

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Taynara Eonice Day

Fungemia causada por *Malassezia* spp. em pacientes hospitalizados:
revisão narrativa da literatura

Florianópolis

2023

Taynara Eonice Day

Fungemia causada por *Malassezia* spp. em pacientes hospitalizados:
revisão narrativa da literatura

TCC submetido ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Farmácia.

Orientador(a): Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos

Florianópolis

2023

Eonice Day, Taynara

Fungemia causada por *Malassezia* spp. em pacientes hospitalizados : revisão narrativa da literatura / Taynara Eonice Day ; orientador, Jairo Ivo dos Santos, 2023.

56 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. *Malassezia*. 3. fungemia. 4. infecção fúngica . 5. cateter venoso central. I. Ivo dos Santos, Jairo. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Taynara Eonice Day

Fungemia causada por *Malassezia spp.* em pacientes hospitalizados:
revisão narrativa da literatura

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de graduação em Farmácia.

Florianópolis, 20 de novembro de 2023.

Coordenação do Curso

Banca examinadora



Documento assinado digitalmente

Jairo Ivo dos Santos

Data: 07/12/2023 09:37:28-0300

CPF: ***.048.699-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Jairo Ivo dos Santos, Dr.

Orientador



Documento assinado digitalmente

JULIANE ARAUJO GREINERT GOULART

Data: 07/12/2023 10:30:29-0300

CPF: ***.216.869-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Profa. Juliane Araújo Greinert Goulart, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente

SARA LETICIA KRETZER

Data: 07/12/2023 09:20:04-0300

CPF: ***.391.009-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Sara Letícia Kretzer, Ms.

ULAC/HU

Florianópolis, 2023.

Dedico com amor, aos meus pais que sempre fizeram de tudo por mim, e à memória da minha avó, que partiu recentemente.

Vocês sempre foram essenciais na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Dedico este agradecimento aos meus pais e familiares, ao meu namorado, aos professores, aos colegas de faculdade, ao meu orientador e à universidade. Hoje, diante desta conquista, quero expressar minha profunda gratidão a cada um de vocês. Esta jornada acadêmica foi repleta de desafios, mas também de alegrias, aprendizagens e crescimento, e vocês desempenharam papéis cruciais ao longo do caminho.

Aos meus pais, Rosângela e Ezidio, agradeço por seu apoio e amor incondicional. Vocês foram e sempre serão a minha base, inspirações para a construção dos meus sonhos, e por isso sou eternamente grata. Aos meus irmãos, por sempre estarem ao meu lado e não medirem esforços para incentivar o meu sucesso.

Ao meu namorado, Vitor, agradeço por seu constante incentivo, compreensão e amor. Sua presença encheu minha jornada de força, sentido e alegria.

As minhas colegas de faculdade, e agora de profissão, Tauana e Julia, compartilhamos risos, desafios e vitórias. Minha meta sempre foi chegar até aqui com vocês! Agradeço por tudo.

Aos meus professores, obrigado por compartilharem seu conhecimento, orientação e paixão pela profissão. Vocês foram verdadeiras inspirações.

Ao meu orientador, sua orientação foi essencial para o meu sucesso acadêmico. Sua paciência e sabedoria foram inestimáveis.

Aos membros da banca, expressei minha sincera gratidão pela disposição e tempo dedicados para a conclusão desta etapa. Sua notável dedicação em contribuir com qualidade é evidente e muito apreciada.

À minha universidade, que proporcionou educação gratuita e de qualidade, agradeço por abrir portas e oportunidades. Sua missão de democratizar o conhecimento é digna de reconhecimento e apoio.

Hoje, celebro não apenas a minha graduação, mas também as relações e o apoio que tornaram isso possível. Agradeço a todos vocês por terem contribuído de alguma forma para essa conquista!

RESUMO

Esta revisão narrativa foi realizada, no período de janeiro de 1994 a setembro de 2023, a partir de relatos de casos de fungemia causada por *Malassezia*, com ênfase no seu diagnóstico e tratamento. A pesquisa bibliográfica identificou 38 relatos de casos, a maioria dos quais envolvendo recém-nascidos. Grande parte dos pacientes apresentava fatores de risco conhecidos e condições clínicas subjacentes, tal como imunossupressão. A espécie de *Malassezia* mais prevalente foi a *M. furfur*, identificada com diagnóstico baseado no isolamento em hemocultura. A maioria dos casos foi tratada com anfotericina B, resultando em melhora clínica e alta hospitalar. Este estudo ressalta a importância do conhecimento de características das espécies do gênero *Malassezia*, que são essenciais para o seu isolamento laboratorial, diagnóstico e tratamento adequado, especialmente em pacientes com sistema imunológico comprometido. Além disso, enfatizou a necessidade de estratégias de prevenção e vigilância em ambientes de saúde para lidar com infecções fúngicas oportunistas.

Palavras-chave: *Malassezia* spp.; fungemia; cateter venoso central.

ABSTRACT

This narrative review was conducted from January 1994 to September 2023, based on reports of fungemia cases caused by *Malassezia*, with an emphasis on its diagnosis and treatment. A literature search identified 38 case reports, the majority of which involved newborns. A significant number of patients had known risk factors and underlying clinical conditions, such as immunosuppression. The most prevalent *Malassezia* species was *M. furfur*, identified through diagnosis based on isolation in blood culture. Most cases were treated with amphotericin B, resulting in clinical improvement and hospital discharge. This study underscores the importance of understanding the characteristics of *Malassezia* species, which are essential for their laboratory isolation, diagnosis, and appropriate treatment, especially in patients with compromised immune systems. Furthermore, it emphasized the need for prevention and surveillance strategies in healthcare settings to address opportunistic fungal infections.

Keywords: *Malassezia* spp.; fungemia; central venous catheter.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Lesões típicas de pitiríase versicolor	11
Figura 2 - Formas de contaminação do cateter	12
Figura 3 - Micromorfologia (3a) e macromorfologia (3b) de <i>Malassezia furfur</i> em meio ágar Sabouraud com azeite de oliva	15
Figura 4 - Micromorfologia (4a) e macromorfologia (4b) de <i>Malassezia pachydermatis</i> em meio ágar Sabouraud	16
Figura 5 - Micromorfologia (5a) e macromorfologia (5b) de <i>Malassezia sympodialis</i> em meio Dixon modificado	17
Figura 6 - Distribuição dos casos pelo mundo	21

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação das micoses	9
Quadro 2 - Relatos de casos	22
Quadro 3 - Patologias digestivas subjacentes às infecções	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de casos por faixa etária	26
Gráfico 2 - Número de casos por espécie de <i>Malassezia</i>	31
Gráfico 3 - Desfecho clínico <i>versus</i> número de casos	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AMB	Anfotericina B
AMB-D	Anfotericina B desoxicolato
CAPES	Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior
CVC	Cateter venoso central
CVP	Cateter venoso periférico
CVU	Cateter venoso umbilical
DA	Dermatite atópica
D/DS	Dermatite seborreica/caspa
L-AMB	Anfotericina B lipossomal
MALDI-TOF	Técnica de ionização/dessorção a laser assistida por matriz acoplada a espectrometria de massa por tempo de voo
MF	Foliculite por <i>Malassezia</i>
PV	Pitiríase versicolor
UTI	Unidade terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	OBJETIVO GERAL	19
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
4	METODOLOGIA	20
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5.1	SEXO E FAIXA ETÁRIA	26
5.2	FATOR DE RISCO	27
5.3	CONDIÇÃO CLÍNICA SUBJACENTE	28
5.4	SINTOMAS	30
5.5	PATÓGENO	30
5.6	DIAGNÓSTICO	33
5.7	TRATAMENTO	33
5.8	PROFILAXIA	35
5.9	DESFECHO CLÍNICO	35
6	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

Os fungos são organismos caracterizados como heterotróficos, por serem dependentes de outros seres vivos para se alimentarem, pois não são capazes de produzir seu próprio alimento (MAIA; CARVALHO JUNIOR, 2010).

As espécies mais proeminentes e reconhecidas de fungos foram agrupadas sob o único reino denominado *Fungi* (fungos *sensu stricto*). Dentro deste grupo estão os cogumelos, orelhas-de-pau, leveduras e bolores (SANTOS; HORTA JUNIOR, 2015).

Os fungos caracterizam-se por apresentar a presença de quitina na parede celular, ergosterol na membrana celular e acumulação de glicogênio como reserva de energia (SANTOS; HORTA JUNIOR, 2015). A maioria desses organismos passa a maior parte de seu ciclo de vida na fase haploide, com uma fase diploide muito curta. Por outro lado, alguns fungos podem manter o estado diploide durante toda a vida, apresentando células haploides apenas em ocasiões específicas (FERREIRA, 2005).

Os fungos podem se apresentar na forma de seres unicelulares (leveduriformes) ou pluricelulares, sendo estes últimos caracterizados pela formação de estruturas filamentosas, as hifas com ou sem septos, que em conjunto compõem o corpo do fungo, chamado de micélio (MAIA; CARVALHO JUNIOR, 2010).

Existem dois tipos de reprodução dos fungos: a assexuada, que envolve apenas a mitose, e a sexuada, resultante da plasmogamia, cariogamia e meiose. A reprodução assexuada desempenha um papel central na multiplicação e na dispersão, enquanto a reprodução sexuada é essencial para a geração de variabilidade genética na descendência (SANTOS; HORTA JUNIOR, 2015).

A importância dos fungos se dá tanto pela sua capacidade de causar malefícios, tanto quanto pela sua importância no papel de decomposição orgânica, produção de alimentos a partir de leveduras (pães, queijos, cervejas e vinhos) e até mesmo como fonte de medicamentos, como por exemplo a penicilina, que possui a capacidade de combater doenças infecciosas por bactérias (MOLINARO; CAPUTO; AMENDOEIRA, 2009).

Estudos que investigam fungos contaminantes, colonizadores ou patogênicos, os quais podem desencadear infecções graves, são de suma

relevância para a compreensão da relação entre patógenos, hospedeiros e ambientes. Estas pesquisas têm como objetivo a aquisição de conhecimento e o desenvolvimento de estratégias de controle desses microrganismos. (LEITE *et al.*, 2020).

As doenças causadas por microrganismos, se tornam cada vez mais frequentes, tendo atualmente, uma grande importância aquelas causadas por fungos, seja os filamentosos ou leveduras, causando graves problemas (FALAGAS; ROUSSOS; VARDAKAS, 2010). Isto porque, segundo Noni *et al.* (2020), estão sendo descritos cada vez mais fungos causadores de doenças, por isso é importante que tanto os cientistas que estudam microrganismos quanto os médicos estejam informados sobre como essas doenças se espalham e as possíveis formas de tratá-las.

Os fungos podem causar diversas manifestações patológicas nos seres humanos, por conta da presença de esporos (conídios) no ar ou no solo que podem entrar em contato com a pele humana, ou serem inalados ou ingeridos junto a alimentos contaminados (MEZZARI *et al.*, 2003). Também podem ocorrer alergias provocadas pelo contato direto ou não aos fungos, e ingestão de fungos venenosos, causando micetismo, além de infecções mais graves, como aquelas que acometem imunocomprometidos (OLIVEIRA, 2014).

As micoses são causadas pelo crescimento descontrolado de fungos e podem impactar a pele, o couro cabeludo, as unhas e regiões do corpo com maior umidade. Os fungos são naturalmente presentes em todos os indivíduos, no entanto, o desenvolvimento das infecções fúngicas está associado a fatores individuais, tais como um sistema imunológico enfraquecido, consumo excessivo de açúcar, ou reações alérgicas (VARELLA, 2012).

Outros fatores que podem influenciar o surgimento de micoses estão diretamente ligados a fatores geoclimáticos, como o tipo de solo, vegetação, clima, níveis de umidade, altitude, e assim por diante. Nesse cenário, regiões com climas tropicais demonstram uma notável predisposição a surtos de micoses superficiais, o que explica a alta frequência das infecções fúngicas no Brasil (CRIADO *et al.*, 2011).

As lesões ocasionadas por infecções fúngicas são classificadas de acordo com o sítio anatômico em que acometem o indivíduo (MAIA; CARVALHO JUNIOR, 2010), assim como indicado no quadro 1.

