



Universidade Federal de Alfenas  
Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas



**ELAINE APARECIDA DA SILVA**

**LEVANTAMENTO DA DIVERSIDADE GENOTÍPICA DE IGS1 rDNA DE CINCO  
ESPÉCIES DE *Trichosporon* E SUA RELAÇÃO COM A EMERGÊNCIA DE  
RESISTÊNCIA À ANTIFÚNGICOS, SÍTIO DE ISOLAMENTO E DISPERSÃO  
GEOGRÁFICA MUNDIAL**

**Alfenas-MG**

**2021**

**ELAINE APARECIDA DA SILVA**

**LEVANTAMENTO DA DIVERSIDADE GENOTÍPICA DE IGS1 rDNA DE  
CINCO ESPÉCIES DE *Trichosporon* E SUA RELAÇÃO COM A  
EMERGÊNCIA DE RESISTÊNCIA À ANTIFÚNGICOS, SÍTIO DE  
ISOLAMENTO E DISPERSÃO GEOGRÁFICA MUNDIAL**

Dissertação apresentada como parte do requisito para Titulação de Mestrado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG.

Área de concentração: Interação Patógeno-hospedeiro.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Amanda Latércia Tranches Dias

Co-orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Ana Carolina Barbosa Padovan

Alfenas-MG

**2021**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central – Campus Sede

Silva, Elaine Aparecida da  
S586l Levantamento da diversidade genotípica de IGS1 rDNA de cinco  
espécies de *trichosporon* e sua relação com a emergência de resistência  
à antifúngicos, sítio de isolamento e dispersão geográfica mundial / Elaine  
Aparecida da Silva– Alfenas, MG, 2022.  
107 f.: il. –

Orientadora: Amanda Latércia Tranches Dias.  
Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade  
Federal de Alfenas, 2021.  
Bibliografia.

1. *Trichosporon spp.* 2. *Intergenic Spacer region.* 3; *Intergenic Spacer;*  
*Genotipagem.* 4. *Microevolução.* I. Dias, Amanda Latércia Tranches.  
II. Título.

CDD- 579.5

Ficha Catalográfica elaborada por Marlom Cesar da Silva  
Bibliotecário-Documentalista CRB6/2735

**ELAINE APARECIDA DA SILVA**

**LEVANTAMENTO DA DIVERSIDADE GENOTÍPICA DE IGS1 rDNA DE CINCO ESPÉCIES DE  
*Trichosporon* E SUA RELAÇÃO COM A  
EMERGÊNCIA DE RESISTÊNCIA À ANTIFÚNGICOS, SÍTIO DE ISOLAMENTO E DISPERSÃO  
GEOGRÁFICA MUNDIAL**

**A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a  
Dissertação/Tese apresentada como parte dos  
requisitos para a obtenção do título de Mestra em  
Ciências Biológicas pela Universidade Federal de  
Alfenas. Área de concentração: Interação Patógeno-  
Hospedeiro.**

**Aprovada em: 31 de agosto de 2021.**

**Profa. Dra. Ana Carolina Barbosa Padovan  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG**

**Profa. Dra. Gerdine Ferreira de Oliveira Sanson  
Instituição: Universidade Federal do Mato Grosso (campus Sinop)**

**Prof. Dr. Nelson José Freitas da Silveira  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG**



Documento assinado eletronicamente por Ana Carolina Barbosa Padovan, Professor do Magistério Superior, em 31/08/2021, às 11:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Gerdine Ferreira de Oliveira Sanson, Usuário Externo, em 31/08/2021, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Nelson José Freitas da Silveira, Professor do Magistério Superior, em 31/08/2021, às 11:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 0584522 e o código CRC 03151DC2.

Dedico à Deus, a todos meus amigos por acreditar em mim e pelo apoio na realização deste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Sou muito grata à todos que acreditaram em mim, mas primeiramente sou grata à Deus, pois foi através d'Ele que consegui chegar até aqui, pois hoje entendo que tudo e todos os acontecimentos foram necessários para a conclusão deste trabalho.

À minha mãe Lenilda, mesmo em meio a enfermidade me deu forças para superar os obstáculos.

Aos meu amigos pelo apoio e orações que me sustentaram durante a caminhada.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dra. Amanda Latercia Tranches Dias, pelo apoio, disponibilidade e empenho durante a realização deste trabalho.

À minha Co-orientadora Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Carolina Barbosa Padovan, pelo carinho, ensinamentos não só científicos, mas de vida, os quais levarei sempre comigo. E pela disponibilidade e dedicação na conclusão deste trabalho.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Alfenas- Minas Gerais pela oportunidade ofertada, aos professores, pelos ensinamentos, à toda coordenação, e aos meus colegas de sala.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Não basta a leitura sem a unção, não basta a especulação sem a devoção, não basta a pesquisa sem maravilhar-se; não basta a circunspeção sem o júbilo, o trabalho sem a piedade, a ciência sem a caridade, a inteligência sem a humildade, o estudo sem a graça”.

São Boaventura (1274).

## RESUMO

*Trichosporon* spp. são fungos pertencentes ao filo Basidiomycota, classe Tremellomycetes e ordem Trichosporonales. São pleomórficos, crescendo como blastoconídios, pseudohifas, hifas verdadeiras e arthroconídios. *Trichosporon* spp. abriga 20 espécies no gênero, das quais pelo menos nove são de importância clínica, sendo as mais relevantes: *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. faecale*, *T. inkin* e *T. ovoides*. As espécies do gênero são identificadas pelo sequenciamento da região espaçadora intergênica IGS1 (Intergenic Spacer region) do rDNA que apresenta diversidade genotípica identificada em *T. asahii* e *T. faecale*. O objetivo deste trabalho foi realizar levantamento sistemático de sequências de IGS1 de cinco espécies de *Trichosporon* e de dados epidemiológicos para relacionar a emergência de resistência a antifúngicos aos genótipos dessas espécies. Para isso, foram pesquisadas sequências de IGS1 de *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. faecale*, *T. inkin* e *T. ovoides* depositadas no NCBI-GenBank até 31/12/2019. Sendo realizada também, análise de datação dos eventos de radiação dos genótipos para compreensão da dispersão e microevolução de cada espécie. Nas buscas, foram encontradas 496 sequências para *T. asahii*. Para as demais espécies, foram encontradas 39 sequências de *T. asteroides*, 29 de *T. faecale*, 39 de *T. inkin* e quatro sequências de *T. ovoides*. A análise haplotípica demonstrou a existência de 32 genótipos para *T. asahii*, 15 já descritos na literatura e 17 novos. Para as espécies *T. asteroides* e *T. ovoides*, foram encontradas quatro genótipos cada, identificados de forma inédita neste trabalho. *T. faecale* e *T. inkin* apresentaram seis genótipos cada, sendo que *T. faecale* confirmou dois genótipos já descritos na literatura e quatro identificados no presente trabalho. A distribuição geográfica revelou a presença dos isolados de *T. asahii* em 11 países, sendo eles: Argentina, Brasil, China, Estados Unidos da América (EUA), França, Grécia, Índia, Japão, México, Tunísia e Turquia, já as demais espécies foram prevalentes em sete países: Argentina, Brasil, China, Índia, Portugal, Suíça e Turquia, destacando predominância de todas as espécies no Brasil, com exceção de *T. ovoides*. Quanto à distribuição dos genótipos de *T. asahii*, G1 é prevalente no mundo, apresentando 207 sequências, seguido de G3, ambos presentes em nove dos 11 países, principalmente no Brasil e China. G4, com 89 sequências, foi prevalente na China, G7, com 31 sequências, foi prevalente no Brasil. Dos 17 novos genótipos, 13 foram isolados no Brasil, 1 na China, 1 na Grécia e 2 da Índia. Os principais sítios de isolamento foram: sangue (153), urina (123), micoses superficiais (63), vias respiratórias (45), outros sítios de origem humana ou sem sítios identificados (110). G1 foi dominante em todos os sítios, exceto em via respiratória, com maioria G4. Nas amostras de sangue, além de G1, foram encontrados G3, G4, G5 e G7; em urina, G1 e G3, G4, G5 e G7 e em micoses superficiais, G1, G3, G4 e G7. Os principais sítios de isolamento foram: sangue (12) e vias respiratórias (11) para *T. asteroides*; micoses superficiais (19) para *T. faecale*; micoses superficiais (18) para *T. inkin*. G1 foi prevalente no mundo para as espécies: *T. asteroides*, *T. faecale* e *T. inkin*, predominantes no Brasil. *T. ovoides* porém houve prevalência na Índia. Os resultados de concentração inibitória mínima de diferentes antifúngicos para *T. asahii* foram: FLZ: G3>G5>G4≈G7>G1>G16>G6, para AMB: G3>G16>G1>G4≈G5>G6>G7, VRZ: G3>G5>G4>G7>G1=G6>G6, ITZ: G3>G5>G4>G7>G1>G16, CAS: G5≈G3>G7>G1>G6>G4, 5FC: G16>G5>G1>G3>G4>G7. AMB: G1>G3>G5>G2, FLZ: G2>G1>G3>G5, ITZ: G1>G1>G3>G5, VRZ: G1<G3=G5>G2. Para *T. asteroides*, AMB: G1>G2>G3, FLZ: G1>G3>G2, ITZ: G3>G2>G1, VRZ: G3>G2>G1. *T. inkin*, AMB: G4>G1>G3, FLZ: G4>G3>G1, ITZ: G4>G1>G3 e VRZ: G4>G3>G1. *T. ovoides* não apresentou dados de susceptibilidade à antifúngicos em literatura. Em conclusão, foi possível detectar genótipos novos de IGS1 rDNA nas cinco espécies de *Trichosporon* spp., sendo o Brasil, um dos países com maior número de isolados, tanto de sangue e urina para *T. asahii*, quanto de amostras respiratórias e micoses superficiais para espécies não-*T. asahii*, confirmando que voriconazol possui as menores CIMs e deve ser o fármaco de escolha para tratamento das tricosporonoses, independente do genótipo.

Palavras-chave: *Trichosporon* spp.; IGS1; Intergenic Spacer; Genotipagem; Microevolução.

## ABSTRACT

*Trichosporon* spp. are fungi belonging to the phylum Basidiomycota, class Tremellomycetes and order Trichosporonales. They are pleomorphic, growing as blastoconidia, pseudohyphae, true hyphae and arthroconidia. *Trichosporon* spp. encompass 20 species, of which at least nine are of clinical importance, with the most relevant being: *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. faecale*, *T. inkin* and *T. ovoides*. The species of the genus are identified by sequencing the IGS1 intergenic spacer region (Intergenic Spacer region) of the rDNA, which has genotypic diversity identified in *T. asahii* and *T. faecale*. The objective of this work was to carry out a systematic survey of IGS1 sequences of five *Trichosporon* species and of epidemiological data to relate the emergence of antifungal resistance to the genotypes of these species. For this purpose, IGS1 sequences from *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. faecale*, *T. inkin* and *T. ovoides* deposited at the NCBI-GenBank until 12/31/2019 were searched. Also being carried out, dating analysis of radiation events of genotypes to understand the dispersion and microevolution of each species. In the searches, 496 sequences were found for *T. asahii*. For the other species, 39 sequences from *T. asteroides*, 29 from *T. faecale*, 39 from *T. inkin* and four sequences from *T. ovoides* were found. The haplotype analysis showed the existence of 32 genotypes for *T. asahii*, 15 already described in the literature and 17 new. For the species *T. asteroides* and *T. ovoides*, four genotypes each were found, identified in an unprecedented way in this work. *T. faecale* and *T. inkin* presented six genotypes each, and *T. faecale* confirmed two genotypes already described in the literature and four identified in the present work. The geographic distribution revealed the presence of *T. asahii* isolates in 11 countries, namely: Argentina, Brazil, China, United States of America (USA), France, Greece, India, Japan, Mexico, Tunisia and Turkey, as well as the others species were prevalent in seven countries: Argentina, Brazil, China, India, Portugal, Switzerland and Turkey, highlighting the predominance of all species in Brazil, with the exception of *T. ovoides*. As for the distribution of *T. asahii* genotypes, G1 is prevalent in the world, with 207 sequences, followed by G3, both present in nine of the 11 countries, mainly in Brazil and China. G4, with 89 sequences, was prevalent in China, G7, with 31 sequences, was prevalent in Brazil. Of the 17 new genotypes, 13 were isolated in Brazil, 1 in China, 1 in Greece and 2 in India. The main isolation sites were: blood (153), urine (123), superficial mycoses (63), respiratory tract (45), other sites of human origin or without identified sites (110). G1 was dominant in all sites, except in the airway, with most G4. In blood samples, in addition to G1, G3, G4, G5 and G7 were found; in urine, G1 and G3, G4, G5 and G7 and in superficial mycoses, G1, G3, G4 and G7. The main isolation sites were: blood (12) and airways (11) for *T. asteroides*; superficial mycoses (19) for *T. faecale*; superficial mycoses (18) for *T. inkin*. G1 was prevalent in the world for the species: *T. asteroides*, *T. faecale* and *T. inkin*, predominant in Brazil. *T. ovoides*, but there was a prevalence in India. The results of minimal inhibitory concentration of different antifungal agents for *T. asahii* were: FLZ: G3 > G5 > G4 ≈ G7 > G1 > G16 > G6, AMB: G3 > G1 > G1 > G4 ≈ G5 > G6 > G7, to VRZ: G3 > G5 > G4 > G7 > G1 = G6 > G16, to ITZ: G3 > G5 > G4 > G7 > G1 > G16, CAS: G5 ≈ G3 > G7 > G1 > G6 > G4 and 5-FC: G16 > G5 > G1 > G3 > G4 > G7 For *T. faecale*, AMB: G1 > G3 > G5 > G2, FLZ: G2 > G1 > G3 > G5, ITZ: G2 > G1 > G3 > G5, VRZ: G1 > G3 = G5 > G2. For *T. asteroides*, AMB: G1 > G2 > G3, FLZ: G1 > G3 > G2, ITZ: G3 > G2 > G1, and VRZ: G3 > G2 > G1. For *T. inkin*, AMB: G4 > G1 > G3, FLZ: G4 > G3 > G1, ITZ: G4 > G1 > G3 e VRZ: G4 > G3 > G1. *T. ovoides* did not present antifungal susceptibility data in the literature. In conclusion, it was possible to detect new IGS1 rDNA genotypes in the five species of *Trichosporon* spp., Brazil being one of the countries with the highest number of isolates, both from blood and urine for *T. asahii*, and from respiratory samples and superficial mycoses for non-*T. asahii* species, confirming that voriconazole has the lowest MICs and should be the drug of choice for treating trichosporonoses, regardless of genotype.

Keywords: *Trichosporon* spp.; IGS1; Intergenic Space; Genotyping; Microevolution.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura do gene de rRNA do gênero <i>Trichosporon</i> .....	21
Figura 2 -	Fluxograma do processo de busca e resultados das sequências de <i>T. asahii</i> .....	29
Figura 3 -	Fluxograma do processo de busca e resultados das sequências de <i>T. asteroides</i> .....	31
Figura 4 -	Fluxograma do processo de busca e resultados das sequências de <i>T. faecale</i> .....	33
Figura 5 -	Fluxograma do processo de busca e resultados das sequências de <i>T. inkin</i> .....	35
Figura 6 -	Fluxograma do processo de busca e resultados das sequências de <i>T. ovoides</i> .....	37
Figura 7 -	Rede haplotípica das 496 sequências de IGS1 rDNA com 32 genótipos de <i>T. asahii</i> .....	50
Figura 8 -	Rede haplotípica das 39 sequências de IGS1 rDNA com quatro genótipos de <i>T. asteroides</i> .....	54
Figura 9 -	Rede haplotípica das 29 sequências de IGS1 rDNA com seis genótipos de <i>T. faecale</i> .....	58
Figura 10 -	Rede haplotípica das 38 sequências de IGS1 rDNA com cinco genótipos <i>T. inkin</i> .....	63
Figura 11 -	Rede haplotípica das 4 sequências de IGS1 rDNA com três genótipos de <i>T. ovoides</i> .....	65
Figura 12 -	Distribuição geográfica mundial dos genótipos de <i>T. asahii</i> descritos na literatura e o número de sequências identificadas por genótipo de acordo com os dados das sequências de IGS1 rDNA.....	67
Figura 13 -	Distribuição geográfica mundial dos quatro genótipos de <i>T. asteroides</i> identificados e o número de sequências presentes em cada genótipo de acordo com os dados das sequências de IGS1 rDNA.....	68

Figura 14 - Distribuição geográfica mundial dos seis genótipos de <i>T. faecale</i> sendo três confirmados (G1 a G3) e três novos identificados (G4 ao G6) e o número de sequências presentes em cada genótipo de acordo com os dados das sequências de IGS1 rDNA.....	69
Figura 15 - Distribuição geográfica mundial dos cinco genótipos inéditos de <i>T. inkin</i> e o número de sequências presentes em cada genótipo de acordo com os dados das sequências de IGS1 rDNA.....	70
Figura 16 - Distribuição geográfica mundial dos três genótipos inéditos de <i>T. ovoides</i> e o número de sequências presentes em cada genótipo de acordo com os dados das sequências de IGS1 rDNA.....	71
Figura 17 - Relação de genótipos de <i>T. asahii</i> com sítios de isolamento das sequências analisadas.....	72
Figura 18 - Relação de genótipos de <i>Trichosporon asteroides</i> com sítios de isolamento das sequências analisadas.....	74
Figura 19 - Relação de genótipos de <i>Trichosporon faecale</i> com sítios de isolamento das sequências analisadas.....	75
Figura 20 - Relação de genótipos de <i>Trichosporon inkin</i> com sítios de isolamento das sequências analisadas.....	76
Figura 21 - Relação de genótipos de <i>Trichosporon ovoides</i> com sítios de isolamento das sequências analisadas.....	76

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em <i>T. asahii</i> .....	39
Tabela 2 -	Genótipos de referência de <i>T. asahii</i> conhecidos do 1 ao 15 e os 17 novos genótipos caracterizados com quantidades de sequências por genótipo.....	51
Tabela 3 -	Mutações das sequências de <i>T. asteroides</i> a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.....	53
Tabela 4 -	Quatro genótipos inéditos de <i>T. asteroides</i> com quantidades de sequências por genótipo .....	54
Tabela 5 -	Mutações das sequências de <i>T. faecale</i> identificados a partir do genótipo 1 de referência.....	56
Tabela 6 -	Genótipos de <i>T. faecale</i> com quantidades de sequências por genótipo de referência e genótipos novos identificados.....	58
Tabela 7 -	Mutações das sequências de <i>T. inkin</i> a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.....	60
Tabela 8 -	Genótipos de <i>T. inkin</i> com quantidades de sequências por genótipo a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.....	63
Tabela 9 -	Mutações das sequências de <i>T. ovoides</i> a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.....	64
Tabela 10 -	Genótipos de <i>T. ovoides</i> com quantidades de sequências por genótipo a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.....	65
Tabela 11 -	Perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos de <i>T. asahii</i> .....	78
Tabela 12 -	Perfil de susceptibilidade de FLZ frente aos genótipos de <i>T. asahii</i> .....	79
Tabela 13 -	Perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos de <i>T. asahii</i> .....	80
Tabela 14 -	Perfil de susceptibilidade de VRZ frente aos genótipos de <i>T. asahii</i> .....	81

Tabela 15 - Perfil de susceptibilidade de CAS frente aos genótipos de <i>T. asahii</i> .....	82
Tabela 16 - Perfil de susceptibilidade de 5-FC frente aos genótipos de <i>T. asahii</i> .....	82
Tabela 17 - Perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos de <i>T. asteroides</i> .....	83
Tabela 18 - Perfil de susceptibilidade de FLZ frente aos genótipos de <i>T. asteroides</i> .....	84
Tabela 19 - Perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos de <i>T. asteroides</i> .....	84
Tabela 20 - Perfil de susceptibilidade de VRZ frente aos genótipos de <i>T. asteroides</i> .....	85
Tabela 21 - Perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos de <i>T. faecale</i> .....	85
Tabela 22 - Perfil de susceptibilidade de FLZ frente aos genótipos de <i>T. faecale</i> .....	86
Tabela 23 - Perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos de <i>T. faecale</i> .....	86
Tabela 24 - Perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos de <i>T. inkin</i> .....	87
Tabela 25 - Perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos de <i>T. inkin</i> .....	88
Tabela 26 - Perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos de <i>T. inkin</i> .....	88
Tabela 27 - Perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos de <i>T. inkin</i> .....	89
Tabela 28 - Perfil de susceptibilidade de VRZ frente aos genótipos de <i>T. inkin</i> .....	89

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>5-FC</b>	- 5- Flucitosina
<b>AMB</b>	- Anfotericina B
<b>CAS</b>	- Caspofungina
<b>CIM</b>	- Concentração inibitória mínima
<b>CIM 50</b>	- Concentração inibitória mínima que inibe o crescimento de 50% da população fúngica
<b>CIM 90</b>	- Concentração inibitória mínima que inibe o crescimento de 90% da população fúngica
<b>EUA</b>	- Estados Unidos da América
<b>FCZ</b>	- Fluconazol
<b>GAP</b>	- Posições de inserção/deleção de nucleotídeos
<b>GM</b>	- Média Geométrica
<b>IGS</b>	- Região espaçadora intergênica
<b>ITS</b>	- Região espaçadora interna transcrita
<b>ITZ</b>	- Itraconazol
<b>NCBI</b>	- National Center for Biotechnology Information
<b>Nt</b>	- Nucleotídeo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	17
2.1 GENERALIDADES DAS CULTURAS E TAXONOMIA DE <i>Trichosporon</i> spp.....	17
2.2 INFECÇÕES CAUSADAS POR <i>trichosporon</i> spp.....	17
2.3 TRATAMENTO DE TRICOSPORONOSSES E SUSCEPTIBILIDADE DE <i>Trichosporon</i> spp. A ANTIFÚNGICOS.....	19
2.4. IDENTIFICAÇÃO MOLECULAR DE <i>Trichosporon</i> spp.....	20
2.5. GENÓTIPOS DE ESPÉCIES DE <i>Trichosporon</i> spp.....	21
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	23
3.1 OBJETIVO GERAL.....	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
<b>4 MATERIAL E METODOLOGIA</b> .....	24
4.1 PESQUISA E OBTENÇÃO DE SEQUÊNCIAS DE IGS1 DE <i>Trichosporon</i> spp.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
4.2 ALINHAMENTO DAS SEQUÊNCIAS.....	24
4.3. ANÁLISE DE BLASTn.....	25
<b>4.3.1 Análises haplotípicas</b> .....	25
<b>4.3.2 Análises de dados epidemiológicos relacionados às sequências</b>	25
<b>5 RESULTADOS</b> .....	27
<b>5.1 ANÁLISES DAS SEQUÊNCIAS E ALINHAMENTOS DE <i>Trichosporon</i> spp.....</b>	27
5.1.1 <i>Trichosporon asahii</i> .....	27
5.1.2 <i>Trichosporon asteroides</i> .....	30
5.1.3 <i>Trichosporon faecale</i> .....	32
5.1.4 <i>Trichosporon inkin</i> .....	34
5.1.5 <i>Trichosporon ovoides</i> .....	36
<b>5.2 ANÁLISE E IDENTIFICAÇÃO DOS GENÓTIPOS DE <i>Trichosporon</i> spp.....</b>	38
5.2.1 <i>Trichosporon asahii</i> .....	38
5.2.3 <i>Trichosporon faecale</i> .....	55
5.2.4 <i>Trichosporon inkin</i> .....	59
5.2.5 <i>Trichosporon ovoides</i> .....	63
<b>5.3 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS GENÓTIPOS DE <i>Trichosporon</i> spp. NO MUNDO.....</b>	65
5.3.1 <i>Distribuição de genótipos de T. asahii</i> .....	66
5.3.2 <i>Distribuição de genótipos de T. asteroides</i> .....	68
5.3.3 <i>Distribuição de genótipos de T. faecale</i> .....	69
5.3.4 <i>Distribuição de genótipos de T. inkin</i> .....	70
5.3.5 <i>Distribuição de genótipos de T. ovoides</i> .....	71
<b>5.4 RELAÇÃO DOS GENÓTIPOS CARACTERIZADOS COM OS SÍTIOS DE ISOLAMENTO.....</b>	71
5.4.1 <i>Trichosporon asahii</i> .....	71
5.4.2 <i>Trichosporon asteroides</i> .....	73
<b>5.5 ANÁLISE DE SUSCEPTIBILIDADE À ANTIFÚNGICOS.....</b>	77
5.5.1 <i>Trichosporon asahii</i> .....	77
5.5.2 <i>Trichosporon asteroides</i> .....	83
5.5.3 <i>Trichosporon faecale</i> .....	85
5.5.4 <i>Trichosporon inkin</i> .....	87

<b>5.5.5 <i>Trichosporon ovoides</i></b> .....	<b>89</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>90</b>
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	<b>98</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>99</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O gênero *Trichosporon*, cuja denominação *trichos* significa pêlos e *sporon*, esporos, foi reconhecido em 1890, caracterizando alguns fungos causadores de micoses superficiais em humanos. O gênero foi descrito a partir da observação clínica de pacientes com nódulos em cabelos e pêlos, sendo considerado um fungo saprófita, apenas encontrado como agente da *pedra* branca (COLOMBO *et al.*, 2011; GUÉHO *et al.*, 1992; KIKEN *et al.*, 2006; SANO *et al.*, 2007;). Porém, em 1970, foi publicada a primeira infecção sistêmica causada por *Trichosporon* spp. (WATSON; KALLICHURUM, 1970).

Esses fungos pertencem ao filo Basidiomycota, classe Tremellomycetes e ordem Trichosporonales. Podem crescer em diferentes micromorfologias como blastoconídios, pseudohifas, hifas verdadeiras e artroconídios e formar biofilmes (COLOMBO *et al.*, 2011; DI BONAVENTURA *et al.*, 2006; ITURRIETA-GONZALEZ *et al.*, 2014; MARINÉ *et al.*, 2015).

O gênero está distribuído geograficamente em regiões de clima tropical a temperado, sendo geralmente isolados de solo, água e madeira em decomposição, aves e mamíferos; em humanos, encontram-se na microbiota bucal e trato gastrointestinal, podendo colonizar o trato respiratório e pele (COLOMBO *et al.*, 2011; FUENTEFRÍA *et al.*, 2008; GUO, *et al.*, 2019; SUGITA, *et al.*, 2005).

*Trichosporon* spp. conta com 20 espécies, das quais pelo menos nove são consideradas de importância clínica, sendo as mais relevantes: *Trichosporon asahii*, *T. asteroides*, *T. faecale*, *T. inkin* e *T. ovoides* (ALMEIDA *et al.*, 2017; DABAS, *et al.*, 2017; FRANCISCO *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2015;).

Nos últimos anos, devido a vários fatores como o aumento da expectativa de vida da população mundial, acentuado crescimento no número de pacientes imunocomprometidos acometidos por transplantes, pacientes com câncer, neutropênicos, com doenças crônicas, pacientes em tratamento quimioterápico antineoplásico, sob uso de corticóides e submetidos a procedimentos médicos invasivos, houve uma grande ampliação no número de infecções fúngicas oportunistas. Dentre os gêneros com maior número de ocorrências estão *Candida* spp. e *Cryptococcus* spp., no entanto, recentemente houve um grande acréscimo no quadro de infecções fúngicas graves e com alta mortalidade por *Trichosporon* spp.

(CHAGAS-NETO *et al.*, 2009; COLOMBO *et al.*, 2011; DABAS *et al.*, 2017; FRANCISCO *et al.*, 2019; MATSUE *et al.*, 2006; WALSH *et al.*, 2004;).

O desenvolvimento de técnicas de Biologia molecular tem permitido o emprego de marcadores genéticos, os quais tem auxiliado nos estudos sobre tipagem, identificação e classificação do gênero (GUÉHO *et al.*, 1992; SUGITA *et al.*, 1994).

Na identificação de *Trichosporon* spp., Sugita *et al.* (2002) analisaram que a sequência da região espaçadora intergênica 1 (intergenic spacer - IGS1), localizada entre os genes 28S e 5S do rDNA em 25 espécies de *Trichosporon* era mais informativa do que outras regiões espaçadoras ou gênicas do rDNA. A utilização dessa região do rDNA para sequenciamento é de grande importância como ferramenta dos estudos sobre filogenia, identificação de espécies e diferenciação intraespecífica.

Sobre a susceptibilidade antifúngica das espécies de *Trichosporon*, Garcia-Martos *et al.* (2001), sugerem que pode haver variações, das quais espécies relacionadas à infecções superficiais, como *T. faecale* e *T. inkin* apresentaram suscetibilidade a cinco antifúngicos (anfotericina B, fluconazol, itraconazol, cetoconazol e 5-fluorocitosina); porém, outras espécies relacionadas a infecções invasivas como *T. asahii* e *T. asteroides* se mostraram resistentes a anfotericina B. Já no levantamento sobre resistência a triazólicos, Padovan *et al.* (2019), verificaram a existência de isolados de *T. asahii* resistentes a fluconazol e voriconazol no Brasil, China, Índia e Japão. BASSETTI *et al.* (2004), detectaram isolados de *T. asahii* resistentes a triazólicos, como voriconazol, em testes *in vivo*.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 GENERALIDADES DAS CULTURAS E TAXONOMIA DE *Trichosporon* spp.

As colônias de *Trichosporon* spp., quando cultivadas em ágar Sabouraud dextrose, apresentam crescimento moderado de dois a sete dias, com variação na coloração de branco à creme, e aspecto cerebriforme, pregueado e rugoso. Como características utilizadas na identificação do gênero, são avaliadas sua micromorfologia com a presença de arthroconídios, blastoconídios e micélio hialino. Possuem capacidade de degradar uréia e apresentarem ainda pseudohifas (BENTUBO *et al.*, 2013; CHAGAS-NETO; CHAVES; COLOMBO, 2008;).

Embora o gênero *Trichosporon* spp. tenha sido reconhecido em 1890, de certa forma, foi negligenciado por décadas, sendo revisado e recebendo maior consideração após, por meio de técnicas moleculares, apresentar uma nova perspectiva (GUÉHO *et al.*, 1992).

Desde então, o gênero passou por reclassificações em trabalhos de SUGITA *et al.* (1994, 1995), quando fizeram revisões das espécies, determinando 17 espécies no gênero. Posteriormente, SUGITA *et al.* (2002) propuseram 25 espécies do gênero, sendo oito de relevância clínica. Até 2015, eram classificadas no gênero mais de 50 espécies. Contudo após análises multigênicas, incluindo o marcador padrão ouro IGS1 do rDNA, LIU *et al.* (2015) verificaram que *Trichosporon* spp. deveria ser dividido em mais 3 gêneros correlatos (*Apiotrichum* spp., *Cutaneotrichosporon* spp. e *Effuseotrichosporon* spp.) e, desta forma, passou a contar com 20 espécies, das quais pelo menos nove são consideradas de importância clínica, sendo as mais relevantes: *Trichosporon asahii*, *T. asteroides*, *T. faecale*, *T. inkin* e *T. ovoides* (ALMEIDA *et al.*, 2017; DABAS *et al.*, 2017; FRANCISCO *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2015;).

### 2.2 INFECÇÕES CAUSADAS POR *trichosporon* spp.

O gênero *Trichosporon* spp. está relacionado a um amplo espectro de infecções, na maioria das vezes, infecções superficiais, como *pedra* branca. Essa infecção é benigna, assintomática, com formação de nódulos de cor branca ou marrom, ao longo de pêlos da barba, bigode, axilas, genitálias e cabelo. São formado

por nódulos claros dispostos irregularmente, compostos por elementos fúngicos compactados do pelo e não ocorre a invasão dos folículos, mas os pelos podem eventualmente, se tornar quebradiços. As leveduras do gênero se desenvolvem nas camadas lipídicas mais externas do eixo pilar, sendo o único gênero capaz de produzir estes nódulos característicos (GROOL; WALSH, 2001; HERBRECHT *et al.*, 1993), são predominantemente causadas por *T. asahii*, *T. inkin*, *T. ovoides* e *T. asteroides* (SUGITA *et al.*, 1995). A infecção afeta indivíduos de ambos os sexos, em qualquer faixa etária, nos quais os fatores estão associados principalmente a maus hábitos de higiene. Já a transmissão, acredita-se estar relacionada a banhos em águas contaminadas e contato próximo ou direto com a pessoa infectada (COLOMBO *et al.*, 2011; INACIO *et al.*, 2016). Outras infecções superficiais também podem ser causadas por *Trichosporon* spp. incluindo, onicomicoses e otomicoses. Outra infecção observada é o intertrigo que ocorre em pele com muito atrito, comum no sul da Índia e causado principalmente por *T. inkin* (HERBRECHT *et al.*, 1993).

Infecções urinárias também foram identificadas, principalmente por *T. asahii*, os fatores que desencadeiam as infecções urinárias são pacientes com internações prolongadas, com utilização de cateteres urinários, originando biofilmes, persistindo ainda mais as infecções (ALMEIDA *et al.*, 2017).

O primeiro caso de infecção sistêmica causado por *Trichosporon* spp. foi descrito na literatura em 1970 (COLLIER *et al.*, 1999). Desde então, diversos casos foram reportados, por diferentes espécies (ABLIZ *et al.*, 2002; ARAUJO-RIBEIRO, *et al.*, 2008; HERBRECHT *et al.*, 1993; KALKANCI *et al.*, 2010; RASTOGI, *et al.*, 2016; DE ALMEIDA *et al.*, 2017; TAVERNA *et al.*, 2014).

