fonte: Elaboradas pelos próprios Autores.

É interessante destacar que isolados como CA e GBC foram as cepas que apresentaram maior halo (PZ) e isso explana um potencial significativo para o fungo, pois

a presença da fosfolipase funciona como um mecanismo auxiliador na colonização e infecção de tecidos mais profundos. Porém, em contrapartida, houve isolados que a presença da enzima foi tida como moderada como nas amostras GCM e MSMM e outros apresentaram a exoenzima, porém com PZ inferiores, como no isolado CASA.

A classificação da intensidade da produção das enzimas fosfolipase encontra-se na figura 4.

Figura 4. Intensidade da Produção de fosfolipase (Pz) dos isolados fúngicos.

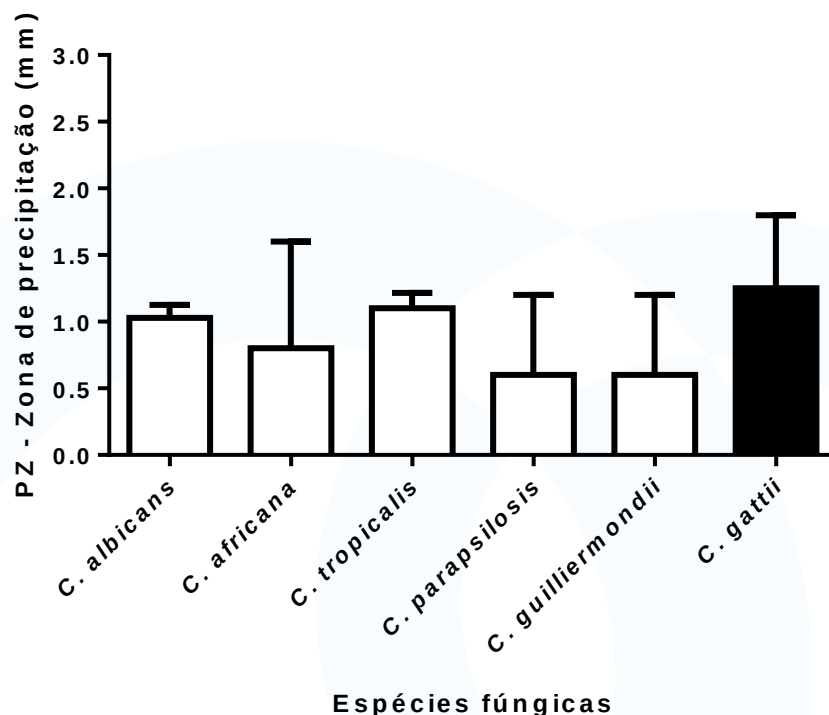


Negativo: Pz = 1; Fraco: Pz entre 0.9 e 0,99; Moderado: Pz entre 0.80 e 0.89; Forte: Pz entre 0.70 e 0.79; Muito forte: Pz < 0.70.

Fonte: Elaboradas pelos próprios autores.

Na figura 5, observa-se a comparação da média da Zona de Precipitação entre as diferentes espécies fúngicas.

Figura 5. Zona de Precipitação (PZ) das diferentes espécies fúngicas.



Barras brancas: isolados de *Candida*spp; Barra preta: isolados de *Cryptococcus* spp. * $P < 0,05$.
Fonte: Elaboradas pelos próprios Autores.

Observa-se na Figura 5, a comparação da Zona de Precipitação das diferentes espécies fúngicas, em que os isolados de *C. tropicalis* apresentaram PZ mais elevada se comparada às outras espécies desse mesmo gênero. Já em relação ao gênero *Cryptococcus*spp, observou-se que a espécie *C. gattii* foi a que apresentou a maior PZ em detrimento das demais espécies de fungos leveduriformes. Houve diferença significativa ($p=0,0131$) entre a PZ média de *C. albicans* e a PZ média de *C. gattii*.

Isolados de *C. neoformans* e de *Candida* spp. possuem vários constituintes imunes inatos, incluindo a fosfolipase e catalase com o papel de colonização de tecidos como o cérebro e pulmões (Yang et al, 2017).