Quadro 1 - Classificação das micoses

	Sítio anatômico	Exemplo
Micoses superficiais	Lesão nas camadas mais superficiais da pele ou pelo.	Pitíriase versicolor
Micoses cutâneas	Camadas mais profundas da epiderme, ou a parte queratinizada intrafolicular do pelo ou unha.	Dermatofitoses
Micoses subcutâneas	Após penetração do organismo na pele, atinge os tecidos subcutâneos.	Esporotricose e cromoblastomicose
Micoses profundas e sistêmicas	Adquiridas por inalação de conídios. Lesão primária pulmonar e lesões extrapulmonares resultando em disseminação hematogênica.	Paracoccidioidomicose e histoplasmosse
Micoses oportunistas	Acometem indivíduos com imunodeficiência. Lesões podem ser cutâneas, subcutâneas, sistêmicas.	Malasseziose, mucormicose, fusariose

Fonte: Brasil (2021).

Malassezia é um gênero de fungos cujas espécies são leveduras lipofílicas e lipodependentes, que fazem parte da microbiota da pele de seres humanos e animais. Por serem organismos comensais, sua presença é mais comum em áreas oleosas como face, couro cabeludo e costas. Habitam e proliferam-se nas glândulas

sebáceas, anexas ao folículo piloso, responsáveis pela produção do sebo humano, que é utilizado na nutrição de *Malassezia* spp. (FINDLEY; GRICE, 2014).

Segundo Aspíroz *et al.* (1997), o gênero *Malassezia* apresenta a seguinte classificação taxonômica:

- Reino: *Fungi*
- Filo: *Deuteromycotina*
- Classe: *Blastomycetes*
- Ordem: *Cryptococcales*
- Família: *Cryptococcaceae*
- Gênero: *Malassezia*

Malassezia também é anteriormente conhecida como *Pityrosporum* e, neste caso, são descritas apenas três espécies: *P. orbiculare*, *P. ovale* e *P. pachydermatis* (FIGUEIREDO *et al.*, 2022).

Em 1996, foram propostas sete espécies no gênero *Malassezia*: *M. globosa*; *M. restrita*; *M. obtusa*; *M. slooffiae*; *M. sympodialis*; *M. furfur* e *M. pachydermatis*, sendo esta última a única que não é lipodependente. Posteriormente, foram descritas seis novas espécies: *M. dermatis*; *M. japonica*; *M. yamatoensis*; *M. caprae*; *M. nana* e *M. equina* (TRAGIANNIDIS, 2009). Atualmente, já foram identificadas 14 espécies de *Malassezia* (FIGUEIREDO *et al.*, 2022).

As espécies de *Malassezia* apresentam uma parede celular espessa e cercada por uma camada lamelar que contém lipídios e que possui a função semelhante a uma cápsula. Além disso, produzem metabólitos, como gama lactonas, que se caracteriza pelo seu cheiro frutado (ASHBEE, 2007).

Quando ocorre algum distúrbio na pele humana ocasionando em um estado seborreico, que pode ser desencadeado por vários fatores, incluindo umidade e alta temperatura, hiperidrose, suscetibilidade familiar e imunossupressão, a *Malassezia* se manifesta assumindo uma forma micelial, capaz de invadir os tecidos do hospedeiro (THEELEN *et al.*, 2018).

Espécies do gênero *Malassezia* está relacionada a ocorrência de várias patologias, incluindo pitíriase versicolor (PV), foliculite por *Malassezia* (MF), dermatite seborreica (caspa), dermatite atópica (DA) (MARASCHIN *et al.*, 2008).

A pitíriase versicolor é uma condição dermatológica comum em áreas tropicais, onde a combinação de umidade elevada e temperaturas altas contribui para o aumento de sua ocorrência (MORAIS; CUNHA; FROTA, 2010). Essa condição se desenvolve devido à proliferação de leveduras no estrato córneo da pele, resultando em manchas tipicamente hipocrômicas, com formato geralmente redondo ou oval, e bordas claramente definidas. Essas manchas tendem a surgir em áreas onde as glândulas sebáceas são mais abundantes, como o tronco, pescoço e a parte superior dos braços (OLIVEIRA; MAZOCCO; STEINER, 2002).

De acordo com Ashbee (2007), as manchas são causadas uma vez que a *Malassezia* provoca a apoptose dos melanócitos, levando a uma diminuição na síntese de melanina, um fator que pode estar relacionado à despigmentação das lesões de pitíriase versicolor em determinados pacientes, assim como mostra na figura 1, a presença de manchas hipocrômicas arredondadas, com descamação, na face.

Figura 1 - Lesões típicas de pitíriase versicolor



Fonte: Rodrigues *et al.* (2010).

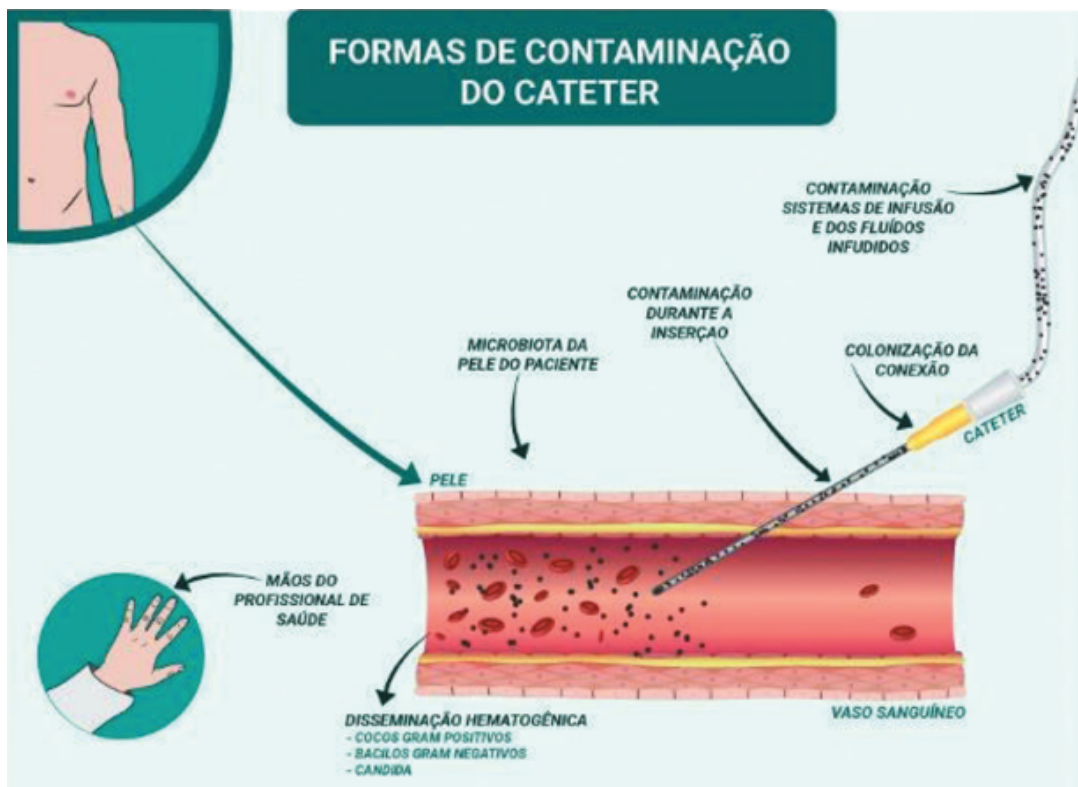
Fungemia é a condição em que fungos são detectados na corrente sanguínea do indivíduo (COUTO *et al.*, 2011). As espécies de *Malassezia*, sendo um patógeno oportunista, tem a capacidade de desencadear infecções sistêmicas

graves, principalmente em pacientes hospitalizados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). (RHIMI *et al.*, 2020).

As espécies mais comumente relacionadas à fungemia por *Malassezia* são *M. furfur*, *M. sympodialis* e *M. pachydermatis*. É relevante destacar que as duas primeiras estão particularmente associadas à administração de emulsões lipídicas parenterais por meio de cateter, uma vez que a presença de lipídios nesse contexto proporciona condições favoráveis para o crescimento da levedura (MARASCHIN *et al.*, 2008).

As principais fontes de infecção por *Malassezia* spp. nos ambientes hospitalares, como destacado na figura 2, são decorrentes da microbiota comensal cutânea de pacientes ou profissionais de saúde, juntamente com a possibilidade de contaminação durante a inserção de cateteres ou após a administração parenteral (TRAGIANNIDIS; GROLL; VELEGRAKI; BOEKHOUT, 2010).

Figura 2 - Formas de contaminação do cateter



Fonte: Dias *et al.* (2020).

De acordo com TRAGIANNIDIS *et al.* (2010), o processo de infecção sistêmica por *Malassezia* spp. envolve várias etapas:

1. Aderência ao cateter: Inicialmente, as leveduras de *Malassezia* aderem à superfície interna do cateter médico, conhecida como o lúmen. Isso pode ocorrer devido às propriedades adesivas das leveduras ou à superfície do cateter que oferece um substrato adequado para a aderência;
2. Formação de biofilme: Uma vez fixadas no cateter, as leveduras começam a criar um biofilme. Um biofilme é uma comunidade de micro-organismos que se agrupam na superfície de um material, como o cateter, e produzem uma matriz extracelular que os envolve e protege. O biofilme serve como um abrigo para as leveduras, tornando-as mais resistentes a tratamentos antimicrobianos;
3. Replicação: Dentro do biofilme, as leveduras de *Malassezia* começam a se reproduzir e se multiplicar. Isso resulta no aumento da população de leveduras dentro do biofilme;
4. Inoculação no sangue: À medida que o biofilme se desenvolve, há uma chance crescente de que partes dele se desprendam ou que o cateter seja manuseado de alguma forma. Isso pode resultar na liberação de leveduras no sistema sanguíneo do paciente;
5. Infecção sistêmica: Uma vez que as leveduras de *Malassezia* spp. entram na corrente sanguínea do paciente, elas podem se disseminar por todo o corpo. Isso pode levar ao desenvolvimento de uma infecção sistêmica, afetando órgãos e sistemas diversos.

Desta forma, a população de risco inclui neonatos prematuros recebendo suplementação lipídica intravenosa, pacientes imunocomprometidos recebendo nutrição parenteral lipídica via cateter venoso central (CVC), trombocitopênicos, leucêmicos e pacientes submetidos a transplante de medula óssea, ou seja, indivíduos severamente imunocomprometidos (MARASCHIN *et.al.*, 2008). Contudo, muitos pacientes apresentam doenças subjacentes, como cirurgia intestinal, doença de Crohn, pancreatite hemorrágica, aids e câncer (TRAGIANNIDIS; GROLL; VELEGRAKI; BOEKHOUT, 2010).

Em relação às manifestações clínicas de infecções sistêmicas, é importante observar que podem surgir sintomas como febre e desconforto respiratório, que podem evoluir para quadros de pneumonia ou broncopneumonia. Além disso, também podem ser observados outros sintomas e achados menos comuns, como bradicardia, convulsões, cianose, calafrios, mialgia, náuseas e vômitos. Também pode haver alterações nos exames de sangue, como leucopenia e trombocitose, embora, menos frequentemente, possa ser observada leucocitose (REVANKAR, 2021).

A fungemia por *Malassezia* em associação ao uso do cateter pode resultar em infecção embólica-metastática do coração e dos pulmões e, menos frequentemente, disseminação para outros órgãos, como pele, rins, pâncreas, fígado, baço e cérebro, podendo até levar a sepse (TRAGIANNIDIS; GROLL; VELEGRAKI; BOEKHOUT, 2010).

O diagnóstico de infecções sistêmicas causadas por *Malassezia* é um processo difícil, devido a maioria dos sinais e sintomas clínicos serem inespecíficos, e por conta do patógeno possuir uma dependência lipídica necessária para seu crescimento e isolamento laboratorial (VELEGRAKI *et al.*, 2015).

O agente causador da infecção pode ser identificado no sangue e em outras amostras por meio de exame microscópico direto, culturas e técnicas moleculares (TRAGIANNIDIS *et al.*, 2010). A coleta e análise de extensões sanguíneas obtidas por meio do cateter desempenham um papel fundamental, uma vez que fornecem informações valiosas para o cultivo das amostras em meios de cultura. Portanto, quando há suspeita de sepse, é altamente aconselhável realizar o cultivo da ponta do cateter em um caldo especialmente enriquecido com lipídios (MARASCHIN *et al.*, 2008).