As infecções sistêmicas, com quadros graves de mortalidade, estão relacionadas a pacientes imunocomprometidos, onde os principais fatores de risco são: pacientes com neoplasias hematológicas malignas, como linfomas e leucemias, neutropênicos, pacientes que recebem quimioterapia ou corticoiteróides, transplantados, principalmente de medula óssea, em uso de válvulas cardíacas, catéteres venosos e queimaduras, sendo causadas principalmente por *T. asahii* (CHAGAS-NETO *et al.*, 2009; GUO *et al.*, 2019; FLEMING *et al.*, 2002; SUGITA *et al.*, 2001).

A tricosporonose pode ser localizada ou disseminada, a primeira é caracterizada por infecções confinadas a um único órgão ou sistema. As principais regiões atingidas são, frequentemente, as válvulas cardíacas, peritônio, feridas

cirúrgicas e sistema nervoso central (SNC), com manifestações clínicas frequentes de febre, comprometimento pulmonar e lesões cutâneas (ARABATZI, *et al.*, 2014; GUO *et al.*, 2019; XIA *et al.*, 2012). O fígado frequentemente é acometido, sendo observado também hematúria, proteinúria e insuficiência renal (ABLIZ, *et al.*, 2002; GUO *et al.*, 2011; WALSH, 1989; XIA, *et al.*, 2012).

Embora *T. asahii* seja considerado a espécie predominante para infecções invasivas, destacam-se mais quatro espécies relacionadas a esse quadro de infecções: *T. asteroides*, *T. inkin*, *T. mucoides* e *T. ovoides* (FLEMING *et al.*, 2002; RODRIGUES-TUDELA, 2005).

### 2.3 TRATAMENTO DE TRICOSPORONOSSES E SUSCEPTIBILIDADE DE *Trichosporon* spp. A ANTIFÚNGICOS

Os principais antifúngicos utilizados nos tratamentos das tricosporonoses abrangem as classes dos polienos como a Anfotericina B, os triazóis (Cetoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol e Ravuconazol) e as equinocandinas (Caspofungina) (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004), porém, a resistência antifúngica principalmente a essa última classe vem aumentando exponencialmente, o que é bem preocupante.

O tratamento para infecções superficiais é baseado na adoção de medidas higiênicas e aplicação tópica de antifúngico como clotrimazol. Entretanto, recidivas são frequentemente observadas (WALZMAN; LEEMING, 1989). Garcia-Martos *et al.* (2001), demonstraram que infecções superficiais por espécies de *Trichosporon* spp, apresentaram suscetibilidade a antifúngicos como anfotericina B, fluconazol, itraconazol, cetoconazol e 5-fluorocitosina.

Já nas infecções urinárias, o fármaco de escolha utilizado para o tratamento é o fluconazol, porém no estudos, ARAÚJO RIBEIRO *et al.* (2008), encontrou suscetibilidade de *Trichosporon* spp. à anfotericina B, fluconazol, caspofungina e micafungina.

O aumento das infecções invasivas decorrentes do gênero *Trichosporon* spp., juntamente com a elevada taxa de mortalidade, tem aumentado a busca por tratamentos mais eficazes e fármacos mais seguros (GARCIA-MARTOS *et al.*, 2001).

A avaliação da eficácia dos antifúngicos é realizada *in vitro*, através de testes de susceptibilidade, identificando isolados resistentes. Os testes de susceptibilidade

a antifúngicos quantitativos pela determinação de valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) nos permite um resultado mais preciso do efeito antifúngico nas tricosporonoses.

Frente a infecções por *Trichosporon* spp., os fármacos que apresentam melhor atividade antifúngica, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, são os triazóis, como o Fluconazol, Itraconazol e Voriconazol, se comparados aos poliênicos, como a Anfotericina B, onde estudos revelam que a recuperação de pacientes tratados com azóis foi maior que para os tratados com outros antifúngicos (COLOMBO *et al.*, 2011; SUZUKI *et al.*, 2010).

O fármaco que melhor apresenta atividade *in vitro* contra *Trichosporon* spp. é o Voriconazol, sendo classificado como o fármaco de escolha para o tratamento de pacientes com tricosporonose invasiva (COLOMBO *et al.*, 2011; FOURNIER *et al.*, 2002; LI *et al.*, 2010; MATSUE *et al.*, 2006; FRANCISCO *et al.*, 2019; SELLAMI *et al.*, 2017).

Resultados demonstraram que equinocandinas possuem baixa ou nenhuma atividade contra tricosporonose, não sendo recomendadas para o seu tratamento porém, podem manifestar alguma atividade *in vitro* e *in vivo* quando combinadas com poliênicos ou azóis (COLOMBO *et al.*, 2011; SELLAMI *et al.*, 2017; WALSH *et al.*, 2004;).

Vale ressaltar que mesmo entre os triazólicos já observa-se a emergência de resistência em isolados clínicos de *T. asahii*. de Almeida Júnior e Hennequin (2016), Liao *et al.* (2015) e mais recentemente na revisão da literatura de Padovan *et al.* (2019), já encontraram isolados resistentes a fluconazol e, a voriconazol, incluindo casuísticas brasileiras.

#### 2.4. IDENTIFICAÇÃO MOLECULAR DE *Trichosporon* spp.

Com o aumento das infecções em pacientes imunocomprometidos hospitalizados, surgiu a necessidade de aprimoramento e desenvolvimento de técnicas diagnósticas que apresentassem maior especificidade, susceptibilidade e rapidez nos resultados. Métodos fenotípicos são amplamente utilizados em laboratórios de rotina na micologia médica, porém, os resultados obtidos têm se mostrado como subjetivos e variáveis (CHAGAS *et al.*, 2008; GUEHO *et al.*, 1992; SUGITA *et al.*, 1994; WALSH *et al.*, 2004). Portanto, para identificação de fungos

muito correlatos, métodos moleculares são boa alternativa, já que apresentam alta reprodutividade e objetividade na interpretação dos resultados (PFALLER *et al.*, 1995). A técnica de PCR (*Polimerase Chain reaction*) tem sido utilizada, associada ao sequenciamento de genes ribossomais de regiões conservadas do genoma (SUGITA *et al.*, 1997, 1998). O locus ribossomal possui regiões conservadas alternadas por regiões variáveis, que são ideais para comparações interespecíficas e intraespecíficas (SUGITA *et al.*, 1998, 2002). Para *Trichosporon* spp. e gêneros próximos, a identificação acurada de espécies se dá pela amplificação e sequenciamento da região espaçadora intergênica 1 - IGS1 (*Intergenic Spacer region*) do rDNA (FIGURA 1) (DABAS *et al.*, 2017; SUGITA *et al.*, 2002). A predileção pela região IGS1 tornou-se uma grande ferramenta para diferenciação das espécies, já que essa região possui mais divergências de nucleotídeos, diferente de ITS que é uma região altamente conservada em *Trichosporon* spp. Outro fator de diferenciação relacionada as duas regiões, é a variação do comprimento da região IGS1, que possui de 195-704pb, enquanto que a região ITS varia de 445-470pb, incluindo 5.8S (SUGITA *et al.*, 2002). Portanto, vale ressaltar a importância da utilização dessa região como ferramenta diagnóstica e epidemiológica nas tricosporonoses, bem como os estudos sobre filogenia.



Figura 1 – Estrutura do gene de rRNA do gênero *Trichosporon*. O locus do rDNA, consiste da região ribossomal menor 18S (1787 pb), região espaçadora interna transcrita 1 (ITS1 - 123 pb), região ribossomal 5.8S (156 pb), região espaçadora interna transcrita 2 (ITS 2 - 175 pb), região ribossomal maior 28S (3380 pb), a região espaçadora intergênica 1 (IGS 1 - 485 pb), região ribossomal 5S (118 pb) e região espaçadora intergênica 2 (IGS 2 - 1610 pb). O comprimento total do locus de rDNA é cerca de 7834 pb.

Fonte: Adaptado de SUGITA *et al.* (2002).

## 2.5. GENÓTIPOS DE ESPÉCIES DE *trichosporon* spp.

Sugita *et al.* (2002), ao determinarem a sequência da região IGS1, localizada

entre os genes 28S e 5S, colaboraram com estudos sobre filogenia de *Trichosporon* spp. Sequências de IGS1 que apresentam variações de nucleotídeos (transições, transversões, inserções ou deleções) quando comparadas entre si, podem refletir a diversidade inter e intraespecífica e a microevolução populacional dos isolados clínicos, sendo vantajoso no rastreamento de origem e distribuição de cepas e espécies do gênero ao redor do mundo e nos diferentes sítios de infecções (KURTZMAN *et al*, 2011; LIU *et al*, 2015) .

A espécie mais isolada e, portanto, mais analisada em estudos, é *T. asahii*, que até o presente momento, através de análises filogenéticas e haplotípicas do marcador IGS1 possui a diferenciação em 15 genótipos, sendo descritos como: genótipo 1 (G1), genótipo 2 (G2), e assim sequencialmente, e tendo seus números de acesso no GenBank (G1: AB066386, G2: AB072606, G3: AB066397, G4: AB066399, G5: AB066401, G6: AB180192 e G7: AB180194), foram isolados por Sugita *et al.* (2002, 2004); os genótipo 8 (G8: AB439002) e 9 (G9: AB439003), isolados por Kalkanci *et al.* (2010); e os genótipos 10 (G10: EU441158), e 12 (G12: JF412789), isolados por XIA *et al.* (2012); o genótipo 11 (G11: JX111900), isolado por Arabatzis *et al.* (2014). Almeida *et al.* (2016) isolaram novos genótipos de *T. asahii* e os denominaram como: G13 (KJ176994), G14 (KJ176992) e G15 (KJ176995).

Outra espécie com genótipos descritos na literatura é *T. faecale*, com números de acesso no GenBank (G1: AB439005, G2: AB439004 e G3: AB439006) Kalkanci *et al.* (2010).

Até o momento, as demais espécies do gênero *Trichosporon* spp. não possuem genótipos descritos na literatura com nenhum marcador molecular.

Embora a diversidade genotípica de *T. asahii* e *T. faecale* tenha sido caracterizada por diferentes grupos de pesquisas nos últimos 20 anos, por ser baseada apenas em um único marcador, o IGS1 rDNA, não está claro se é refletida ao longo do genoma e se haveria impacto em termos de virulência ou susceptibilidade antifúngica aos diferentes fármacos existentes. Ao mesmo tempo, vem sendo observado o aumento de isolamento de cepas resistentes aos antifúngicos de escolha para tratamentos das tricosporonoses. Assim sendo, avaliar se existe relação entre os genótipos e perfis de susceptibilidade antifúngica, bem como, preferência por sítios anatômicos, pode ser alternativa para prevenir a propagação isolados resistentes aos azólicos e outros fármacos.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a diversidade genotípica de IGS1 em cinco espécies de *Trichosporon* spp., e correlacioná-la com características epidemiológicas e de emergência de resistência aos antifúngicos.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Realizar o levantamento de sequências de IGS1 de cinco espécies de *Trichosporon* spp.: *Trichosporon asahii*, *T. asteroides*, *T. faecale*, *T. inkin* e *T. ovoides*;
- b) Identificar a existência e diversidade de genótipos nas 5 espécies;
- c) Analisar a literatura quanto a localização geográfica, sítio clínico de isolamento e ano de isolamento das sequências;
- d) Realizar busca de dados sobre testes de antifúngicos relacionadas às sequências;
- e) Relacionar a diversidade de genótipos encontrados com a possível emergência resistência aos antifúngicos, sítio de isolamento e localização geográfica;

## 4 MATERIAL E METODOLOGIA

No dia 02 de janeiro de 2020, foram feitas as buscas das sequências depositadas no *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) - GenBank, selecionando-se o banco de nucleotídeos.

Para *T. asahii* foram utilizadas as palavras-chave: “*Trichosporon asahii* intergenic spacer”, “*Trichosporon asahii* IGS” e “*Trichosporon asahii* IGS1” em três buscas independentes. A partir dos resultados provindos de cada pesquisa foi realizado o *download* em formato “fasta” de todas as sequências, verificando-se se as 15 sequências de referência dos genótipos de *T. asahii* já descritos na literatura, dentre elas: G1:AB066386, G2:AB072606, G3:AB066397, G4: AB066399, G5: AB066401, G6: AB180192, G7: AB180194, G8: AB439002, G9: AB439003, G10: EU441158, G11: JX111990, G12: JF412789, G13: KJ176994, G14: KJ176992 e G15: KJ176995, estavam presentes nas buscas.

Para *T. asteroides* foi realizada a busca com as palavras-chave: “*Trichosporon asteroides* intergenic spacer”, “*Trichosporon asteroides* IGS” e “*Trichosporon asteroides* IGS1” em três buscas independentes. A partir dos resultados de cada pesquisa foi realizado o *download* de todas as sequências.

O mesmo foi realizado subsequentemente para *T. faecale*, *T. inkin* e *T. ovoides*, sendo que, para *T. faecale* verificou-se se as três sequências de referência dos genótipos já descritos na literatura estavam presentes nas buscas, sendo eles: G1: JX476297, G2: AB439004 e G3: JX476298.

Para cada espécie foi montado um único arquivo com as sequências “fasta” das três buscas, sendo as sequências redundantes, deletadas.

### 4.2 ALINHAMENTO DAS SEQUÊNCIAS

As sequências em cada um dos cinco arquivos das espécies de *Trichosporon* spp. foram alinhadas no programa SeaView 4.5.4 (GALTIER et al. 1996) no sentido 5' → 3' a partir do 28S rDNA. Para *T. asahii*, foram identificadas pelos respectivos números de acesso no NCBI-GenBank as 15 sequências de referência dos 15 genótipos descritos na literatura G1:AB066386, G2:AB072606, G3:AB066397, G4: AB066399, G5: AB066401, G6: AB180192, G7:AB180194, G8:AB439002, G9: AB439003, G10: EU441158, G11: JX111990, G12: JF412789, G13: KJ176994, G14:

KJ176992 e G15: KJ176995. (ALMEIDA et al, 2016; ARABATZI et al, 2014; KALKANCI et al, 2010; SUGITA et al. 2002; XIA et al, 2012;). Para *T. faecale*, também procedeu-se com a identificação dos números de acesso no NCBI-GenBank dos três genótipos descritos G1:JX476297, G2:AB439004 e G3:JX476298 (KALKANCI et al., 2010; TAVERNA et al., 2014). As demais espécies não apresentavam genótipos descritos na literatura para identificação.

### 4.3. ANÁLISE DE BLASTn

Após alinhamento, as sequências que não se alinharam no sentido correto passaram por tratamento de inversão de sentido de anotação de 3' → 5' para 5' → 3'. Aquelas que restaram ainda não alinhadas foram analisadas na ferramenta BLAST-NCBI, utilizando a opção “nucleotide BLAST” para confirmação de identificação como IGS1. Qualquer sequência com identificação diferente de IGS1 da espécie analisada, e.g. região ITS (Internal Transcribed Spacer do rDNA), foi excluída da análise.

#### 4.3.1 Análises haplotípicas

Após alinhadas, as sequências foram submetidas às análises haplotípicas utilizando-se o programa DnaSP 5.10 (ROZAS, J. et al. 1995), para a comparação das sequências levantadas com aquelas dos genótipos conhecidos de *T. asahii* e *T. faecale*, permitindo a visualização das posições variáveis entre elas. Já para as demais três espécies que não possuíam genótipos descritos na literatura, as análises comparativas foram realizadas a partir das sequências de cepas de referência depositadas dos bancos de cultura CBS (Centraalbureau voor Schimmelcultures-Westerdijk Institute) e ATCC (American Type Culture Collection).

As análises de rede de haplótipos foram realizadas no programa Network 5.0.1, utilizando os parâmetros de *median-joining* (POLZIN; DANESHMAND, 2001).

#### 4.3.2 Análises de dados epidemiológicos relacionados às sequências

Todos os dados disponíveis das sequências que descreviam suas características epidemiológicas como: país original de isolamento, sítio de isolamento, ano de isolamento ou do depósito da sequência ou de publicação do artigo (a data

mais precoce conhecida), informações de susceptibilidade a antifúngicos como as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de anfotericina B, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, 5- fluorocitosina, caspofungina e micafungina, identificação dos genótipos, foram obtidos do descritivo da sequência no *site* do NCBI e/ou a partir dos trabalhos publicados que originaram as sequências.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ANÁLISES DAS SEQUÊNCIAS E ALINHAMENTOS DE *Trichosporon spp.*

#### 5.1.1 *Trichosporon asahii*

Utilizando as palavras-chave “*Trichosporon asahii* intergenic spacer” houve o retorno de 602 sequências depositadas no NCBI-GenBank; com “*Trichosporon asahii* IGS1” houve retorno de 137 sequências e com “*Trichosporon asahii* IGS”, houve o retorno de oito sequências depositadas.

Para identificar se haveriam sequências redundantes entre as três buscas, foram realizadas comparações pelos números de acesso das sequências no NCBI-GenBank. Observou-se que todas as oito sequências estavam contidas nas 602 sequências e 133 das 137 sequências também estavam presentes no arquivo de maior número de sequências. Assim, retirando-se as sequências redundantes foram obtidas um total de 606 sequências brutas.

Em seguida, ao analisar-se as 606 sequências, detectou-se que 14 delas não estavam identificadas como IGS1 de *T. asahii*, mas sim, como *T. asteroides* (AB081515, EU934802, EU934800, EU938059, EU938057, EU938053 e EU938048), *T. coremiiforme* (EU934807), *T. dermatis* (EU938060), *T. inkin* (EU934804), *T. montevideense* (KC767951 e KC767952), *T. mucooides* (EU934806) e *T. ovoides* (EU934805). Logo, estas sequências foram retiradas da análise, restando 592 sequências.

A partir do alinhamento das 592 sequências observou-se que dezenas de sequências não alinhavam-se no sentido 5' → 3' como as sequências de referência dos genótipos conhecidos de *T. asahii*. Cinco dessas sequências foram identificadas por análises de NCBI-BLASTn como sendo da região ITS (Internal transcribed Spacer do rDNA), sendo elas: KJ748580, KJ748579, KJ748578, KJ748577 e KJ748576. Estas cinco sequências foram excluídas, restando 587 sequências. Outras 64 delas estavam no sentido oposto ao da fita senso, e, portanto, foram complementadas e/ou revertidas para se adequarem às demais no alinhamento.

O alinhamento contendo 587 sequências apenas de IGS1 rDNA possuía 843 posições incluindo *gaps* (posições de inserção/deleção de nucleotídeos), sendo a

menor sequência (FJ153597) com 273 nucleotídeos e a maior (KJ176992), com 800 nucleotídeos sem *gaps*.

Utilizando a sequência de referência do genótipo 10 (G10) (EU441158), foram localizadas as regiões sabidamente pertencentes ao 28S, IGS1 e 5S rDNA ao longo do alinhamento. Para análise apenas da região de interesse, a IGS1 do rDNA, foi feita a deleção 183 posições (entre nucleotídeos e *gaps*) na região 5' e 76 posições na região 3' do alinhamento das sequências.

Para igualar os tamanhos de todas as sequências ao tamanho das sequências de referência G1 a G9 foi necessária a deleção das pontas das sequências já dentro de IGS1, sendo retirados 81 nucleotídeos da região 5' e 20 nucleotídeos na região 3', restando um alinhamento com 504 posições finais para análise.

Após esses cortes nas extremidades do alinhamento, foi possível observar que 19 das sequências eram menores do que as de referência de G1 ao G9 em 5' (KT936618, KR912057, KR912064, KR912066, KX463482, FJ153597, MK571540, MK571541, MK571542, MK571543, MK571544, MK571545, MK571546, MK571547, MK571548, MK571549, MK571550, MK571551, MK571552), e 72 das sequências eram menores em 3' (KT365864, KR912065, KT438847, KT438842, KT365856, KR233249, KT365854, KT365858, AB066375, JX502766, KT936617, KT936616, KT936613, KT936612, KT936609, KT936608, KT936606, KT936605, KT936603, KT936602, KT936601, JX125010, JX125009, JX125008, JX125007, JX125006, JX125005, JX125004, JX125003, JX125000, JX124998, JX124997, JX124994, JX124993, JX124992, JX124991, JX124990, JX124984, JX124983, JX124982, JX124980, JX124979, JX124977, JX124976, JX124975, JX124973, JX124972, JX124971, JX124970, JX124969, JX124968, JX124966, JX124965, JX124963, JX124962, JX124960, JX124959, JX124956, JX124955, JX124954, JX124952, JX124951, JX124950, JX124949, JX124948, JX124947, JX124946, JX124945, JX124944, JX124943, KT936620, KT936615). Todas essas sequências foram retiradas das análises. As 25 sequências com *gaps* em uma das pontas (até 1nt a menos em 5' e até 6nt em 3'), foram mantidas na análise por apresentarem coberturas com as sequências de referência maior que 95%.

O alinhamento final foi composto por 496 sequências com seus números de acesso identificados na tabela de dados do levantamento epidemiológico para *T. asahii* (anexo 1), as sequências de *T. asahii*, apresentaram datas de isolamento e

depósito no GenBank entre os anos de 1929 a 2018 . O fluxograma da figura 2 exhibe os passos e resultados das buscas para *T. asahii*.

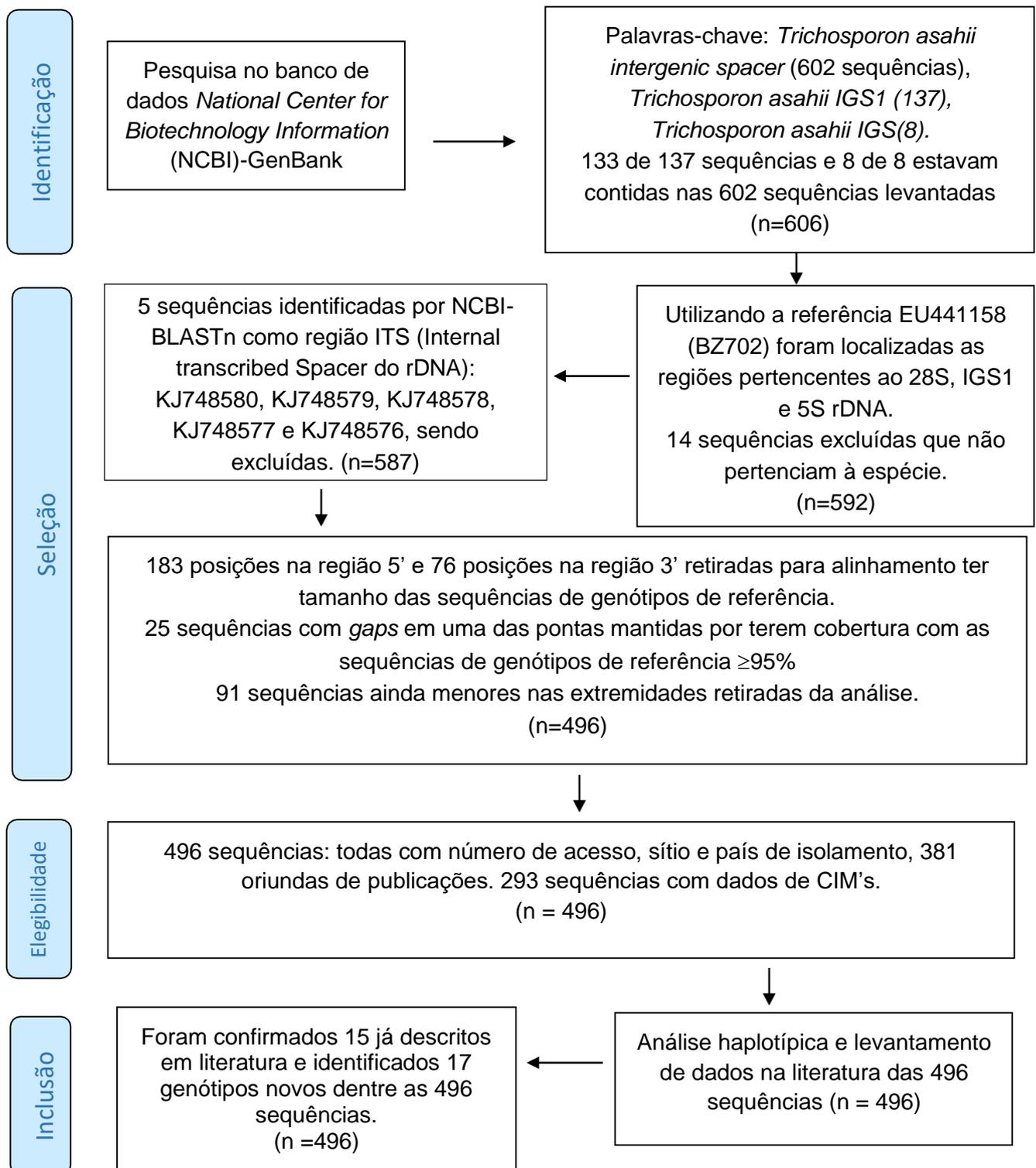


Figura 2 – Fluxograma do processo de busca e resultados das sequências de *T. asahii*. Através de buscas no banco de dados NCBI-GenBank, foram obtidas 496 sequências para a análise haplotípica e de dados epidemiológicos.

Fonte: Da autora.

### 5.1 2 *Trichosporon asteroides*

Utilizando as palavras-chave “*Trichosporon asteroides* intergenic spacer” houve o retorno de 41 sequências depositadas no NCBI-GenBank; com “*Trichosporon asteroides* IGS1” houve retorno de duas sequências e com “*Trichosporon asteroides* IGS”, não houve retorno de sequências depositadas.

Para identificar se haveriam sequências redundantes entre as duas buscas, foram realizadas comparações pelos números de depósitos das sequências, observando que as duas eram contidas nas 41 sequências e portanto, como redundantes, foram excluídas.

A partir do alinhamento das 41 sequências, observou-se que quatro das sequências não alinhavam-se no sentido 5' → 3', sendo, então, complementadas. O alinhamento contendo sequências apenas de IGS1 rDNA possuía 1219 posições incluindo *gaps* sendo que a menor sequência (AB081515) com 466 nucleotídeos e a maior (KY312711), com 1204 nucleotídeos sem *gaps*.

Foram localizadas as regiões pertencentes ao 28S, IGS1 e 5S rDNA ao longo do alinhamento. Para análise apenas da região de interesse, a IGS1 do rDNA, foi feita a deleção de 613 posições na região 5' e 58 posições na região 3'. Utilizando a sequência de AB066405 (CBS2481), foram localizadas as regiões sabidamente pertencentes ao 28S, IGS1 e 5S rDNA ao longo do alinhamento. Análises das extremidades do alinhamento mostraram que duas das 41 sequências eram menores em 3', sendo elas: AB081515 e KY312718, sendo portanto, excluídas.

Das 39 sequências restantes, apenas uma (KT936595) possuía *gaps* em uma das pontas (9 nt em 3'), sendo então mantida na análise por apresentar cobertura com a sequência de referência maior que 95%. O alinhamento final foi composto por 39 sequências com seus números de acesso identificados na tabela de dados do levantamento epidemiológico para *T. asteroides* (ANEXO 2), as sequências de *T. asteroides* apresentaram datas de isolamento e depósito no GenBank entre os anos de 1926 a 2017. O fluxograma da figura 3 exhibe os passos e resultados das buscas para *T. asteroides*.

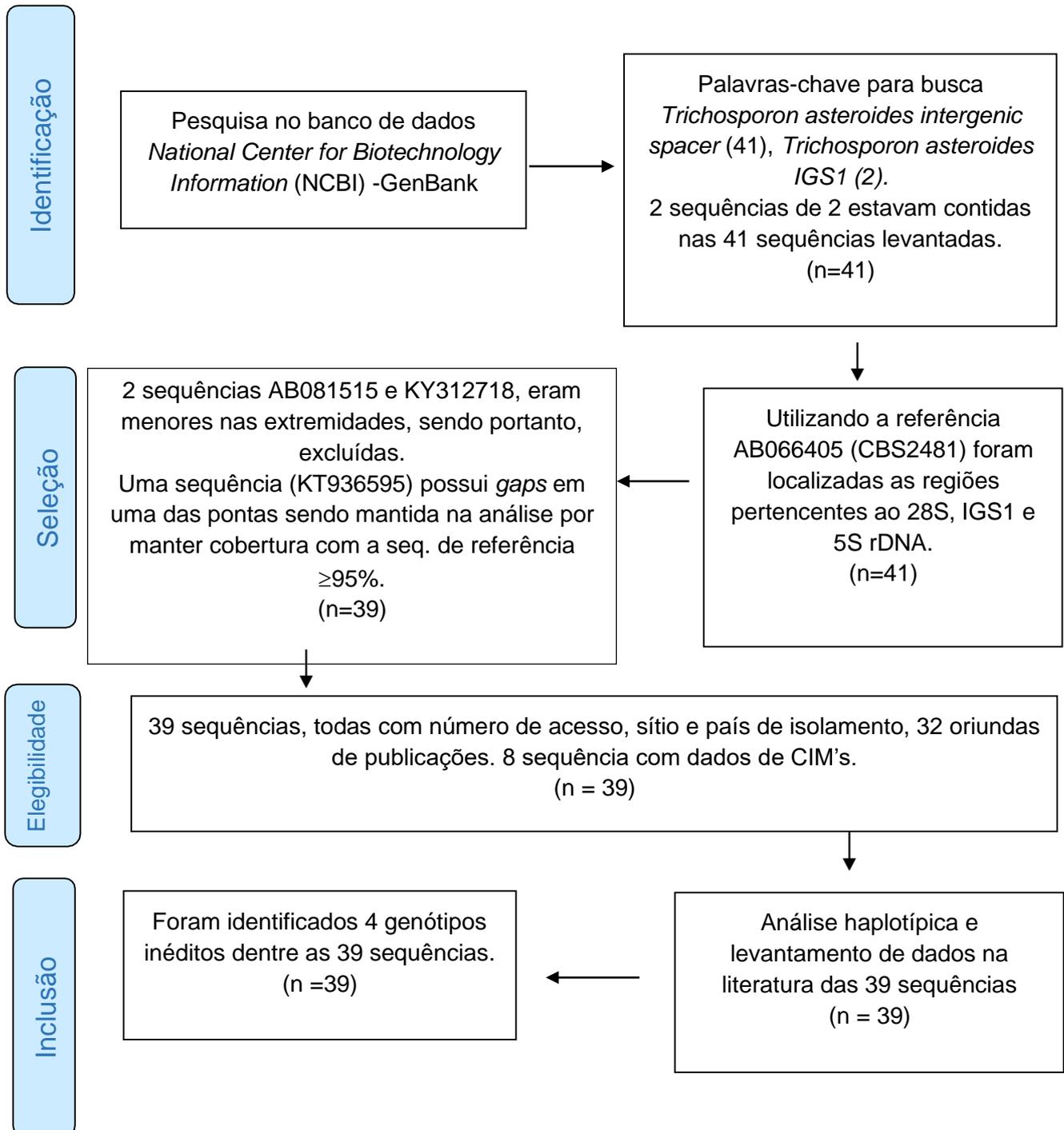


Figura 3 – Fluxograma do processo de busca e resultados das seqüências de *T. asteroides*. Através de buscas no banco de dados NCBI-GenBank, foram obtidas 39 seqüências para a análise haplotípica e de dados epidemiológicos.

Fonte: Da autora

### 5.1.3 *Trichosporon faecale*

Utilizando as palavras-chave “*Trichosporon faecale* intergenic spacer” houve o retorno de 44 sequências depositadas no NCBI-GenBank; com “*Trichosporon faecale* IGS1” houve retorno de oito sequências e com “*Trichosporon faecale* IGS”, houve o retorno de quatro sequências depositadas. Nas comparações pelos números de depósitos das sequências, observou-se que tanto as oito, quanto as quatro, estavam contidas nas 44 sequências iniciais, sendo as redundantes, excluídas.

Ao analisar-se as 44 sequências, 15 foram identificadas por análises de NCBI-BLASTn como sendo da região ITS, sendo descartadas: KT365857, KT365862, JX124987, MN472741, EU551211, EF153624, AF444419, AB018016, MG857732, MF803032, KY105736, JX476283, JX476284, NR073242 e HM626366. A análise passou a contar com 29 sequências.

A partir do alinhamento das 29 sequências, observou-se que sete delas não estavam no sentido 5' → 3', sendo complementadas para prosseguir com as análises. O alinhamento contendo sequências apenas de IGS1 rDNA possuía 643 posições incluindo *gaps* sendo que a menor sequência (AB066413) possuía 595 nucleotídeos e a maior (KM488278), 635 nucleotídeos sem *gaps*.

Utilizando a sequência de referência G1 (JX476297), foram localizadas as regiões pertencentes ao 28S, IGS1 e 5S rDNA ao longo do alinhamento. Para análise apenas da região de interesse, a IGS1 do rDNA, foi feita a deleção de 100 posições na região 5' e 148 posições na região 3' onde nenhuma das sequências restantes apresentaram *gaps* nas extremidades. O alinhamento final foi composto por 29 sequências com seus números de acesso identificados na tabela de dados do levantamento epidemiológico para *T. faecale* (ANEXO 3). As sequências de *T. faecale*, apresentaram datas de isolamento de acordo com publicações e depósito no GenBank entre os anos de 1959 a 2019. O fluxograma da figura 4 exhibe os passos e resultados das buscas para *T. faecale*.