Conforme Souza (2022), a maioria das cepas positivas para produção de fosfolipase foi de amostras provenientes de secreção urinária e traqueal, apesar de não ser notada proporcionalidade no arranjo distribucional das espécies de *Candida* entre os materiais

clínicos, visto que a maior atividade da fosfolipase foi definida nos isolados do trato respiratório.

A avaliação da produção de catalase pelos microrganismos foi confirmada pela conversão de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio por todos os isolados, favorecendo o potencial de virulência dos mesmos e auxiliando na penetração de tecidos mais profundos (Osorio *et al* 2021).

De acordo com Rodrigues *et al* (2008), a presença de catalase positiva permite com que o microrganismo invada tecidos mais profundos. Além disso, a catalase é uma metaloenzima antioxidante que converte o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio molecular, tal exoenzima auxilia o fungo na driblagem imunológica contra o estresse oxidativo imposto pelo sistema imune do hospedeiro (Pinto, 2021).

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, 2019; Freire, 2021).

4 CONCLUSÃO

Mediante esta pesquisa, ressalta-se uma preocupação diante da análise das micoses invasivas/opportunistas, tais quais a candidíase e criptococose, especialmente quando se entrelaça as infecções fúngicas à manifestação das exoenzimas que nelas se perfazem, notadamente a proteinase, fosfolipase e catalase.

Essas enzimas desempenham um papel crucial na patogenicidade desses fungos, aumentando sua capacidade de invasão e colonização de tecidos dos hospedeiros, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Esses achados são ainda mais alarmantes

quando se considera as altas taxas de infecções hospitalares, onde os pacientes estão frequentemente expostos a ambientes propícios à disseminação desses agentes patogênicos.

A compreensão da importância dessas exoenzimas na virulência dos fungos invasivos é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento. Intervenções direcionadas para a descoberta de cepas positivas para tais atividades enzimáticas podem oferecer novas perspectivas no controle dessas infecções e na melhoria dos resultados clínicos para os pacientes afetados.

Além disso, a conscientização sobre os riscos associados às infecções fúngicas invasivas e a implementação de medidas preventivas adequadas são cruciais para mitigar o impacto dessas doenças na saúde pública, especialmente em ambientes hospitalares.

As internações por micoses geram altos custos para o Sistema Único de Saúde, afetando negativamente a economia. Esses gastos, somados à perda de produtividade devido ao afastamento do trabalho, evidenciam a necessidade urgente de medidas preventivas eficazes. Investimentos em saúde preventiva e acesso equitativo ao tratamento são essenciais para aliviar a pressão sobre os recursos de saúde e promover uma economia mais sustentável.

Com isso, mais estudos na área devem ser realizados a fim de prevenir e tratar tais doenças que tanto afetam a população mundial, em especial a de países subdesenvolvidos como o Brasil, onde o saneamento básico e a saúde pública enfrentam importantes desafios.

AGRADECIMENTOS

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, pelo Programa Bionorte (Programa de Pós-Graduação da Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal). J.R.A.S. é bolsista de produtividade em Pesquisa do CNPq – Nível 2 (Processo número: 317049/2023-2).