Para o cultivo das espécies de *Malassezia*, recomenda-se utilizar o ágar Sabouraud com a adição de 1% de óleo de oliva ou o ágar Dixon modificado. A incubação é realizada na temperatura na faixa de 37°C, ao longo de um período de aproximadamente 15 dias (FRAMIL *et al.*, 2010).

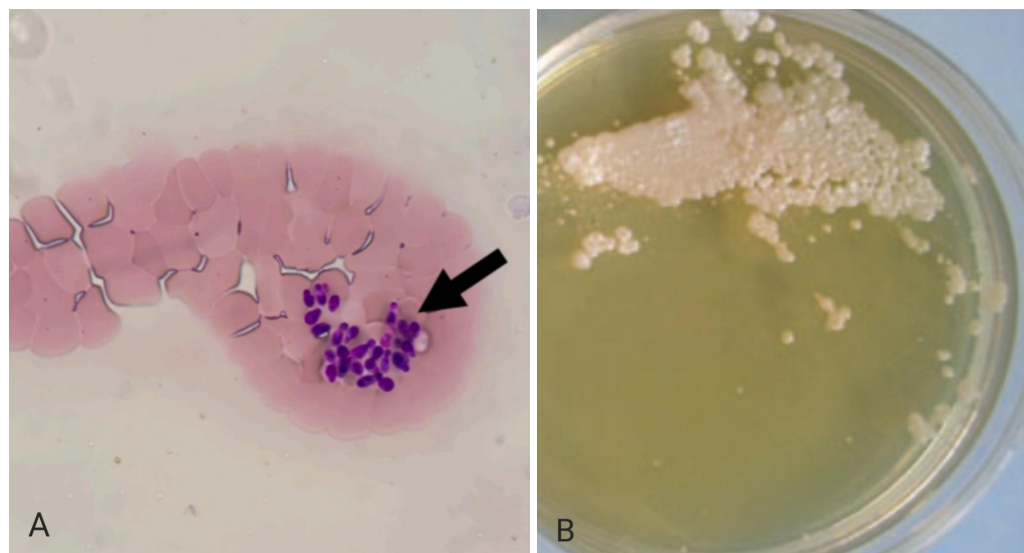
A identificação e distinção das espécies envolvem a análise de sua macro e micromorfologia, a avaliação de propriedades fisiológicas (como a atividade de catalase, a capacidade de crescer a 32°C e a habilidade de usar diferentes

concentrações de Tween(R)) e estudos de sequenciamento do seu rRNA (MARASCHIN *et al.*, 2008).

Uma outra opção para confirmar infecções e identificar a espécie, envolve a análise de macromoléculas utilizando a técnica de Espectrometria de Massa por Tempo de Voo com Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz (MALDI-TOF MS). Essa abordagem é uma alternativa valiosa para agilizar e automatizar o processo de diagnóstico. Com o sistema MALDI-TOF MS, é possível identificar um microrganismo desconhecido ao comparar seu espectro de massa com um banco de dados de espectros de referência (BDER) (COSTA, 2015).

No exame micológico direto de uma amostra de sangue de um paciente com infecção sistêmica causada por *M. furfur*, podem ser observadas células de diferentes tamanhos e formas, incluindo ovais, esféricas e cilíndricas (figura 3a) (TETSUKA *et al.*, 2022). Quando cultivado em ágar Sabouraud com adição de azeite de oliva e mantido a 32°C por seis dias, o fungo desenvolve colônias de textura cremosa, com uma superfície frágil, formato convexo e uma coloração branca fosca (figura 3b) (OLIVERI *et al.*, 2011).

Figura 3 - Micromorfologia (3a) e macromorfologia (3b) de *Malassezia furfur* em ágar Sabouraud com azeite de oliva

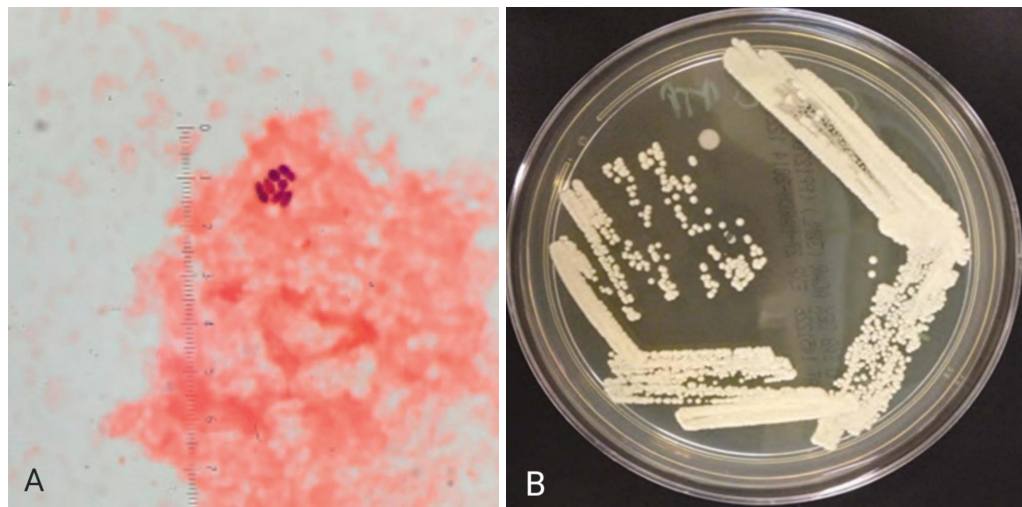


Fonte: Tetsuka *et al.* (2022)

Fonte: Oliveri *et al.* (2011)

Em um exame micológico direto realizado com uma amostra retirada de um cateter venoso central, *M. pachydermatis* apresenta células pequenas de forma oval (figura 4a) (TEOH *et al.*, 2022). Quanto à sua macromorfologia, ao ser cultivado a 37°C por 24 horas em ágar Sabouraud, este fungo forma colônias de aparência fosca, com uma textura que pode variar de macia a friável (figura 4b) (CHOUDHURY; MARTE, 2014).

Figura 4 - Micromorfologia (4a) e macromorfologia (4b) de *Malassezia pachydermatis* em meio Ágar Sabouraud

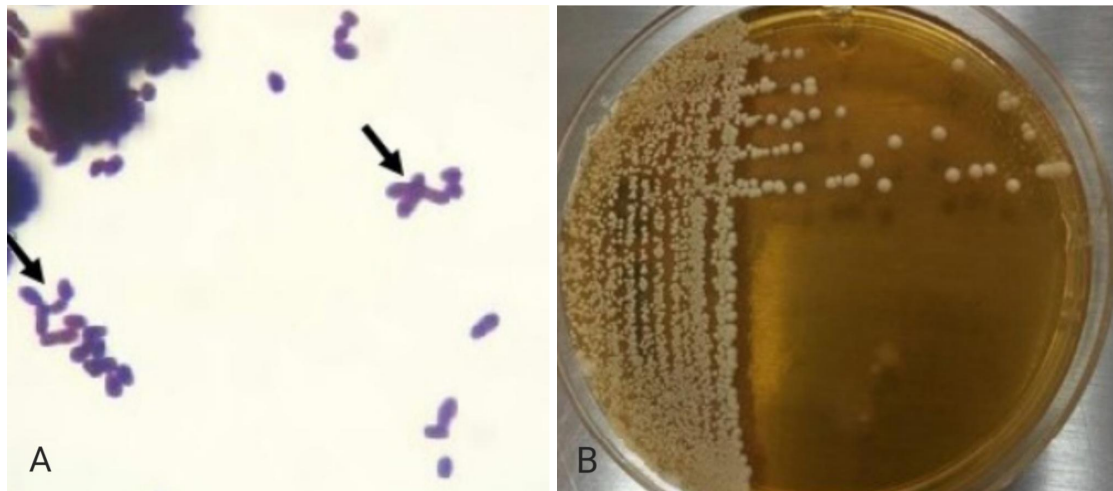


Fonte: Teoh *et al.* (2022)

Fonte: Choudhury; Marte (2014)

Em uma hemocultura, a análise micromorfológica revela a presença de brotamento simpodial característico de *M. sympodialis*, conforme exemplificado na Figura 5a (GALVIS-MARIN *et al.*, 2020). Quando cultivado em meio Dixon modificado a 32°C por cinco dias, esse fungo desenvolve colônias brilhantes, lisas, planas, com uma área central elevada e uma textura macia (GALVIS-MARIN *et al.*, 2020), como demonstrado na figura 5b.

Figura 5 - Micromorfologia (5a) e macromorfologia (5b) de *Malassezia sympodialis* em meio Dixon modificado



Fonte: Galvis-Marín *et al.* (2020)

Em pacientes recebendo nutrição parenteral por meio de cateter venoso central, com fungemia por *Malassezia* spp., a remoção do cateter é necessária. Além disso, interrompe-se a infusão de lipídios e inicia-se imediatamente o tratamento antifúngico sistêmico. Apesar de ser possível interromper a progressão da infecção apenas removendo o cateter, os especialistas costumam prescrever terapia antifúngica sistêmica nesses casos (PEDROSA; LISBOA; RODRIGUES, 2018).

Ainda que não exista um tratamento específico indicado para casos de infecções causadas por *Malassezia* spp., a anfotericina B não lipossomal intravenosa é o antifúngico mais frequentemente prescrito nestas situações (RHIMI *et al.*, 2020). A terapia com um antifúngico azólico pode ser considerada uma alternativa viável, baseada em resultados de testes de suscetibilidade *in vitro*, que apresentaram resultados positivos para itraconazol, cetoconazol e posaconazol, mostrando serem eficazes (PROHIC *et al.*, 2015).

Embora não haja uma definição precisa da duração do tratamento, é recomendado que o tratamento decorra por 14 dias após a última hemocultura positiva. Além disso, dependendo da resposta clínica do paciente, a opção de mudança de terapia inicial de intravenosa para a oral pode ser considerada (TRAGIANNIDIS *et al.*, 2010).

2 JUSTIFICATIVA

As espécies do gênero *Malassezia* são amplamente conhecidas por causar infecções superficiais na pele humana. No entanto, esses patógenos também podem estar associados a infecções graves que afetam pacientes hospitalizados. A identificação dessas infecções pode ser complexa devido a características peculiares desse agente infeccioso, o que acarreta desafios no diagnóstico e tratamento (MORAIS; CUNHA; FROTA, 2010).

Devido à sua baixa frequência relatada, a falta de experiência pode levar os profissionais de saúde a não identificar as infecções graves causadas por *Malassezia*, o que resulta em atrasos no diagnóstico e em complicações sérias em pacientes já em estado crítico (REVANKAR, 2021).

A medida que o número de infecções fúngicas em ambientes hospitalares tem crescido nos últimos anos, e as leveduras de *Malassezia* têm se tornado patógenos cada vez mais significativos (ARAÚJO *et al.*, 2020), é de suma importância adquirir um conhecimento atualizado das características desse patógeno, especialmente no que diz respeito a diagnósticos laboratoriais adequados. Isso possibilita a identificação precoce da doença, reduzindo potenciais complicações, além de permitir a escolha da melhor terapia adaptada às particularidades de cada caso.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar uma revisão narrativa de fungemia causada por *Malassezia* spp. em pacientes hospitalizados.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aprimorar o conhecimento sobre as morbidades desencadeadas por *Malassezia*;
- Apresentar relatos de fungemia causada por *Malassezia* spp. em âmbito global;
- Explorar os métodos laboratoriais empregados no diagnóstico e identificação taxonômica do agente etiológico nesses casos;
- Examinar as estratégias terapêuticas adotadas para tratar essas condições.

4 METODOLOGIA

Para a revisão bibliográfica das publicações relacionadas à fungemia causada por *Malassezia*, foram realizadas pesquisas bibliográficas nos portais dos periódicos Google Acadêmico, Scielo Brasil, Capes, ResearchGate e PubMed. O intervalo da pesquisa compreendeu o período entre janeiro de 1994 e setembro de 2023. Os termos de busca utilizados foram: Infecção humana por *Malassezia*, *malasseziose*, fungemia por *Malassezia*, *Malassezia* fungemia, *Malassezia* e infecção invasiva, *Malassezia and invasive infection*.