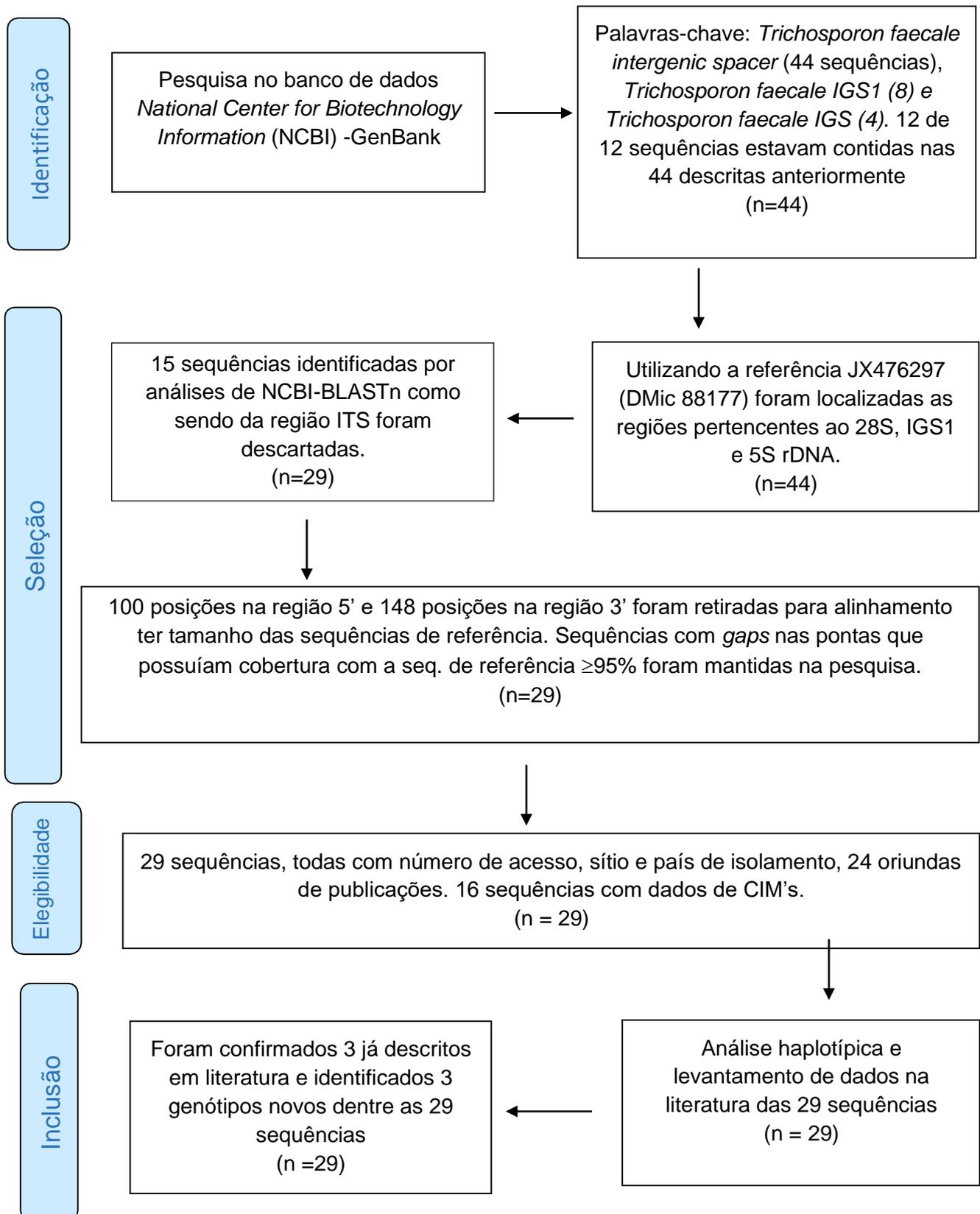


Figura 4 – Fluxograma do processo de busca e resultados das sequências de *T. faecale*. Através de buscas no banco de dados NCBI-GenBank, foram obtidas 29 sequências para a análise haplotípica e de dados epidemiológicos.

Fonte: Da autora.

#### 5.1.4 *Trichosporon inkin*

Empregando as palavras-chave “*Trichosporon inkin* intergenic spacer” houve o retorno de 47 sequências depositadas no NCBI-GenBank; com “*Trichosporon inkin* IGS1” houve retorno de cinco sequências e com “*Trichosporon inkin* IGS”, não houve retorno de sequências. Realizadas comparações pelos números de depósitos das sequências, foram observadas que as cinco estavam contidas nas 47 sequências e portanto, foram retiradas da análise por redundância.

No alinhamento observou-se que três das sequências não alinhavam-se no sentido 5' → 3', sendo complementadas, com o alinhamento de 47 sequências de IGS1 possuindo 855 posições incluindo *gaps*, sendo que a menor sequência (KT936597) possuía 535 nucleotídeos e a maior (FJ695476), 810 nucleotídeos sem *gaps*.

Para análise apenas da região de interesse, a IGS1 do rDNA, foi feita a deleção de 101 posições na região 5' e 114 posições na região 3'. Análises das extremidades do alinhamento mostraram que nove das 47 sequências eram menores em 3', sendo elas: JX124985, JX124953, JX124958, JX124989, JX124995, JX124996, JX125002, KT936596 e KT936597, sendo portanto, excluídas.

Das 38 sequências restantes, apenas uma (KF438224) possuía *gaps* em uma das pontas (3 nt em 3'), sendo então mantida na análise por apresentar cobertura com a sequência de referência maior que 95%. O alinhamento final foi composto por 38 sequências com seus números de acesso identificados na tabela de dados do levantamento epidemiológico para *T. inkin* (Anexo 4). As sequências de *T. inkin* apresentaram datas de isolamento e depósito no GenBank entre os anos de 1957 a 2019. O fluxograma da figura 5 exibe os passos e resultados das buscas para *T. inkin*.

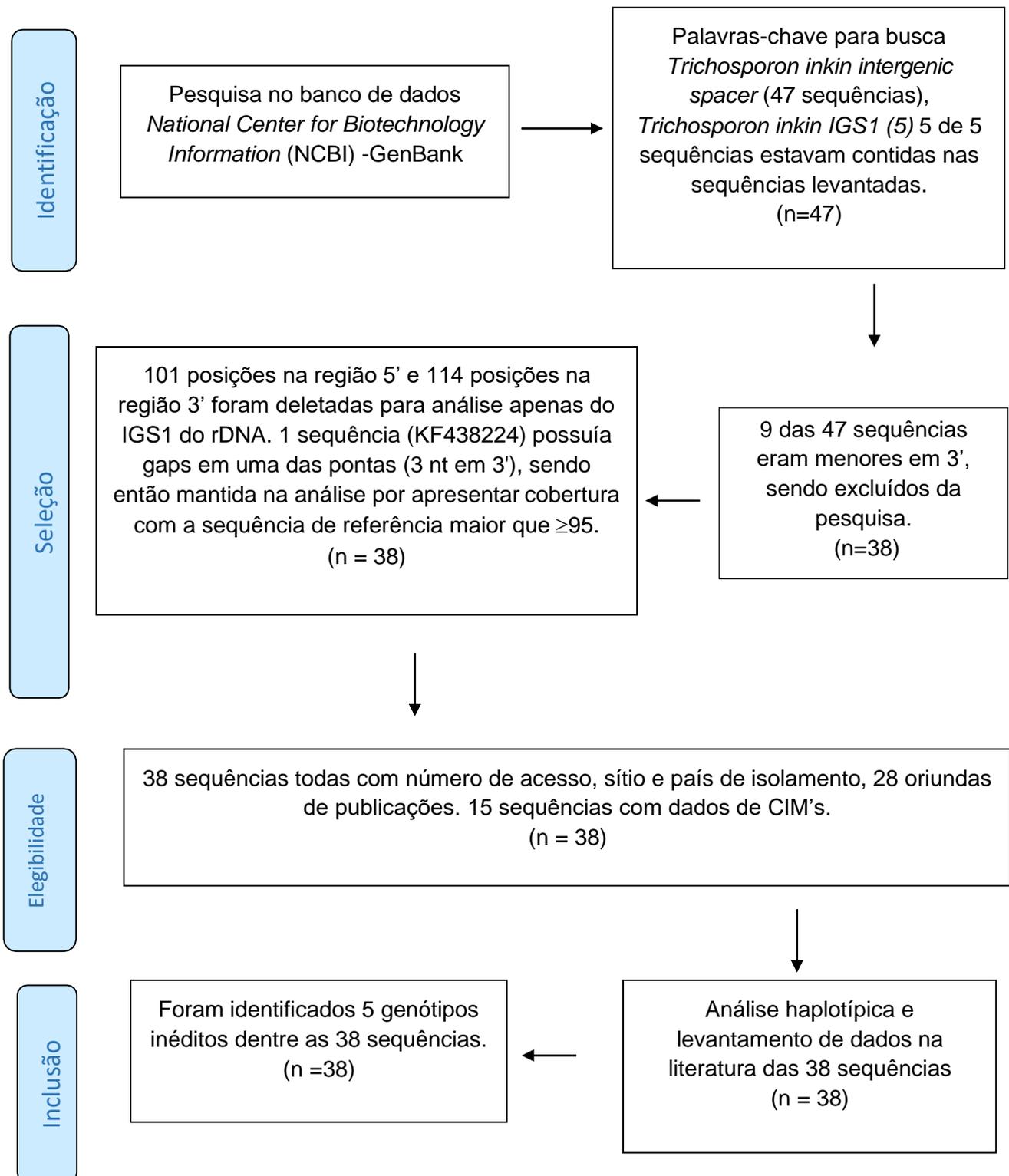


Figura 5 – Fluxograma do processo de busca e resultados das sequências de *T. inkin*. Através de buscas no banco de dados NCBI-GenBank, foram obtidas 38 sequências para a análise haplotípica e de dados epidemiológicos.

Fonte: Da autora.

### 5.1.5 *Trichosporon ovoides*

Utilizando as palavras-chave “*Trichosporon ovoides* intergenic spacer” houve o retorno de seis sequências depositadas no NCBI-GenBank; com “*Trichosporon ovoides* IGS1” houve retorno de uma sequência e com “*Trichosporon ovoides* IGS”, não houve sequências. Para identificar sequências redundantes foram realizadas comparações pelos números de depósitos, sendo observado que a sequência obtida com a pesquisa por IGS1 estava contida nos resultados das seis sequências, tendo sido excluída do estudo pela redundância.

O alinhamento das seis sequências de IGS1 rDNA possuía 657 posições incluindo *gaps* sendo que a menor sequência (JX124986) com 470 nucleotídeos e a maior (EU934805) com 643 nucleotídeos sem *gaps*.

Utilizando a sequência de referência AB066434 (CBS7556) foram localizadas as regiões pertencentes ao 28S, IGS1 e 5S rDNA ao longo do alinhamento. Para análise apenas da região de interesse foi feita a deleção de 108 posições na região 5' e 50 posições na região 3'. Duas sequências: KT936600 e JX124986 eram menores na região 3', sendo assim, excluídas.

Das quatro sequências restantes, apenas uma (KT936599) possuía *gaps* em uma das pontas (5 nt em 3'), sendo então mantida na análise por apresentar cobertura com a sequência de referência maior que 95%. O alinhamento final foi composto por quatro sequências com seus números de acesso identificados na tabela de dados do levantamento epidemiológico para *T. ovoides* (Anexo 5). As sequências de *T. ovoides*, apresentaram datas de isolamento e depósito no GenBank nos anos de 1992 e 2012. O fluxograma da figura 6 exhibe os passos e resultados das buscas para *T. ovoides*.

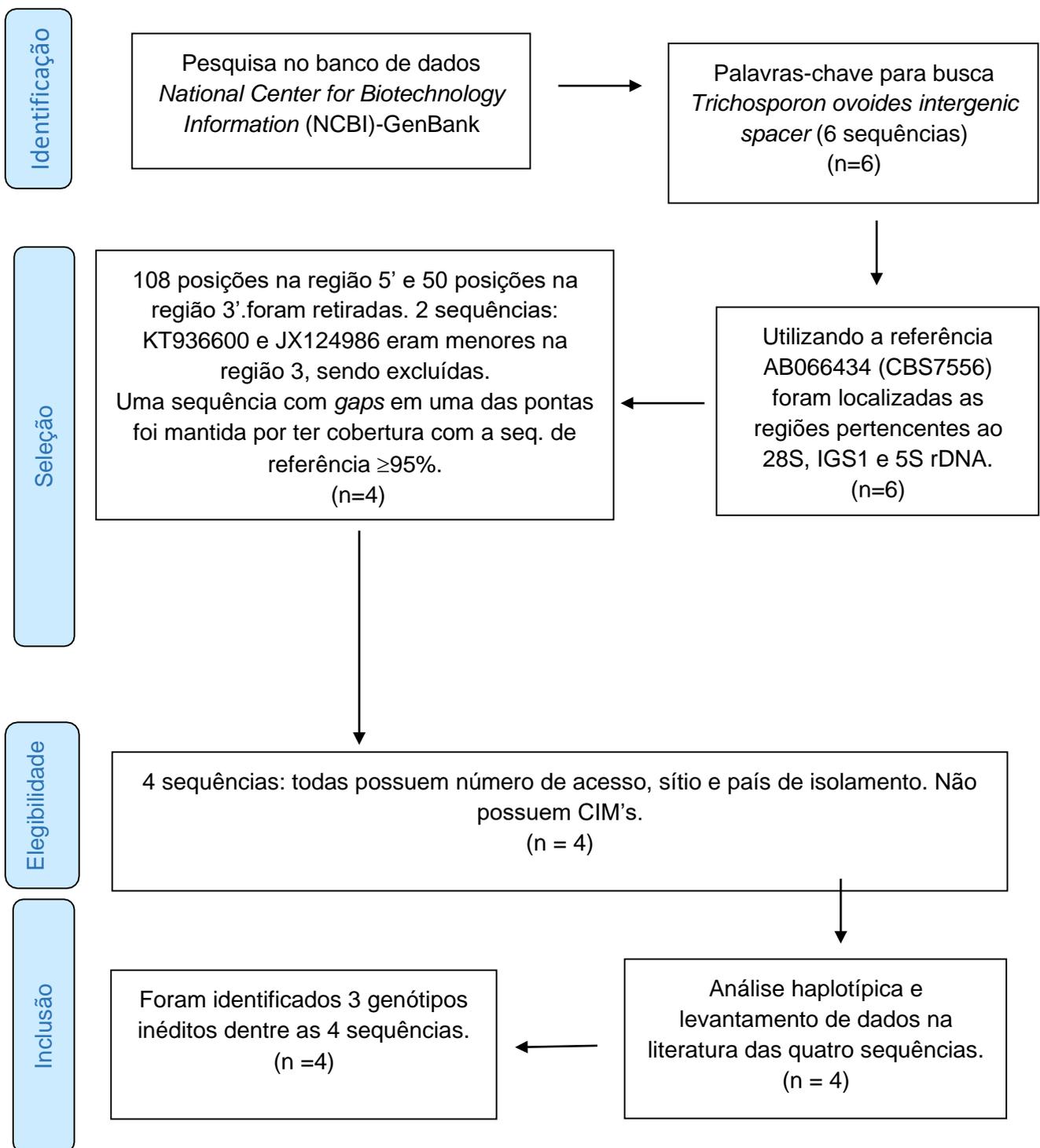


Figura 6 – Fluxograma do processo de busca e resultados das seqüências de *T. ovoides*. Através de buscas no banco de dados NCBI-GenBank, foram obtidas 4 seqüências para a análise haplotípica e de dados epidemiológicos.

Fonte: Da autora.

## 5.2 ANÁLISE E IDENTIFICAÇÃO DOS GENÓTIPOS DE *Trichosporon* spp.

### 5.2.1 *Trichosporon asahii*

De acordo com o conceito de genótipo de Sugita *et al.* (2002), foram analisadas as posições variáveis das 496 sequências incluindo-se transições, transversões e *gaps* (inserção/deleção de nucleotídeos) (TABELA 1). Foram encontradas 124 posições variáveis entre as 496 sequências, sendo gerados 32 haplótipos na rede haplotípica, sendo 15 deles de genótipos de referência confirmados, sete de genótipos reclassificados e 15 novos genótipos caracterizados. Todos encontram-se representados na tabela 1 que descreve as posições mutadas no alinhamento e na rede de haplótipos da Figura 7.

Das sete sequências de genótipos reclassificados por possuírem mutações suficientes para gerarem novos haplótipos, cinco referiam-se a uma mesma publicação, de Almeida *et al.* (2016), sendo duas sequências identificadas pelos autores como G10, uma como G11 e duas identificadas como G13 (TABELA 1). Ainda, uma sequência classificada como G1 e outra como G10, respectivamente publicadas por Chagas Neto *et al.* (2009) e Arabatzis *et al.* (2014) foram reclassificadas e receberam nova numeração de genótipos.

Na análise de rede haplotípica utilizando as 496 sequências de *T. asahii* (FIGURA 7), observou-se que 207 sequências (41,7%) foram caracterizadas como G1, 3 sequências (0,6%) como G2, 107 sequências (21,6%) de G3, 89 sequências (17,9%) de G4, 25 sequências (5,1%) de G5, 5 sequências (1,0%) de G6, 31 sequências (6,2%) de G7, 5 sequências (1,0%) de G16 e de G8 a G15, e de G17 a G32 todos os genótipos possuíram apenas uma sequência cada (TABELA 2).

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(continua)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
G1	G1	H1	----	0		207	SUGITA <i>et al.</i> , 2002	AB066386
G2	G2	H2	G1	112	A→T	3	SUGITA <i>et al.</i> , 2002	AB072606
				83	(-)→C			
				84	(-)→T			
				85	(-)→T			
				86	(-)→A			
				98	T→A			
				156	T→C			
				266	A→G			
				267	G→C			
G3	G3	H3	G1	268	G→C	107	SUGITA <i>et al.</i> , 2002	AB066397
				269	C→T			
				324	G→A			
				332	G→A			
				377	(-)→A			
				419	G→A			
				430	T→C			
				446	C→T			
				490	T→C			

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(continuação)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
				98	T→A			
				314	G→T			
G4	G4	H4	G1	331	C→T	89	SUGITA <i>et al.</i> , 2002	AB066399
				350	A→G			
				381	G→A			
				430	T→C			
				98	T→A			
				315	T→C			
				331	C→T			
				357	(-)→G			
G5	G5	H5	G1	358	(-)→C	25	SUGITA <i>et al.</i> , 2002	AB066401
				359	(-)→C			
				360	(-)→T			
				363	A→C			
				381	G→A			
				436	(-)→T			
				94	G→C			
				98	T→A			

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(continuação)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
G6	G6	H6	G1	145	C→G	5	SUGITA <i>et al.</i> , 2004	AB180192
				167	(-)→A			
				381	G→A			
				98	T→A			
				151	(-)→A			
152	(-)→C							
G7	G7	H7	G1	153	(-)→C	31	SUGITA <i>et al.</i> , 2004	AB180194
				154	(-)→A			
				430	T→C			
				448	C→A			

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(continuação)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
				87	G→C			
				117	G→C			
				137	G→A			
				161	A→T			
				170	G→T			
				189	G→T			
G8	G8	H8	G9	197	A→C	1	KALKANCI <i>et al.</i> , 2010	AB439002
				204	A→C			
				233	G→A			
				262	G→A			
				267	G→A			
				295	G→C			
				317	A→T			
				326	G→C			
				349	G→A			
				394	G→T			
				411	G→A			
				417	G→T			
				433	G→C			
				465	G→T			
				481	G→T			
				497	A→C			

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(continuação)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
G9	G9	H9	G1	463	A→C	1	KALKANCI <i>et al.</i> , 2010	AB439003
G10	G10	H10	G1	221	T→C	1	XIA <i>et al.</i> , 2012	EU441158
G11	G11	H11	G4	135	G→C	1	ARABATZIS <i>et al.</i> , 2014	JX111990
G12	G12	H12	G1	241 343	T→C A→G	1	XIA <i>et al.</i> , 2012	JF412789
G13	G13	H13	G1	10	A→C	1	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2016	KJ176994

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(continuação)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
				2	C→T			
				378	A→T			
				379	C→T			
				380	C→T			
G14	G14	H14	G1	381	G→T	1	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2016	KJ176992
				402	A→G			
				420	C→G			
				426	A→G			
				429	C→G			
				432	A→G			
				486	(-)→G			
				31	C→T			
				113	C→G			
				128	C→T			
				139	G→T			
				144	A→C			
				166	C→T			
				172	C→G			

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(continuação)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
G15	G15	H15	G1	193	C→G	1	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2016	KJ176995
				200	C→T			
				202	A→T			
				322	C→T			
				325	A→T			
				326	G→T			
				327	G→T			
				390	A→T			
				397	G→T			

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(continuação)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
				82	A→(-)			
				87	G→(-)			
				88	T→(-)			
				89	G→(-)			
				90	A→(-)			
				91	G→(-)			
G1	G16	H16	G1	92	A→(-)	5	CHAGAS-NETO <i>et al.</i> , 2009	EU938047
				93	G→(-)			
				94	G→(-)			
				95	G→(-)			
				96	G→(-)			
				97	T→(-)			
				98	T→(-)			
				99	G→(-)			
G10	G17	H17	G1	504	C→T	1	ARABATZIS <i>et al.</i> , 2014	JX111977
G10	G18	H18	G1	8	G→T	1	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2016	KJ176990

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(continuação)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
G10	G19	H19	G1	46	A→C	1	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2016	KJ176991
G11	G20	H20	G1	4 378	T→C A→T	1	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2016	KJ176989
G13	G22	H22	G20	6 211 453 456 492 493	T→C A→G G→A T→G C→(-) T→A	1	ALMEIDA <i>et al.</i> , 2016	KJ176993
	G23	H23	G3	500 501 502 503 504	C→(-) T→(-) G→(-) T→(-) C→(-)	1	RASTOGI, V. <i>et al.</i> , 2016	KT936613

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(continuação)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
	G24	H24	G1	1 340	G→A	1	DABAS <i>et al.</i> , 2017	KP676058
	G25	H25	G1	328	T→C	1	CHAGAS-NETO <i>et al.</i> , (Não publicado)	FJ187684
	G26	H26	G1	285	C→N	1	CHAGAS-NETO <i>et al.</i> , (Não publicado)	FJ187682
	G27	H27	G1	445	(-)→A	1	CHAGAS-NETO <i>et al.</i> , (Não publicado)	FJ187687
	G28	H28	G6	484	G→A	1	SU; ERKIN (Não publicado)	EF434172
	G29	H29	G3	86	A→T	1	AZEVEDO <i>et al.</i> , (Não publicado)	KT240124

Tabela 1 – Mutações encontradas nas sequências que geraram os 32 genótipos de IGS1 rDNA em *T. asahii*.

(conclusão)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipos da literatura mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	Número de sequencias no Haplótipo	Autor	Número da Sequencia
	G30	H30	G3	320	G→A	1	DO ESPIRITO SANTO <i>et al.</i> , (Não publicado)	KX463483
				46	A→C			
				500	C→(-)			
	G32	H32	G7	501	T→(-)	1	AZEVEDO <i>et al.</i> , (Não publicado)	KT365858
				502	G→(-)			
				503	T→(-)			
				504	C→(-)			

Fonte: Da autora

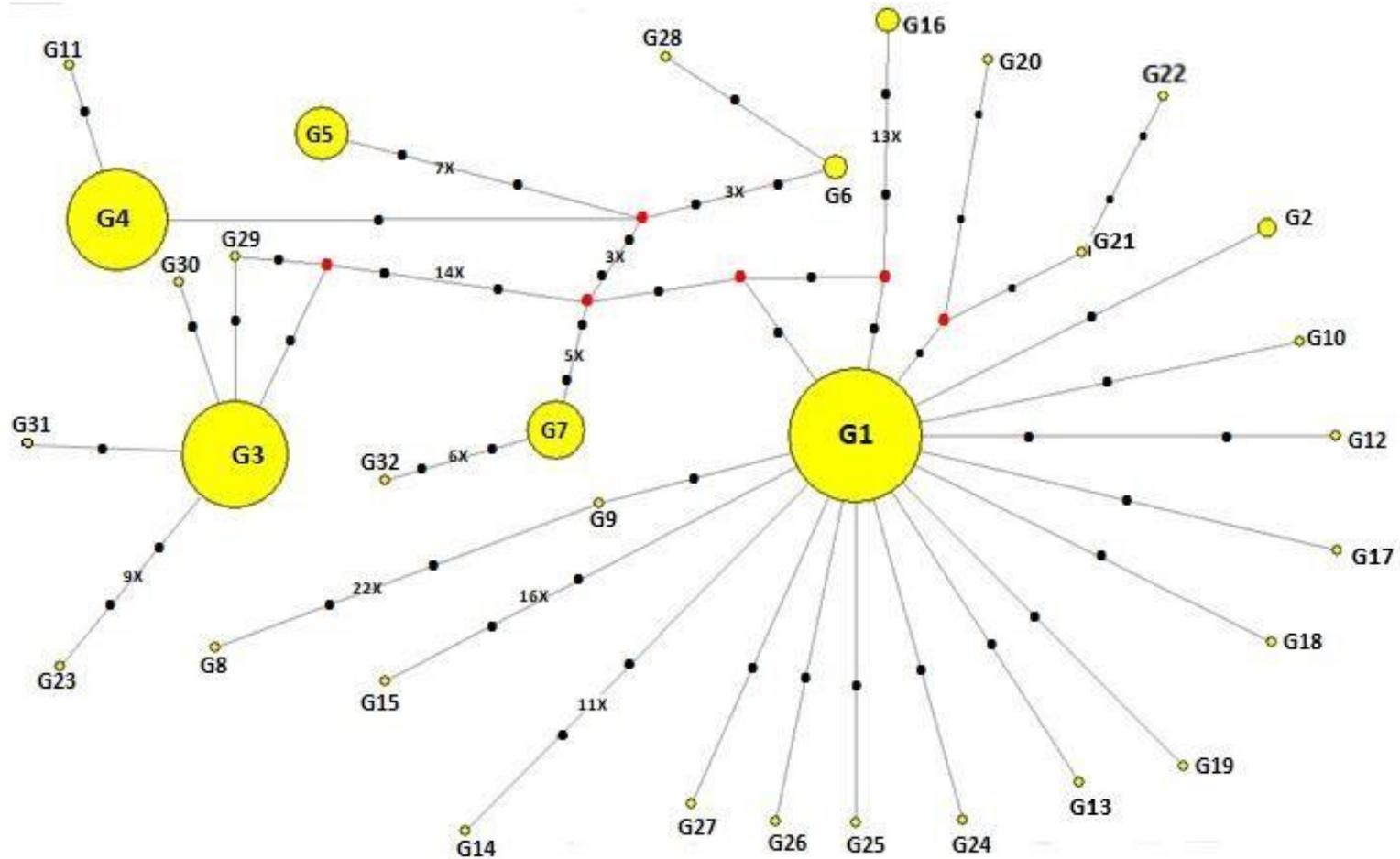


Figura 7 – Rede haplotípica das 496 sequências de IGS1 rDNA com 32 genótipos de *T. asahii*. O tamanho dos círculos amarelos são proporcionais ao número de sequências dentro do genótipo caracterizado. Pontos vermelhos são vetores médios que representam uma sequência hipotética ancestral que conecta as sequências amostradas. Pontos pretos representam as mutações reais entre um haplótipo e outro. Os números entre os pontos pretos representam a quantidade de mutações presentes entre um haplótipo e outro.

Fonte: Da autora

Tabela 2 – Genótipos de referência de *T. asahii* conhecidos do 1 ao 15 e os 17 novos genótipos caracterizados com quantidades de sequências por genótipo.

**(continua)**

<b>Genótipo</b>	<b>Número de sequências no Genótipo</b>	<b>Número da Sequência</b>	<b>Publicação</b>
<b>G1</b>	207	AB066386	SUGITA et al, 2002
<b>G2</b>	3	AB072606	SUGITA et al, 2002
<b>G3</b>	107	AB066397	SUGITA et al, 2002
<b>G4</b>	89	AB066399	SUGITA et al, 2002
<b>G5</b>	25	AB066401	SUGITA et al, 2002
<b>G6</b>	5	AB180192	SUGITA et al, 2004
<b>G7</b>	31	AB180194	SUGITA et al, 2004
<b>G8</b>	1	AB439002	KALKANCI et al, 2010
<b>G9</b>	1	AB439003	KALKANCI et al, 2010
<b>G10</b>	1	EU441158	XIA et al, 2012
<b>G11</b>	1	JX111990	ARABATZIS et al, 2014
<b>G12</b>	1	JF412789	XIA et al, 2012
<b>G13</b>	1	KJ176994	ALMEIDA et al, 2016
<b>G14</b>	1	KJ176992	ALMEIDA et al, 2016
<b>G15</b>	1	KJ176995	ALMEIDA et al, 2016
<b>G16</b>	5	EU938047	CHAGAS-NETO et al, 2009
<b>G18</b>	1	KJ176990	ALMEIDA et al, 2016
<b>G19</b>	1	KJ176991	ALMEIDA et al, 2016
<b>G20</b>	1	KJ176989	ALMEIDA et al, 2016
<b>G21</b>	1	KJ176988	ALMEIDA et al, 2016
<b>G22</b>	1	KJ176993	ALMEIDA et al, 2016
<b>G23</b>	1	KT936613	RASTOGI, V. et al. 2016
<b>G24</b>	1	KP676058	DABAS et al, 2017
<b>G25</b>	1	FJ187684	CHAGAS-NETO et al (Não publicado)
<b>G26</b>	1	FJ187682	CHAGAS-NETO et al (Não publicado)
<b>G27</b>	1	FJ187687	CHAGAS-NETO et al (Não publicado)
<b>G28</b>	1	EF434172	SU,J.; ERKIN,R. (Não publicado)
<b>G29</b>	1	KT240124	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)

**Tabela 2 – Genótipos de referência de *T. asahii* conhecidos do 1 ao 15 e os 17 novos genótipos caracterizados com quantidades de sequências por genótipo**

Genótipo	Número de sequências no Genótipo	Número da Sequência	(conclusão)
			Publicação
<b>G30</b>	1	KX463483	DO ESPIRITO SANTO et al (Não publicado)
<b>G31</b>	1	MK737693	DE ALMEIDA et al (Não publicado)
<b>G32</b>	1	KT365858	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)

Fonte: Da autora

### **5.2.2 *Trichosporon asteroides***

Analisadas as posições variáveis das 39 sequências, foram encontradas 43 posições mutadas, sendo gerados quatro haplótipos. Todos encontram-se representados na tabela 3 que descreve as posições mutadas no alinhamento e na rede de haplótipos da Figura 8.

Na análise de rede haplotípica utilizando as 39 sequências de *T. asteroides* (FIGURA 8), observou-se que 29 sequências (74,5%) foram caracterizadas como G1, uma sequência (2,5%) como G2, oito sequências (20,5%) de G3 e uma sequência (2,5%) de G4. A tabela 4 resume as sequências que geraram cada genótipo.

Tabela 3 – Mutações das sequências de *T. asteroides* a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.

Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipo mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação
<b>G1</b>	H1	----	0	
<b>G2</b>	H2	G1	71	A→T
			72	A→T
			79	A→T
			100	T→A
			113	T→A
			124	G→(-)
			134	A→(-)
			135	G→(-)
			136	C→(-)
			137	G→(-)
			156	C→G
			213	G→A
			307	C→(-)
			308	A→(-)
			309	G→(-)
			310	T→(-)
			339	A→G
			399	A→G
			400	(-)→C
			417	T→C
			430	T→C
			461	T→A
			100	T→A
			113	T→C
			156	C→T
			297	(-)→A
<b>G3</b>	H3	G1	307	C→(-)
			308	A→(-)
			309	G→(-)
			310	T→(-)
			399	A→G
			430	T→C
			428	G→(-)
			431	C→G
<b>G4</b>	H4	G3	467	C→(-)
			468	A→(-)
			469	T→(-)
			470	A→(-)
			471	C→(-)
			472	T→(-)
			473	G→(-)
			474	T→(-)
			475	C→(-)

Fonte: Da autora

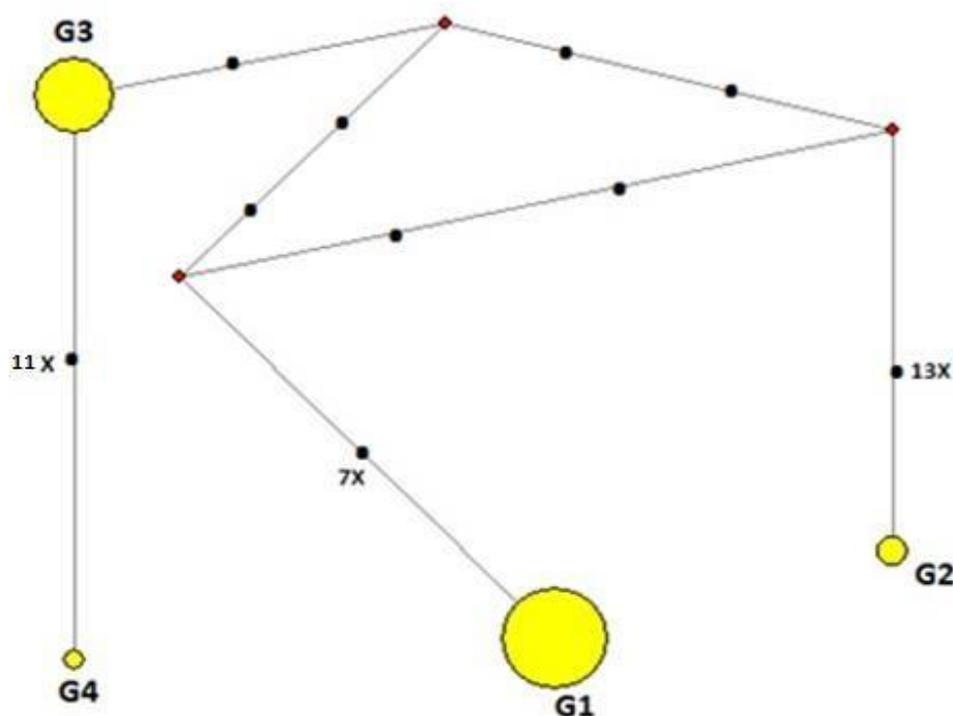


Figura 8 – Rede haplotípica das 39 sequências de IGS1 rDNA com quatro genótipos de *T. asteroides*. O tamanho dos círculos amarelos são proporcionais ao número de sequências dentro do genótipo caracterizado. Pontos pretos representam as mutações reais entre um haplótipo e outro. Os números entre os pontos pretos representam a quantidade de mutações presentes entre um haplótipo e outro.