REFERÊNCIAS

- ANDREOLA, Patrícia et al. Estudo comparativo entre a produção de fosfolipases extracelulares e proteinases do gênero *Candida* isoladas a partir de infecções de cavidade oral. **Rev. odontol. UNESP (Online)**, v. 45, n. 4, p. 219-226, 2016.
- AOKI, S.; ITO-KUWA, S.; NAKAMURA, Y.; MASUHARA, T. Comparative pathogenicity of wild-type strains and respiratory mutants of *Candida albicans* in mice. **Zentralbl-Bakteriol** 273: 332-343, 1990.
- BARBOSA, Monica Santiago et al. Análise das principais micoses encontradas na rotina de um laboratório de análises clínicas na cidade de Jataí, Estado de Goiás, Brasil. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 9, n. 1, p. 108-114, 2014.
- CALUMBY, Rodrigo José Nunes et al. Microbiota fúngica dos filtros do condicionador de ar e de superfícies em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Principia**, v. 59, n. 1, p. 10-19, 2022.
- CAMPOS, Felipe Lopes; BARONI, Francisco De Assis. Isolados de *Cryptococcus neoformans*, *C. gattii* e *C. laurentii* produtores de protease e fosfolipase. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 39, n. 2, p. 83-90, 2010.
- CAVALCANTE, Felipe Sant'Anna; CAMPOS, Milton César Costa; DE LIMA, Janaína Palucci Sales. A IMPORTÂNCIA DOS MACROFUNGOS PARA O MEIO AMBIENTE. **Revista Gestão & Sustentabilidade Ambiental**, v. 13, n. 1, 2024.
- COSTA, C. R.; PASSOS, X. S; SOUZA, L. K. H; LUCENA, P. A.; FERNANDES, O. F. L; SILVA, M. R. R. Differences in exoenzyme production and adherence ability of *Candida* spp. Isolates from catheter, blood and oral cavity. **Rev. Inst. Med. trop.**, São Paulo , v. 52, n. 3, p. 139-143, June 2010 .
- D'ECA JUNIOR, A.; SILVA, A. F.; ROSA, F. C.; MONTEIRO, S. G IGUEIREDO, P. M. S.; MONTEIRO, C. A. In vitro differential activity of phospholipases and acid proteinases of clinical isolates of *Candida*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 44, n. 3, p. 334-338, June 2011.
- FAVALESSA, Olivia Cometti; DOS ANJOS MARTINS, Marilena; HAHN, Rosane Christine. Aspectos micológicos e suscetibilidade in vitro de leveduras do gênero *Candida* em pacientes HIV-positivos provenientes do Estado de Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 6, p. 673-677, 2010.
- FREIRE, Claudevan Pereira. **Análise clínica e de custos do tratamento de pacientes coinfectados com meningite criptocócica e HIV em um Hospital do Nordeste do Brasil.** 2021.
- GONÇALVES, Bruna et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. **Critical reviews in microbiology**, v. 42, n. 6, p. 905-927, 2016.

HARTMANN, Andreia et al. Incidência de *Candida* spp. na mucosa oral de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no município de Santo Ângelo-RS. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 6, n. 3, p. 125-130, 2016.

JUNIOR, Aurean Deca; DE ANDRADE MONTEIRO, Cristina. Atividade diferencial in vitro de fosfolipases e proteinases ácidas de isolados clínicos de *Candida*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 3, 2012.

MONTENEGRO, Caroline de Souza. Papel da fosfolipase A2 secretória do grupo V na indução de eosinofilia sistêmica pela infecção por *Schistosoma mansoni* em camundongos. **Repositório Institucional Pantheon**, 2018.

OSORIO, Rodrigo de Paulo et al. **Análise da relação entre o potencial antioxidante dos ácidos ferúlico e p-cumárico e a enzima catalase de *Saccharomyces cerevisiae***. 2021.

PINTO, Gabriel Vitor da Silva. Análise e identificação dos microrganismos presentes em fones de ouvido. **Revista InterSaúde**, v. 1, n. 5, p. 37-51, 2022.

PRICE, M.F.; WILKINSON, I.D.; GENTRY, L.O. Plate method for detection of phospholipase activity in *Candida albicans*. **Sabouraudia** 20: 7-14. 1982.

RODRIGUES, Marcio L. et al. Extracellular vesicles produced by *Cryptococcus neoformans* contain protein components associated with virulence. **Eukaryotic cell**, v. 7, n. 1, p. 58-67, 2008.

RUSSO, Letícia Xander et al. Análise da eficiência dos tratamentos hospitalares de HIV/AIDS e seus determinantes nas unidades federativas do Brasil. **Revista Econômica do Nordeste**, v. 50, n. 4, p. 79-95, 2019.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 2018.

SHIN K-SOO, Kim C-Jin (1998) Decolorisation of artificial dyes by peroxidase from the white-rot fungus, *Pleurotus ostreatus*. **Biotechnology Letters** 20:569-572.

SILVA, Clécia Patrocínio da. **Quem é o doente? Um estudo sobre as vivências dos acompanhantes de pacientes adultos em hospital público no Rio Grande do Norte**. 2013. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

SOUZA, Misma Kilvia Frazão de. ***Candida krusei*: aspectos atuais sobre epidemiologia, fatores de virulência e resistência antifúngica**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.