Foram incluídos na revisão bibliográfica artigos científicos de acesso livre que estavam alinhados com os objetivos específicos estabelecidos, abrangendo estudos relacionados a casos clínicos documentados globalmente, coleta de amostras para fins diagnósticos, métodos de diagnóstico laboratorial, bem como abordagens terapêuticas e profilaxia.

Não fizeram parte da revisão estudos que envolveram aspectos de pesquisa básica, casos de infecções em animais e infecções superficiais em pacientes imunocompetentes, pesquisa de enzimas e outros componentes de *Malassezia*, e que não tinham relação com os objetivos específicos desta revisão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos critérios estabelecidos, durante a pesquisa bibliográfica nas bases de dados do Google Acadêmico, Scielo, Capes, ResearchGate e PubMed, utilizando as palavras-chave definidas e considerando um período de quase 30 anos, foram identificadas e selecionadas 26 publicações na língua portuguesa, inglesa, espanhola, russa e japonesa, totalizando em 38 relatos de casos de fungemia relacionados a *Malassezia* sp. provenientes de diferentes regiões ao redor do mundo. Esses casos estão distribuídos da seguinte forma: 15 na Europa, 10 na Ásia, nove na América do Norte, dois na América do Sul e dois na África, como indica na figura 6.

Figura 6 - Distribuição dos casos pelo mundo



Fonte: elaborado pela autora

Uma vez que não há uma exigência de notificação obrigatória para infecções hospitalares causadas por fungos (RODRIGUES, 2021), a verdadeira extensão dos casos não pode ser determinada com precisão. Portanto, o número de casos citados reflete apenas a ocorrência de relatos de casos em determinadas regiões e não podem ser consideradas uma representação da incidência real.

Os relatos de casos descritos na literatura foram organizados cronologicamente, do mais antigo ao mais recente, conforme demonstrado no quadro 2 abaixo. As informações mais relevantes foram extraídas e dispostas em colunas para permitir uma observação mais detalhada dos procedimentos e etapas de cada caso, além de facilitar a análise da frequência dos eventos e resoluções.

Quadro 2 – Relatos de casos

Caso	Sexo	Idade	Fator de risco	Condição clínica subjacente	Patógeno	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho clínico	Autor
1	Masc	2 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Linfoma Linfoblástico de células T	<i>M. furfur</i>	Hemocultura	AmB, remoção do CVC	Melhora clínica	SCHÖEPFER <i>et al.</i> , 1995.
2	Fem	25 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Hiperêmese gravídica	<i>M. furfur</i>	Hemocultura	AmB, remoção do CVC	Alta hospitalar	SHPARAGO <i>et al.</i> , 1995.
3	Fem	45 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Doença de Crohn	<i>M. furfur</i>	Hemocultura	AmB, remoção do CVC	Alta hospitalar	SCHLEMAN <i>et al.</i> , 2000.
4	Masc	63 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Adenocarcinoma	<i>M. sympodialis</i>	Hemocultura, sequenciamento genético	Remoção do CVC	Não abordado	KIKUCHI <i>et al.</i> , 2001.
5	Fem	1 M	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Perfuração do trato digestivo	<i>M. furfur</i>	Hemocultura	AmB, remoção do CVC	Melhora clínica	ALEXANDER <i>et al.</i> , 2002.
6	Masc	39 A	Não possui fator de risco	Lesão medular (acidente)	<i>M. furfur</i>	Hemocultura	Fluconazol	Melhora clínica	CHU <i>et al.</i> , 2002.
7	Fem	24 D	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Doença pulmonar crônica, hemorragia intraventricular, enterocolite	<i>M. furfur</i>	Hemocultura	AmB	Óbito	ROSALLES <i>et al.</i> , 2004.
8	Masc	3 M	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Gastrosquise	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, sequenciamento genético	L-AmB, remoção do CVC	Alta hospitalar	OLIVERI <i>et al.</i> , 2010.
9	Masc	20 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Colite ulcerativa	<i>M. furfur</i>	Hemocultura	Micafungina sódica	Não abordado	TETSUDA

Caso	Sexo	Idade	Fator de risco	Condição clínica subjacente	Patógeno	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho clínico	Autor	
									<i>et al.</i> , 2012.	
10	Masc	2 M	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Asfixia perinatal	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB, remoção do CVC	Óbito	LATTA <i>et al.</i> , 2013.	
11	Masc	2 M	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Prematuridade	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB, remoção do CVC	Melhora clínica		
12	Fem	1 M	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Atresia de esôfago, tetralogia de Fallot	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB, remoção do CVC	Melhora clínica		
13	Masc	1 M	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Prematuridade	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB, remoção do CVC	Melhora clínica		
14	Masc	1 M	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Prematuridade	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB, remoção do CVC	Melhora clínica		
15	Masc	1 M	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Prematuridade	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB, remoção do CVC	Melhora clínica		
16	Masc	1 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Neuroblastoma	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB	Melhora clínica		
17	Fem	15 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Gastrostomia, jejunostomia	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB, remoção do CVC	Melhora clínica		
18	Masc	7 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Obesidade, asma	<i>M. sympodialis</i>	Hemocultura	AmB-d	Alta hospitalar		AGUI RRE <i>et al.</i> , 2014.
19	Masc	22 D	Não possui fator de risco	Síndrome do desconforto respiratório do recém - nascido	<i>M. pachyderm atis</i>	Hemocultura, teste de suscetibilidade, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	L-AmB	Alta hospitalar		AL-S WEIH <i>et al.</i> , 2014.
20	Masc	69 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Leucemia mieloide aguda, diabetes mellitus	<i>M. pachyderm atis</i>	Hemocultura, sequenciamento	AmB	Não abordado	CHOU DHUR Y; MART	

Caso	Sexo	Idade	Fator de risco	Condição clínica subjacente	Patógeno	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho clínico	Autor
						genético, MALDI-TOF MS			E, 2014.
21	Fem	10 A	Uso de CVC	Neuroblastoma	<i>M. restricta</i>	Hemocultura, teste de suscetibilidade, sequenciamento genético	Voriconazol	Óbito	MAURICE <i>et al.</i> , 2014.
22	Masc	34 A	Implante de cateter	Embolia pulmonar	<i>M. sympodialis</i>	Hemocultura, sequenciamento genético	L-AmB, remoção do cateter	Melhora clínica	PATRONO, 2016.
23	Masc	53 A	Uso de CVP	Endocardite, hepatite C, epilepsia, transtorno bipolar	<i>M. pachydermatis</i>	Hemocultura, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	L-AmB	Alta hospitalar	ROMANO <i>et al.</i> , 2016.
24	Masc	21 A	Uso de CVC	Leucemia mieloide aguda	<i>M. pachydermatis</i>	Hemocultura	AmB, remoção do CVC	Óbito	
25	Masc	62 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Adenocarcinoma	<i>M. pachydermatis</i>	Hemocultura, teste de suscetibilidade, sequenciamento genético	AmB	Óbito	LEE <i>et al.</i> , 2018.
26	Masc	0 D	Não possui fator de risco	Síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, prematuridade	<i>M. sympodialis</i>	Hemocultura, teste de suscetibilidade, sequenciamento genético	Não tratado	Alta hospitalar	GALVIS-MARÍN <i>et al.</i> , 2019.
27	Masc	0 D	Nutrição parenteral lipídica via CVC		<i>M. furfur</i>	Hemocultura, teste de suscetibilidade	AmB	Alta hospitalar	CHEN <i>et al.</i> , 2019.
28	Masc	13 A	Nutrição parenteral via CVC	Leucemia mieloide aguda	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, teste de suscetibilidade, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB	Não abordado	
29	Masc	4 A	Uso de CVC	Hidrocefalia	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, teste de suscetibilidade, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB	Não abordado	NONI <i>et al.</i> , 2020.

Caso	Sexo	Idade	Fator de risco	Condição clínica subjacente	Patógeno	Diagnóstico	Tratamento	Desfecho clínico	Autor
30	Masc	4 M	Uso de CVC	Doença de Hirschsprung	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, teste de suscetibilidade, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB	Não abordado	
31	Masc	3 M	Uso de CVC	Doença cardíaca congênita, atresia duodenal	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, teste de suscetibilidade, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB	Não abordado	
32	Fem	12 D	Nutrição parenteral via CVC	Enterocolite necrosante	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, teste de suscetibilidade, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	AmB	Não abordado	
33	Fem	6 D	Nutrição parenteral lipídica via CVU	Hipoglicemia neonatal	<i>Malassezia</i> sp.	Hemocultura	AmB-d, remoção do CVU	Alta hospitalar	CANT EY <i>et al.</i> , 2020.
34	Fem	11 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Leucemia linfoblástica aguda	<i>Malassezia</i> sp.	Hemocultura, MALDI-TOF MS	AmB, voriconazol	Óbito	ROGA CHEV A <i>et al.</i> , 2021.
35	Masc	11 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Leucemia bifenotípica aguda	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, MALDI-TOF MS	Voriconazol	Óbito	
36	Fem	8 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Síndrome do intestino curto, gastrosquise	<i>M. pachydermatis</i>	Hemocultura, testes de suscetibilidade, MALDI-TOF MS	Posaconazol, remoção do CVC	Alta hospitalar	TEOH <i>et al.</i> , 2022.
37	Masc	3 A	Uso de CVC	Neuroblastoma	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, testes de suscetibilidade, MALDI-TOF MS	Remoção do CVC	Melhora clínica	TETS UKA <i>et al.</i> , 2022.
38	Masc	17 A	Nutrição parenteral lipídica via CVC	Transplante	<i>M. furfur</i>	Hemocultura, sequenciamento genético, MALDI-TOF MS	Voriconazol	Melhora clínica	LU; XIA, 2023.

Fonte: elaborado pela autora.

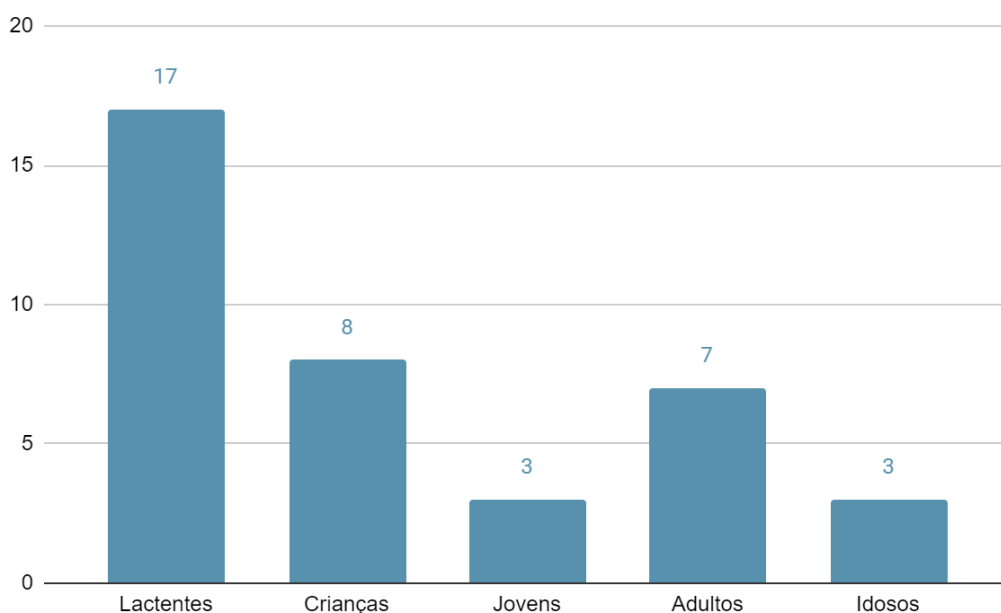
Abreviações: A: anos; AmB: anfotericina B; AmB-d: anfotericina B desoxicolato; L-AmB: anfotericina B lipossomal; D: dias; Fem: feminino; Masc: masculino; M: meses.

5.1 SEXO E FAIXA ETÁRIA

Com base nos relatos de casos encontrados na literatura, os indivíduos do sexo masculino foram os mais acometidos por infecção invasiva pelo patógeno. Dos 38 casos, 27 pacientes eram homens (71%) e 11 pacientes eram mulheres (28%). Entretanto, isto não indica que exista uma diferenciação na prevalência de casos entre homens e mulheres, uma vez que a infecção não está relacionada ao gênero do paciente, mas sim à sua atual condição de saúde. Essa observação se aplica, considerando que a população de risco engloba pacientes imunocomprometidos, em especial aqueles que recebem nutrição parenteral lipídica por meio de cateter venoso central (CVC) (MARASCHIN *et al.*, 2008).