Fonte: Da autora

Tabela 4 – Quatro genótipos inéditos de *T. asteroides* com quantidades de sequências por genótipo.

Genótipo	Número de sequências no Genótipo	Número da Sequência	Publicação
<b>G1</b>	23	EU938059	Chagas-Neto <i>et al.</i> (2009)
<b>G2</b>	2	AB066405	SUGITA <i>et al.</i> (2002)
<b>G3</b>	13	MG708436	Jiang (Não Publicado)
<b>G4</b>	1	KT936595	Rastogi <i>et al.</i> (2016)

Fonte: Da autora

### 5.2.3 *Trichosporon faecale*

Após análise das posições variáveis das 29 sequências, foram encontradas 59 posições, sendo gerados seis haplótipos na rede haplotípica, sendo três deles de genótipos de referência confirmados: G1: AB066413, G2:AB439004 e G3: AB439006 (KALKANCI *et al.*, 2010; SUGITA *et al.*, 2002) e três novos genótipos caracterizados. Todos encontram-se representados na tabela 5 que descreve as posições mutadas no alinhamento e na rede de haplótipos da Figura 9.

Na análise de rede haplotípica utilizando as 29 sequências de *T. faecale* (FIGURA 9), observou-se que 17 sequências (58,6%) foram caracterizadas como G1, uma sequência (3,4%) como G2, oito sequências (27,8%) de G3 e uma sequência (3,4%) de G4, uma sequência (3,4%) de G5 e uma sequência (3,4%) de G6 (TABELA 5).

Tabela 5 – Mutações das sequências de *T. faecale* identificados a partir do genótipo 1 de referência

(continua)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipo mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação
G1	G1	H1	----	0	

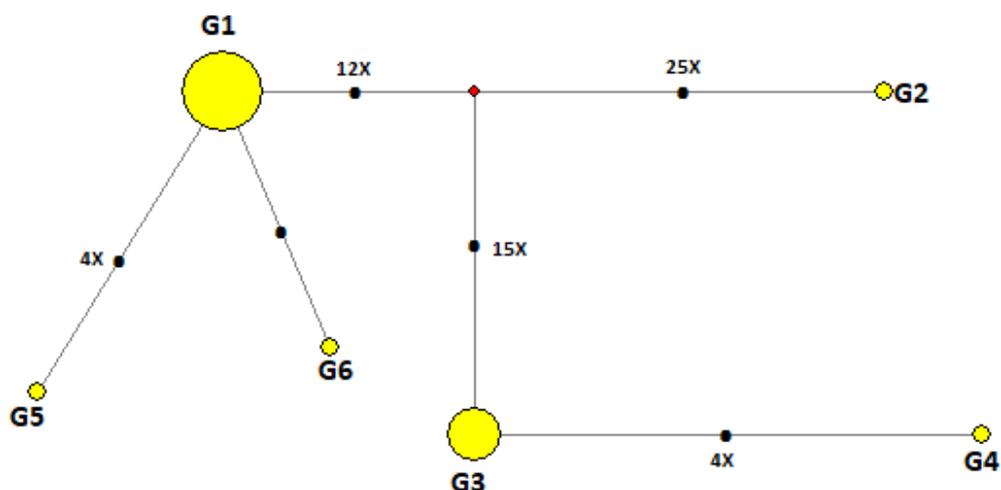
Tabela 5 – Mutações das sequências de *T. faecale* identificados a partir do genótipo 1 de referência

(conclusão)

Genótipo descrito na literatura	Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipo mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação
				19	T→C
				71	A→G
				89	A→(-)
				90	G→(-)
G3	G3	H3	G1	91	T→(-)
				92	A→(-)
				93	G→(-)
				94	A→(-)
				95	G→(-)
				96	A→(-)
				97	G→(-)
				98	A→(-)
				174	T→C
				185	T→A
				186	C→T
				250	T→C
				268	T→C
				271	T→(-)
				272	A→(-)
				329	A→T
				338	(-)→A
				361	A→G
				366	C→T
				367	T→(-)
				421	C→A
				430	A→G
				450	T→G
				356	G→(-)
				410	G→A
----	G4	H4	G3	426	G→(-)
				434	G→(-)
----	G5	H5	G1	368	(-)→A
				442	(-)→A

<b>G2</b>	<b>G0</b>	<b>H0</b>	<b>G1</b>	<b>47812</b>	<b>(A)→G</b>
				150	G→A
				174	T→C
				182	(-)→A
				185	T→A
				268	T→C
				271	T→(-)
				288	T→(-)
				289	A→(-)
				290	G→(-)
				291	A→(-)
				292	G→(-)
				293	G→(-)
				294	G→(-)
				295	A→(-)
				296	G→(-)
				297	C→(-)
				298	A→(-)
				299	A→(-)
				300	G→(-)
				301	A→(-)
				302	C→(-)
				303	G→(-)
				304	T→(-)
				305	G→(-)
				306	G→(-)
				307	G→(-)
				308	T→(-)
				323	G→A
				329	A→T
				338	(-)→A
				361	G→A
				366	C→T
				367	T→(-)
				396	A→C
				430	A→G
				450	T→G

Fonte: Da autora



**Figura 9.** Rede haplotípica das 29 sequências de IGS1 rDNA com seis genótipos de *T. faecale*. O tamanho dos círculos amarelos são proporcionais ao número de sequências dentro do genótipo caracterizado. O ponto vermelho é um vetor médio que representa uma sequência hipotética ancestral que conecta as sequências amostradas. Pontos pretos representam as mutações reais entre um haplótipo e outro. Os números entre os pontos pretos representam a quantidade de mutações presentes entre um haplótipo e outro.

Fonte: Da autora

Tabela 6 – Genótipos de *T. faecale* com quantidades de sequências por genótipo de referência e genótipos novos identificados.

Genótipo	Número de sequencias no Genótipo	Número da Sequência	Publicação
<b>G1</b>	17	AB066413	Sugita <i>et al.</i> (2002)
<b>G2</b>	1	AB439004	KALKANCI <i>et al.</i> (2010)
<b>G3</b>	8	AB439006	KALKANCI <i>et al.</i> (2010)
<b>G4</b>	1	AB439008	Sugita <i>et al.</i> (2008)
<b>G5</b>	1	KX463492	Do Espirito Santo <i>et al.</i> (Não publicado)
<b>G6</b>	1	KR132601	Dabas <i>et al.</i> (2017)

Da

Fonte:  
autora

#### **5.2.4 *Trichosporon inkin***

Analisadas as posições variáveis das 38 sequências, foram encontradas 133 posições, sendo gerados cinco haplótipos. Todos encontram-se representados na Tabela 7 que descreve as posições mutadas no alinhamento e na rede de haplótipos da Figura 10.

Na análise de rede haplotípica utilizando as 38 sequências de *T. inkin* (Figura 10), observou-se que 22 sequências (57,9%) foram caracterizadas como G1, uma sequência (2,7%) como G2, oito sequências (21,2%) de G3, cinco sequências (13,1%) de G4 e duas sequências (5,1%) como G5 (Tabela 8).

Tabela 7 – Mutações das sequências de *T. inkin* a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.

(continua)

Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipo mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação
G1	H1	----	0	
G2	H2	G1	19	T→A
			24	G→T
			23	G→A
			38	C→T
			39	G→A
G3	H3	G1	68	A→(-)
			77	A→T
			78	A→T
			83	(-)→A
			85	T→C
			86	G→T
			91	G→A
			92	G→C
			93	A→T
			100	T→C
			102	A→T
			105	(-)→G
			106	C→T
			111	T→A
			112	A→G
120	T→C			
126	A→G			
127	G→A			
133	T→A			
136	C→(-)			
137	A→G			
138	T→G			
141	T→A			
143	C→T			

Tabela 7 – Mutações das sequências de *T. inkin* a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.

(continuação)

Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipo mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação
			150	T→C
			151	A→G
			158	C→A
			163	C→G
			166	C→T
			180	T→C
			181	C→G
			187	G→T
			191	T→(-)
			192	T→(-)
			193	C→(-)
			194	C→(-)
			195	C→(-)
			196	G→(-)
			197	C→(-)
			198	A→(-)
			199	C→(-)
			200	T→(-)
			201	T→(-)
			202	G→(-)
			203	T→(-)
			204	G→(-)
			205	C→(-)
			206	T→(-)
			207	A→(-)
			208	A→(-)
			209	G→(-)
			210	C→(-)
			211	T→(-)
			212	A→(-)
			220	A→T
			244	A→C
			264	A→C
			273	T→C
			279	(-)→G
			282	C→T
			283	A→G

Tabela 7 – Mutações das sequências de *T. inkin* a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.

(conclusão)					
Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipo mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação	
			284	A→G	
			290	T→(-)	
			291	G→(-)	
			292	C→(-)	
			293	A→(-)	
			303	(-)→T	
			304	A→G	
			305	T→C	
			307	G→T	
			321	C→T	
			337	G→A	
			339	G→(-)	
			341	G→C	
			353	G→T	
			354	T→C	
			363	T→(-)	
			364	C→(-)	
			370	T→A	
			374	A→G	
			377	A→T	
			378	G→C	
			380	C→A	
			387	(-)→A	
			412	G→A	
			420	T→C	
			473	G→A	
			484	G→A	
			491	(-)→G	
			501	T→G	
			502	G→C	
			504	T→A	
G4	H4	G3		407	C→A
G5	H5	G3	439		(-)→T

Fonte: Da autora

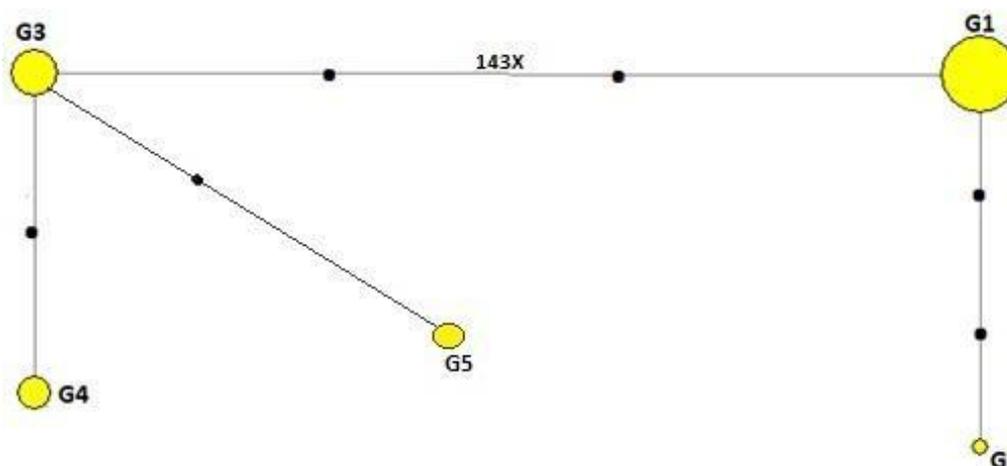


Figura 10 – Rede haplotípica das 38 sequências de IGS1 rDNA com cinco genótipos *T. inkin*. O tamanho dos círculos amarelos são proporcionais ao número de sequências dentro do genótipo caracterizado. Pontos pretos representam as mutações reais entre um haplótipo e outro. Os números entre os pontos pretos representam a quantidade de mutações presentes entre um haplótipo e outro.

Fonte: Da autora

Tabela 8 – Genótipos de *T. inkin* com quantidades de sequências por genótipo a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.

Genótipo	Número de sequencias no Genótipo	Número da Sequência	Publicação
<b>G1</b>	22	FJ153591	Ribeiro <i>et al.</i> (2008)
<b>G2</b>	1	KX463497	Do Espirito Santo <i>et al.</i> (Não publicado)
<b>G3</b>	8	EU934804	Chagas-Neto <i>et al.</i> (2009)
<b>G4</b>	5	KF438223	Zhuang; Ran (Não publicado)
<b>G5</b>	2	AB066424	Sugita <i>et al.</i> (2002)

Fonte: Da autora

### 5.2.5 *Trichosporon ovoides*

Analisadas as posições variáveis das quatro sequências foram encontradas 16 posições variáveis, sendo gerados quatro haplótipos. Todos encontram-se

representados na tabela 9 que descreve as posições mutadas no alinhamento e na rede de haplótipos da Figura 11.

Na análise de rede haplotípica utilizando as quatro sequências de *T. ovoides* (Figura10), observou-se que uma sequência (25%) foi caracterizada como G1, uma sequência (25%) como G2 e duas sequências (50%) como G3 (Tabela 10).

Tabela 9 – Mutações das sequências de *T. ovoides* a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.

Genótipo Proposto	Haplótipo Gerado	Genótipo mais próximo	Posição no alinhamento mutada	Tipo de mutação
<b>G1</b>	H1	----	0	
<b>G2</b>	H2	G1	362	N→(-)
			379	A→(-)
			128	T→A
			255	C→S
			311	G→C
			325	(-)→C
<b>G3</b>	H3	G2	331	G→C
			340	G→(-)
			400	A→G
			436	T→C
			452	G→(-)
			490	C→(-)
			495	C→(-)

Fonte: Da autora

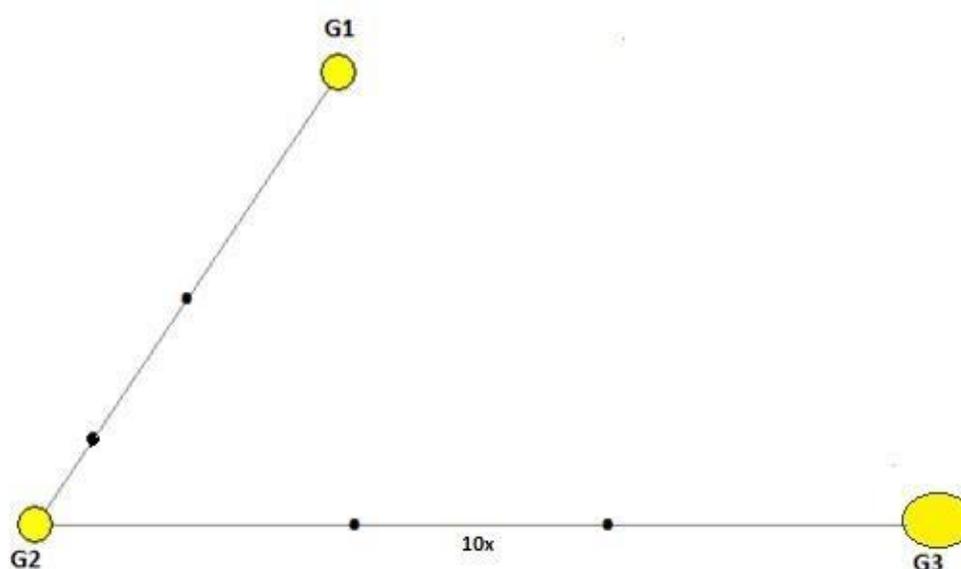


Figura 11 – Rede haplotípica das 4 sequências de IGS1 rDNA com três genótipos de *T. ovoides*. O tamanho dos círculos amarelos são proporcionais ao número de sequências dentro do genótipo caracterizado. Pontos pretos representam as mutações reais entre um haplótipo e outro. Os números entre os pontos pretos representam a quantidade de mutações presentes entre um haplótipo e outro.

Fonte: Da autora

Tabela 10 – Genótipos de *T. ovoides* com quantidades de sequências por genótipo a partir dos haplótipos identificados e genótipos nomeados.

Genótipo	Número de sequências no Genótipo	Número da Sequência	Publicação
<b>G1</b>	1	AB066434	Sugita et al, (2002)
<b>G2</b>	1	EU934805	Chagas-Neto, T.C, et al (2009)
<b>G3</b>	2	KT936598	Rastogi, V, et al (2016)

Fonte: Da autora

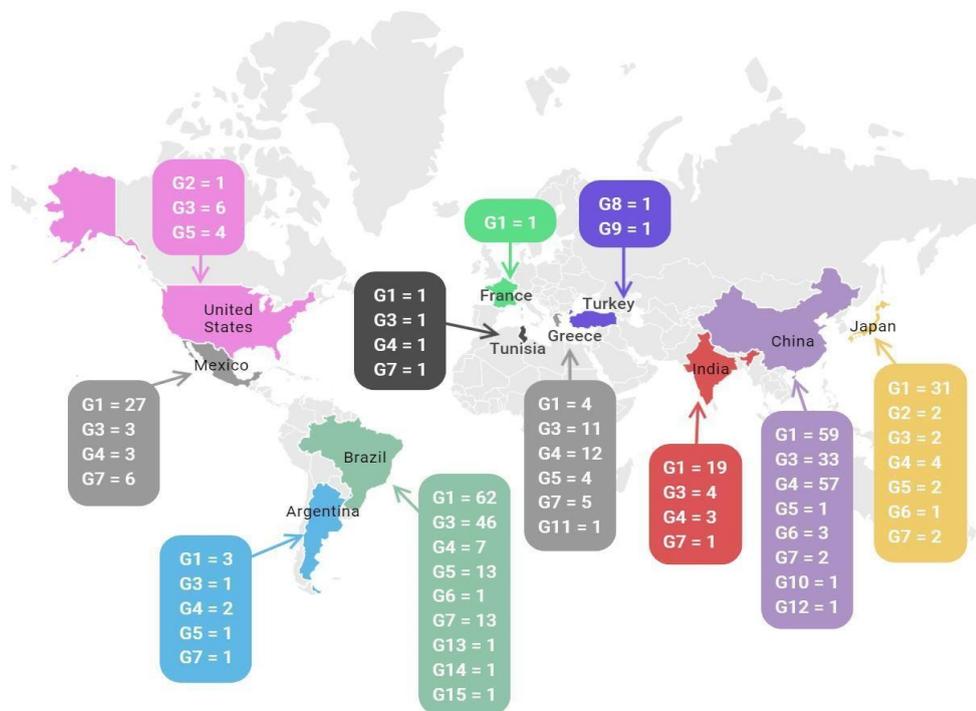
### 5.3 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS GENÓTIPOS DE *Trichosporon* Spp. NO MUNDO

Através da coleta de dados presente no descritivo das sequências no NCBI-GenBank e das publicações das quais as sequências tiveram origem, obteve-se a localidade geográfica das mesmas.

### **5.3.1 Distribuição de genótipos de *T. asahii***

Dos 15 genótipos descritos na literatura, suas sequências foram obtidas de isolados de 11 diferentes países, sendo eles: Argentina, Brasil, China, Estados Unidos da América, França, Grécia, Índia, Japão, México, Tunísia e Turquia (FIGURA 12 A). Já os novos genótipos identificados estão presentes em quatro países, China, Grécia, Índia e predominantemente no Brasil (FIGURA 12 B).

A



B

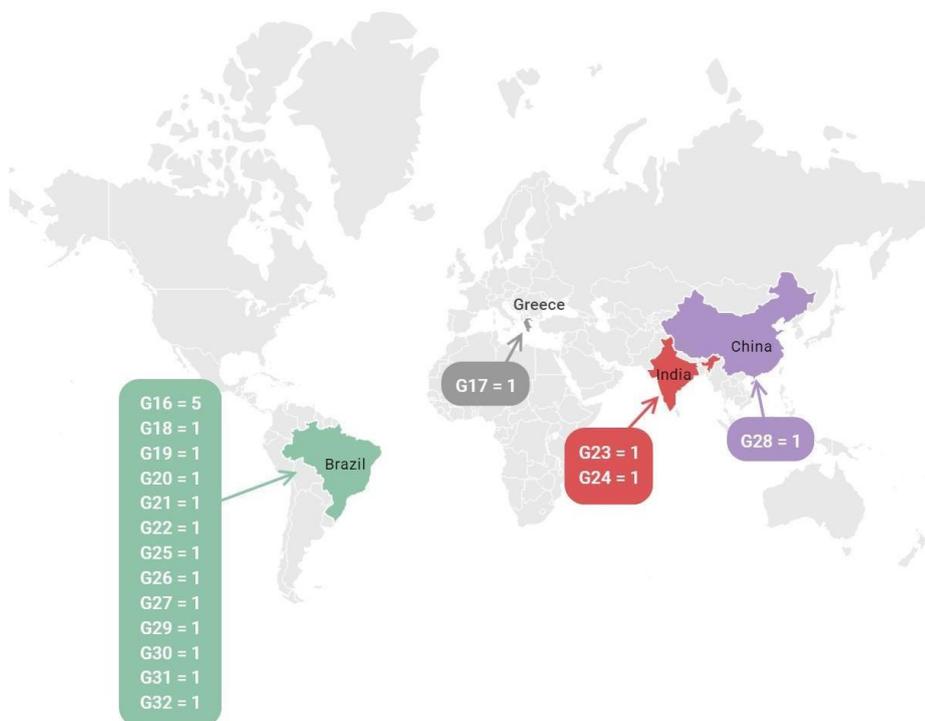


Figura 12 – Distribuição geográfica mundial dos genótipos de *T. asahii* descritos na literatura e o número de sequências identificadas por genótipo de acordo com os dados das sequências de IGS1 rDNA. **A**- 15 genótipos confirmados da literatura e **B**-novos genótipos caracterizados neste trabalho: G16 à G32.

Fonte: Da autora

### 5.3.2 Distribuição de genótipos de *T. asteroides*

As sequências de *T. asteroides* foram obtidas de isolados de quatro diferentes países, sendo eles: Brasil, China, Índia e Suíça (FIGURA 13).

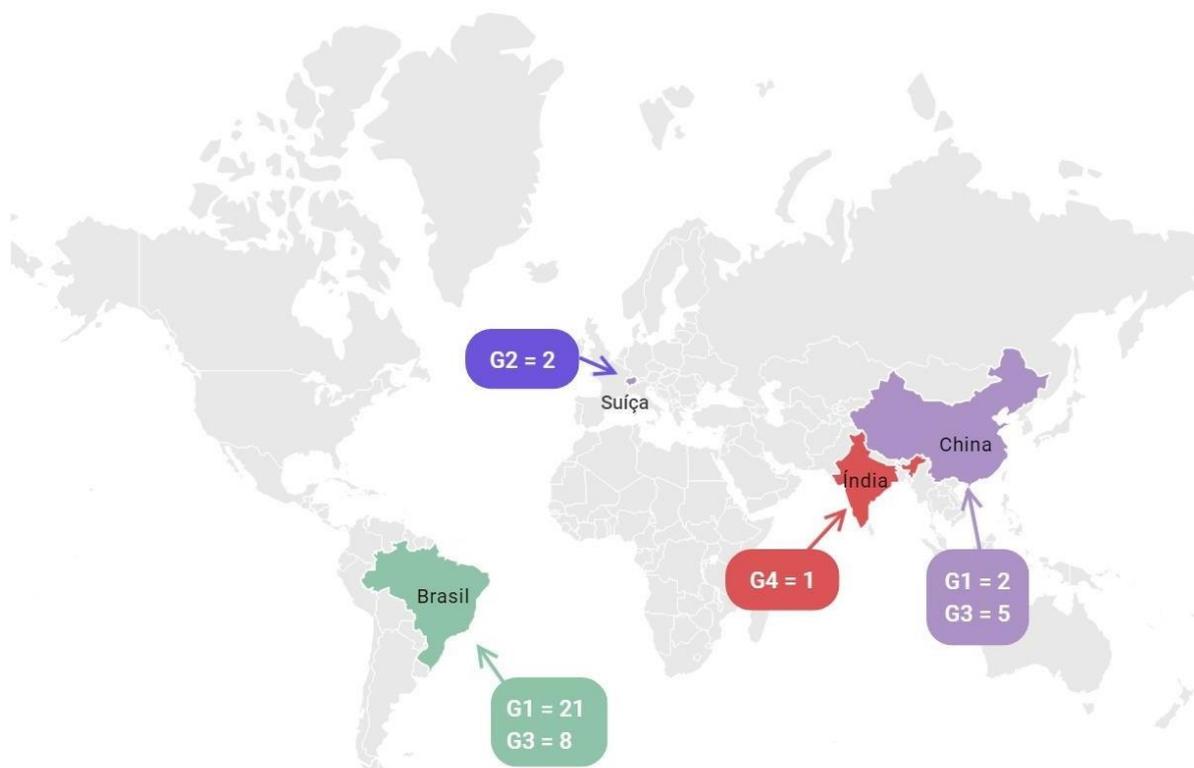


Figura 13 – Distribuição geográfica mundial dos quatro genótipos de *T. asteroides* identificados e o número de sequências presentes em cada genótipo de acordo com os dados das sequências de IGS1 rDNA.

Fonte: Da autora

### 5.3.3 Distribuição de genótipos de *T. faecale*

Para *T. faecale* foram obtidas de isolados de cinco diferentes países, sendo eles: Argentina, Brasil, China, Índia, e Turquia (Figura 14).

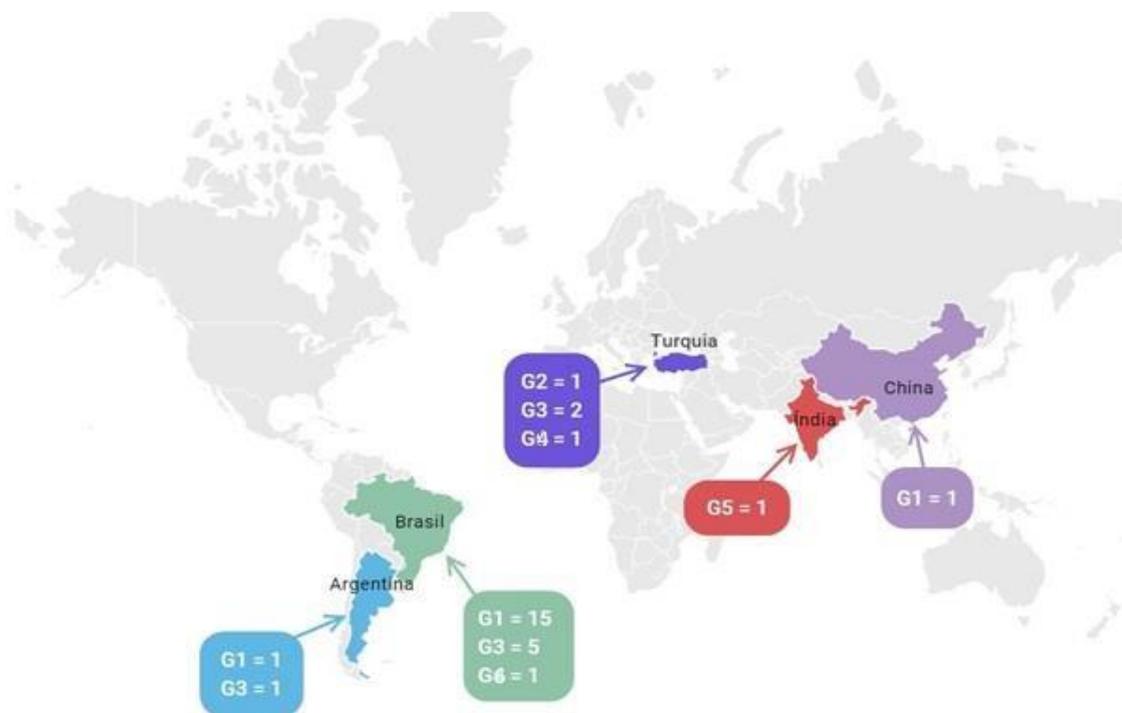


Figura 14 – Distribuição geográfica mundial dos seis genótipos de *T. faecale* sendo três confirmados (G1 a G3) e três novos identificados (G4 ao G6) e o número de sequências presentes em cada genótipo de acordo com os dados das sequências de IGS1 rDNA.

Fonte: Da autora

### 5.3.4 Distribuição de genótipos de *T. inkin*

As sequências de *T. inkin* dos cinco genótipos foram obtidas de isolados de quatro diferentes países, sendo eles: Argentina, Brasil, China e Portugal (FIGURA 15).

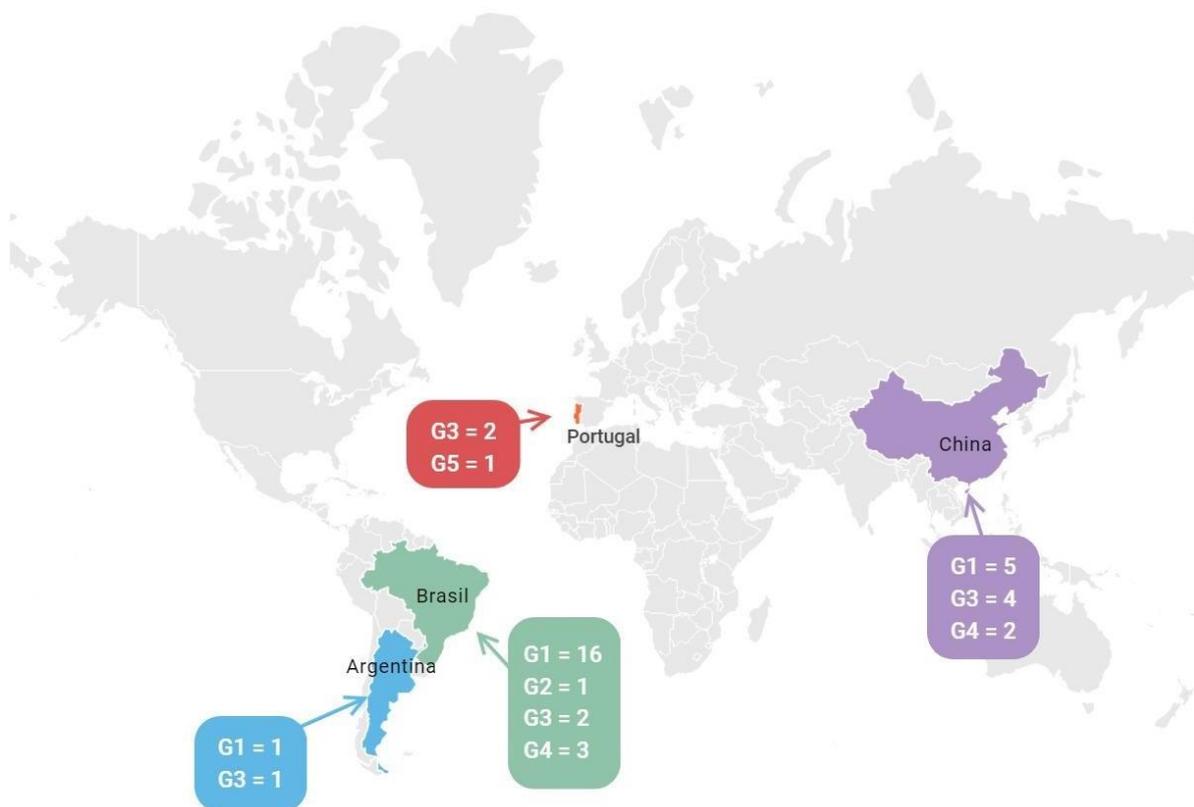


Figura 15 – Distribuição geográfica mundial dos cinco genótipos inéditos de *T. inkin* e o número de sequências presentes em cada genótipo de acordo com os dados das sequências de IGS1 rDNA.

Fonte: Da autora

### 5.3.5 Distribuição de genótipos de *T. ovoides*

Das quatro sequências de *T. ovoides*, duas sequências referem-se ao mesmo isolado da cepa tipo CBS7556, oriundo da Itália, mas com mutações entre si, originando G1 e G2. As duas outras sequências tiveram seu país de isolamento descritos na Índia, como G3, como observados na Figura 16.

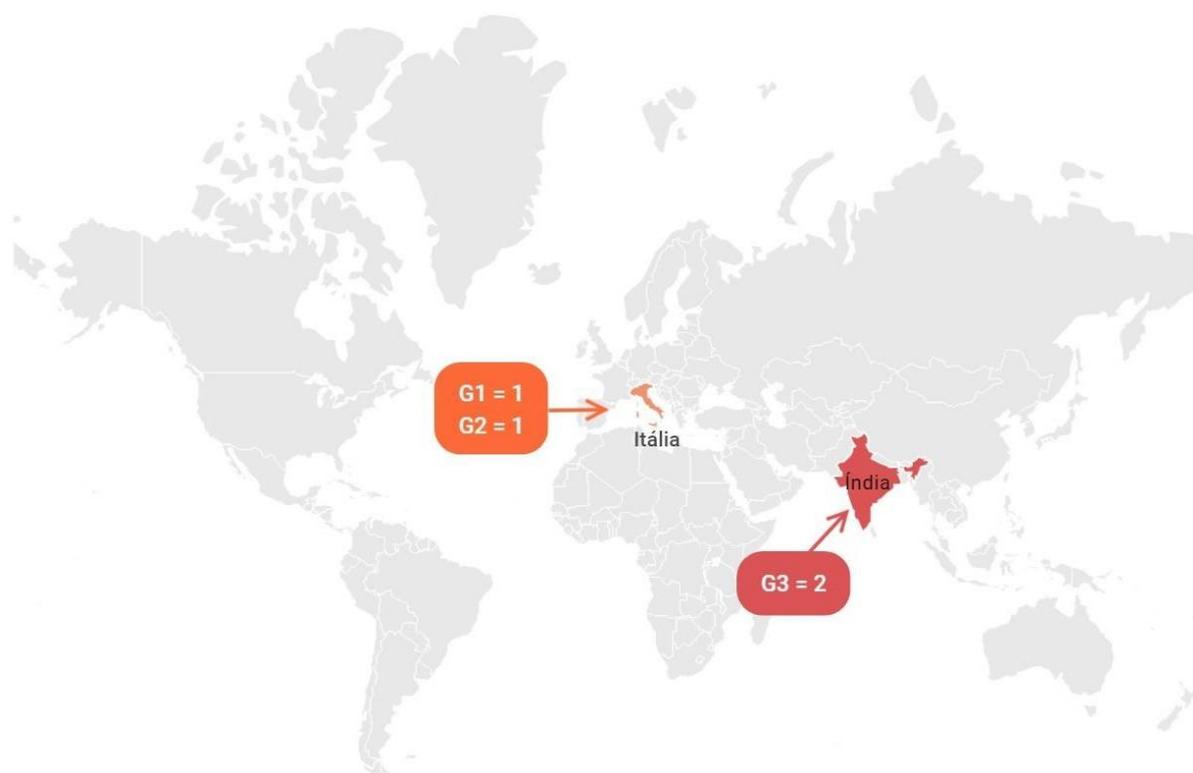


Figura 16 – Distribuição geográfica mundial dos três genótipos inéditos de *T. ovoides* e o número de sequências presentes em cada genótipo de acordo com os dados das sequências de IGS1 rDNA.