No que diz respeito à faixa etária dos pacientes afetados pela infecção, considerando as categorias definidas por Cerqueira (2022), sendo lactentes bebês de até 24 meses, crianças de 2 a 12 anos, jovens de 13 a 19 anos, adultos de 20 a 59 anos e idosos acima de 60 anos. Conforme demonstrado no gráfico 1, observa-se que os lactentes representaram a maior parcela dos casos (44,7%), seguidos por crianças (21%) e adultos (18,4%), enquanto jovens (7,9%) e idosos (7,9%) apresentaram as menores proporções.

Gráfico 1 - Número de casos por faixa etária



Fonte: elaborado pela autora.

A elevada incidência de casos em lactentes pode ser atribuída à imaturidade do sistema imunológico que os recém-nascidos e lactentes apresentam, tornando-os mais propensos a serem afetados por agentes infecciosos durante essa fase. É conhecido que os bebês recém-nascidos são mais suscetíveis a infecções em comparação com crianças e adultos (DINIZ; FIGUEIREDO, 2014).

A tendência desses indivíduos a serem mais afetados por essa infecção pode também estar ligada à presença de um excesso de sebo na pele dos bebês. De acordo com Gorrín *et al.* (2020), este fenômeno é uma decorrência da elevada atividade das glândulas sebáceas, a qual é estimulada pela presença de hormônios maternos no organismo do bebê durante o período pós-parto. Essa condição, por sua vez, proporciona um ambiente altamente propício para a proliferação de *Malassezia spp.*, que utiliza o sebo humano como fonte de alimento (MONEY, 2021).

5.2 FATOR DE RISCO

Como mencionado acima, é amplamente reconhecido que um dos fatores de risco mais comuns para a aquisição de infecções invasivas é o uso de nutrição parenteral lipídica através do cateter venoso central (CVC), esse fator é prevalente tanto em neonatos, crianças quanto em adultos, ademais ser portador de imunossupressão, leucemia ou transplantado (MARASCHIN *et al.*, 2008). Desta forma, é importante destacar que todos os pacientes mencionados estavam internados na unidade de terapia intensiva (UTI) devido à gravidade de sua condição de saúde.

Dos 38 casos relatados na literatura, 71% dos pacientes (27 casos) estavam em uso de nutrição parenteral lipídica via cateter venoso central (CVC), enquanto 18,4% dos pacientes (sete casos) utilizavam cateter venoso central (CVC) para fins terapêuticos, sem relação com alimentação. Apenas em três casos (7,9%) os pacientes não faziam o uso de nenhum tipo de cateter, e um paciente (2,6%) utilizava cateter venoso periférico (CVP).

Fungos leveduriformes e filamentosos têm o potencial de desencadear infecções oportunistas, em pacientes com sistemas imunológicos comprometidos, enquanto que raramente afetam indivíduos imunocompetentes (REVANKAR, 2021).

Desta forma, no que diz respeito a outros fatores de risco, além do uso de cateter, cinco pacientes eram portadores de leucemia, um paciente tinha a Doença de Crohn e um paciente era transplantado, sendo considerados altamente imunossuprimidos.

No que se refere aos três casos (6, 19 e 26) os pacientes não faziam o uso de nenhum tipo de cateter ou apresentavam fatores de riscos conhecidos. Conforme Chu e Lai (2002) descreveu o caso 6, o paciente sofreu uma lesão medular e desenvolveu insuficiência respiratória, consequência de um acidente, necessitando de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Durante sua estadia na UTI, ele enfrentou múltiplos episódios de sepse, predominantemente causados por bactérias, o que resultou na administração de vários ciclos de antibióticos de amplo espectro. É conhecido que o uso excessivo e prolongado de antibióticos pode levar a alterações na microbiota comensal, causando uma disbiose que, por sua vez, pode resultar em uma diminuição na imunidade inata do indivíduo (TRAJANO; CALDAS, 2008). Neste caso, esse processo pode ser considerado um fator de risco para infecções por *Malassezia* spp.

Em ambos os casos 19 e 26, conforme relatado por Al-sweih *et al.* (2014) e Galvis-Marin *et al.* (2019), respectivamente, os pacientes apresentaram tanto a síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido quanto a prematuridade. Estes acontecimentos são considerados um fator de risco, devido à notória vulnerabilidade dos bebês prematuros a infecções graves devido a sua baixa imunidade (PINHATA *et al.*, 2005).

5.3 CONDIÇÃO CLÍNICA SUBJACENTE

No que diz respeito às doenças subjacentes descritas nos relatos de casos, observa-se uma ampla variedade de condições, com a maioria delas levando à necessidade de uso de cateter venoso central (CVC), seja para fins de alimentação ou terapêuticos.

O câncer é uma das doenças que se destacam, com três casos de neuroblastoma, dois casos de adenocarcinoma, um caso de linfoma linfoblástico de células T, além dos cinco casos de leucemia citados na seção 5.2 Fatores de Risco. Portanto, dentre os 38 casos relatados, 28,9% dos pacientes eram portadores de algum tipo de câncer.

O uso prolongado de acesso venoso central é comum no tratamento quimioterápico, pois ajuda a minimizar a ocorrência de efeitos colaterais e protege os vasos sanguíneos contra potenciais irritações ou danos (SOUZA *et al.*, 2013). Entretanto, de acordo com Ituassu (2013), a maioria das complicações relacionadas ao uso de CVC em pacientes oncológicos tem como causa as infecções.

Outras condições notáveis entre os pacientes estão relacionadas ao sistema digestório. Em 28,9% dos casos (11 pacientes), apresentaram patologias no trato digestivo, conforme demonstrado no quadro 3 abaixo.

Quadro 3 - Patologias digestivas subjacentes às infecções

Patologia	Casos
Gastrosquise	2
Enterocolite	2
Doença de Crohn	1
Perfuração do trato digestivo	1
Colite ulcerativa	1
Atresia de esôfago	1
Atresia duodenal	1
Doença de Hirschsprung	1
Gastrostomia e jejunostomia	1

Fonte: elaborado pela autora.

Em todos os casos mencionados, a condição digestiva levou à utilização de nutrição parenteral lipídica via CVC para complementar a dieta e fornecer os nutrientes essenciais aos pacientes, servindo como a via de entrada para a aquisição da infecção por *Malassezia* spp.

Em 13,1% dos casos os pacientes apresentaram condições pulmonares concomitantes à infecção, incluindo dois casos de síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido, uma doença pulmonar crônica, um histórico de asfixia perinatal, um quadro de asma e um caso de embolia pulmonar.

No que concerne às doenças cardíacas mencionadas como condições clínicas adjacentes, acometeu 10,5% dos pacientes, sendo documentados quatro casos, com cada paciente apresentando uma doença cardíaca distinta: doença cardíaca congênita, endocardite, tetralogia de Fallot e hemorragia intraventricular. Em todos esses casos, as doenças cardíacas coexistiram com outras condições médicas.

Além do mais, também foram relatados casos isolados de diversas outras condições médicas, tais como hipoglicemia neonatal, hidrocefalia, hepatite C, epilepsia, transtorno bipolar, *diabetes mellitus*, hiperêmese gravídica e obesidade.

5.4 SINTOMAS

No que diz respeito aos sintomas manifestados pelos indivíduos afetados pela infecção por *Malassezia* sp., não houve relato dos sintomas em 16 casos. De acordo com o estudo de Maraschin *et al.* (2008), as ocorrências de fungemia por *Malassezia* em adultos são raramente mencionadas na literatura, o que significa que os sintomas dessa infecção não estão tão claramente estabelecidos em comparação com a população infantil.

Em relação aos 22 casos que descreveram sintomas, 20 pacientes manifestaram febre em todas as faixas etárias, quatro pacientes apresentaram desconforto respiratório, sendo três bebês e um jovem, e dois casos de convulsões mencionadas em crianças. Além de outros sintomas singulares, como taquicardia, icterícia, vômito, apneia, bradicardia, cefaleia, coloração púrpura e lesões nos pés.

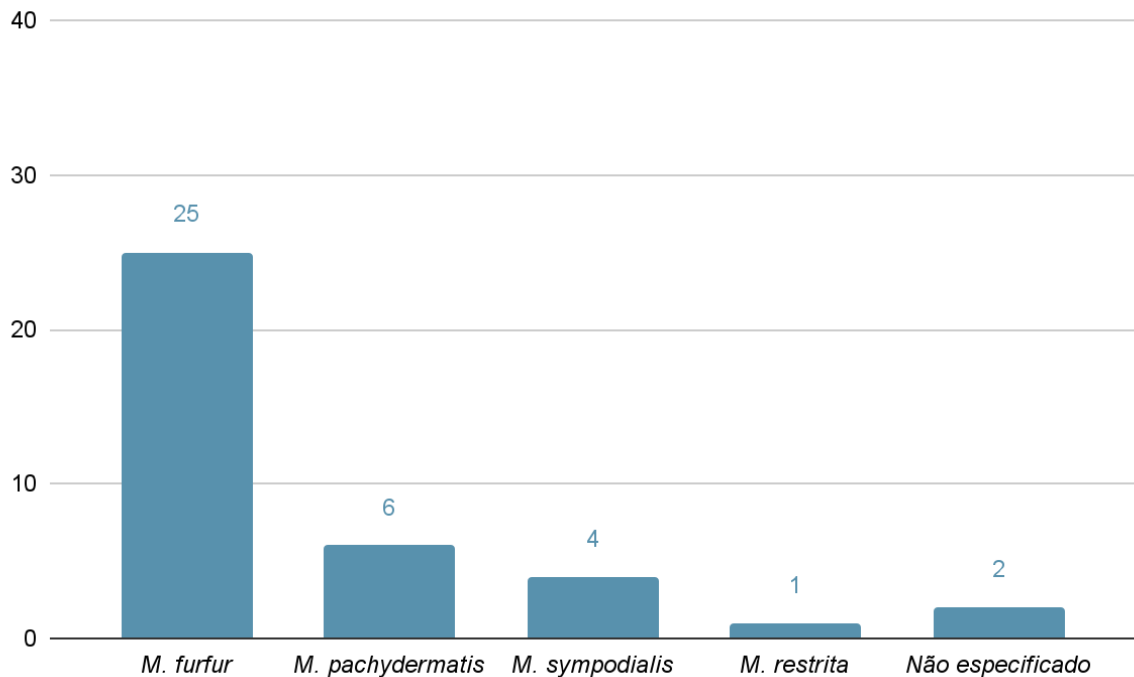
No que se refere aos resultados dos exames laboratoriais, foram registrados os seguintes resultados: em quatro casos, observou-se leucocitose; quatro pacientes apresentaram elevação da proteína C reativa; três casos evidenciaram trombocitopenia, enquanto que em dois casos, registrou-se leucopenia.

5.5 PATÓGENO

No que diz respeito às espécies de *Malassezia* responsáveis pelas infecções em pacientes hospitalizados, como demonstrado no gráfico 2 a seguir, destaca-se

que a *Malassezia furfur* é a espécie mais prevalente, tendo sido identificada como o agente causal em 65,8% dos casos (25 pacientes).

Gráfico 2 - Número de casos por espécie de *Malassezia*



Fonte: elaborado pela autora.

Por outro lado, em 15,8% dos casos (seis pacientes) a *Malassezia pachydermatis* é a responsável pela infecção. É relevante observar que, embora a *Malassezia pachydermatis* seja uma espécie lipofílica, é a única que não depende de lipídios para suprir suas necessidades de crescimento e é frequentemente encontrada na microbiota da pele de cães e gatos. Assim, é comum que essa espécie cause infecções em seres humanos que convivem com animais de estimação (NOBRE,1998).

Os casos em que a *M. pachydermatis* foi identificada como agente causal incluíram os números 19, 20, 23, 24, 25 e 36. Em relação ao caso 19, relatado por Al-sweih *et al.* (2014), a fonte de origem do patógeno não foi determinada. Entretanto, na cidade onde o paciente reside a presença de cães é escassa e tê-los como animais de estimação é pouco comum, ao contrário do que acontece com os gatos.

Quanto aos casos 20 e 23, conforme relatados por Choudhury e Marte (2014) e Roman *et al.* (2016) respectivamente, os pacientes também não tiveram contato com cães ou gatos. No entanto, o autor sugere a possibilidade de que, no caso 20, o uso prolongado de cateter e o fato do paciente residir em uma zona rural poderiam ser fatores de risco para a aquisição do patógeno.

No que diz respeito ao caso 25, Lee *et al.* (2018) relataram que a origem da infecção por *M. pachydermatis* permanece incerta, uma vez que tanto o paciente quanto sua família e a equipe médica confirmaram a ausência de contato com animais.

No que concerne ao caso 36, conforme relatado por Teoh *et al.* (2022), o paciente teve contato com cães no período anterior à infecção, devido à presença de animais de estimação em sua residência. No entanto, não foram realizadas culturas no cão do paciente para comprovar essa associação. Mesmo assim, suspeitou-se que o contato com o cão poderia ter sido a origem da infecção.

Quanto ao caso 24, os autores Roman *et al.* (2016) não forneceram informações sobre o contato do paciente com animais, deixando essa questão em aberto.

De acordo com um estudo conduzido na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital em Pelotas, RS, realizado por Bueno *et al.* (2007), foi identificado o isolamento de leveduras de *M. pachydermatis* nas mãos de profissionais da saúde, sugerindo que esta pode ser uma potencial fonte de infecção para os pacientes internados em UTIs.

No que diz respeito aos casos em que os pacientes foram afetados por *M. sympodialis*, foram identificados quatro pacientes, representando apenas 10,5% do total de casos. Embora seja um patógeno comumente encontrado na microbiota da pele humana, sua associação com infecções invasivas é pouco comum (AGUIRRE *et al.*, 2015).

Conforme relatado por Maurice *et al.* (2014), apenas no caso 21 foi descrita a espécie *M. restrita* como o agente causal de uma infecção invasiva, o que é uma ocorrência bastante rara.

Nos casos 33 e 34 não houve a identificação da espécie, sendo apenas determinado que a infecção era causada por *Malassezia* spp.

5.6 DIAGNÓSTICO

A obtenção de um diagnóstico preciso requer a cultura e identificação da espécie, uma vez que nem todos esses microrganismos respondem a qualquer fármaco isolado. Portanto, é de extrema importância a definição de esquemas terapêuticos satisfatórios para cada um dos fungos oportunistas pertencentes a este grupo (REVANKAR; 2021).

O diagnóstico por hemocultura foi realizado em 100% dos casos, sendo fundamental ressaltar que a cultura deve ser conduzida em um meio apropriado, uma vez que se trata de um patógeno lipodependente. Devido a essa característica, é comum a adição de azeite de oliva nos meios de cultura em que as colônias apresentam uma coloração branca a creme, com uma textura mucóide e brilhante. Vale ressaltar que a *M. pachydermatis* é uma exceção, sendo uma espécie apenas lipofílica e não lipodependente, não necessitando assim da adição de azeite de oliva para o seu crescimento (BARBIERI; ISHIDA, 2019).

Pode-se observar, pela análise dos casos, que ao longo dos anos, surgiram novas abordagens diagnósticas. Além disso, em algumas situações, novos métodos foram empregados para a confirmação das espécies, tais como o sequenciamento genético e MALDI-TOF MS.

O uso do sequenciamento genético foi aplicado em 60,5% dos casos (23 pacientes), enquanto que a técnica de MALDI-TOF MS foi empregada em 55,2% dos casos (21 pacientes) com o mesmo propósito para ambos, auxiliar no diagnóstico e confirmação da infecção.

5.7 TRATAMENTO

Dado que ainda não há um tratamento padronizado para infecções causadas por *Malassezia* (RHIMI *et al.*, 2020), muitos médicos optam por conduzir testes de suscetibilidade a antifúngicos para avaliar a sensibilidade e/ou resistência do fungo a determinados antifúngicos. Esses testes desempenham um papel crucial na orientação do médico quanto à escolha do tratamento para o paciente (FONSECA, 2014). Em 31,6% dos casos, o profissional de saúde tomou a decisão

de conduzir testes de suscetibilidade a antifúngicos, envolvendo um total de 12 pacientes.

No que diz respeito às opções de tratamento, a anfotericina B, a principal escolha para infecções fúngicas invasivas, foi administrada em 60,5% dos casos (23 pacientes). Por outro lado, a anfotericina B lipossomal foi a opção para 10,5% dos casos (quatro pacientes), enquanto a anfotericina B desoxicolato foi selecionada em 5,3% dos casos (dois pacientes).

As formulações de anfotericina B lipossomal e da anfotericina B desoxicolato apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas distintas. Notavelmente, a L-Amb alcança níveis séricos mais elevados. Embora ambas compartilhem o mesmo espectro de atividade, diferem quanto a seus regimes de dosagem e perfis de toxicidade, conforme ressaltado por Hamill (2013).

O procedimento de remoção do cateter foi escolhido pelos profissionais de saúde em 47,4% dos casos, como alternativa terapêutica, abrangendo 18 pacientes. De acordo com Maraschin *et al.* (2008), a simples remoção do cateter contaminado pode ser suficiente para controlar a infecção na maioria dos casos. Notavelmente, em dois casos (quatro e 37), a remoção do cateter foi a única medida terapêutica adotada, sem o uso de tratamento antifúngico adicional, resultando em uma melhora clínica do caso 37 (TETSUKA *et al.*, 2022), enquanto que o desfecho clínico no caso quatro não foi abordado pelo autor.

No entanto, em contraste com a abordagem anterior, em 44,7% dos casos, equivalente a 17 pacientes, a decisão foi de não realizar a remoção do cateter, e a alternativa terapêutica adotada consistiu exclusivamente no uso de antifúngicos.

Além disso, foram exploradas outras alternativas terapêuticas, com quatro casos onde o voriconazol foi a opção terapêutica escolhida, enquanto em três casos diferentes, os médicos optaram pelo uso do fluconazol, posaconazol e micafungina sódica, respectivamente. É crucial ressaltar que, dentre os quatro pacientes tratados com voriconazol, três não sobreviveram. No entanto, é relevante mencionar que os autores não especificaram se a causa da morte estava relacionada à infecção.

Um caso, em particular, destacou-se entre todos os relatos. O caso 26, conforme descrito por Galvis-Marin *et al.* (2019), envolveu um paciente recém-nascido prematuro que desenvolveu a síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido. Hemoculturas foram solicitadas como parte do diagnóstico.

Notavelmente, o paciente não recebeu nutrição parenteral total com suplementação lipídica nem teve um cateter venoso central (CVC) inserido. Após 16 dias, o paciente apresentou melhora no quadro respiratório e recebeu alta hospitalar.

No entanto, surpreendentemente, 15 dias após o início da incubação, o meio de cultura demonstrou o crescimento de colônias sugestivas de *Malassezia* spp. na superfície do ágar. Infelizmente, naquele momento, o paciente já havia sido liberado, e, portanto, não recebeu terapia antifúngica específica.

5.8 PROFILAXIA

No que diz respeito aos casos em que a profilaxia antifúngica foi administrada, em 10,5% das ocorrências (quatro pacientes), o tratamento profilático escolhido foi o fluconazol. No entanto, em apenas um caso (1,7%), o paciente recebeu profilaxia com posaconazol.

Dado que infecções fúngicas, em particular as causadas pelo gênero *Candida* spp., representam uma das principais razões de mortalidade e morbidade em bebês prematuros, em especial naqueles com peso ao nascer extremamente baixo, alguns especialistas e diretrizes hospitalares têm sugerido a adoção de medidas profiláticas com antifúngicos (COSTA, 2020). De acordo com Chen *et al.* (2019), eles recomendam a administração de fluconazol por via intravenosa ou oral, com doses de 3 a 6 mg/kg, duas vezes por semana, por um período de seis semanas, para neonatos com peso ao nascer inferior a 1.000 g.

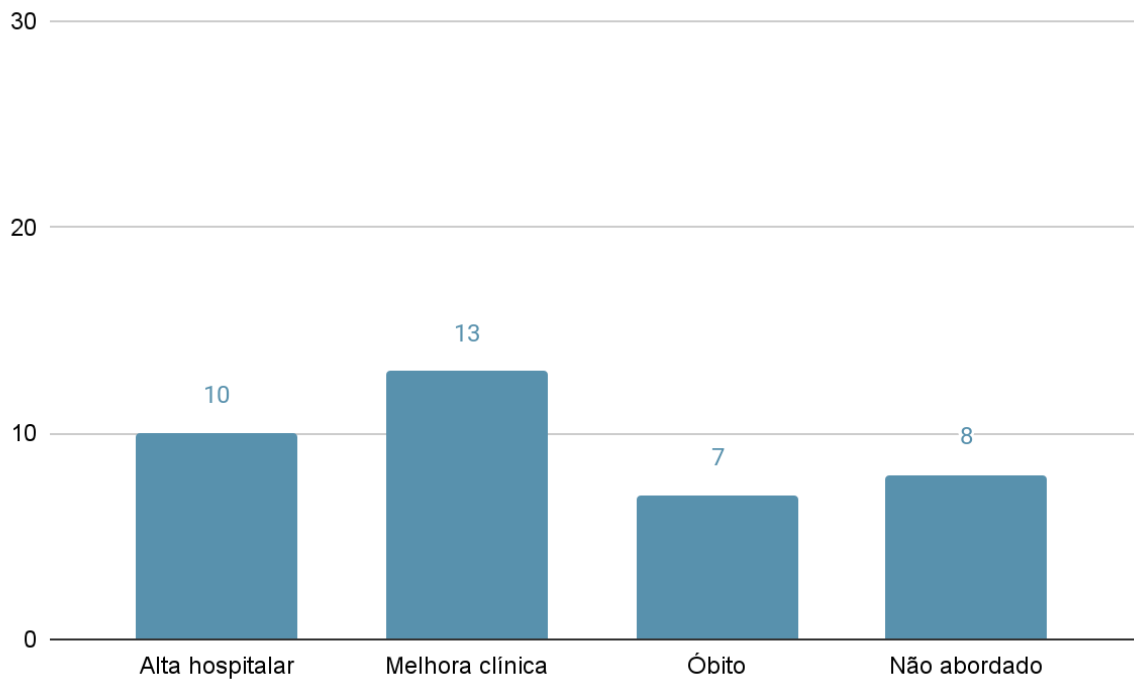
É de suma importância ponderar que o uso excessivo de estratégias de profilaxia aumenta significativamente o risco de resistência, resultando em acréscimo nos custos, interações medicamentosas indesejadas e potencial ocorrência de toxicidade. Portanto, é fundamental avaliar criteriosamente a necessidade de adotar tais medidas em cada caso (MALAGÓN, 2021).

5.9 DESFECHO CLÍNICO

Quanto ao desfecho clínico dos pacientes, conforme ilustrado no gráfico 3 a seguir, 34,2% dos casos (13 pacientes), o autor relatou uma melhora clínica em relação à infecção invasiva causada pela *Malassezia*, mas sugeriu que o paciente

poderia ainda estar em tratamento para outras doenças subjacentes. Enquanto que em 26,3% dos casos (10 pacientes) resultaram na alta hospitalar, indicando uma resposta positiva ao tratamento. Em oito casos, não foi fornecida informação sobre o desfecho clínico dos pacientes.

Gráfico 3 - Desfecho clínico *versus* número de casos



Fonte: elaborado pela autora.

Em contrapartida, em 18,4% dos casos (sete pacientes) não houve sobrevivência, embora os autores não tenham mencionado se a causa do óbito estava relacionada à infecção. No entanto, é plausível inferir que esses pacientes enfrentavam doenças graves, como em cinco casos, nos quais apresentavam algum tipo de câncer.

6 CONCLUSÃO

Com base na análise dos dados e relatos de casos apresentados neste estudo, é possível levantar observações cruciais relacionadas a infecções invasivas causadas por *Malassezia*. A espécie predominante associada a infecções invasivas em pacientes hospitalizados é a *M. furfur*, e os neonatos em uso de nutrição parenteral lipídica via cateter venoso central (CVC) emergem como o grupo mais vulnerável a essas infecções. Há evidências sugerindo que os profissionais de saúde podem servir como possíveis fontes de contaminação (BUENO *et al.*, 2007), sublinhando a importância de medidas rigorosas de higiene para prevenir a disseminação desses patógenos.