Fonte: Da autora

## 5.4 RELAÇÃO DOS GENÓTIPOS CARACTERIZADOS COM OS SÍTIOS DE ISOLAMENTO

### 5.4.1 *Trichosporon asahii*

Os principais sítios de isolamento dos isolados de *T. asahii* que originaram as sequências foram: sangue (153 sequências); urina (123 sequências); via respiratória (45 sequências), englobando isolados de: escarro, secreção traqueal, secreção nasal,

swab orofaríngeo, lavado bronco alveolar, líquido pleural e pulmão; micose superficial (63 sequências), englobando isolados de: pele, unha e anexos; isolados diversos foram amostrados de diferentes sítios de origem humana (63 sequências) tais como: fígado, coração, cérebro, úlcera de córnea, secreção de ferida, fluido abdominal e intestinal, sendo descritos como “outros sítios”. Houve ainda duas sequências de isolados de origem não humana, sendo que, uma era proveniente de lodo de petróleo e a outra, de camundongo. Houve ainda sequências sem sítios de isolamento identificados na literatura, recebendo a descrição de “não identificado”, sendo um total de 47 sequências (FIGURA 17).

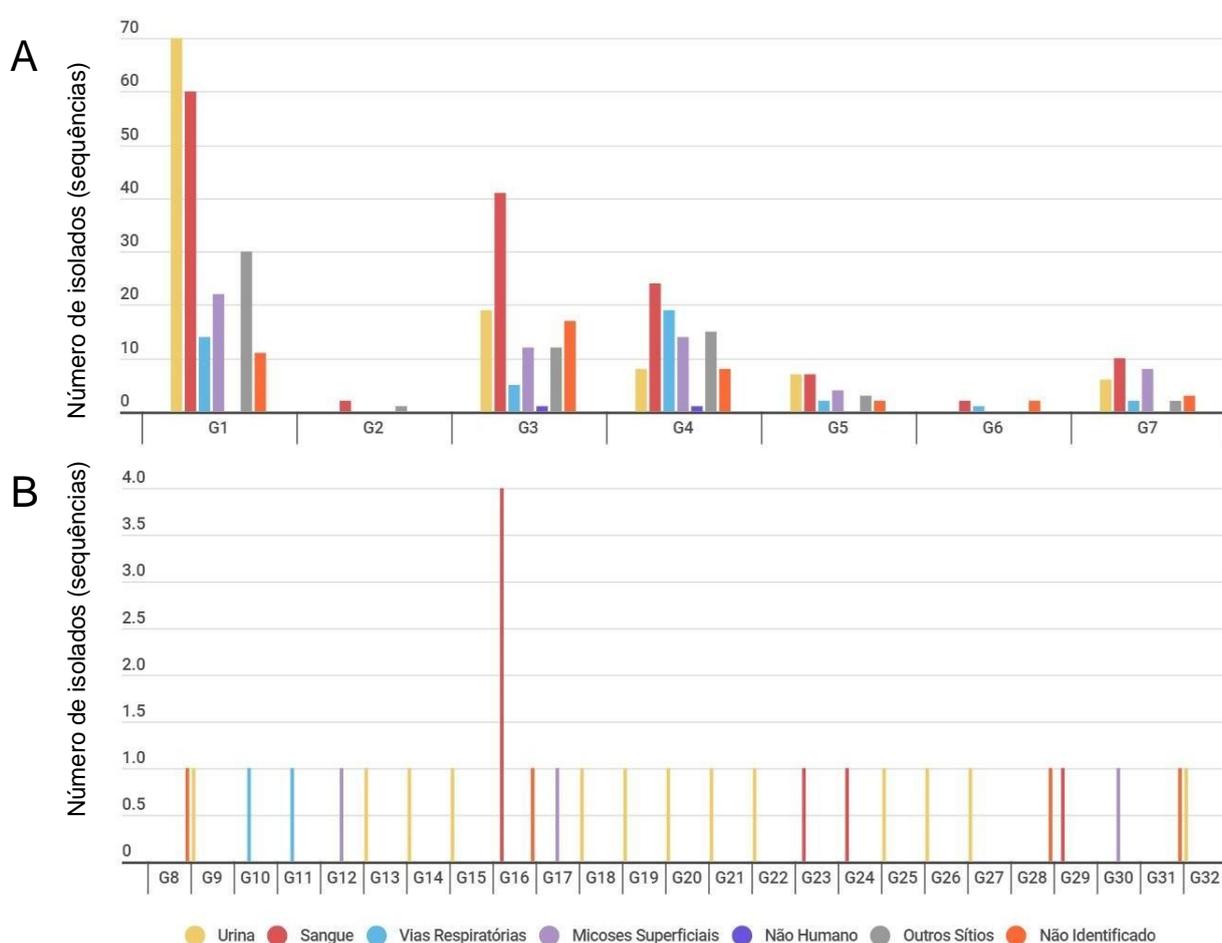


Figura 17 – Relação de genótipos de *T. asahii* com sítios de isolamento das sequências analisadas. As cores da legenda identificam o sítio de isolamento de cada sequênci. **A**- Número de sequências por sítios de isolamento dos sete genótipos prevalentes no mundo. **B**- Número de sequências e sítios de isolamento dos genótipos de 8 ao 15, e dos genótipos novos.

Fonte: Da autora

Nos isolados de sangue, G1 prevaleceu (60 sequências), seguido por G3 (41 sequências) e G4 (24 sequências), estando presentes em 11 dos 32 genótipos. Em relação aos isolados de urina, G1 prevaleceu (70 sequências), seguido por G3 (19 sequências), e presentes em mais 16 dos 32 genótipos, destacando-se nos novos genótipos determinados por este trabalho. Já os isolados de via respiratória presentes em 8 dos 32 genótipos, G4 prevaleceu (19 sequências), seguido por G1 (14 sequências). As micoses superficiais, presentes em 8 dos 32 genótipos, G1 prevaleceu (22 sequências), seguido por G4 (14 sequências) e G3 (12 sequências). Nos isolados de diferentes sítios de origem humana descritos como “outros sítios” (63 sequências), estão presentes em seis dos 32 genótipos, prevalecendo G1, com 30 sequências, G4 (15 sequências), G3 (12 sequências), G5 (3 sequências), G7 (sequências) e G2 (1 sequência). Houve ainda sequências sem sítio de isolamento descritos em literatura, sendo classificados como “não identificado”, prevalecendo G3 (17 sequências), seguido por G1 (11 sequências), G4 (8 sequências), G7 (3 sequências), G5 e G6 com duas sequências cada e G8, G16, G28 e G31 com uma sequência cada. Já as duas sequências de isolados de origem não humana, uma era proveniente de lodo de petróleo, está presente em G3 e a outra, de camundongo, presente em G4.

#### **5.4.2 *Trichosporon asteroides***

Para *T. asteroides* maior diversidade de sítios amostrados por genótipos for G1, com cinco sítios, seguido de G3, com quatro sítios. Os principais sítios de isolamento foram: sangue (12 sequências), prevalente em G3 com seis sequências, seguido de G1 com cinco sequências e G4 com uma sequência, vias respiratórias (11 sequências), presente no G1. Micoses superficiais possui quatro sequências, presentes no G1 e G3. Sequências obtidas a partir de diferentes cepas de *T. asteroides* foram identificadas em pele de pandas sendo classificados como “não humano” (5 sequências) presentes em G3, e uma sequência de isolado de orelha de cavalo, foi encontrada em G1. Quatro sequências foram isoladas de “outros sítios”, estão presentes em G1 e G3. Houve ainda três sequências de G1 que não possuíam dados de sítio de isolamento, sendo classificadas como “não identificada” (FIGURA 18) (ANEXO 2).

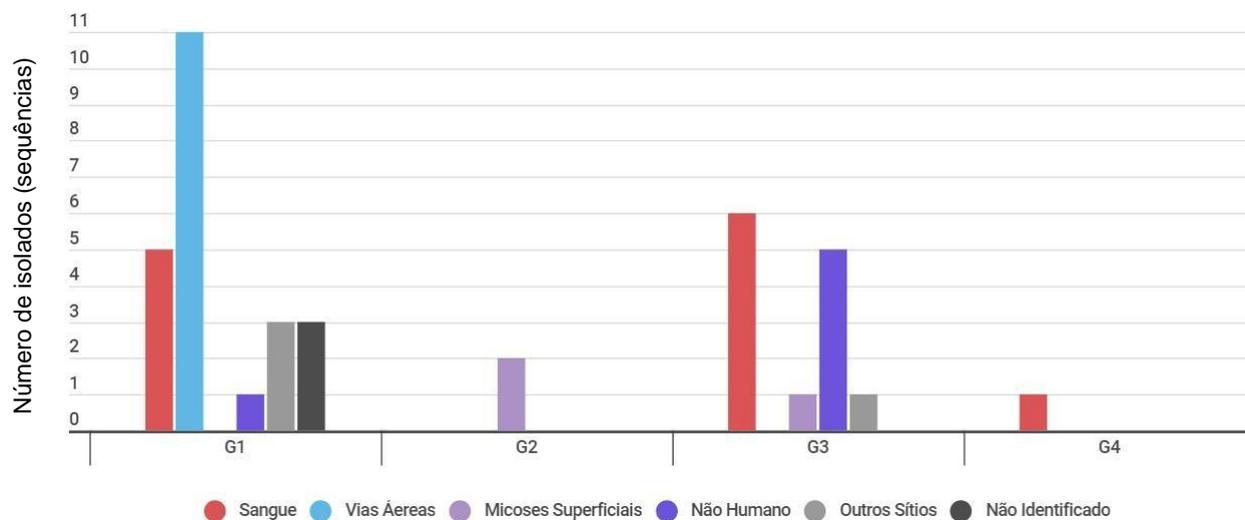


Figura 18 – Relação de genótipos de *T. asteroides* com sítios de isolamento das sequências analisadas. As cores da legenda identificam o sítio de isolamento de cada sequência.

Fonte: Da autora

#### 5.4.3 *Trichosporon faecale*

Já para *T. faecale*, maior diversidade de sítios amostrados por genótipos for G1, com seis sítios, seguido de G3, com quatro sítios. Os principais sítios de isolamento foram sequências de isolados de micoses superficiais prevalentes em G1 com 11 sequências, seguidos de G4 com quatro sequências, G3 com três e G2 com uma sequência. Na corrente sanguínea foram encontradas seis sequências em G1 e uma em G3. G1 ainda apresentou uma sequência isolada na via respiratória e uma na urina. Quatro sequências isoladas em G1 e G3 foram obtidas a partir de outro sítios e por fim, sete sequências presentes em G1, G3 e G4 não possuíam sítio de isolamento descritos, sendo classificadas como “não identificados” (FIGURA 19) (ANEXO 3).

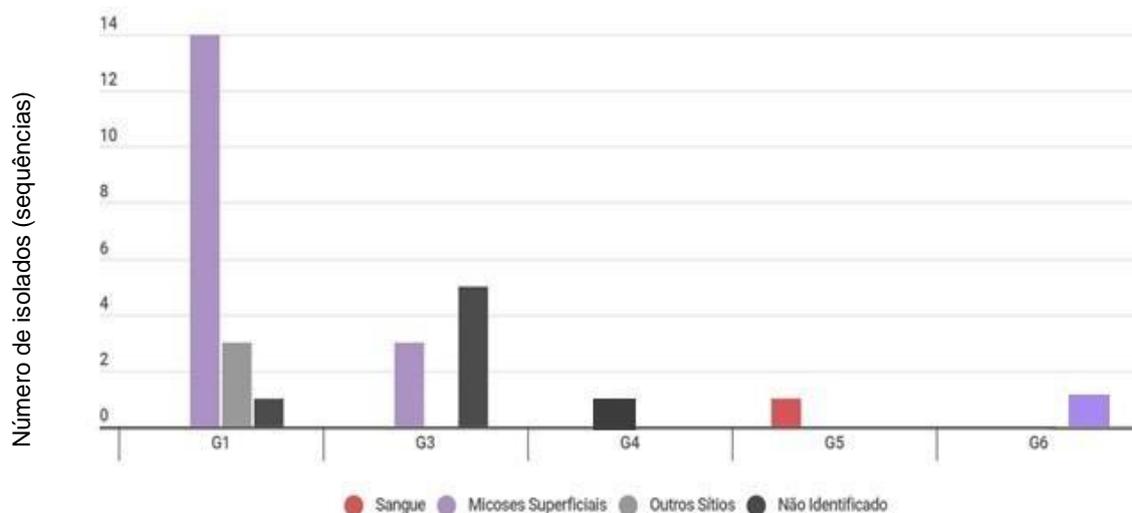


Figura 19 – Relação de genótipos de *T. faecale* com sítios de isolamento das sequências analisadas. As cores da legenda identificam o sítio de isolamento de cada sequência.

Fonte: Da autora

#### 5.4.4 *Trichosporon inkin*

*T. inkin*, apresentou maior diversidade de sítios amostrados por genótipos para G1, com cinco sítios, seguido de G3, com quatro sítios. Para *T. inkin*, a maioria das sequências foram de isolados também de micoses superficiais com prevalência no G1 com 10 sequências, seguida de G4 com quatro sequências e G3 com três sequências. Para a corrente sanguínea, foi isoladas seis sequências em G1 e uma sequência em G3. Uma sequência descrita em G5, presente na urina, uma presente na via respiratória em G1. Três sequências presentes em G1 e G3, não eram de sítios nem sangue nem urina, sendo identificadas como “outros sítios”. Ainda sete sequências presentes em G1, G3 e G4, não possuíam sítio de isolamento descritos, sendo classificadas como “não identificados” (FIGURA 20) (ANEXO 4).

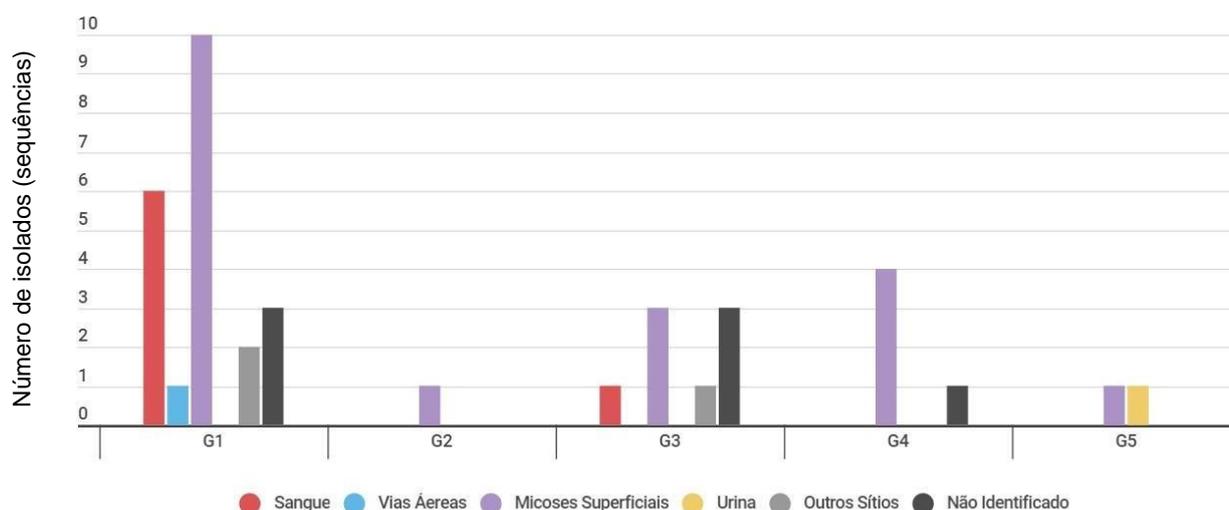


Figura 20 – Relação de genótipos de *T. inkin* com sítios de isolamento das sequências analisadas. As cores da legenda identificam o sítio de isolamento de cada sequência.

Fonte: Da autora

#### 5.4.5 *Trichosporon ovoides*

Para *T. ovoides*, houve apenas dois sítios amostrados, G1 e G2 obtidos de sequências do isolado CBS7556, de micose superficial presente em cabelo humano, e G3, com dois isolados da corrente sanguínea (FIGURA 21) (ANEXO 5).

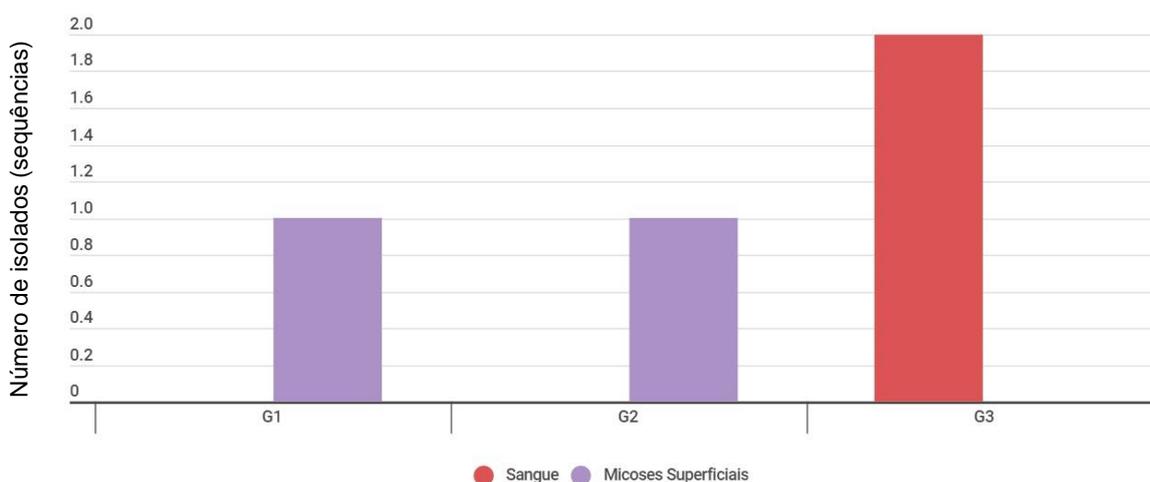


Figura 21 – Relação de genótipos de *T. ovoides* com sítios de isolamento das sequências analisadas. As cores da legenda identificam o sítio de isolamento de cada sequência.

Fonte: Da autora

## 5.5 ANÁLISE DE SUSCEPTIBILIDADE À ANTIFÚNGICOS

### 5.5.1 *Trichosporon asahii*

Das 496 sequências analisadas, 302 sequências (60,9%), possuíam dados de testes de susceptibilidade à antifúngicos publicados na literatura. Os antifúngicos com dados levantados foram: Anfotericina B (AMB) e Fluconazol (FCZ), ambos com 293 sequências (59,1%); Voriconazol (VCZ), com 266 sequências (53,6%); Itraconazol (ITZ), com 254 sequências (51,2%); Caspofungina (CAS), com 223 sequências (45%); 5-Flucitosina (5-FC), com 155 sequências (31,2%). Antifúngicos como: Ravuconazol, Anidulafungina, Micafungina, Posaconazol e Terbinafina não apresentaram representatividade de sequências, não sendo incluídos na análise. No levantamento de Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos antifúngicos foram encontrados dados de CIM publicados para cada isolado sequenciado nos trabalhos de Araújo-Ribeiro *et al.*, 2008; Guo *et al.*, 2011; Xia *et al.*, 2012; Arabatzis *et al.*, 2014; Almeida *et al.*, 2016; Kubica *et al.*, 2016, e dados de CIMs para conjuntos de isolados em Chagas-Neto *et al.*, 2009; Kalkanci *et al.*, 2010; Iturrieta-González *et al.*, 2014; Taverna *et al.*, 2014; Montoya *et al.*, 2015; Kubica *et al.*, 2016; Rastogi *et al.*, 2016; Guo *et al.*, 2019, fazendo com que fossem atribuídas às sequências, as médias geométricas das CIMs.

O perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G1, G3, G4, G5, G6, G7 e G16, possui intervalo de CIMs entre 0,03-32  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 11). Os genótipos que apresentavam leitura única para AMB foram: G17 com CIM de 4  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G20, 0,06  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G15, G21 e G22 com CIM de 0,25  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G11 e G13, 0,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G14, G18, e G19 com CIM de 1  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G8 e G9 1,13  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , e G10, G12 e G23 com CIM de 16  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 11).

Através da tabela, observa-se a distribuição das leituras de CIM de AMB em relação ao número de sequências presentes em cada genótipo. G1 e G4 apresentaram maior número de sequências amostradas e portanto maior diversidade de CIMs. O genótipo 3 apresentou os maiores valores quando comparado a população geral, sendo sua menor leitura de 0,84  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e sua maior leitura de 32  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G3>G16>G1>G4≈G5>G6>G7. A média geométrica das CIMs para AMB foi de 1,73  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 11 – Perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos de *T. asahii*

ANFOTERICINA B			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores de CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	110	0,03 - 16	1,47
G3	67	0,84 - 32	1,97
G4	72	0,25 - 16	1,42
G5	7	0,5 - 16	1,38
G6	2	1 - 1,36	1,16
G7	17	0,06 - 4	1,12
G8	1		**1,13
G9	1		**1,13
G10	1		*0,5
G11	1		*16
G12	1		*16
G13	1		*0,5
G14	1		*1
G15	1		*0,25
G16	4	1,4-2,57	1,63
G17	1		*4
G18	1		*1
G19	1		*1
G20	1		*0,06
G21	1		*0,25
G22	1		*0,25

Fonte: Da autora

\*CIM individual

\*\*Média Geométrica CIM 50/90

Para FCZ, o intervalo de CIMs dos genótipos que possuíam mais de uma leitura foi de 0,25-64  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os genótipos amostrados em apenas uma leitura de FCZ foram: G11 com 32 $\mu\text{g/mL}$ . G14 com leitura de 0,25  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G23 com 8  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G18, G19 e G20 com leitura de 0,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G10, G12 e G13 com 2  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G15, G17, G21 e G22 com 4  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G8 e G9 com 13,66  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . As leituras de CIM de FCZ revelaram que G3 apresentou maiores valores, com menor leitura de 0,78  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . e maior 64  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 12). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G3>G5>G4≈G7>G1>G16>G6, sendo a média geométrica das CIMs para FCZ de 2,80  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 12 – Perfil de susceptibilidade de FLZ frente aos genótipos de *T. asahii*

FLUCONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	110	0,78 - 32	2,23
G3	67	0,78-64	4,97
G4	72	0,5-64	2,81
G5	7	0,5 – 16	3,54
G6	2	0,5 - 3,56	1,33
G7	17	0,78-32	2,82
G8	1		**13,66
G9	1		**13,66
G10	1		*2
G11	1		*32
G12	1		*2
G13	1		*2
G14	1		*0,25
G15	1		*4
G16	4	1,3-2,67	1,55
G17	1		*4
G18	1		*0,5
G19	1		*0,5
G20	1		*0,5
G21	1		*0,25
G22	1		*0,25

Fonte: Da autora

\*CIM individual

\*\*Média Geométrica CIM 50/90

Para ITZ, o intervalo de CIMs dos genótipos que possuíam mais de uma leitura foi de 0,08-32  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os genótipos amostrados em apenas uma leitura de ITZ foram: G11 com 32 $\mu\text{g/mL}$ . G13, G14, G15, G18, G19, G20, G21, G22 e G23 com leitura de 0,03  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G17 e G23 com 0,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G8 e G9 com leitura de 0,98  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G10 e G12 com 2  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 13). As leituras de CIM de ITZ revelaram que G5 apresentou maiores valores, com menor leitura de 0,17  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , e maior 32  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G3>G5>G4>G7>G1>G16. A média geométrica geral das CIMs para ITZ foi de 1,22  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 13 – Perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos de *T. asahii*

ITRACONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	82	0,08-2	0,38
G3	65	0,08- 4	1,97
G4	69	0,08- 32	1,17
G5	7	0,17-32	1,38
G6	2	0,48-1	0,69
G7	11	0,17- 4	0,74
G8	1		**0,98
G9	1		**0,98
G10	1		*2
G11	1		*32
G12	1		*2
G13	1		*0,03
G14	1		*0,03
G15	1		*0,03
G16	4	0,08-0,22	0,10
G17	1		*0,5
G18	1		*0,03
G19	1		*0,03
G20	1		*0,03
G21	1		*0,03
G22	1		*0,03

Fonte: Da autora

\*CIM individual

\*\*Média Geométrica CIM 50/90

Para VCZ, o intervalo de CIMs dos genótipos que possuíam mais de uma leitura foi de 0,03-32  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os genótipos amostrados em apenas uma leitura de VCZ foram: G10 com 0,06  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G17 com leitura de 0,25  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G11 com 2  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G12 e G23 com leitura de 0,12  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G8 e G9 com 0,15  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 14). As leituras de CIM de VCZ mostraram que G3 apresentou maiores valores, com menor leitura de 0,03  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . e maior 32  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G3>G5>G4>G7>G1=G6>G6. A média geométrica das CIMs para VCZ foi de 0,21  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 14 – Perfil de susceptibilidade de VRZ frente aos genótipos de *T. asahii*

VORICONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	110	0,03-4	0,07
G3	52	0,03- 32	0,22
G4	72	0,03-16	0,11
G5	7	0,09-0,5	0,19
G6	2	0,06/0,09	0,07
G7	13	0,04- 1	0,09
G8	1		**0,15
G9	1		**0,15
G10	1		*0,06
G11	1		*2
G12	1		*0,12
G16	4		**0,03
G17	1		*0,25

Fonte: Da autora

\*CIM individual

\*\*Média Geométrica CIM 50/90

A distribuição das leituras de CIM de CAS em relação ao número de sequências presentes em cada genótipo, revelaram que G4 apresentou a menor valor de CIM 1µg/mL assim como, maior variedade de leituras, mesmo possuindo menos sequências analisadas que G1. G7 teve sua menor leitura em 7,83 µg mL<sup>-1</sup> sendo mais elevado que as primeiras leituras dos outros genótipos. Todos os genótipos amostrados para este antifúngico (G1, G3, G4, G7, G10 e G12) possuíram maior leitura de 16 µg mL<sup>-1</sup>, contudo G1 teve maior número de sequências (TABELA 15). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G5≈G3>G7>G1>G6>G4. A média geométrica das CIMs para CAS foi de 8,73 µg mL<sup>-1</sup>.

Tabela 15 – Perfil de susceptibilidade de CAS frente aos genótipos de *T. asahii*

CASPOFUNGINA			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores de CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	90	4-16	8,50
G3	54	4-64	11,29
G4	58	1-16	6,96
G5	2	8-16	11,31
G6	2	8-8	8
G7	12	7,82-32	9,35
G10	1		*16
G12	1		*16
G16	3	16-16	**16

Fonte: Da autora

\*CIM individual

\*\*Média Geométrica CIM 50/90

Já para 5-FC, G7 apresentou a menor valor de CIM 1,62  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . G1 teve sua maior leitura em 64  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , tendo maior número de sequências. Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G16>G5>G1>G3>G4>G7. A média geométrica das CIMs para 5-FC foi de 9,57  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 16).

Tabela 16 – Perfil de susceptibilidade de 5-FC frente aos genótipos de *T. asahii*

5-FC			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores de CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	73	1,62-64	4,58
G3	28	1,62-32	2,20
G4	38	1,62-27,9	1,97
G5	5	1,62-32	16,23
G6	1	8-8	*1,62
G7	1	7,82-32	1,62
G8			**12,93
G9			**12,93
G10	1	1,62-1,62	*16
G12	1		*32
G16	3	16-16	**27,9

Fonte: Da autora

\*CIM individual

\*\*Média Geométrica CIM 50/90

### 5.5.2 *Trichosporon asteroides*

Das 39 sequências de *T. asteroides*, 8 sequências (20,5%), possuíam dados de testes de susceptibilidade à antifúngicos publicados na literatura, dentre eles: AMB, FCZ, VCZ, e Posaconazol (POS) Antifúngicos como: ITZ, 5-FC, CAS e Micafungina não apresentaram representatividade de sequências, não sendo incluídos na análise. No levantamento de Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos antifúngicos não foram encontrados dados de CIM individuais, mas sim dados de CIMs para conjuntos de isolados (CHAGAS-NETO *et al.*, 2009; FRANCISCO *et al.*, 2019; GUO *et al.*, 2019; ITURRIETA-GONZÁLEZ *et al.*, 2014), fazendo com que fossem atribuídas às sequências, as médias geométricas das CIMs.

O perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G2 e G3, possuía intervalo de CIMs entre 0,06 -1,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Já G1, com leitura 1,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , apresentou leitura única para AMB. G2 0,13  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G3 0,3  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 17). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G1>G3>G2. A média geométrica das CIMs para AMB foi de 1,48  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 17 – Perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos de *T. asteroides*

ANFOTERICINA B			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores de CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	1		*1,5
G2	5	0,06-1,5	0,13
G3	2	0,06-1,5	0,3

Fonte: Da autora

\*CIM individual

O perfil de susceptibilidade de FLZ frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G1 e G3, possuía intervalo de CIMs entre 0,8 -3,48  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . G1, com leitura 0,8  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , apresentou leitura única para FLZ. G2 0,17  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G3 0,52  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 18). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G1>G3>G2. A média geométrica das CIMs para FLZ foi de 0,87  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 18 – Perfil de susceptibilidade de FLZ frente aos genótipos de *T. asteroides*

FLUCONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores de CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	1		*0,8
G2	5	0,08-3,48	0,17
G3	2	0,08-3,48	0,52

Fonte: Da autora

\*CIM individual

O perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G2 e G3, possuía intervalo de CIMs entre 0,06-0,25  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . G1, com leitura 0,06  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , apresentou leitura única para ITZ. G2 0,07  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G3 0,12  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 19). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G3>G2>G1. A média geométrica das CIMs para ITZ foi de 0,04  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 19 – Perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos de *T. asteroides*

ITRACONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores de CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	1		*0,06
G2	5	0,06-0,25	0,07
G3	2	0,06-0,25	0,12

Fonte: Da autora

\*CIM individual

O perfil de susceptibilidade de VRZ frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G2 e G3, possuía intervalo de CIMs entre 0,03 -1,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . G1, com leitura 0,03  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , apresentou leitura única para VRZ. G2 0,07  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G3 0,12  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 20). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G3>G2>G1. A média geométrica das CIMs para VRZ foi de 0,04  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 20 – Perfil de susceptibilidade de VRZ frente aos genótipos de *T. asteroides*

VORICONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores de CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	1		*0,03
G2	5	0,03-1,5	0,06
G3	2	0,03-1,5	0,21

Fonte: Da autora

\*CIM individual

### 5.5.3 *Trichosporon faecale*

Das 29 sequências de *T. faecale*, 16 sequências (55,1%), possuíam dados de testes de susceptibilidade à antifúngicos publicados na literatura. Os antifúngicos com dados levantados: AMB, FCZ, ITZ e VCZ, possuíam dados dentro das 16 sequências. Antifúngicos como: POS, 5-FC, CAS e Micafungina não apresentaram representatividade de sequências, não sendo incluídos na análise. No levantamento de Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos antifúngicos não foram encontrados dados de CIM individuais, mas sim dados de CIMs para conjuntos de isolados (ARAÚJO-RIBEIRO *et al.*, 2008; GUO *et al.*, 2019; ITURRIETA-GONZÁLEZ *et al.*, 2014; KALKANCI *et al.*, 2010), fazendo com que fossem atribuídas às sequências, as médias geométricas das CIMs.

O perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G1 e G5, possuía intervalo de CIMs entre 0,57 -16  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Já G2 apresentou leitura única de 0,57  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G5 de 1  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . G1 de 2,58  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G5 de 1,23  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 21). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G1>G3>G5>G2. A média geométrica das CIMs para AMB foi de 1,94  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 21 – Perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos de *T. faecale*

ANFOTERICINA B			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	10	1-16	2,58
G2	1		*0,57
G3	4	0,57-1,78	1,23
G5	1		*1

Fonte: Da autora

\*CIM individual

O perfil de susceptibilidade de FLZ frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G1 e G3, possuía intervalo de CIMs entre 1,59-64  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Já G2 apresentou leitura única de 7,75  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G5 de 16  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 22). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G5>G2>G1>G3. A média geométrica das CIMs para FLZ foi de 5,08  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 22 – Perfil de susceptibilidade de FLZ frente aos genótipos de *T. faecale*

FLUCONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	10	8-64	4,61
G2	1		*7,75
G3	4	1,59-7,75	3,5
G5	1		*16

Fonte: Da autora

\*CIM individual

O perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G1 e G3, possuía intervalo de CIMs entre 0,25 – 8  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Já G2 apresentou leitura única de 0,94  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G5 de 0,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . G1 de 0,40  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G3 de 0,36  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 23). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G2>G5>G1>G3. A média geométrica das CIMs para ITZ foi de 0,47  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 23 – Perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos de *T. faecale*

ITRACONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	10	0,25-8	0,40
G2	1		*0,94
G3	4	0,25-0,94	0,36
G5	1		*0,5

Fonte: Da autora

\*CIM individual

O perfil de susceptibilidade de VRZ frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G1 e G3, possuía intervalo de CIMs entre 0,04 - 8  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Já G2 apresentou leitura única de 0,1  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G5 de 1  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . G1 de 0,11  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G3

de 0,03  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 24). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G1>G2>G3=G5. A média geométrica das CIMs para VRZ foi de 0,1  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 24 – Perfil de susceptibilidade de VRZ frente aos genótipos de *T. faecale*

VORICONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	10	0,04-8	0,11
G2	1		*0,1
G3	4	0,04-0,1	0,03
G5	1		*0,03

Fonte: Da autora

\*CIM individual

#### 5.5.4 *Trichosporon inkin*

Das 38 sequências de *T. inkin*, 15 sequências (39,4%), possuíam dados de testes de susceptibilidade à antifúngicos publicados na literatura. Os antifúngicos com dados levantados: AMB, FCZ, ITZ e VCZ, possuíam dados dentro das 15 sequências e CAS possuíam 10 sequências. Antifúngicos como: 5-FC, Ravuconazol e Micafungina não apresentaram representatividade de sequências, não sendo incluídos na análise. No levantamento de Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos antifúngicos foram encontrados dados de CIM publicados para cada isolado sequenciado (ARAUJO-RIBEIRO *et al.*, 2008; GUO *et al.*, 2011; TAVERNA *et al.*, 2014), e dados únicos de CIMs para conjuntos de isolados (ITURRIETA-GONZÁLEZ *et al.*, 2014; GUO *et al.*, 2019), fazendo com que fossem atribuídas às sequências, as médias geométricas das CIMs.

O perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G1, G3 e G4, não possuía intervalo de CIMs entre 0,25 -16  $\mu\text{g/mL}$ . G1 apresentou concentração inibitória de 0,38  $\mu\text{g/mL}$ , G3, 0,25  $\mu\text{g/mL}$  e G4, 0,70  $\mu\text{g/mL}$ . (TABELA 25). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G4>G1>G3. A média geométrica das CIMs para AMB foi de 1,04  $\mu\text{g/mL}$ .

Tabela 25 – Perfil de susceptibilidade de AMB frente aos genótipos de *T. inkin*

ANFOTERICINA B			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	10	0,25-16	0,38
G3	1		*0,25
G4	4	0,25-16	0,70

Fonte: Da autora

\*CIM individual

O perfil de susceptibilidade de FLZ frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G1, G3 e G4, possuía intervalo de CIMs entre 0,06-64  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . G1 apresentou concentração inibitória de 0,09  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G4, 0,34  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G3, 0,25  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 26). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G4>G3>G1. A média geométrica das CIMs para FLZ foi de 1,65  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 26 – Perfil de susceptibilidade de FLZ frente aos genótipos de *T. inkin*

FLUCONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	10	0,06-64	0,09
G3	1		*0,25
G4	4	0,06-64	0,34

Fonte: Da autora

\*CIM individual

O perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G1, G3 e G4, possuía intervalo de CIMs entre 0,04 -1  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . G1 apresentou concentração inibitória de 0,14  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G3, 0,04  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G4, 0,09  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 27). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G4>G1>G3. A média geométrica das CIMs para ITZ foi de 0,16  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 27 – Perfil de susceptibilidade de ITZ frente aos genótipos de *T. inkin*

ITRACONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	10	0,04 -1	0,05
G3	1		*0,04
G4	4	0,04 -1	0,09

Fonte: Da autora

\*CIM individual

O perfil de susceptibilidade de VRZ frente aos genótipos que possuíam mais de uma leitura como G1, G3 e G4, possuía intervalo de CIMs entre 0,03 - 8  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . G1 apresentou concentração inibitória de 0,05  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , G3, 0,03  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e G4, 0,12  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (TABELA 28). Os genótipos com maior média geométrica de CIM foram: G4>G1>G3. A média geométrica das CIMs para VRZ foi de 0,11  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabela 28 – Perfil de susceptibilidade de VRZ frente aos genótipos de *T. inkin*

VORICONAZOL			
Genótipo	Quantidade de sequências com CIM	Intervalo de valores CIM	Média Geométrica das CIMs
G1	10	0,03 -8	0,05
G3	1		*0,03
G4	4	0,03-8	0,12

Fonte: Da autora

\*CIM individual

### 5.5.5 *Trichosporon ovoides*

*Trichosporon ovoides* apresentou dados descritos em literatura para duas sequências descritas por Rastogi *et al.* (2016), porém os autores não apresentaram dados de testes de susceptibilidade para essas cepas isoladamente.

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo, das cinco espécies analisadas, *T. asahii*, mostrou-se a espécie predominante, com maior quantidade de sequências publicadas e depositadas no NCBI-GenBank, sendo a espécie mais isolada de estudos clínicos de tricosporonoses, seguida de *T. inkin*, *T. asteroides* e *T. faecale* (ARAÚJO RIBEIRO *et al.*, 2008; CHAGAS-NETO *et al.*, 2009; ARABATZIS *et al.* 2014; MEKHA *et al.*, 2010; MONTOYA *et al.*, 2015; RODRIGUEZ-TUDELA *et al.*, 2007; SUGITA *et al.*, 2002; TAVERNA *et al.*, 2014; XIA *et al.*, 2012;). Dados de incidência de culturas positivas para *T. asahii* no Brasil podem ser de 2/100.000 admissões hospitalares, enquanto que em Taiwan, alcançam 12/100.000 (FRANCISCO *et al.*, 2020; RUAN; CHIEN; HSUEH, 2009).

A escolha por utilizar o banco de dados genômico do NCBI-GenBank em vez do banco de sequências das cepas do Westerdijk Institute, baseou-se nas características intrínsecas de cada banco. O NCBI-GenBank é uma plataforma de depósito gratuita em que qualquer pesquisador que tenha sequenciado seus isolados pode depositar suas sequências. Como a identificação fúngica passa pelo sequenciamento de marcadores genéticos como padrão-ouro, torna-se cada vez mais difícil publicar artigos sem o depósito das sequências. Logo, a diversidade e o elevado número de sequências amostradas de isolados clínicos, veterinários e ambientais tornam mais robustas as análises. Além disso, foi possível encontrar as sequências das cepas tipo ou cepas de referência depositados no banco de culturas do Westerdijk Institute no NCBI-GenBank. Finalmente, os identificadores das sequências permitiram, muitas vezes, obter-se as informações epidemiológicas relacionadas ao isolado de origem, mesmo que não fossem de trabalhos publicados. Uma crítica presente no NCBI-GenBank é o fato de não haver checagem de qualidade de anotação de bases nas sequências depositadas, problemática resolvida nos depósitos diretos ao banco de sequências do Westerdijk Institute, no qual, há checagem de *score* de Phred (EWING; GREEN, 1998).

A análise somente das sequências no NCBI-GenBank impactou na diversidade de tamanho das sequências amostradas. Segundo Sugita *et al.* (2002), o tamanho médio de IGS1 rDNA é de 485 pb. Das sequências depositadas das cinco espécies de *Trichosporon* spp. amostradas, mais de 18% delas eram menores do que este

tamanho, sendo, então retiradas das análises para não gerarem haplótipos novos erroneamente. Foram mantidas apenas sequências menores que possuíssem um mínimo de 95% de cobertura, ou seja, não mais do que 3 *gaps* menores nas pontas. Observou-se que as sequências menores retiradas foram obtidas a partir do sequenciamento de apenas uma das fitas do DNA, já que lhes faltavam partes conservadas do IGS1 rDNA das porções das extremidades 5' ou 3'. Ao serem utilizadas as sequências mais completas do marcador, foi possível detectar mutações ao longo das sequência para geração de novos genótipos e não considerar os *gaps* das pontas como deleção/inserção real, mas sim, ausência de bases sequenciadas conservadas naquela dada sequência.

A variedade de genótipos de IGS1 rDNA de *Trichosporon* spp. apresentou-se crescente e diversificada, quando observado o período de depósito no NCBI-GenBank ou das publicações das sequências, que datam a partir de 1926 até 2019. O aumento da descrição de isolados na última década pode refletir não somente o aumento de isolamento de *Trichosporon* spp. em infecções fúngicas ao redor do mundo, mas também, a necessidade de utilização de técnicas de sequenciamento para o acurado diagnóstico das infecções e a exigência das revistas científicas para as publicações.

Para *T. asahii*, G1 se mostrou prevalente no mundo, assim como já havia sido determinado em outros trabalhos (ARAÚJO RIBEIRO *et al.*, ARABATZIS *et al.*, 2014; 2008; CHAGAS-NETO *et al.*, 2009; MEKHA *et al.*, 2010; MONTOYA *et al.*, 2015; RODRIGUEZ-TUDELA *et al.*, 2007; SUGITA *et al.*, 2002; TAVERNA *et al.*, 2014; XIA *et al.*, 2012;), mesmo em casuísticas que não tiveram suas sequências amostradas devido a ausência de depósito ou pela data de publicação ser posterior ao levantamento das sequências no NCBI-GenBank (FRANCISCO *et al.*, 2020; KALKANCI *et al.*; 2010 KUO *et al.*, 2020). Foram confirmados os 15 genótipos descritos na literatura mas havendo reclassificação de 8 sequências. A sequência de referência para G11 (EU441160) descrita por XIA *et al.* (2012) era idêntica a G1 (AB066386) descrita por SUGITA *et al.* (2002) pois ambas permaneceram agrupadas em um mesmo haplótipo na rede. Ainda, cinco sequências de ALMEIDA *et al.* (2016) dos genótipos 10, 11 e 13 foram reclassificadas como novos genótipos, incluindo apenas uma sequência por genótipo. Vale mencionar que ARABATZIS *et al.* (2014) denominou dois de seus isolados como "novos" genótipos 10 (JX111977) e 11 (JX111990) (TABELA 1, APÊNDICE 1), desconhecendo a publicação anterior de XIA

et al. (2012) na qual os genótipos 10 ao 12 já haviam sido determinados. Logo, no presente trabalho foi verificado que esses dois isolados de Arabatzis *et al.* (2014) não eram idênticos aos de nenhum genótipo descrito na literatura, sendo portanto, reclassificados como G17 e G11, respectivamente. Finalmente, um grupo de 5 sequências de uma publicação brasileira foi reclassificada de G1 para um novo genótipo, o G16, contendo um bloco de 14 deleções a partir da posição 82 do alinhamento (CHAGAS-NETO, 2009). Quanto aos demais novos genótipos, apenas uma sequência para cada um deles a partir do G18 foi identificada.

Devido a baixa frequência de isolamento de alguns genótipos, principalmente em *T. asahii*, em que foram analisadas 496 sequências, é possível que em alguns casos tenham ocorrido erros de anotação de base em sequenciamentos. Vale ressaltar que ao incluir-se os *gaps* na análise, notou-se que aquelas sequências menores que continham *gaps* apenas em uma das pontas, mas eram idênticas em nucleotídeos ao longo das sequências à um dos genótipos de referência, encontravam-se separadas desta referência na rede de haplótipos. Isso gerou a falsa ideia da presença de um novo haplótipo e potencialmente, um novo genótipo em nossas análises. Como solução, estas sequências foram agrupadas manualmente nas redes de haplótipos de cada espécie com os genótipos de referência ao qual pertenciam de fato. Logo, para ser reconhecido como novo genótipo, a presença de *gaps* deveria ocorrer para além das pontas, como o caso de *T. asahii* G16, G21, G23, G31 e G32, *T. asteroides* G4, *T. inkin* G5 e *T. ovoides* G2 ao G4.

Pra *T. faecale*, que também apresenta três genótipos descritos na literatura (KALKANCI *et al.*, 201; SUGITA *et al.*, 2002), foram confirmados esses genótipos e identificados outros três dentre as 29 sequências analisadas, sendo os genótipos novos representados apenas por uma sequência cada. No G4, observou-se quatro posições de inserção/deleção de bases, sendo a sequência depositada por Sugita *et al.* (2008), que também é responsável pelo sequenciamento de G1, o que torna este genótipo menos provável a presença de erros de sequenciamento. Já G5 e G6 foram derivados de G1, com apenas duas ou uma posição mudadas, respectivamente, o que levanta a possibilidade dessas posições serem erros de sequenciamento e terem gerado artefatos haplotípicos na análise.

Este trabalho descreveu de forma inédita quatro genótipos para *T. asteroides*, cinco para *T. inkin* e três possíveis genótipos para *T. ovoides*, seguindo-se a definição

de Sugita *et al.* (2002), em que apenas uma mutação (transição, transversão ou inserção/deleção que geram *gaps*) na sequência de IGS1 rDNA é suficiente para ser identificado um novo genótipo. Com exceção de *T. inkin*, que possui duas sequências ou mais nos genótipos novos (G4 e G5) mesmo com apenas uma mutação de diferença, as demais espécies que apresentam apenas uma sequência representativa do novo genótipo com duas mutações ou menos, podem também ser casos de erros de anotação de base nessas espécies. Observando o caso de G1 e G2 de *T. ovoides*, as sequências que geraram estes dois genótipos pertencem ao mesmo isolado, o CBS 7556 (ANEXO 5) que teve o IGS1 rDNA sequenciado por dois grupos diferentes. Observou-se entre elas duas deleções de nucleotídeos, sendo uma delas, a deleção um nucleotídeo anotado como “N”, certamente um erro de anotação de base no sequenciamento. Contudo, como não é possível saber qual das sequências é a que reflete o genoma desta cepa de referência, é necessário um novo sequenciamento e montagem de consenso entre as fitas de DNA para chegar-se em um alto score de Phred da anotação das bases (EWING; GREEN, 1998).

Nas análises de distribuição geográfica, o Brasil foi o país que prevaleceu como local de isolamento para as cinco espécies, exceto *T. ovoides*, como já havia sido determinado em outros trabalhos, principalmente aqueles mais representativos de casuísticas com *T. asahii* (ARAÚJO RIBEIRO *et al.*, 2008; ARABATZIS *et al.*, 2014; CHAGAS-NETO *et al.*, 2009; FRANCISCO *et al.*, 2020; Kuo *et al.*, 2020; MEKHA *et al.*, 2010; MONTOYA *et al.*, 2015; RODRIGUEZ-TUDELA *et al.*, 2007; SUGITA *et al.*, 2002; TAVERNA *et al.*, 2014; XIA *et al.*, 2012). A presença de mais genótipos no Brasil pode ser associada a vários fatores como: o próprio clima tropical que favorece o crescimento deste fungo, o aumento da utilização de tratamento empírico contra infecções por *Candida* spp. no âmbito hospitalar que tem por escape, a tricosporonose invasiva, e a presença de grupos de pesquisas que adotaram o sequenciamento genético como ferramenta padrão na identificação fúngica, permitindo que mais isolados de *Trichosporon* spp. sejam identificados em casuísticas de larga amostragem.

Quanto aos genótipos novos das demais espécies presentes no Brasil, dois de quatro genótipos de *T. asteroides* foram identificados, três de seis genótipos de *T. faecale* e quatro dos cinco genótipos de *T. inkin*. Além do Brasil, países como China, Índia, Japão, e Turquia apresentaram diversidade de isolamento das espécies e

genótipos, corroborando o conceito de que *Trichosporon* spp. é um gênero emergente como patógeno em países de clima quente e úmido ou com desafios econômicos no controle de infecções (CHAGAS-NETO *et al.*, 2009; COLOMBO *et al.*, 2011; PADOVAN *et al.*, 2019; RODRIGUEZ-TUDELA *et al.*, 2007; SUGITA *et al.*, 2002;)

Quanto ao sítio de isolamento, verificou-se que a maioria dos genótipos de *T. asahii* foi isolado de sangue e urina, e presentes em demais sítios de isolamento, enquanto que *T. asteroides*, *T. faecale* e *T. inkin* prevaleceram as sequências somadas derivadas de via respiratória, micoses superficiais e outros sítios (não sangue ou urina). Esses achados corroboram as casuísticas com grande número de isolados de *Trichosporon* spp. (FRANCISCO *et al.*, 2019; GUO *et al.*, 2019; KALKANCI *et al.*, 2010; KUO *et al.*, 2020; RUAN *et al.*, 2009). Nesse contexto, isolados clínicos não-*T. asahii* tendem a ser patógenos de micoses superficiais ou adquiridas do ambiente, enquanto que *T. asahii* parece estar mais adaptado aos sítios anatômicos do interior do hospedeiro humano, talvez por fazer parte da microbiota intestinal ou por ter alta capacidade de formar biofilmes, especialmente em plásticos presentes em sondas vesicais ou catéteres (CHO *et al.*, 2015; ITURRIETA *et al.*, 2014; SUN *et al.*, 2012; TREVINO 2014;). Dessa forma, *T. asahii* permanece como o agente prevalente das tricosporonoses, tanto as invasivas e disseminadas, quanto as superficiais.

Em relação as observações quanto as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de diferentes fármacos e as quatro espécies com dados presentes vinculados às sequências, os trabalhos avaliados apresentavam, em sua maioria, dados de CIMs obtidos pela metodologia do CLSI (CLSI, 2002 - ou posterior) com leituras de 48 horas. Os demais, foram obtidos pela metodologia do EUCAST (2008). Dessa forma, os dados coletados de CIMs puderam ser comparados entre os genótipos da mesma espécie, uma vez que são aceitas com normalidade variações de leituras de CIMs com uma diluição para mais ou uma diluição para menos (CLSI, 2002; EUCAST, 2008).

Dentre os representantes da classe dos triazóis foi observado que o Voriconazol apresentou as menores CIMs e médias geométricas, independentemente dos genótipos, se comparados aos poliênicos, como a Anfotericina B, ou mesmo a outros triazólicos, como o fluconazol e o itraconazol, corroborando publicações anteriores (FRANCISCO *et al.*, 2020; PADOVAN *et al.*, 2019; SUZUKI *et al.*, 2010). Dessa forma, é reforçado que o voriconazol é o medicamento de primeira escolha no

tratamento de tricosporonoses, principalmente as invasivas e disseminadas (ASADA *et al.*, 2006; COLOMBO *et al.*, 2011; FOURNIER *et al.*, 2002; MATSUE *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2010; PAPHITOU *et al.*, 2002; SERENA *et al.*, 2006; XIA *et al.*, 2012).

Quando faz-se a comparação de itraconazol e fluconazol, o segundo possui maiores médias geométricas de CIMs que o primeiro dentre as espécies e os genótipos analisados. Esses azólicos diferem em sua estrutura, com o primeiro sendo um triazólico de cadeia longa e o segundo, de cadeia curta, podendo ter afinidades diferentes frente ao seu alvo, a enzima lanosterol 14-alfa-desmetilase, da via de síntese do ergosterol (KANAFANI *et al.*, 2008). Isto pode contribuir para diferenças no seu espectro de atividade, quando trata-se de perfis de resistência primária. O uso indiscriminado de fluconazol pela população pode ser ainda outro fator para a emergência de resistência a este antifúngico, sendo preocupante, pois ele é amplamente utilizado como representante dos azólicos para verificar resistência a toda essa classe de antifúngicos (KANAFANI *et al.*, 2008).

Na classe dos poliênicos, a anfotericina B, cujo alvo é a molécula de ergosterol da membrana plasmática fúngica (FILIPPIN *et al.*, 2006) e a flucitosina (5-FC), uma pirimidina fluorinada que incorpora-se no material genético inibindo a síntese de DNA e RNA (VERMES *et al.*, 2000), e que frequentemente são utilizadas em concomitância em tratamentos antifúngicos, mostraram-se com médias geométricas de CIMs mais elevadas do que os triazólicos. Considerando-se os pontos de corte de resistência para leituras de CIMs *in vitro* estabelecidos para leveduras de 1 µg/mL para a anfotericina B e  $\geq 32 \mu\text{g mL}^{-1}$  para a 5-FC, sendo a susceptibilidade intermediária entre 8-16 µg mL<sup>-1</sup> (CLSI, 2002), as elevadas CIMs desses fármacos nos genótipos analisados mostraram que eles não devem ser indicados para tratar infecções causadas por *Trichosporon* spp., o que já foi reportado em outros trabalhos considerando beira do leite (ARAÚJO-RIBEIRO *et al.*, 2008; CHAGAS-NETO, 2008, 2009; KALKANCI *et al.*, 2010; PAPHITOU *et al.*, 2002; RODRIGUEZ-TUDELA *et al.*, 2005;).

O antifúngico caspofungina, da classe das equinocandinas, cujo alvo são as enzimas de síntese de glucanas da parede fúngica (LAUTERT *et al.*, 2011), possui os maiores valores de média geométrica de CIMs para todos os genótipos analisados. Esta observação reforça a contra-indicação desta classe medicamentosa para o tratamento de tricosporonose, o que também foi relatado em

estudos anteriores (ARAÚJO-RIBEIRO *et al.*, 2008; GUO *et al.*, 2011; XIA *et al.*, 2012).

Recentemente, foram propostos valores de CIM de pontos de corte epidemiológicos (ECV) para *T. asahii*, sendo eles: anfotericina B (ECV = 4  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ), fluconazol (ECV = 8  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e voriconazol, (ECV = 0,25  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) (FRANCISCO *et al.*, 2019). Ainda, foram publicadas duas casuísticas que relacionaram CIMs de antifúngicos e genótipos de *T. asahii*, mas que não tiveram suas sequências amostradas por este trabalho pois foram publicadas posteriormente à revisão e levantamento no NCBI-GenBank (FRANCISCO *et al.*, 2020; KUO *et al.* 2020). O trabalho brasileiro amostrou 284 isolados clínicos entre 2010 e 2019 e o estudo taiwanês, 84 isolados entre 2010 e 2018. Em ambos, identificaram cinco genótipos: G1, G3, G4, G5 e G7.

Nas comparações do presente trabalho com esses últimos, considerando anfotericina B, G3 obteve o maior valor de média geométrica de CIMs (1,97  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ), seguido de G1 e por último, G7, enquanto que para Francisco *et al.* (2020), G7 obteve a maior média geométrica de CIMs (2,13  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ), seguido de G1 e G3. Já para Kuo *et al.* (2020), apenas 1 isolado de G3 teve CIM  $\geq$  a 2  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , tendo os demais, CIM  $\leq$  do que 1  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Para fluconazol, o levantamento de dados mundiais não foi diferente, com G3 exibindo as mais altas médias geométricas de CIMs (4,97  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ), enquanto que G7 exibiu média de 2,82  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Contudo, G7 apresentou a maior média geométrica de CIM (4,83  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) para Francisco *et al.* (2020) e surpreendentemente, mais de 70% dos isolados em G3, G4 e G7 apresentaram CIM  $\geq$  a 8  $\mu\text{g mL}^{-1}$  para (KUO *et al.*, 2020), sendo este, o ECV. Os próprios autores deste trabalho discutiram que seus resultados poderiam refletir um desvio metodológico já que as CIMs foram determinadas utilizando Sensititre YeastOne YO10 AST Plate em vez de microdiluição em caldo pelo CLSI ou EUCAST conforme, Kuo *et al.* (2020).

Para voriconazol, novamente G3 exibiu maior média geométrica de CIMs em relação a G7, sendo 0,22  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e 0,09  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente. Para FRANCISCO *et al.* (2020), todos os genótipos ficaram abaixo do ECV, sendo a medida média geométrica máxima a de G7, com 0,19  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Na casuística taiwanesa, todos os genótipos exibiram CIMs  $\leq$  do que 0,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , não sendo possível conhecer aqueles

isolados que ficaram acima do ECV e poderiam ser resistentes, ou se essas medições também são reflexo de desvio metodológico de leitura de CIMs de KUO *et al.* (2020).

Para as outras espécies, devido a baixa quantidade de dados de CIMs de antifúngicos relacionados aos genótipos identificados no presente trabalho, bem como, a ausência de ECVs, não se pode especular sobre emergência de resistência.

Em suma, mesmo que não se tenha detectado como média geométrica de CIMs valores acima dos ECVs, é nítida a tendência mundial de G3 exibir maiores valores do que os demais genótipos de *T. asahii* em retrospecto, para os principais fármacos utilizados nos tratamentos de tricofonozes. Ainda, é notável a emergência de isolados pertencentes ao G7 e a proposição de novos genótipos no Brasil, podendo refletir as influências da pressão seletiva no uso amplo profilático ou empírico principalmente de azólicos no Brasil e no mundo (PADOVAN *et al.*, 2019).

## 7 CONCLUSÕES

1) A partir da análise da região IGS1 das sequências das espécies de *Trichosporon* spp., houve a confirmação dos génotipos de duas espécies: *T. asahii* e *T. faecale* já descritos em literatura, assim como a descoberta de novos génotipos para essas espécies. Em *T. asteroides*, *T. inkin* e *T. ovoides* foram identificados génotipos até então inéditos na literatura. Foi confirmada as diversidades genótípicas das espécies, com predominância de G1 para todas elas.

2) Quanto a localização geográfica, as espécies foram descritas em treze diferentes países, destacando a presença predominante de quatro espécies no Brasil, com exceção de *T. ovoides*.

3) Os principais sítios de isolamento para as espécies foram urina, sangue e micoses superficiais, demonstrados através das análises de dados clínicos e epidemiológicos das tricoposronoses. Isolados das cinco espécies foram relatados a partir do ano de 1926 até 2019 no presente estudo, sendo *T. asteroides*, a primeira espécie a ser isolada em estudos clínicos.

4) Os perfis de susceptibilidade antifúngica foram específicos para cada espécie, com exceção de *T. ovoides*, que não apresentou dados descritos em literatura. Dentre os antifúngicos estudados, voriconazol foi a droga que possui menores CIMs para todos os génotipos e em todas as espécies estudadas (exceto *T. ovoides*), quando comparados a poliênicos como anfotericina B, dados estes que podem ser muito úteis para orientações de terapias antifúngicas.

## REFERÊNCIAS

- ABLIZ, P. et al. Identification of the first isolates of *Trichosporon asahii* var. *asahii* from disseminated trichosporonosis in China. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, China, v. 44, p. 17–22, 2002.
- ALMEIDA, A. A. et al. Genotype, antifungal susceptibility, and biofilm formation of *Trichosporon asahii* isolated from the urine of hospitalized patients. **Rev. Argentina de Microbiologia**, Argentina, v. 48, p. 62-66, 2016.
- ARABATZIS, M. et al. Sequence-based identification, genotyping and EUCAST antifungal susceptibilities of *Trichosporon* clinical isolates from Greece. **Clinical Microbiology and Infection**, Grécia, v. 20, n. 8, p. 777-783, 2014.
- ASADA, N. et al. Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. **Clin. Infect. Dis.**, Japão, v. 43, p. 39–41, 2006.
- BASSETTI, M. et al. *Trichosporon asahii* infection treated with caspofungin combined with liposomal amphotericin B. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 54, n. 2, p.575–577, 2004.
- BAYRAMOGLU, G. et al. Breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia in neutropenic patient with acute leukemia while receiving caspofungin. **Infection**, Turquia, v. 36, p. 68–70, 2008.
- BENSON, P. M.; LAPINS, N. A.; ODOM R. B. White piedra. **Arch. Dermatol.**, v. 119, n.7, p.602–604, 1983.
- BERGOLD, A. M; GEORGIADIS, S. Novidades en fármacos antifúngicos: uma revisão. **Visao Acad**, Curitiba, v. 5, p. 159-172, 2004.
- CHAGAS-NETO, T. C. et al. Bloodstream infections due to *Trichosporon* spp.: species distribution, *Trichosporon asahii* genotypes determined on the basis of ribosomal DNA intergenic spacer 1 sequencing, and antifungal susceptibility testing. **J. Clin. Microbiol.** São Paulo, v. 47, n.4, p. 1074–1081, 2009.
- CHAGAS-NETO, T. C; CHAVES G. M.; COLOMBO A. L. Update on the genus *Trichosporon*. **Mycopathologia**, São Paulo, v.166, n. 3, p.121–132, 2008.
- COLOMBO, A. L.; PADOVAN, A. C. B.; CHAVES, G. M. Current Knowledge of *Trichosporon* spp. and Trichosporonosis. **Clinical Microbiology Reviews**, São Paulo, v. 24, n. 4, p. 682-700, 2011.
- DABAS Y.; XESS I.; KALE P. Molecular and antifungal susceptibility study on trichosporonemia and emergence of *Trichosporon mycotoxinivorans* as a bloodstream pathogen. **Med Mycol**, Nova Delhi, v.55. p.518–527.
- DE ALMEIDA J. N et al. Evaluating and improving Vitek MS for identification of clinically relevant species of *Trichosporon* and the closely related genera

*Cutaneotrichosporon* and *Apiotrichum*. **J Clin Microbiol.**, São Paulo, v. 55, p. 2439–2444, 2016.

EBRIGHT, J. R.; FAIRFAX M. R.; VAZQUEZ, J. A. *Trichosporon asahii*, a non-*Candida* yeast that caused fatal septic shock in a patient without cancer or neutropenia. **Clin. Infect. Dis.**, Detroit, v.33, n. 5, p. E28–E30, 2001.

ELLNER, K. et al. Prevalence of *Trichosporon beigelii*. Colonization of normal perigenital skin. **J. Med. Vet. Mycol.**, Houston, v.29, n. 2 , p.99–103, 1991.

EUCAST definitive document EDef 7.1: Method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. **Clin Microbiol Infect**, v. 14, p. 398-405, 2008.

EWING B.; GREEN P. Base-calling of automated sequencer traces using phred. II. Error probabilities. **Genome Research**, Washington, v. 8, p. 186–194, 1998.

FEBRE, N. et al. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. **J. Clin. Microbiol.**, Santiago, v. 37, n. 5, p. 1584–1586, 1999.

FILIPPIN, F., B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Santa Catarina, v. 42, n. 2, p. 167-194, 2006

FLEMING, R. V.; WALSH, T. J.; ANAÏSSIE, E. J. Emerging and less common fungal pathogens. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, Boston, v.16, n. 4 , p.915–933, 2002.

FOURNIER, S. et al. Use of voriconazole to successfully treat disseminated *Trichosporon asahii* infection in a patient with acute myeloid leukaemia. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, França, v. 21, n. 12 , p.892–896, 2002.

FRANCISCO E. et al. Species distribution and antifungal susceptibility of 358 *Trichosporon* clinical isolates collected in 24 medical centres. **Clinical Microbiology and Infection**, São Paulo, v. 25, p. 909-914, 2019.

FRANCISCO E. et al. Correlation of *Trichosporon asahii* genotypes with anatomical sites and 5 antifungal susceptibility profiles: data analyses from 284 isolates collected in the last 22 years across 24 medical centers. **Antimicrob Agents Chemother.** 2020.

GALTIER, N.; GOUY, M. GAUTIER, C. SEAVIEW AND PHYLO\_WIN: two graphic tools for sequence alignment and molecular phylogeny. **Computer Applications in the Biosciences**, v. 12, n. 6, p. 543-548, 1996.

GARCIA-MARTOS. Et al. Dermatofitosis por *Microsporum gypseum* description de ocho casos y revision de la literature. **Rev.Iberoam Micol**, v. 23. n. 3, p.147-149, 2003.

GHEHO.E. et al. Phylogenetic relationship of *Cryptococcus neoformans* and some related basidiomycetous yeast determined from partial large subunit rRNA sequences. **Ant. Leewenhoek**, v. 63, p. 175-189, 1993.

GIRMENIA,C. et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. **J. Clin. Microbiol.**, v.43, n. 4 ,p. 1818–1828, Apr., 2005.

GOODMAN, D. et al. Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. **Clin. Infect. Dis.**, v. 35, n. 3 , p. E35–36, Aug.,2002.

GROOL, A.H, WALSH, T. J. Uncommon opportunistic fungi nem nosocomial threats. **Clin Microbiol Infect.** v. 8, p. 8-24, 2001.

GUO, L. N. et al. Three-Locus Identification, Genotyping, and Antifungal Susceptibilities of Medically Important *Trichosporon* Species from China. **J. Clin. Microbiol.** v.49, n.11, p. 3805–3811, 2011.

GUO L. N., et al. Invasive Infections Due to *Trichosporon*: Species Distribution, Genotyping, and Antifungal Susceptibilities from a Multicenter Study in China. **J Clin Microbiol**, v. 57, n. 1, p. 505-518, 2019.

INÁCIO, C. P. et al. Experimental white piedra: a robust approach to ultrastructural analysis, scanning electron microscopy and etiological discoveries. **Experimental Dermatology**, v. 25, n. 1, p. 79–81, 2016

ITURRIETA-GONZÁLEZ, I. A., et al. Multiple Species of *Trichosporon* Produce Biofilms Highly Resistant to Triazoles and Amphotericin B. **PLOS ONE**, v. 9, n. 10, 2014.

JIAN, D. Y. et al. *Trichosporon asahii* following polymicrobial infection in peritoneal dialysis-associated peritonitis. **Perit. Dial. Int.**, v. 28, p. 100–101, 2008.

KALKANCI, A. et al. Molecular identification, genotyping, and drug susceptibility of the basidiomycetous yeast pathogen *Trichosporon* isolated from Turkish patients. **Medical Mycology**, v. 48, n. 1, p. 141–146, 2010.

KANAFANI, Z. A.; PERFECT J. R. Resistance to Antifungal Agents: Mechanisms and Clinical Impact. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, p. 120-128, 2008.

KIKEN, D. A. et al. White piedra in children. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.55, n. 6 , p.956–961, 2006.

KONTOYIANNIS, D. P. et al. Trichosporonosis in a tertiary care cancer center: risk factors, changing spectrum and determinants of outcome. **Scand. J. Infect. Dis.**, v. 36,n. 8, p.564–569, 2004.

KRCMERY, V. JR. et al. Hematogenous trichosporonosis in cancer patients: report of

12 cases including 5 during prophylaxis with itraconazol. **Support Care Cancer**, v. 7, p.39–43, 1999.

KUMAR, S.; TAMURA, K.; NEI, M. MEGA: Molecular Evolutionary Genetics Analysis software for microcomputers. **Comput. Appl. Biosci.**, v. 10, n. 2, p. 189–91, 1994.