Além disso, o conhecimento das características desses patógenos demonstra um papel importante na detecção precoce da infecção, uma vez que o diagnóstico eficaz é um elemento fundamental no combate às infecções por *Malassezia* spp. Assim como a escolha da terapia adequada para cada caso também é um aspecto crucial para a redução da morbidade e mortalidade associadas à presença da *Malassezia*. Vale destacar que o suporte de tecnologias avançadas, como a MALDI-TOF, desempenha um papel significativo ao possibilitar diagnósticos rápidos e eficazes.

Em casos envolvendo pacientes com doenças graves subjacentes, especialmente aqueles que sofrem de câncer e requerem cateteres para o tratamento da doença, a rápida identificação e tratamento dessas infecções assumem uma grande importância, uma vez que a taxa de mortalidade entre pacientes nesse estágio é substancialmente elevada (BARROS *et al.*, 2021). Outra consideração importante de destacar é a necessidade de estudos mais aprofundados sobre estratégias de profilaxia, pois o uso excessivo dessas estratégias pode aumentar o risco de resistência e a seleção de fungos emergentes, como a *Malassezia* spp..

Assim, torna-se evidente a importância do conhecimento das características das espécies de *Malassezia* e suas exigências específicas. Com base nesses entendimentos, é possível alcançar um diagnóstico precoce, um tratamento eficaz e a implementação de medidas de prevenção adequadas para assegurar a segurança dos pacientes e aprimorar os resultados clínicos.

REFERÊNCIAS

AGUIRRE, Clarisa; EULIARTE, Cristina; FINQUELIEVICH, Jorge; SOSA, María de Los Ángeles; GIUSIANO, Gustavo. Fungemia and interstitial lung compromise caused by *Malassezia sympodialis* in a pediatric patient. **Revista Iberoamericana de Micología**, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 118-121, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2014.01.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140614000400?via%3Dihub>. Acesso em: 06 set. 2023.

AL-SWEIH, Noura; AHMAD, Suhail; JOSEPH, Leena; KHAN, Seema; KHAN, Ziauddin. *Malassezia pachydermatis* fungemia in a preterm neonate resistant to fluconazole and flucytosine. **Medical Mycology Case Reports**, [S.L.], v. 5, p. 9-11, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmcr.2014.04.004>.

ALEXANDER, Kessler. Peripheral thromboembolism associated with *Malassezia furfur* sepsis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Atlanta, v. 21, n. 1, p. 356-357, dez. 2001.

ARAÚJO, Marilisa Gonçalves de; CRUZ, Andrezza Furquim; SILVA, Juliana Leal Monteiro da. Isolamento de *Malassezia pachydermatis* do ouvido externo de cães domésticos: possível fonte de transmissão. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 1-12, 1 jun. 2020. Revista Brasileira Multidisciplinar - Rebram. <http://dx.doi.org/10.25061/2527-2675/rebram/2020.v23i1.721>.

ASHBEE, H. R.. Update on the genus *Malassezia*. **Medical Mycology**, [S.L.], v. 45, n. 4, p. 287-303, jan. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1080/13693780701191373>.

ASPÍROZ, Sancho; Moreno, Rubio. Taxonomy of *Malassezia furfur*: state of art. Rev. Iberoam. Micol., 14(4): 147-9, 1997.

BARBIERI, Beatriz Dias; ISHIDA, Kelly. **Importância médica dos fungos.** Departamento de microbiologia. Disponível em: <https://microbiologia.icb.usp.br/cultura-e-extensao/textos-de-divulgacao/micologia/micologia-medica/importancia-medica-dos-fungos/>. Acesso em: 09 out. 2023.

BARROS, Lilian Arruda do Rêgo; MAGALHÃES, Marcos Aurélio Fonseca; ALVES, Rafaela de Brito; REBOUÇAS, Camilla Vieira de; RODRIGUES, Cicilia Marques; VIU, Micaela Mazutti; BENEDITO, Vinicius de Lima; YAMADA, Alayne Magalhães Trindade Domingues; GIGLIO, Auro del; CRUZ, Felipe José Silva Melo. High mortality among patients with cancer and COVID-19 infection: the experience of a brazilian cancer center. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 19, p. 1-8, 2021. Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2021ao6254.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Micoses Endêmicas.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/micoses-endemicas>. Acesso em: 29 abr. 2023.

BUENO, Maria Emília Nunes. *M. pachydermatis* E OUTRAS LEVEDURAS EM AMBIENTE DE UTI. **Cic**, Pelotas, v. 1, n. 1, p. 1-5, nov. 2007.

CANTEY, Joseph B.; DALLAS, Steven D.; CIGARROA, Francisco G.; QUINN, Amy F. *Malassezia* Hepatic Abscess in a Neonate. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [S.L.], v. 39, n. 11, p. 1043-1044, 3 jun. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002789>.

CERQUEIRA, Wagner de. **Faixa etária da população brasileira.** 2022. Disponível em: <https://educador.brasilecola.uol.com.br/estrategias-ensino/faixa-etaria-populacao-brasileira.htm>. Acesso em: 27 out. 2023.

CHEN, I-Ting; CHEN, Chih-Cheng; HUANG, Hsin-Chun; KUO, Kuang-Che. *Malassezia furfur* Emergence and Candidemia Trends in a Neonatal Intensive Care Unit During 10 Years. **Advances In Neonatal Care**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 3-8, fev.

2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/anc.0000000000000640>.

CHU, Chin Ning. *Malassezia furfur* fungemia in a ventilator-dependent patient without known risk factors. *Hkmj*, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 212-214, jun. 2002.

COSTA, Ane Francyne. **NOVAS ABORDAGENS NO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE MICOSES: O sistema MALDI-TOF MS**. 2015. 83 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/>. Acesso em: 2 nov. 2023.

COSTA, Natalie Del-Vecchio. **Principais Questões sobre Infecção Fúngica no Recém-nascido**. 2020. FIOCRUZ. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/principais-questoes-sobre-infeccao-fungica-no-recem-nascido/>. Acesso em: 29 out. 2023.

COUTO, Fabíola Maria Marques do; MACEDO, Daniele Patrícia Cerqueira; NEVES, Rejane Pereira. Fungemia in a university hospital: an epidemiological approach. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 44, n. 6, p. 745-748, 23 nov. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822011005000063>.

CRIADO, Paulo Ricardo; OLIVEIRA, Cristiane Beatriz de; DANTAS, Kátia Cristina; TAKIGUTI, Filomena Amaro; BENINI, Luciana Vasconcellos; VASCONCELLOS, Cidia. Micose superficiais e os elementos da resposta imune. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 86, n. 4, p. 726-731, ago. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962011000400015>.

DIAS, Isabel Cussi Brasileiro; LIMA, Eliane de Fátima Almeida; FIORESI, Mirian; CARRARA, Dirceu; OLIVEIRA, Izabella Soares de; PRIMO, *Candida Caniçali*. Construction of hypermedia for prevention of bloodstream infection. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 73, n. 6, p. 1-6, set. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0593>.

DINIZ, Lílian Martins Oliveira; FIGUEIREDO, Bruna de Campos Guimarães e. The newborn 's immune system. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 233-240, fev. 2014. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20140056>.

FALAGAS, Matthew E.; ROUSSOS, Nikos; VARDAKAS, Konstantinos Z.. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp. among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. **International Journal Of Infectious Diseases**, Usa, v. 14, n. 11, p. 1-13, nov. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.04.006>. Acesso em: 21 abr. 2023.

FERREIRA, Adlane Vilas Boas. FUNGOS Os primórdios do sexo. **Ciência Hoje**, [s. l], v. 37, n. 218, p. 34-41, jun. 2005. Disponível em: <https://www2.icb.ufmg.br/grad/genetica/artigo-%20sexo%20dos%20fungos.pdf>. Acesso em: 15 out. 2023.

FIGUEIREDO, Raphael Coelho; BARROSO, Caroline Braga; BARBOSA, Livio Melo; DE-MACEDO, Márcia Gabrielly Teles; MENDES, Andréa Maria de Araújo; SILVA, Iara Milena Santos; DE-ALMEIDA, Elaine de Lima. Imunoterapia de dessensibilização para *Malassezia* spp. - Relato de caso experimental. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 1-5, set. 20220223. GN1 Sistemas e Publicações Ltd.. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230031>.

FINDLEY, Keisha; GRICE, Elizabeth A.. The Skin Microbiome: a focus on pathogens and their association with skin disease. **Plos Pathogens**, Estados Unidos da América, v. 10, n. 11, p. 1-3, 13 nov. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004436>.

FONSECA, Mélanie Rodrigues da. **A importância dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos**. 2014. 102 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2014. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/5141/1/3550_7226.pdf. Acesso em: 20 out. 2023.

FRAMIL, Valéria Maria de Souza; MELHEM, Márcia S. C; SZESZS, Maria Walderez; CORNETA, Elaine Cristina; ZAITZ, Clarisse. Pitiríase versicolor: isolamento e identificação das principais espécies de *Malassezia*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 85, n. 1, p. 111-114, fev. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962010000100021>.

GALVIS-MARÍN, Juan Camilo; GIRALDO-OSPINA, Beatriz; MARTÍNEZ-RÍOS, John Byron; ECHEVERRI-PELÁEZ, Sebastián. Fungemia por *Malassezia sympodialis* en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal de Colombia. **Infection**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 130-135, 9 nov. 2020. Associação Colombiana de Infectologia - ACIN. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v25i2.931>.

GORRÍN, David. Dermatite seborréica infantil extensa em uma criança. **Rev Ciências Médicas**, [s. l], v. 24, n. 3, p. 1-9, jan. 2020. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=103075>. Acesso em: 29 out. 2023.

GUPTA, Aditya; FOLEY, Kelly. Antifungal Treatment for Pityriasis Versicolor. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 13-29, 12 mar. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof1010013>.

HAMILL, Richard J. **Anfotericina B Lipossomal e Anfotericina B Desoxicolato: algumas considerações clínicas**. 2013. EBSEH. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-centro-oeste/hu-ufgd/governanca/atencao-a-saude/Informeanfotericina.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2023.

IATTA, Roberta; CAFARCHIA, Claudia; CUNA, Teresa; MONTAGNA, Osvaldo; LAFORGIA, Nicola; GENTILE, Ottavio; RIZZO, Antonino; BOEKHOUT, Teun; OTRANTO, Domenico; MONTAGNA, Maria Teresa. Bloodstream infections by *Malassezia* and *Candida* species in critical care patients. **Medical Mycology**, [S.L.], v. 52, n. 3, p. 264-269, 23 dez. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myt004>.

ITUASSU, Fany Aparecida Carvalho. **COMPLICAÇÕES OCASIONADAS PELO USO DO CATETER TOTALMENTE IMPLANTADO EM PACIENTES COM CÂNCER: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**. 2013. 31 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-9EJE66/1/tcc_fany.pdf. Acesso em: 28 out. 2023.

KIKUCHI, Ken; FUJISHIRO, Yoshiko; TOTSUKA, Kyoichi; SESHIMO, Akiyoshi; KAMEOKA, Shingo; MAKIMURA, Koichi; YAMAGUCHI, Hideyo. A Case of Central Venous Catheter-related Infection: with *Malassezia sympodialis*. **Revista de Micologia**, Japão, v. 42, n. 4, p. 220-222, abr. 2001.

LEE, Jaehyeon; CHO, Yong Gon; KIM, Dal Sik; CHOI, Sam Im; LEE, Hye Soo. First Case of Catheter-related *Malassezia pachydermatis*: Fungemia in an Adult. **Annals Of Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 99-101, 28 jan. 2019. *Annals of Laboratory Medicine*. <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.99>. Disponível em: <https://www.annlabmed.org/journal/view.html?doi=10.3343/alm.2019.39.1.99>. Acesso em: 06 set. 2023.

LEITE, Natanielle de Oliveira Gomes; CHAGAS, Aleyres Bispo; COSTA, Marília Layse Alves da; FARIAS, Laryssa Roberta Alves; CUNHA, Amanda Lima; ROCHA, Mabel Alencar do Nascimento; NASCIMENTO, Cicera Maria Alencar do; ROCHA JÚNIOR, Emanuel Ferdinando da; MARANHÃO, Tereza Lúcia Gomes Quirino; SANTOS, Aldenir Feitosa dos. Influências das interações Patógeno- Hospedeiro-Meio Ambiente nas funções Biológicas das plantas. **Research, Society And Development**, Alagoas, v. 9, n. 10, p. 1-22, 17 set. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i10.8126>. Acesso em: 21 abr. 2023.