KUO S.H. et al. The epidemiology, genotypes, antifungal susceptibility of *Trichosporon* species, and the impact of voriconazole on *Trichosporon* fungemia patients. **Journal of the Formosan Medical Association**. v. 12, 2020.

LAUTERT, C et al. Eficácia da caspofungina em fungos filamentosos- Revisão de literatura. **Vet. e Zootec.**, v. 18, n. 2, p. 175-186, 2011

LI, H. et al. *In vitro* combined activity of amphotericin B, caspofungin and voriconazole against clinical isolates of *Trichosporon asahii*. **Int. J. Antimicrob. Agents**, v.35, n. 6 ,p. 550–552, 2010.

LIU X. Z., et al. Towards an integrated phylogenetic classification of the Tremellomycetes. **Stud Mycol**, v. 81, p. 85–147, 2015.

MADARIAGA, M. G.; TENORIO A.; PROIA L. *Trichosporon inkin* peritonitis treated with caspofungin. **J. Clin. Microbiol.**, v. 41, n. 12 , p. 5827–5829, 2003.

MARINÉ M, Bom VLP, de Castro PA, Winkelstroter LK, Ramalho LN, Brown NA, et al. The development of animal infection models and antifungal efficacy assays against clinical isolates of *Trichosporon asahii*, *T. asteroides* and *T. inkin*. **Virulence**, v. 6, p. 476–486, 2015.

MATSUE, K., H. et al. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. **Clin. Infect. Dis.**, v. 42, n. 6, p.753–757, 2006.

MEKHA, N. et al. Genotyping and antifungal drug susceptibility of the pathogenic yeast *Trichosporon asahii* isolated from Thai patients. **Mycopathologia**, v. 169, n. 1, p. 67– 70, 2010.

MONTOYA, A. M. et al. Genotyping, extracellular compounds, and antifungal susceptibility testing of *Trichosporon asahii* isolated from Mexican patients. **Med. Mycol.**, v. 53, n. 5, p. 505-511, 2015.

MORETTI-BRANCHINI, M. L. et al. *Trichosporon* species infection in bone marrow transplanted patients. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 39, n. 3 , p.161–164, 2001.

MORI, Y. et al. Marked renal damage in a child with hydronephrosis infected by *Trichosporon asahii*. **Pediatr. Nephrol.**, v. 20, n. 2 , p.234–236, 2005.

PADOVAN A. C. B., et al. Exploring the resistance mechanisms in *Trichosporon asahii*: Triazoles 317 as the last defense for invasive trichosporonosis. **Fungal Genet Biol**, v. 133, p. 103267, 2019.

PAGANO, L. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic

malignancies: the SEIFEM-2004 study. **Haematologica**, v. 91, n. 8, p. 1068–1075, 2006.

PAPHITOU, N. I. et al. *In vitro* antifungal susceptibilities of *Trichosporon* species. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 46, n. 4, p. 1144–1146, 2002.

PFALLER, M. A; DIEKEMA, D. J. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. **J. Clin. Microbiol.**, v.42, n. 10, p. 4419–4431, 2004.

POLZIN; T.; DANESHMAND, S. V. A comparison of Steiner tree relaxations. **Discret. Appl. Math.**, v. 112, p. 263-300, 2001.

RAMOS, J. M. et al. Clinical case of endocarditis due to *Trichosporon inkin* and antifungal susceptibility profile of the organism. **J. Clin. Microbiol.**, v. 42, n. 5, p. 2341–2344, 2004.

RIBEIRO, A. M. et al. Molecular identification and susceptibility testing of *Trichosporon* isolates from a Brazilian hospital. **Rev. Iberoam. Micologia**, v. 25, n. 4, p. 221-225, 2008.

RODRIGUEZ-TUDELA, J. L. et al. Genotype distribution of clinical isolates of *Trichosporon asahii* based on sequencing of intergenic spacer 1. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v.58, n. 4, p.435–440, 2007.

RODRIGUEZ-TUDELA, J. L. et al. Susceptibility patterns and molecular identification of *Trichosporon* species. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 49, p. 4026–4034, 2005.

ROSHAN, A. S.; JANAKI C.; PARVEEN B. White piedra in a mother and daughter. **Int.J. Trichol.** v. 1, n. 2, p. 140–141, 2009.

ROZAS, J.; ROZAS, R. DnaSP, DNA sequence polymorphism: an interactive program for estimating Population Genetics parameters from DNA sequence data. **Comput. Applic. Biosci.**, v. 11, p. 621-625, 1995.

RUAN S. Y.; CHIEN J. Y.; HSUEH. Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan. **Clin Infect Dis** v.49 p.11–17, 2002.

SANO, M. et al. Supplemental utility of nested PCR for the pathological diagnosis of disseminated trichosporonosis. **Virchows Arch.**, v. 451, n., p. 929–935, 2007.

SERENA, C. et al. Efficacy of voriconazole in a guinea pig model of invasive trichosporonosis. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 50, n. 6, p.2240–2243, 2006.

SILVESTRE, A. M. et al. *Trichosporon* species isolated from the perigenital region, urine and catheters of a Brazilian population. **Braz. J. Microbiol.**, v. 41, n.3, p.628–634, 2010.

- SUGITA, T. et al. Sequence analysis of the ribosomal DNA intergenic spacer 1 regionsof *Trichosporon* species. **J. Clin. Microbiol.**, v. 40, n. 5, p.1826–1830, 2002.
- SUGITA, T.; IKEDA, R., NISHIKAW, A. Analysis of *Trichosporon* Isolates Obtained fromthe Houses of Patients with Summer-Type Hypersensitivity Pneumonitis. **J. Clin. Microbiol.**, v. 42, n. 12, p. 5467–5471, 2004.
- SUGITA, T. et al. *Trichosporon* species isolated fm guano samples obtained from bat-inhabited caves in Japan. **Appl. Environ. Microbiol.**, v.71, n. 11, p.7626–7629, 2005.
- SUZUKI, K. et al. Fatal *Trichosporon* fungemia in patients with hematologic malignancies. **Eur. J. Haematol.**, v. 84, n. 5 , p. 441–447, 2010.
- TAVERNA, C. G. et al. Molecular identification, genotyping, and antifungal susceptibilitytesting of clinically relevant *Trichosporon* species from Argentina. **Med. Mycol.**, Bueno Aires, v. 52, n.4, p. 356-366, 2014.
- UZUN, O. et al. Susceptibility testing of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against yeast isolates in a Turkish University Hospital and effect of timeof reading. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 38, p. 101–107, 2000.
- VERMES A.; GUCHELAAR H. J.; DANKERT J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions". **J. Antimicrob. Chemother** v. 46, n.2, p. 171-179, 2000.
- WALSH, T. J. et al. Experimental *Trichosporon* infection in persistently granulocytopenic rabbits: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment of naemerging opportunistic mycosis. **J. Infect. Dis.**, Bethesda, v. 166, p.121–133, 1992.
- WALSH, T. J. et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. **Clin. Microbiol. Infect.**, Bethesda,v.10, p.44–66, 2004.
- WALSH, T. J. et al. *Trichosporon beigelii*, an emerging pathogen resistant to amphoterin B. **J. Clin. Microbiol.**,Behesda, v. 28, n. 7 , p.1616–1622, 1990.
- WALZMAN, M; LEEMING, J. G. White piedra and *Trichosporon beigelii* the incidence in patients attendin a clin in genitourinary medicine. **Genitourin. Med**, Reino Unido, v.65, p. 331-334, 1989.
- WATSON, K. C.; KALLICHURUM S. Brain abscess due to *Trichosporon cutaneum*. **J.Med. Microbiol.**, v. 3, p. 191–193, 1970.
- WOLF, D. G. et al. Multidrug-resistant *Trichosporon asahii* infection of nongranulocytopenic patients in three intensive care units. **J. Clin. Microbiol.**, v. 39, n.12, p. 4420–4425, 2001.

XIA, Z. et al. Genotyping and Antifungal Drug Susceptibility of *Trichosporon asahii* Isolated from Chinese Patients. **Mycopathologia**, China, v. 173, n. 2, p. 127–133, 2012

YOUKER, S. R.; ANDREOZZI, R. J. White piedra: further evidence of a synergistic infection. **J. Am. Acad. Dermatol.**, Pensilvania, v. 49, n. 4 , p. 746–749, 2003.

**ANEXOS**

ANEXO 1: Tabela com dados do levantamento epidemiológico para <i>T. asahii</i> .										
Nº	Ano*	Cepa	Nº GenBank	Genótipo literatura	Genótipo determinado por este trabalho	Tamanho da sequência (pb)	Sítio de isolamento	País de isolamento	Referência do depósito da sequência	
1	1929	CBS 2479	AB066386	G1	G1	485	pele	Japão	SUGITA et al. (2002)	
2	1929	CBS 2479	AB081514	G1	G1	628	pele	Japão	ABLIZ, P. et al. (2002)	
3	1929	CBS 2479	EU934801	G1	G1	585	pele	Japão	CHAGAS-NETO et al. (2009)	
4	1929	CBS 2479 (PUMCHBY15)	JF303013	G1	G1	579	pele	Japão	GUO et al. (2011)	
5	1929	CBS 2479 / BZ706	EU441162	G1	G1	643	pele	Japão	XIA et al. (2012)	
6	1929	CBS 2479	FJ754250	G1	G1	643	pele	Japão	LU, X. L. et al. (Não publicado)	
7	1935	CBS 2530	EU934803	G3	G3	583	pus humano inoculado em camundongo	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)	
8	1983	CBS 7631	KM488291	G1	G1	608	sangue	França	ITURRIETA-GONZALEZ et al. (2014)	
9	1983	CBS 7631	MK737690	G1	G1	643	sangue	França	de Almeida, J.N. Jr. Et al (Não publicado)	
10	1984	CBS 4829	AB071385	G3	G3	490	fezes	Brasil	SUGITA et al. (2002)	
11	1992	CBS 5599	MK737694	-	G1	643	glândula inflamada	Índia	de Almeida, J.N. Jr. Et al (Não publicado)	
12	1996	CBS 8640	MK737691	-	G5	648	fezes de caracol	Itália	de Almeida, J.N. Jr. Et al (Não publicado)	
13	1997	L2623	FJ169364	-	G1	627	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
14	1997	L2678	FJ169365	-	G1	627	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
15	1997	L2873	FJ172165	-	G1	619	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
16	1997	L2841	FJ172164	-	G1	615	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
17	1997	L2370	FJ169363	-	G1	624	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
18	1997	L2033 / L2727	FJ169360	-	G1	623	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
19	1997	L1941	FJ169359	-	G1	627	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
20	1997	L2824	FJ172163	-	G1	609	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
21	1997	L2769	FJ172162	-	G1	609	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
22	1997	L2755	FJ172161	-	G1	609	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
23	2000	IFM 51250	AB081512	-	G1	628	fígado	China	ABLIZ, P. et al. (2002)	
24	2000	IFM 51251	AB081513	-	G1	628	pele	China	ABLIZ, P. et al. (2002)	
25	2001	L3232	FJ172173	-	G5	625	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
26	2001	L3048	FJ172168	-	G5	626	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
27	2001	L2962	FJ172167	-	G1	619	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
28	2001	L2939	FJ172166	-	G1	619	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
29	2001	L3747	FJ187685	-	G1	621	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
30	2001	L3606	FJ187684	-	G25	602	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
31	2001	L3546	FJ187683	-	G1	619	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
32	2001	L3519	FJ187682	-	G26	609	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)	
33	2001	M9945	AB072611	G3	G3	490	sangue	EUA	SUGITA et al. (2002)	
34	2001	M9944	AB072610	G3	G3	490	sangue	EUA	SUGITA et al. (2002)	
35	2001	M9943	AB072609	G3	G3	490	sangue	EUA	SUGITA et al. (2002)	
36	2001	M9942	AB072608	G3	G3	490	sangue	EUA	SUGITA et al. (2002)	
37	2001	M9941	AB072607	G3	G3	490	sangue	EUA	SUGITA et al. (2002)	
38	2001	M9475	AB072606	G2	G2	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
39	2001	M9948	AB072605	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
40	2001	M9947	AB072604	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
41	2001	M9940	AB072603	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
42	2001	M9937	AB072602	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
43	2001	M9938	AB072601	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
44	2001	M9950	AB072600	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
45	2001	M9939	AB072599	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
46	2001	M9936	AB071387	G5	G5	490	sangue	EUA	SUGITA et al. (2002)	
47	2001	M9935	AB071386	G5	G5	490	sangue	EUA	SUGITA et al. (2002)	
48	2001	M9411	AB071384	G5	G5	490	escarro	EUA	SUGITA et al. (2002) 49	
2001	M9403	AB071383	G3	G2	485	sangue	EUA	SUGITA et al. (2002) 50		
94008	AB066402	G5	G5	490	urina	Japão	SUGITA et al. (2002) 51			
84	AB066401	G5	G5	490	fezes	EUA	SUGITA et al. (2002) 52			
SUGITA et al. (2002) ETR24 AB066400 G5 G5 490 N.I Japão										
53	2001	CBS 2530	AB066397	G3	G3	490	camundongo	Brasil	SUGITA et al. (2002)	
54	2001	U2	AB066396	G3	G3	490	sangue	EUA	SUGITA et al. (2002)	
55	2001	ETR20	AB066395	G3	G3	490	N.I	Japão	SUGITA et al. (2002)	
56	2001	ETR22	AB066394	G3	G3	490	N.I	Japão	SUGITA et al. (2002)	
57	2001	J114	AB066393	G1	G2	485	fluido intestinal	Japão	SUGITA et al. (2002)	
58	2001	925130	AB066392	G1	G1	485	urina	Japão	SUGITA et al. (2002)	
59	2001	INO	AB066391	G1	G1	485	urina	Japão	SUGITA et al. (2002)	
60	2001	N10	AB066390	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
61	2001	N7	AB066389	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
62	2001	N9	AB066388	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
63	2001	330	AB066387	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)	
64	2001	ITA	AB066385	G1	G1	485	urina	Japão	SUGITA et al. (2002)	

65	2001	J85	AB066384	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)
66	2001	SASA	AB066383	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)
67	2001	TR1	AB066382	G1	G1	485	pulmão	Japão	SUGITA et al. (2002)
68	2001	TR2	AB066381	G1	G1	485	pulmão	Japão	SUGITA et al. (2002)
69	2001	TR3	AB066380	G1	G1	485	pulmão	Japão	SUGITA et al. (2002)
70	2001	J103	AB066379	G1	G1	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)
71	2001	93-2779	AB066378	G1	G1	485	urina	Japão	SUGITA et al. (2002)
72	2001	MAE	AB066377	G1	G1	485	urina	Japão	SUGITA et al. (2002)
73	2001	94001	AB066376	G1	G1	485	fezes	Japão	SUGITA et al. (2002)
74	2002	J2-102	AB066399	G4	G4	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)
75	2002	ETR23	AB066398	-	G4	485	N.I	Japão	SUGITA et al. (2002)
76	2002	M9949	AB072612	G4	G4	485	sangue	Japão	SUGITA et al. (2002)
77	2002	CBS 8972	MK737692	-	G3	648	urina	Israel	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
78	2002	CBS 8969	MK737693	-	G31	648	urina	Israel	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
79	2003	L16-001	KM488275	G1	G16	602	sangue	Brasil	ITURRIETA-GONZALEZ et al. (2014)
80	2003	UOA/HCPF<GRC>:3928	JX111954	G1	G1	643	lavado broncoalveolar	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
81	2003	CBS 7137	MK737689	-	G1	643	solo	Países Baixos	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
82	2004	M9948	AB180190	-	G1	485	N.I	Japão	SUGITA (Não publicado)
83	2004	M9947	AB180189	-	G1	485	N.I	Japão	SUGITA (Não publicado)
84	2004	M9989	AB180194	G7	G7	489	sangue	Japão	SUGITA et al. (2004)
85	2004	M9988	AB180193	G7	G7	489	sangue	Japão	SUGITA et al. (2004)
86	2004	M9987	AB180192	G6	G6	486	sangue	Japão	SUGITA et al. (2004)
87	2004	M9949	AB180191	G4	G4	485	N.I	Japão	SUGITA (Não publicado)
88	2005	UOA/HCPF<GRC>:7422	JX111957	G1	G1	643	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
89	2005	UOA/HCPF<GRC>:6316	JX111955	G7	G7	647	swab orofaríngeo	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
90	2006	UOA/HCPF<GRC>:8049-1	JX111961	G3	G3	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
91	2006	UOA/HCPF<GRC>:8520	JX111971	G5	G5	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
92	2006	UOA/HCPF<GRC>:8381	JX111970	G4	G4	643	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
93	2006	UOA/HCPF<GRC>:8257	JX111969	G4	G4	643	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
94	2006	UOA/HCPF<GRC>:8148	JX111968	G3	G3	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
95	2006	UOA/HCPF<GRC>:8108	JX111967	G3	G3	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
96	2006	UOA/HCPF<GRC>:8049-6	JX111966	G3	G3	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
97	2006	UOA/HCPF<GRC>:8049-5	JX111965	G3	G3	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
98	2006	UOA/HCPF<GRC>:8049-4	JX111964	G3	G3	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
99	2006	UOA/HCPF<GRC>:8049-3	JX111963	G3	G3	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
100	2006	UOA/HCPF<GRC>:8049-2	JX111962	G3	G3	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
101	2006	UOA/HCPF<GRC>:7928	JX111960	G3	G3	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
102	2006	UOA/HCPF<GRC>:7784	JX111959	G3	G3	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
103	2006	UOA/HCPF<GRC>:7428	JX111958	G7	G7	647	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
104	2007	UOA/HCPF<GRC>:9477	JX111977	G10	G17	643	pele	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
105	2007	UOA/HCPF<GRC>:8720	JX111974	G1	G1	643	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
106	2007	UOA/HCPF<GRC>:8659	JX111973	G5	G5	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
107	2007	UOA/HCPF<GRC>:8658	JX111972	G5	G5	648	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
108	2007	XJU-1	EF434172	-	G28	623	N.I	China	SU,J.; ERKIN,R. (Não publicado)
109	2008	CNM-CL6513	FJ153605	G1	G1	609	sangue	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al.(2008)
110	2008	CNM-CL6509	FJ153603	G1	G1	613	unhas	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al.(2008)
111	2008	CNM-CL6508	FJ153602	G3	G3	618	unhas	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al.(2008)
112	2008	CNM-CL6502	FJ153596	G5	G5	614	sangue	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al.(2008)
113	2008	L3221	FJ172172	-	G1	621	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
114	2008	L3188	FJ172171	-	G5	625	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
115	2008	L3186	FJ172170	-	G1	621	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
116	2008	L3106	FJ172169	-	G1	619	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
117	2008	L2727	FJ172160	-	G1	627	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
118	2008	L4862	FJ187697	-	G1	622	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
119	2008	L4771	FJ187696	-	G1	622	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
120	2008	L4760	FJ187695	-	G1	624	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
121	2008	L4293	FJ187694	-	G1	603	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
122	2008	L4114	FJ187693	-	G1	621	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
123	2008	L4091	FJ187692	-	G1	621	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
124	2008	L4031	FJ187691	-	G1	620	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
125	2008	L4021	FJ187690	-	G1	622	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
126	2008	L3930	FJ187689	-	G1	621	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
127	2008	L3859	FJ187688	-	G1	620	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
128	2008	L3842	FJ187687	-	G27	603	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
129	2008	L3786	FJ187686	-	G1	620	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
130	2008	L3347	FJ187681	-	G1	620	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
131	2008	L3340	FJ187680	-	G4	620	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
132	2008	L3274	FJ187679	-	G1	621	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)

133	2008	L8329-EB004B	KM488284	G1	G1	611	pêlos pubianos	Brasil	ITURRIETA-GONZALEZ et al. (2014)
134	2008	UOA/HCPF<GRC>:10373	JX111984	G4	G4	643	sangue	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
135	2008	UOA/HCPF<GRC>:9878-2b	JX111983	G4	G4	643	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
136	2008	UOA/HCPF<GRC>:9878-2a	JX111982	G4	G4	643	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
137	2008	UOA/HCPF<GRC>:9822a	JX111981	G4	G4	643	sangue	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
138	2008	UOA/HCPF<GRC>:9764	JX111980	G1	G1	643	sangue	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
139	2008	UOA/HCPF<GRC>:9763	JX111979	G4	G4	643	sangue	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
140	2008	UOA/HCPF<GRC>:9762	JX111978	G5	G5	648	sangue	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
141	2008	UOA/HCPF<GRC>:8739b	JX111976	G7	G7	647	sangue	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
142	2008	UOA/HCPF<GRC>:8739a	JX111975	G7	G7	647	sangue	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
143	2008	CNM-CL6501	FJ153595	G1	G1	485	urina	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al.(2008)
144	2008	CNM-CL6100	FJ153592	G6	G7	489	pele	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al.(2008)
145	2008	CNM-CL6504	FJ153598	G1	G1	485	urina	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al.(2008)
146	2009	CMCCC CL141	FJ754248	G6	G6	644	N.I	China	LU, X. L. et al. (Não publicado)
147	2009	L2370	FJ169362	-	G1	625	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
148	2009	L2236	FJ169361	-	G1	622	urina	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (Não publicado)
149	2009	L8326-CB006A	KM488285	G3	G3	619	pele inguinal	Brasil	ITURRIETA-GONZALEZ et al. (2014)
150	2009	L8327-CB010B	KM488283	G1	G1	614	pele do pênis	Brasil	ITURRIETA-GONZALEZ et al. (2014)
151	2009	CMCCC CLN35	FJ896484	-	G4	643	N.I	China	LU,X.-L.; LIU,W.-D. (Não publicado)
152	2009	CMCCC CL034	FJ754249	-	G4	643	N.I	China	LU, X. L. et al. (Não publicado)
153	2010	L7926-V007A	KM488282	G3	G3	609	pêlos da barba	Brasil	ITURRIETA-GONZALEZ et al. (2014)
154	2010	A02	AB439003	G9	G9	485	urina	Turquia	KALKANCI et al. (2010)
155	2010	G07	AB439002	G8	G8	485	humano - desconhecido	Turquia	KALKANCI et al. (2010)
156	2011	UOA/HCPF<GRC>:14034	JX111990	G11	G11	643	secreção nasal	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
157	2011	UOA/HCPF<GRC>:13879	JX111989	G4	G4	643	swab orofaríngeo	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
158	2011	UOA/HCPF<GRC>:13734	JX111988	G3	G3	648	unhas	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
159	2011	UOA/HCPF<GRC>:13600a	JX111987	G4	G4	643	lavado broncoalveolar	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
160	2011	UOA/HCPF<GRC>:13584b	JX111986	G4	G4	643	unhas	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
161	2011	UOA/HCPF<GRC>:13584a	JX111985	G4	G4	643	unhas	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
162	2012	Tr1-2	JN712656	-	G1	649	N.I	China	LI,C.H. et al. (Não publicado)
163	2012	TRI069	JX502767	-	G1	456	N.I	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
164	2013	199	KF501145	-	G3	586	N.I	China	YANG,Y.-P. et al. (2013)
165	2013	UOA/HCPF<GRC>:14634	KC515400	-	G7	647	sangue	Grécia	Arabatzis,M. and Velegraki,A.(2013) (Não publicado)
166	2014	MSR54	KM008975	-	G4	628	lodo de petróleo	Índia	GUPTA, R.; KUMARI, A. (Não publicado)
167	2014	LMA 09	KJ176995	G15	G15	649	urina	Brasil	ALMEIDA et al. (2016)
168	2014	LMA 08	KJ176994	G13	G22	637	urina	Brasil	ALMEIDA et al. (2016)
169	2014	LMA 07	KJ176993	G13	G21	635	urina	Brasil	ALMEIDA et al. (2016)
170	2014	LMA 06	KJ176992	G14	G14	800	urina	Brasil	ALMEIDA et al. (2016)
171	2014	LMA 05	KJ176991	G10	G20	648	urina	Brasil	ALMEIDA et al. (2016)
172	2014	LMA 04	KJ176990	G10	G19	644	urina	Brasil	ALMEIDA et al. (2016)
173	2014	LMA 03	KJ176989	G11	G18	649	urina	Brasil	ALMEIDA et al. (2016)
174	2014	LMA 02	KJ176988	G13	G13	654	urina	Brasil	ALMEIDA et al. (2016)
175	2014	LMA 01	KJ176987	G13	G1	646	urina	Brasil	ALMEIDA et al. (2016)
176	2014	14ZS293	MH879559	-	G3	608	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
177	2014	14Y2027	MH879557	-	G3	608	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
178	2014	14TJ539	MH879553	-	G1	603	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
179	2014	14TJ538	MH879552	-	G1	603	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
180	2014	14T4029	MH879550	-	G1	603	fluido pleural	China	Guo,L.N.et al.(2019)
181	2014	15PU827	MH879549	-	G3	608	fluido pleural	China	Guo,L.N.et al.(2019)
182	2014	15HS195	MH879538	-	G4	603	fluido cefalorraquidiano	China	Guo,L.N.et al.(2019)
183	2014	14H4169	MH879537	-	G4	603	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
184	2014	14H1412	MH879536	-	G1	603	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
185	2014	14G1184	MH879533	-	G4	603	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
186	2014	14CQ087	MH879531	-	G3	608	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
187	2014	14AH077	MH879529	-	G3	608	fluido cefalorraquidiano	China	Guo,L.N.et al.(2019)
188	2014	14TJ520	MG872055	-	G5	609	drenagem de líquido	China	Guo,L.N.et al.(2019)
189	2014	UOA/HCPF<GRC>:7421	JX111956	G4	G4	643	urina	Grécia	ARABATZIS et al. (2014)
190	2015	LAPEMI 66.2015	KT365861	-	G7	629	urina	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
191	2015	LAPEMI 29.2015	KR872660	-	G3	648	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
192	2015	LAPEMI 28.2015	KR872659	-	G3	642	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
193	2015	LAPEMI 21.2015	KR872657	-	G3	647	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
194	2015	LAPEMI 43.2015	KR233248	-	G3	651	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
195	2015	LAPEMI 32.2015	KR233246	-	G3	649	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
196	2015	LAPEMI 89.2015	KT365853	-	G3	656	urina	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (Não publicado)
197	2015	LAPEMI 26.2015	KT240124	-	G29	645	sangue	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
198	2015	LAPEMI 70.2015	KR912061	-	G7	646	sangue	Brasil	KUBICA,T. F. et al. (Não publicado)

199	2015	LAPEMI 13.2015	KR872655	-	G3	606	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (Não publicado)
200	2015	LAPEMI 63.2015	KT438846	-	G7	648	sangue	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
201	2015	LAPEMI 69.2015	KT438845	-	G3	652	sangue	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
202	2015	LAPEMI 11.2015	KT438844	-	G3	646	sangue	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
203	2015	LAPEMI 14.2015	KT438843	-	G3	648	sangue	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
204	2015	LAPEMI 81.2015	KT438841	-	G3	651	urina	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
205	2015	LAPEMI 49.2015	KT438840	-	G3	642	sangue	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
206	2015	LAPEMI 48.2015	KT438839	-	G3	608	sangue	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
207	2015	URM 6261	KR265121	-	G1	649	secreção traqueal	Brasil	INACIO et al. (2015)
208	2015	URM 6074	KR265120	-	G5	639	cerebro(outros)	Brasil	INACIO et al. (2015)
209	2015	URM 5973	KR265119	-	G4	659	unhas	Brasil	INACIO et al. (2015)
210	2015	URM 578	KR265118	-	G4	633	unhas	Brasil	INACIO et al. (2015)
211	2015	URM 5743	KR265117	-	G4	631	úlceras de córnea	Brasil	INACIO et al. (2015)
212	2015	URM 6295	KR265116	-	G3	645	unhas	Brasil	INACIO et al. (2015)
213	2015	LAPEMI 51.2015	KR912056	-	G3	598	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
214	2015	LAPEMI 31.2015	KR872661	-	G3	597	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
215	2015	LAPEMI 68.2015	KR912060	-	G3	589	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
216	2015	LAPEMI 36.2015	KR233247	-	G3	537	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
217	2015	LAPEMI 05.2015	KR709260	-	G3	589	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
218	2015	LAPEMI 76.2015	KR912062	-	G7	585	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
219	2015	LAPEMI 79.2015	KT365863	-	G3	585	urina	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
220	2015	LAPEMI 16.2015	KT240123	-	G7	564	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
221	2015	LAPEMI 62.2015	KT365859	-	G7	566	urina	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
222	2015	LAPEMI 47.2015	KR872662	-	G3	497	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
223	2015	16ZR116	MH879580	-	G3	608	abscesso facial	China	Guo,L.N.et al.(2019)
224	2015	16XN300	MH879576	-	G3	608	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
225	2015	16LR285	MH879574	-	G3	608	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
226	2015	16HS284	MH879566	-	G3	608	fluido cefalorraquidiano	China	Guo,L.N.et al.(2019)
227	2015	16HS278	MH879565	-	G3	608	fluido cefalorraquidiano	China	Guo,L.N.et al.(2019)
228	2015	16GH522	MH879563	-	G1	603	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
229	2015	16DP070	MH879560	-	G3	608	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
230	2015	15XN192	MH879556	-	G3	608	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
231	2015	15WZ209	MH879554	-	G4	603	tecido cutâneo(tissue skin)	China	Guo,L.N.et al.(2019)
232	2015	14T4040	MH879551	-	G4	603	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
233	2015	15LZ088	MH879548	-	G1	603	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
234	2015	15LZ073	MH879547	-	G1	603	abscesso	China	Guo,L.N.et al.(2019)
235	2015	15JS461	MH879545	-	G4	603	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
236	2015	15JD079	MH879543	-	G4	603	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
237	2015	15JD060	MH879542	-	G1	603	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
238	2015	15HS226	MH879540	-	G1	603	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
239	2015	15HS214	MH879539	-	G1	603	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
240	2015	15G1224	MH879534	-	G1	603	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
241	2015	15FS217	MH879532	-	G1	603	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
242	2015	15BD397	MH879530	-	G3	608	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
243	2015	15A1038	MH879528	-	G1	603	fluido cefalorraquidiano	China	Guo,L.N.et al.(2019)
244	2015	LAPEMI 64.2015	KT365860	-	G3	586	urina	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
245	2015	LAPEMI 25.2015	KR872658	-	G3	529	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (Não publicado)
246	2015	LAPEMI 19.2015	KR872656	-	G3	520	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
247	2015	LAPEMI 58.2015	KR912058	-	G3	525	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
248	2015	LAPEMI 50.2015	KR872663	-	G3	584	sangue	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
249	2015	LAPEMI 65.2015	KR912059	-	G7	527	sangue	Brasil	KUBICA, T. F. et al. (2016)
250	2015	LAPEMI 54.2015	KT365856	-	G7	529	urina	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
251	2015	LAPEMI 60.2015	KT365858	-	G32	523	urina	Brasil	AZEVEDO, M. I. et al. (Não publicado)
252	2016	HCFMUSP-TA01	KX001798	-	G3	642	sangue	Brasil	NOBREGA, J. A. et al. (Não publicado)
253	2016	HCFMUSP-TA02	KX001799	-	G3	642	sangue	Brasil	NOBREGA, J. A. et al. (Não publicado)
254	2016	16ZR133	MH879581	-	G7	607	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
255	2016	16ZD448	MH879579	-	G1	603	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
256	2016	16XN386	MH879578	-	G4	603	abscesso cutâneo	China	Guo,L.N.et al.(2019)
257	2016	16XN384	MH879577	-	G4	603	abscesso (pé)	China	Guo,L.N.et al.(2019)
258	2016	16LS095	MH879575	-	G3	608	fluido cefalorraquidiano	China	Guo,L.N.et al.(2019)
259	2016	16JD129	MH879572	-	G7	607	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
260	2016	16HS457	MH879571	-	G3	608	fluido de lavado broncoalveolar	China	Guo,L.N.et al.(2019)
261	2016	16HS408	MH879570	-	G1	603	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
262	2016	16HS407	MH879569	-	G1	603	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
263	2016	16HS402	MH879568	-	G1	603	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)

264	2016	16HS368	MH879567	-	G1	603	fluido pleural	China	Guo,L.N.et al.(2019)
265	2016	16GX082	MH879564	-	G6	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
266	2016	16G1229	MH879562	-	G1	603	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
267	2017	IEC-L107	KX463488	-	G5	608	pele	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
268	2017	IEC-L96	KX463487	-	G5	608	pele	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
269	2017	IEC-L27	KX463486	-	G5	550	unhas	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
270	2017	IEC-L164	KX463485	-	G3	544	biópsia de pele	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
271	2017	IEC-L144	KX463484	-	G3	544	pele	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
272	2017	IEC-L118	KX463483	-	G30	544	pele	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
273	2017	IEC-L111	KX463481	-	G1	618	sangue	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
274	2017	IEC-L16	KX463480	-	G1	618	unhas	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
275	2017	IEC-L133	KX463479	-	G7	538	unhas	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
276	2017	IEC-L53	KX463478	-	G7	538	pele	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
277	2017	IEC-L07	KX463477	-	G7	538	fluido pleural	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T. et al. (Não publicado)
278	2018	3_IGS1.F	MG746593	-	G3	593	N.I	India	Thayanidhi,P. et al (Não publicado)
279	2018	5_IGS1.F	MG746591	-	G7	593	N.I	India	Thayanidhi,P. et al (Não publicado)
280	2018	30_IGS1.F	MG746590	-	G3	575	N.I	India	Thayanidhi,P. et al (Não publicado)
281	2018	40_IGS1.F	MG746589	-	G3	592	N.I	India	Thayanidhi,P. et al (Não publicado)
282	2018	44_IGS1.F	MG746588	-	G3	598	N.I	India	Thayanidhi,P. et al (Não publicado)
283	2018	DMic 144832	MG009574	-	G1	575	N.I	Argentina	Taverna,C.G. Sr.(Não publicado)
284	2018	DMic 154953	MG009573	-	G1	589	N.I	Argentina	Taverna,C.G. Sr.(Não publicado)
285	2018	DMic 165073	MG241535	-	G4	608	N.I	Argentina	Taverna,C.G. Sr.(Não publicado)
286	2018	4_IGS1.F	MG746592	-	G4	577	N.I	India	Thayanidhi,P. et al (Não publicado)
287	2019	2794	MK726382	-	G5	595	Lavado broncoalveolar	Brasil	de Magalhaes,A.R.et al (Não publicado)
288	2019	2830	MK726383	-	G3	600	liquido cefalorraquidiano	Brasil	de Magalhaes,A.R.et al (Não publicado)
289	2019	2959	MK726384	-	G5	598	couro cabeludo	Brasil	de Magalhaes,A.R.et al (Não publicado)
290	2019	3084	MK726385	-	G3	605	urina	Brasil	de Magalhaes,A.R.et al (Não publicado)
291	2019	3117	MK726386	-	G3	596	urina	Brasil	de Magalhaes,A.R.et al (Não publicado)
292	2019	3147	MK726387	-	G3	618	unhas	Brasil	de Magalhaes,A.R.et al (Não publicado)
293	2019	3634	MK726388	-	G4	587	pele	Brasil	de Magalhaes,A.R.et al (Não publicado)
294	2019	7229	MK726390	-	G5	597	sangue	Brasil	de Magalhaes,A.R.et al (Não publicado)
295	2019	7920	MK726391	-	G5	600	sangue	Brasil	de Magalhaes,A.R.et al (Não publicado)
296	2019	FNA01	MK737679	-	G3	648	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
297	2019	FNA01	MK737680	-	G1	643	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
298	2019	FNA03	MK737681	-	G3	648	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
299	2019	FNA04	MK737682	-	G6	644	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
300	2019	FNA05	MK737683	-	G3	648	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
301	2019	FSA02	MK737684	-	G1	643	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
302	2019	FTO01	MK737685	-	G1	643	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
303	2019	FTO02	MK737686	-	G4	643	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
304	2019	FHD01	MK737687	-	G7	647	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
305	2019	FKBCT01	MK737688	-	G3	648	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
306	2019	L5826	MK737695	-	G16	629	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
307	2019	L9132	MK737696	-	G1	643	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
308	2019	L9246	MK737697	-	G1	643	N.I	Brasil	de Almeida,J.N. Jr. Et al (Não publicado)
309	2003-2014	14-0705	KM269333	G4	G4	485	pele	México	MONTOYA et al. (2015)
310	2003-2014	13-0297	KM269332	G1	G1	485	unhas	México	MONTOYA et al. (2015)
311	2003-2014	12-1238	KM269331	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
312	2003-2014	12-877	KM269330	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
313	2003-2014	12-287	KM269329	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
314	2003-2014	11-804	KM269328	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
315	2003-2014	11-217	KM269327	G7	G7	489	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
316	2003-2014	H-498	KM269326	G1	G1	485	sangue	México	MONTOYA et al. (2015)
317	2003-2014	10-1065	KM269325	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
318	2003-2014	10-1002	KM269324	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
318	2003-2014	10-874	KM269323	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
320	2003-2014	10-814	KM269322	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
321	2003-2014	10-552	KM269321	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
322	2003-2014	09-1572	KM269320	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
323	2003-2014	09-1487	KM269319	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
324	2003-2014	09-1238	KM269318	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
325	2003-2014	09-928	KM269317	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
326	2003-2014	09-730	KM269316	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
327	2003-2014	09-481	KM269315	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
328	2003-2014	09-324	KM269314	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
329	2003-2014	09-206	KM269313	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)

330	2003-2014	08-1660	KM269312	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
331	2003-2014	08-535	KM269311	G4	G4	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
332	2003-2014	L-1579	KM269310	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
333	2003-2014	07-2042	KM269309	G1	G1	485	cabelo	México	MONTOYA et al. (2015)
334	2003-2014	07-1694	KM269308	G7	G7	489	unhas	México	MONTOYA et al. (2015)
335	2003-2014	07-769	KM269307	G7	G7	489	unhas	México	MONTOYA et al. (2015)
336	2003-2014	07-335	KM269306	G3	G3	490	sangue	México	MONTOYA et al. (2015)
337	2003-2014	07-230	KM269305	G7	G7	489	pele	México	MONTOYA et al. (2015)
338	2003-2014	FM-200	KM269304	G3	G3	490	cabelo	México	MONTOYA et al. (2015)
339	2003-2014	FM-545	KM269303	G3	G3	490	cabelo	México	MONTOYA et al. (2015)
340	2003-2014	G-1995	KM269302	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
341	2003-2014	G-898	KM269301	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
342	2003-2014	F-2178	KM269300	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
343	2003-2014	F-1291	KM269299	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
344	2003-2014	E-1592	KM269298	G4	G4	485	unhas	México	MONTOYA et al. (2015)
345	2003-2014	E-1384	KM269297	G1	G1	485	urina	México	MONTOYA et al. (2015)
346	2003-2014	D-2621	KM269296	G7	G7	489	secreção de ferida	México	MONTOYA et al. (2015)
347	2003-2014	D-142	KM269295	G7	G7	489	unhas	México	MONTOYA et al. (2015)
348	2008-2015/2016	TN74U09	KX017586	G7	G7	647	urina	Tunísia	SELLAMI, H. et al (2017)
349	2008-2015/2016	TN149U09	KX017585	G1	G1	643	urina	Tunísia	SELLAMI, H. et al (2017)
350	2008-2015/2016	TN505U10	KX017587	G3	G3	648	urina	Tunísia	SELLAMI, H. et al (2017)
351	2008-2015/2016	TN602U14	KX017588	G4	G4	643	urina	Tunísia	SELLAMI, H. et al (2017)
352	2008/2002-2009	BZP07004 / BZ702	EU441158	G10	G10	643	escarro	China	XIA et al. (2012)
353	2008/2002-2009	BZP07002 / BZ705	EU441161	G1	G1	643	figado	China	XIA et al. (2012)
354	2008/2002-2009	BZP07001 / BZ704	EU441160	G11	G1	643	urina	China	XIA et al. (2012)
355	2008/2002-2009	BZP07005 / BZ703	EU441159	G4	G1	643	escarro	China	XIA et al. (2012)
356	2008/2002-2009	BZP07003 / BZ701	EU441157	G1	G4	643	pele	China	XIA et al. (2012)
357	2008/2002-2009	BZP09002 / BZ902	JF412790	G4	G4	643	pele	China	XIA et al. (2012)
358	2008/2002-2009	BZP09001 / BZ901	JF412789	G12	G12	643	pele	China	XIA et al. (2012)
359	2009/1995-2007	L6030	EU980326	G1	G1	627	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
360	2009/1995-2007	L5751	EU938046	G4	G4	628	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
361	2009/1995-2007	L9593	EU938058	G1	G1	628	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
362	2009/1995-2007	L9322	EU938056	G1	G1	624	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
363	2009/1995-2007	L9301	EU938055	G1	G1	623	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
364	2009/1995-2007	L8722	EU938054	G1	G1	623	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
365	2009/1995-2007	L8036	EU938052	G1	G1	624	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
366	2009/1995-2007	L7730	EU938051	G1	G1	623	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
367	2009/1995-2007	L6181	EU938050	G1	G16	613	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
368	2009/1995-2007	L5826	EU938047	G1	G16	607	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
369	2009/1995-2007	L3324	EU934811	G3	G3	632	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
370	2009/1995-2007	L773	EU934809	G1	G1	624	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
371	2009/1995-2007	L733	EU934808	G1	G1	627	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
372	2009/1995-2007	L6110	EU938049	G1	G16	595	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
373	2009/1995-2007	L2585	EU934810	G1	G1	608	sangue	Brasil	CHAGAS-NETO et al. (2009)
374	2011/2009-2010	PUMCH8W2360	JF303021	G3	G3	584	ponta do catéter	China	GUO et al. (2011)
375	2011/2009-2010	PUMCHBY29	JF303020	G1	G1	579	figado	China	GUO et al. (2011)
376	2011/2009-2010	PUMCHBY26	JF303019	G1	G1	579	pele	China	GUO et al. (2011)
377	2011/2009-2010	PUMCHBY25	JF303018	G1	G1	579	pele	China	GUO et al. (2011)
378	2011/2009-2010	PUMCHBY18	JF303016	G1	G1	579	N.I	China	GUO et al. (2011)
379	2011/2009-2010	PUMCHBY17	JF303015	G1	G1	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
380	2011/2009-2010	PUMCHBY16	JF303014	G1	G1	579	urina	China	GUO et al. (2011)
381	2011/2009-2010	PUMCH30410	JF303009	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
382	2011/2009-2010	PUMCH30409	JF303008	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
383	2011/2009-2010	PUMCH30407	JF303006	G1	G1	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
384	2011/2009-2010	PUMCH30406	JF303005	G3	G3	584	escarro	China	GUO et al. (2011)
385	2011/2009-2010	PUMCH7R7615	JF302999	G3	G3	584	escarro	China	GUO et al. (2011)
386	2011/2009-2010	PUMCH7Z7552	JF302998	G1	G1	579	drenagem do figado	China	GUO et al. (2011)
387	2011/2009-2010	PUMCH6Z8369	JF302997	G3	G3	584	N.I	China	GUO et al. (2011)
388	2011/2009-2010	PUMCH6W5203	JF302995	G3	G3	584	N.I	China	GUO et al. (2011)
389	2011/2009-2010	PUMCH6Z2782	JF302993	G4	G4	579	secreção nasal	China	GUO et al. (2011)
390	2011/2009-2010	PUMCH6Z6579	JF302992	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
391	2011/2009-2010	PUMCH5Z6443	JF302991	G3	G3	584	pulmão	China	GUO et al. (2011)
392	2011/2009-2010	PUMCH5Z6527	JF302990	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
393	2011/2009-2010	PUMCH30404	JF302989	G1	G1	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
394	2011/2009-2010	-	JF303024	G3	G3	584	urina	China	GUO et al. (2011)
395	2011/2009-2010	PUMCHJS30	JF303022	G6	G6	580	líquido pleural	China	GUO et al. (2011)
396	2011/2009-2010	PUMCH8R5548	JF303023	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
397	2011/2009-2010	PUMCHBY19	JF303017	G4	G4	579	fluido abdominal	China	GUO et al. (2011)

398	2011/2009-2010	PUMCHBY14	JF303012	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
399	2011/2009-2010	PUMCHBY13	JF303011	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
400	2011/2009-2010	PUMCHBY12	JF303010	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
401	2011/2009-2010	PUMCH30408	JF303007	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
402	2011/2009-2010	PUMCH30405	JF303004	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
403	2011/2009-2010	PUMCH30403	JF303003	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
404	2011/2009-2010	PUMCH30402	JF303002	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
405	2011/2009-2010	PUMCH30401	JF303001	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
406	2011/2009-2010	PUMCH7Z102	JF303000	G4	G4	579	escarro	China	GUO et al. (2011)
407	2011/2009-2010	PUMCH6Z9690	JF302996	G4	G4	579	fezes	China	GUO et al. (2011)
408	2011/2009-2010	PUMCH6Z10766	JF302994	G4	G4	579	N.I	China	GUO et al. (2011)
409	2013/1988-2011	DMic 88201	JX476292	G1	G1	485	N.I	Argentina	TAVERNA et al. (2014)
410	2013/1988-2011	DMic 90437	JX476296	G7	G7	489	N.I	Argentina	TAVERNA et al. (2014)
411	2013/1988-2011	DMic 052616	JX476295	G5	G5	490	sangue	Argentina	TAVERNA et al. (2014)
412	2013/1988-2011	DMic 114119	JX476294	G4	G4	485	sangue	Argentina	TAVERNA et al. (2014)
413	2013/1988-2011	DMic 021058	JX476293	G3	G3	490	urina	Argentina	TAVERNA et al. (2014)
414	2015/2009-2013	BT13	KP676070	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
415	2015/2009-2013	BT14	KP676071	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
416	2015/2009-2013	BT12	KP676069	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
417	2015/2009-2013	BT11	KP676068	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
418	2015/2009-2013	BT10	KP676067	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
419	2015/2009-2013	BT9	KP676066	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
420	2015/2009-2013	BT8	KP676065	G4	G4	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
421	2015/2009-2013	BT7	KP676064	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
422	2015/2009-2013	BT6	KP676063	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
423	2015/2009-2013	BT5	KP676062	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
424	2015/2009-2013	BT4	KP676061	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
425	2015/2009-2013	BT15	KP676072	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
426	2015/2009-2013	BT3	KP676060	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
427	2015/2009-2013	BT2	KP676059	G1	G1	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
428	2015/2009-2013	BT1	KP676058	G1	G24	484	sangue	Índia	DABAS, Y. et al. (2017)
429	2016/2004-2012	pgiv4	KT936604	G1	G1	485	escarro	Índia	RASTOGI, V. et al. (2016)
430	2016/2004-2012	pgiv7	KT936607	G1	G1	485	sangue	Índia	RASTOGI, V. et al. (2016)
431	2016/2004-2012	pgiv13	KT936610	G1	G1	485	sangue	Índia	RASTOGI, V. et al. (2016)
432	2016/2004-2012	pgiv14	KT936611	G1	G1	485	sangue	Índia	RASTOGI, V. et al. (2016)
433	2016/2004-2012	pgiv17	KT936614	G1	G1	485	sangue	Índia	RASTOGI, V. et al. (2016)
434	2016/2004-2012	pgiv33	KT936619	G1	G1	485	cabelo	Índia	RASTOGI, V. et al. (2016)
435	2016/2004-2012	pgiv16	KT936613	G1	G23	484	sangue	Índia	RASTOGI, V. et al. (2016)
436	2018/2009-2016	13GZ425	MG872039	-	G3	609	drenagem de líquido	China	Guo,L.N.et al.(2019)
437	2018/2009-2016	10PU175	MG872061	-	G4	604	drenagem de líquido	China	Guo,L.N.et al.(2019)
438	2018/2009-2016	13XY173	MG872060	-	G1	604	fluido pleural	China	Guo,L.N.et al.(2019)
439	2018/2009-2016	14Z1256	MG872059	-	G1	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
440	2018/2009-2016	13XN006	MG872058	-	G4	604	joint fluid	China	Guo,L.N.et al.(2019)
441	2018/2009-2016	13WZ112	MG872057	-	G4	604	fluido cefalorraquidiano	China	Guo,L.N.et al.(2019)
442	2018/2009-2016	13WZ110	MG872056	-	G4	604	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
443	2018/2009-2016	14TJ442	MG872054	-	G1	604	fluido cefalorraquidiano	China	Guo,L.N.et al.(2019)
444	2018/2009-2016	13TJ367	MG872053	-	G1	604	drenagem de líquido	China	Guo,L.N.et al.(2019)
445	2018/2009-2016	12NX095	MG872052	-	G1	604	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
446	2018/2009-2016	12NX094	MG872051	-	G1	604	drenagem de líquido	China	Guo,L.N.et al.(2019)
447	2018/2009-2016	13NJ165	MG872050	-	G1	604	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
448	2018/2009-2016	14L2030	MG872049	-	G1	604	secreção	China	Guo,L.N.et al.(2019)
449	2018/2009-2016	14L2028	MG872048	-	G1	604	fluido cefalorraquidiano	China	Guo,L.N.et al.(2019)
450	2018/2009-2016	13L2015	MG872047	-	G1	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
451	2018/2009-2016	14HX735	MG872046	-	G1	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
452	2018/2009-2016	14HX690	MG872045	-	G3	609	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
453	2018/2009-2016	13H1348	MG872044	-	G3	609	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
454	2018/2009-2016	13H1347	MG872043	-	G1	604	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
455	2018/2009-2016	13H1343	MG872042	-	G1	604	abscesso	China	Guo,L.N.et al.(2019)
456	2018/2009-2016	13H1315	MG872041	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
457	2018/2009-2016	13GZ435	MG872040	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
458	2018/2009-2016	13GZ397	MG872037	-	G4	604	fluido ascítico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
459	2018/2009-2016	13DL018	MG872033	-	G3	609	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
460	2018/2009-2016	13BD317	MG872031	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
461	2018/2009-2016	13BD316	MG872030	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
462	2018/2009-2016	12XH005	MG872028	-	G1	604	abscesso	China	Guo,L.N.et al.(2019)
463	2018/2009-2016	12ZS134	MG872027	-	G3	609	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)

464	2018/2009-2016	13J2016	MG872025	-	G4	604	ferida	China	Guo,L.N.et al.(2019)
465	2018/2009-2016	12GZ307	MG872024	-	G3	609	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
466	2018/2009-2016	13H1290	MG872023	-	G4	604	fluido articular	China	Guo,L.N.et al.(2019)
467	2018/2009-2016	13DL007	MG872020	-	G3	609	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
468	2018/2009-2016	13GH231	MG872017	-	G1	604	fluido ascitico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
469	2018/2009-2016	13Y2018	MG872015	-	G4	604	fluido pélvico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
470	2018/2009-2016	12YA032	MG872014	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
471	2018/2009-2016	12XW022	MG872013	-	G3	609	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
472	2018/2009-2016	12SG010	MG872012	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
473	2018/2009-2016	12BJ009	MG872011	-	G1	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
474	2018/2009-2016	12J2031	MG872010	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
475	2018/2009-2016	12PU410	MG872009	-	G1	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
476	2018/2009-2016	11TZ179	MG872008	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
477	2018/2009-2016	11GZ162	MG872007	-	G4	604	fluido ascitico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
478	2018/2009-2016	12TJ258	MG872006	-	G4	604	fluido ascitico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
479	2018/2009-2016	11TZ184	MG872004	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
480	2018/2009-2016	11TZ180	MG872003	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
481	2018/2009-2016	11PU343	MG872002	-	G1	604	abscesso	China	Guo,L.N.et al.(2019)
482	2018/2009-2016	11PU261	MG872000	-	G4	604	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
483	2018/2009-2016	11PU239	MG871999	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
484	2018/2009-2016	11JS032	MG871997	-	G1	604	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
485	2018/2009-2016	11GZ205	MG871996	-	G3	609	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
486	2018/2009-2016	11GZ151	MG871995	-	G1	604	fluido pleural	China	Guo,L.N.et al.(2019)
487	2018/2009-2016	10ZD005	MG871994	-	G3	609	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
488	2018/2009-2016	10SD007	MG871993	-	G4	604	abscesso	China	Guo,L.N.et al.(2019)
489	2018/2009-2016	10PU225	MG871992	-	G4	604	lavado broncoalveolar	China	Guo,L.N.et al.(2019)
490	2018/2009-2016	10PU181	MG871990	-	G4	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
491	2018/2009-2016	10PU161	MG871989	-	G1	604	cateter	China	Guo,L.N.et al.(2019)
492	2018/2009-2016	10GZ064	MG871988	-	G1	604	fluido ascitico	China	Guo,L.N.et al.(2019)
493	2018/2009-2016	10BD063	MG871987	-	G4	604	lavado broncoalveolar	China	Guo,L.N.et al.(2019)
494	2018/2009-2016	09NJ007	MG871986	-	G1	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
495	2018/2009-2016	09HX022	MG871985	-	G1	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)
496	2018/2009-2016	09H1007	MG871983	-	G1	604	sangue	China	Guo,L.N.et al.(2019)

LEGENDA:

\* Ano de isolamento, depósito da sequência no NCBI ou ano de publicação do artigo, dentre o mais precoce.

Genótipos identificados neste trabalho

Genótipos descritos na literatura

ANEXO 2: Tabela com dados do levantamento epidemiológico para *T. asteroides*.

Nº	Ano*	Cepa	Nº GenBank	Genótipo	Tamanho da	Sítio de isolamento	País de	Referência do depósito da sequência
				determinado por	sequência (nb)		isolamento	
1	1926	CBS2481	AB066405	G2	466	Pele	Suíça	Sugita, T, et al (2002)
2	1926	CBS2481	EU934802	G2	602	Pele	Suíça	Chagas-Neto, T.C, et al (2009)
3	1998	L06.001B	KY312706	G1	601	Sangue	Brasil	de Almeida, J.N, et al(2017)
4	1998	L06.001C	KY312707	G1	601	Sangue	Brasil	de Almeida, J.N, et al(2017)
5	2004	L48	EU934800	G3	611	Sangue	Brasil	Chagas-Neto, T.C, et al (2009)
6	2004	L5927	EU938048	G3	614	Sangue	Brasil	Chagas-Neto, T.C, et al (2009)
7	2004	L8064	EU938053	G3	609	Sangue	Brasil	Chagas-Neto, T.C, et al (2009)
8	2004	L9381	EU938057	G3	595	Sangue	Brasil	Chagas-Neto, T.C, et al (2009)
9	2004	L936	EU938059	G1	591	Sangue	Brasil	Chagas-Neto, T.C, et al (2009)
10	2009	CMCCC CL008	FJ754247	G1	632	NI	China	Lu, X. et al, (Não publicado)
11	2011	L8169A	KY312708	G1	601	Sangue	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
12	2011	L8169B	KY312709	G1	601	Sangue	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
13	2011	L8169C	KY312710	G1	601	Swab de Cateter	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
14	2011	L8169D	KY312711	G1	601	Ponta de Cateter	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
15	2012	L8421	KY312712	G3	601	Ponta de Cateter	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
16	2013	L9187	KY312713	G1	601	Secreção oreofaríngea	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
17	2013	L9434	KY312714	G1	601	Escarro	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
18	2013	ISOSEB06I	KP825491	G3	601	Couro Cabeludo	Brasil	Kamamoto, C.S.L, et al (Não publicado)
19	2014	L9702	KY312715	G1	601	Escarro	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
20	2014	L9737	KY312716	G1	601	Orelha direita de cavalo	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
21	2014	L9738	KY312717	G1	601	Humano NI	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
22	2014	L10205	KY312719	G1	601	Escarro	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
23	1998	L01-001	KM488272	G3	598	Sangue	Brasil	Iturrieta-Gonzalez, I.A, et al (2014)
24	2015	L23_2015	KY312720	G1	601	Escarro	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
25	2015	L367_2015	KY312721	G1	601	Humano NI	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
26	2015	L408_2015	KY312722	G1	601	Escarro	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
27	2015	L424_2015	KY312723	G1	601	Escarro	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
28	2015	L808_2015	KY312724	G1	601	Escarro	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
29	2012	PGIV8	KT936595	G4	545	Sangue	Índia	Rastogi, V, et al(2016)
30	2015	LAPEMI 42.2015	KT240122	G3	523	Sangue	Brasil	Azevedo, M.I, et al(Não publicado)
31	2016	L914_2016	KY312725	G1	601	Escarro	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
32	2016	L1086_2016	KY312726	G1	601	Escarro	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
33	2016	L1113_2016	KY312727	G1	601	Escarro	Brasil	Francisco, E.C, et al (2019)
34	2017	jyz371	MG708436	G3	605	Pele de panda	China	Jiang, Y(Não Publicado)
35	2017	jyz951	MG708442	G3	591	Pele de panda	China	Jiang, Y(Não Publicado)
36	2017	jyz1251	MG708447	G3	589	Pele de panda	China	Jiang, Y(Não Publicado)
37	2017	jyz1255	MG708450	G3	593	Pele de panda	China	Jiang, Y(Não Publicado)
38	2017	jyz1281	MG708452	G3	606	Pele de panda	China	Jiang, Y(Não Publicado)
39	2016	11PU334	MG872001	G1	593	Fluído ascítico	China	Guo, L.N, et al (2019)

\* Ano de isolamento, depósito da sequência no NCBI ou ano de publicação do artigo, dentre o mais precoce.

NI: Não identificado

Genótipos identificados neste trabalho

ANEXO 3: Tabela com dados do levantamento epidemiológico para *T. faecale*.

Nº	Ano*	Cepa	Nº GenBank	Genótipo da literatura	Genótipo determinado por este trabalho	Tamanho da sequência (pb)	Sítio de isolamento	País de isolamento	Referência do depósito da sequência
1	1959	CBS4828	AB066413	G1	G1	490	Fezes	Brasil	Sugita (2002)
2	1959	CBS4828	KM488293	G1	G1	613	Fezes	Brasil	Iturrieta-Gonzalez, I.A, et al, 2014
3	2008	G11	AB439004	G2	G2	469	Humano NI	Turquia	KALKANCI et al. (2010)
4	2008	F12	AB439005	G1	G1	478	Humano NI	Turquia	KALKANCI et al. (2010)
5	2008	G01	AB439006	G3	G3	478	Humano NI	Turquia	KALKANCI et al. (2010)
6	2008	1120-02	AB439008		G4	475	Humano NI	Turquia	Sugita (Não publicado)
7	2008	CNM-CL4327	FJ153587		G3	478	NI	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al. (2008)
8	2008	CNM-CL4551	FJ153588		G3	478	NI	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al. (2008)
9	2008	CNM-CL6102	FJ153594		G3	478	NI	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al. (2008)
10	2008	CNM-CL6505	FJ153599		G1	580	Unha	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al. (2008)
11	2008	CNM-CL6506	FJ153600		G1	596	Pele	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al. (2008)
12	2008	CNM-CL6507	FJ153601		G1	567	Unha	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al. (2008)
13	2008	CNM-CL6515	FJ153607		G1	620	Unha	Brasil	ARAÚJO-RIBEIRO et al. (2008)
14	2009	L8339	KM488276	G1	G1	626	Pelo pubiano	Brasil	Iturrieta-Gonzalez, I.A, et al. (2014)
15	2009	L7923	KM488277	G1	G1	608	Pelo pubiano	Brasil	Iturrieta-Gonzalez, I.A, et al. (2014)
16	2009	L8333	KM488280	G3	G3	603	Pelo pubiano	Brasil	Iturrieta-Gonzalez, I.A, et al. (2014)
17	2009	L8331	KM488281	G3	G3	609	Pelo pubiano	Brasil	Iturrieta-Gonzalez, I.A, et al. (2014)
18	2009	BTF1	KR132601		G5	606	Sangue	India	Dabas, Y, et al (2017)
19	2010	L8342	KM488278	G1	G1	630	Pele de pênis	Brasil	Iturrieta-Gonzalez, I.A, et al. (2014)
20	2011	L7925	KM488279	G1	G1	615	Pele da Nádega	Brasil	Iturrieta-Gonzalez, I.A, et al. (2014)
21	2011	DMic 88177	JX476297		G3	490	Unha da mão	Argentina	Taverna, C.G, et al. (2014)
22	2011	DMic 993262	JX476298		G3	478	Pele	Argentina	Taverna, C.G, et al. (2014)
23	2013	ISOSEB14I	KP825492		G1	624	Couro cabeludo	Brasil	Kamamoto, C.S.L, et al (Não Publicado)
24	2016	IEC-L24	KX463492		G6	545	Pele	Brasil	Do Espirito Santo, E.P.T, et al (Não publicado)
25	2016	IEC-L32	KX463493		G1	543	Pele	Brasil	Do Espirito Santo, E.P.T, et al (Não publicado)
26	2016	IEC-L179	KX463494		G1	543	Unha	Brasil	Do Espirito Santo, E.P.T, et al (Não publicado)
27	2016	13GZ406	MG872038		G1	609	Fluído ascítico	China	Guo, I.N, et al (2019)
28	2019	3561.2	MK726389		G1	593	Raspado de pele do pé	Brasil	de Magalhaes et al (não publicado)
29	2019	25496	MK726392		G1	597	Lesão pele com psorise	Brasil	de Magalhaes et al (não publicado)

\* Ano de isolamento, depósito da sequência no NCBI ou ano de publicação do artigo, dentre o mais precoce.

NI: Não identificado

Genótipos identificados neste trabalho

Genótipos descritos na literatura

ANEXO 4: Tabela com dados do levantamento epidemiológico para *T. inkin*.

Nº	Ano*	Cepa	Nº GenBank	Genótipo determinado por este trabalho	Tamanho da sequência (pb)	Sítio de isolamento	País de isolamento	Referência do depósito da sequência
1	1957	CBS5585	AB066424	G5	489	Pele da virilha	Portugal	Sugita, et al. (2002)
2	1957	CBS5585	EU934804	G3	626	Pele da virilha	Portugal	Chagas-Neto,T.C, et al. (2009)
3	1967	CBS7629	AB066425	G5	489	Urina	Portugal	Sugita, et al. (2002)
4	2008	CNM-CL6099	FJ153591	G1	513	NI	Brasil	Araujo Ribeiro,M, et al. (2008)
5	2008	CNM-CL6512	FJ153604	G1	602	Couro cabeludo	Brasil	Araujo Ribeiro,M, et al. (2008)
6	2008	CNM-CL6516	FJ153608	G1	619	Pele	Brasil	Araujo Ribeiro,M, et al. (2008)
7	2009	L8336-PM019B	KM488287	G4	615	Pelo pubiano	Brasil	Iturrieta-Gonzalez,I.A, et al. (2014)
8	2009	L8337-PM020A	KM488288	G4	615	Pele da virilha	Brasil	Iturrieta-Gonzalez,I.A, et al. (2014)
9	2009	CMCCC 1013-2	FJ695475	G3	539	NI	China	Lu,X.-L, et al. (Não publicado)
10	2009	CMCCC 1013-1	FJ695477	G3	646	NI	China	Lu,X.-L, et al. (Não publicado)
11	2009	CMCCC 1013-2	FJ695478	G3	646	NI	China	Lu,X.-L, et al. (Não publicado)
12	2010	L8340-ST003A	KM488286	G3	618	Pelo pubiano	Brasil	Iturrieta-Gonzalez,I.A, et al. (2014)
13	2010	L7927-V010A	KM488289	G3	605	Pele da virilha	Brasil	Iturrieta-Gonzalez,I.A, et al. (2014)
14	2011	DMic 01534	JX476301	G1	513	Humor vítreo	Argentina	Taverna,C.G, et al. (2014)
15	2011	PUMCHBY23	JF302980	G3	582	Sangue	China	Guo.L.N, et al. (2011)
16	2013	LDM40	KF880686	G1	580	Cabelo	Brasil	Fischman,O, et al. (2014)
17	2013	LDM41	KF880687	G1	580	Cabelo	Brasil	Fischman,O, et al. (2014)
18	2013	LDM42	KF880688	G1	580	Cabelo	Brasil	Fischman,O, et al. (2014)
19	2013	LDM43	KF880689	G1	580	Cabelo	Brasil	Fischman,O, et al. (2014)
20	2013	TRICH001	KF438223	G4	559	Pelo pubiano	China	Zhuang,K. and Ran,Y. (Não publicado)
21	2013	DMic 85105/DMic 993198	JX476300	G3	488	Punção subxifóide	Argentina	Taverna,C.G, et al. (2014)
22	2013	TRICH002	KF438224	G4	572	Pelo pubiano	China	Zhuang,K. and Ran,Y. (Não publicado)
23	2016	13ZD162	MG872026	G1	632	Fluído pleural	China	Guo.L.N. et al. (2019)
24	2016	13W3003	MG872029	G1	632	Sangue	China	Guo.L.N. et al. (2019)
25	2016	14BD333	MG872032	G1	632	Secreções	China	Guo.L.N. et al. (2019)
26	2016	15HX803	MH879541	G1	631	Tecido de pele	China	Guo.L.N. et al. (2019)
27	2016	15WZ223	MH879555	G1	631	Tecidos do pés	China	Guo.L.N. et al. (2019)
28	2016	IEC-L52	KX463495	G1	570	Pele	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T, et al. (Não publicado)
29	2016	IEC-L183	KX463496	G1	611	Pele	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T, et al. (Não publicado)
30	2016	IEC-L311	KX463498	G1	611	Sangue	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T, et al (Não publicado)
31	2016	IEC-L196	KX463497	G2	611	Pele	Brasil	Do Espirito Santo,E.P.T, et al (Não publicado)
32	2017	HGT198	KY807052	G1	642	NI	Brasil	Silva-Rocha, et al (Não publicado)
33	2017	HGT914	KY807053	G1	641	NI	Brasil	Silva-Rocha, et al (Não publicado)
34	2017	HCFMUSP-DLC06	KY421050	G1	645	Sangue	Brasil	de Almeida.J.N. et al. (2017)
35	2017	HCFMUSP-DLC11	KY421051	G1	645	Sangue	Brasil	de Almeida.J.N. et al. (2017)
36	2017	HCFMUSP-DLC15	KY421052	G1	647	Sangue	Brasil	de Almeida.J.N. et al. (2017)
37	2017	HCFMUSP-DLC03	KY421049	G1	645	Sangue	Brasil	de Almeida.J.N. et al. (2017)
38	2019	IMT 1219	MN255827	G4	549	Humano NI	Brasil	Garces,H.G. (Não publicado)

\* Ano de isolamento, depósito da sequência no NCBI ou ano de publicação do artigo, dentre o mais precoce.

NI: Não identificado

Genótipos identificados neste trabalho



—

**ANEXO 5:** Tabela com dados do levantamento epidemiológico para *T. ovoides*.

Nº	Ano*	Cepa	Nº GenBank	Genótipo determinado por este trabalho	Tamanho da sequência (pb)	Sítio de isolamento	País de isolamento	Referência do depósito da sequência
1	1992	CBS7556	EU934805	G2	641	Cabelo	Itália	Chagas-Neto, T.C, et al (2009)
2	1992	CBS7556	AB066434	G1	498	Cabelo	Itália	Sugita, T. et al (2002)
3	2012	PGIV12	KT936598	G3	600	Sangue	India	Rastogi, V, et al (2016)
4	2012	PGIV18	KT936599	G3	494	Sangue	India	Rastogi, V, et al (2016)

\* Ano de isolamento, depósito da sequência no NCBI ou ano de publicação do artigo, dentre o mais precoce.

NI: Não identificado

Genótipos identificados neste trabalho