MAIA, Leonor C.; CARVALHO JUNIOR, Anibal A. de. **Introdução: os fungos do Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2010. 48 p. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/z3529/pdf/forzza-9788560035083-05.pdf>. Acesso em: 15 abr. 2023.

MALAGÓN, Alejandro Díaz. **A EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS EM UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS**. 2021. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Instituto Universitário Egas Moniz, Egas Moniz, 2021. Disponível em: https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/38896/1/D%c3%adaz_Malag%c3%b3n_Alejandro.pdf. Acesso em: 03 nov. 2023.

MARASCHIN, Mariane de Mello; SPADER, Tatiana Borba; MARIO, Débora Alves Nunes; MOTTA, Luana Rossato Siqueira; LOPES, Paulo Guilherme Markus. Infecções causadas por *Malassezia*: novas abordagens. **Saúde**, Santa Maria, v. 34, n. 12, p. 04, 3 jan. 2009. Universidade Federal de Santa Maria. <http://dx.doi.org/10.5902/223658346488>.

MAURICE, Annabelle de St; FRANGOUL, Haydar; COOGAN, Alice; WILLIAMS, John V.. Prolonged fever and splenic lesions caused by *Malassezia restricta* in an immunocompromised patient. **Pediatric Transplantation**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 1-7, 3 set. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/petr.12351>.

MEZZARI, Adelina. OS FUNGOS ANEMÓFILOS E SENSIBILIZAÇÃO EM INDIVÍDUOS ATÓPICOS EM PORTO ALEGRE. **Rev Assoc Med Bras**, Porto Alegre, v. 49, n. 3, p. 270-273, 31 jan. 2003.

MOLINARO, Etelcia Moraes; CAPUTO, Luzia Fátima Gonçalves; AMENDOEIRA, Maria Regina Reis (org.). **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2009. 4 v. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/>. Acesso em: 21 abr. 2023.

MONEY, Nicholas P.. **A ascensão da levedura**: como um simples fungo moldou nossa civilização. Campinas: Editora Unicamp, 2021. 183 p.

MORAIS, Patrícia Motta de; CUNHA, Maria da Graça Souza; FROTA, Maria Zeli Moreira. Aspectos clínicos de pacientes com pitiríase versicolor atendidos em um centro de referência em dermatologia tropical na cidade de Manaus (AM), Brasil.

Anais Brasileiros de Dermatologia, [S.L.], v. 85, n. 6, p. 797-803, dez. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962010000600004>.

MULAY, Kaustubh; AGGARWAL, Ekta. IgG4-related dacryoadenitis evolving into an extra-nodal, marginal zone B-cell lymphoma (EMZL): a tale of two lacrimal glands. **Pathology**, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 464-466, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1097/pat.000000000000132>.

MUSSI-PINHATA, Marisa M.; REGO, Maria A. C.. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. **Jornal de Pediatria**, [S.L.], v. 81, n. 1, p. 59-68, mar. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572005000200008>.

NOBRE, Márcia; MEIRELES, Mario; GASPARG, Luiz Fernando; PEREIRA, Daniela; SCHRAMM, Renata; SCHUCH, Luiz Felipe; SOUZA, Luciano; SOUZA, Lorena. *Malassezia pachydermatis* e outros agentes infecciosos nas otites externas e dermatites em cães. **Ciência Rural**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 447-452, set. 1998. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-84781998000300016>.

NONI, Maria; STATHI, Angeliki; VELEGRAKI, Aristeia; MALAMATI, Mika; KALAMPALIKI, Alexandra; ZACHARIADOU, Levantia; MICHOS, Athanasios. Rare Invasive Yeast Infections in Greek Neonates and Children, a Retrospective 12-Year Study. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 194-208, 28 set. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof6040194>.

OLIVEIRA, Jeferson Carvalhaes de. **Diagnóstico Micológico por Imagens**. Rio de Janeiro: Controllab, 2014. 104 p. Disponível em: https://so.controllab.com/pdf/diagnostico_micologico_por_imagem.pdf. Acesso em: 13 maio 2023.

OLIVEIRA, Josenildo Rodrigues de; MAZOCCO, Viviane Tom; STEINER, Denise. Pitiríase Versicolor. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 77, n. 5, p. 611-618, out. 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962002000500012>.

OLIVERI, S.; TROVATO, L.; BETTA, P.; ROMEO, M. G.; NICOLETTI, G.. *Malassezia furfur* fungemia in a neonatal patient detected centrifugation blood culture method: first case reported in Italy. **Mycoses**, [S.L.], v. 54, n. 5, p. 638-340, 3 maio 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01955.x>.

PATRON, Roberto L.. A 34-Year-Old Man With Cough, Lung Nodules, Fever, and Eosinophilia. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 63, n. 11, p. 1525-1526, 12 nov. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw600>.

PEDROSA, Ana Filipa; LISBOA, Carmen; RODRIGUES, Acácio Gonçalves. *Malassezia* Infections with systemic involvement: figures and facts. **The Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 45, n. 11, p. 1278-1282, 28 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.14653>.

PROHIC, Asja; SADIKOVIC, Tamara Jovovic; KRUPALIJA-FAZLIC, Mersiha; KUSKUNOVIC-VLAHOVLJAK, Suada. *Malassezia* Species in healthy skin and in dermatological conditions. **International Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 55, n. 5, p. 494-504, 29 dez. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13116>.

RAGAZZI, Cesare. **Glândulas sebáceas**. Disponível em: <https://www.cesareragazzi.com/es/glaacutendulas-sebaacutecceas>. Acesso em: 06 maio 2023.

REVANKAR, Sanjay G.. **Miscelânea de fungos oportunistas**. 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/>. Acesso em: 01 nov. 2023.

RHIMI, Wafa; THEELEN, Bart; BOEKHOUT, Teun; OTRANTO, Domenico; CAFARCHIA, Claudia. *Malassezia* spp. Yeasts of Emerging Concern in Fungemia. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 10, p. 1-10, 28 jul. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00370>.

RODRIGUES, Douglas A.; TOMIMORI, Jane; FLORIANO, Marcos C.; MENDONÇA, Sofia. **Doenças causadas por fungos**. 4. ed. São Paulo: Unifesp, 2010. 23 p. Disponível em:

<https://books.scielo.org/id/23wpg/pdf/rodrigues-9788561673680-06.pdf>. Acesso em: 12 maio 2023.

RODRIGUES, Marcio L.. **Doenças causadas por fungos: um problema brasileiro de saúde pública**. 2021. FIOCRUZ. Disponível em: <https://www.cdts.fiocruz.br/opiniao-de-especialistas/doencas-causadas-por-fungos-um-problema-brasileiro-de-saude-publica>. Acesso em: 10 out. 2023.

ROGACHEVA, Yu A. *et al.* Invasive fungal infection of the central nervous system caused by rare yeast pathogen *Malassezia* spp. in patients with acute leukemia: case reports and literature review. **The Scientific Notes Of The Pavlov University**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 80-87, 1 jun. 2021. HE I.P. Pavlov MOH Rússia. <http://dx.doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-4-80-87>.

ROMAN, Jorge; BAGLA, Prabhava; REN, Ping; BLANTON, Lucas S.; BERMAN, Megan A.. *Malassezia pachydermatis* fungemia in an adult with multibacillary leprosy. **Medical Mycology Case Reports**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 1-3, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmcr.2016.05.002>.

ROSALES, Cecilia M.; JACKSON, Mary Anne; ZWICK, David. *Malassezia furfur* Meningitis Associated with Total Parenteral Nutrition Subdural Effusion. **Pediatric And Developmental Pathology**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 86-90, jan. 2004. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1007/s10024-003-4030-5>.

SANTOS, Elisandro Ricardo Drechsler dos; HORTA JUNIOR, Paulo Antunes. **Material Complementar ao livro Sistemática Vegetal I: fungos**. Florianópolis: Lantec, 2015. 47 p. Disponível em: <https://antigo.uab.ufsc.br/biologia//files/2020/08/Fungos.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2023.

SCHLEMAN, Kimberly Anne; TULLIS, Gene; BLUM, Raymond. Intracardiac Mass Complicating *Malassezia furfur* Fungemia. **Selected Reports**, Denver, v. 12, n. 6, p. 1828-1829, abr. 2000.

SCHÖPFER, Céline. SepticÉmie & *Malassezia furfur* au d 'coun-s 'une grefe de moelle. **Elsevier**, Paris, v. 10, n. 2, p. 245-248, set. 1994.

SHPARAGO, Neal I.. Systemic *Malassezia furfur* infection in an adult receiving total parenteral nutrition. **Java**, Usa, v. 95, n. 6, p. 375-377, jun. 1995.

SOUZA, Gabriella Silveira de. MANUSEIO DE CATETER VENOSO CENTRAL DE LONGA PERMANÊNCIA EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER. **Recom**, Brasilia, v. 3, n. 1, p. 577-586, jan. 2013.

TEOH, Zheyi; MORTENSEN, Joel; SCHAFFZIN, Joshua K.. Invasive *Malassezia pachydermatis* Infection in an 8-Year-Old Child on Lipid Parenteral Nutrition. **Case Reports In Infectious Diseases**, [S.L.], v. 2022, n. 1, p. 1-4, 20 jan. 2022. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/8636582>.

TETSUDAI, Yoshino; SUZUKI, Koji; TAKEUCH, Satoshi; ARAI, Jun; YAMAGUCHI, Keiji; OHIRA, Masayuki; KOYAMA, Kazuyuki; OHARA, Katsuyuki. Caso de fungemia por *Malassezia furfur* desenvolveu-se durante a administração de emulsão lipídica de flurbiprofeno axetil. **Jornal da Sociedade Japonesa de Medicina Interna**, Japão, v. 101, n. 11, p. 1-3, 10 nov. 2012.

TETSUKA, Nobuyuki; MURAMATSU, Hideki; IGUCHI, Mitsutaka; OKA, Keisuke; MORIOKA, Hiroshi; TAKAHASHI, Yoshiyuki; YAGI, Tetsuya. Difficulties in diagnosing *Malassezia furfur* bloodstream infection and possibility of spontaneous resolution in a patient undergoing chemotherapy for neuroblastoma: a case report. **Journal of Infection And Chemotherapy**, [S.L.], v. 28, n. 7, p. 987-990, jul. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2022.02.026>.

THEELEN, Bart; CAFARCHIA, Claudia; GAITANIS, Georgios; BASSUKAS, Ioannis Dimitrios; BOEKHOUT, Teun; DAWSON, Thomas L. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. **Medical Mycology**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 10-25, 10 mar. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/mmy/myx134>.

TRAGIANNIDIS, Athanasios; BISPING, Guido; KOEHLER, Gabriele; GROLL, Andreas H.. Minireview: *Malassezia* infections in immunocompromised patients. **Mycoses**, [S.L.], v. 53, n. 3, p. 187-195, maio 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01814.x>.

TRAGIANNIDIS, Athanasios; GROLL, Andreas; VELEGRAKI, Aristeia; BOEKHOUT, Teun. *Malassezia* and the Skin. **Springer**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-319, jan. 2010. Springer Berlin Heidelberg. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-03616-3>.

TRAJANO, Hilda Brandão; CALDAS, Célia Pereira. Uso de antibióticos em idosos hospitalizados com infecção do trato urinário. **Envelhecimento Humano**, [S.I.], v. 7, n. 1, p. 1-11, jan. 2008.

VARELLA, Dráuzio. **Micoses**. 2012. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/micoses/>. Acesso em: 28 out. 2023.

VELEGRAKI, Aristeia; CAFARCHIA, Claudia; GAITANIS, Georgios; IATTA, Roberta; BOEKHOUT, Teun. *Malassezia* Infections in Humans and Animals: pathophysiology, detection, and treatment. **Plos Pathogens**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 23-45, 8 jan. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004523>.

ZHANG, Xiaohui; JIN, Fei; NI, Fang; XU, Yuqiao; LU, Yanfei; XIA, Wenying. Clinical data analysis of 86 patients with invasive infections caused by *Malassezia furfur* from a tertiary medical center and 37 studies. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-13, 29 jun. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1079535>.