



<https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n2a2023.9>

## ***Candida auris*: revisão de literatura de um novo patógeno globalmente emergente**

### ***Candida auris*: literature review of a new globally emerging pathogen**

Cecília Balan Camelo Perez<sup>1</sup>, Eduardo Carneiro Clímaco<sup>2</sup>

**Resumo:** A espécie *Candida auris*, identificada pela primeira vez em 2009 através do isolamento de amostras do canal auditivo externo de uma paciente no Japão, é considerada uma levedura emergente, que se destaca por sua resistência a vários antifúngicos e sua tendência a causar surtos de candidemia e infecções invasivas graves, resultando em altas taxas de mortalidade. Por meio desta pesquisa, busca-se ampliar o conhecimento sobre essa espécie emergente e seu impacto na saúde global. Trata-se de uma revisão de literatura, com fontes de informações provenientes de artigos científicos e revistas científicas utilizando como base de dados as plataformas SciELO, PubMed e Google Scholar, que aborda as características morfológicas da *C. auris*, os mecanismos de resistência aos antifúngicos, as opções de tratamento e prevenção, bem como a relação da *Candida auris* com a pandemia do COVID-19. Com base nos resultados da presente revisão, constatou-se a preocupante habilidade de *C. auris* em estabelecer uma colonização persistente tanto no hospedeiro humano, quanto no ambiente hospitalar, tornando desafiadora a sua erradicação. Diante do potencial patogênico e epidêmico dessa levedura, é fundamental garantir uma identificação precisa, através da utilização de métodos específicos, como o dispositivo MALDI-TOF, além da implementação de medidas de controle de infecção nos ambientes hospitalares, como a prática de higienização das mãos e desinfecção de equipamentos contaminados.

**Palavras-chave:** *Candida auris*. Candidemia. Resistência a antifúngicos. Diagnóstico. Terapia antifúngica.

**Abstract:** The species *Candida auris*, identified for the first time in 2009 through the isolation of samples from the external ear canal of a patient in Japan, is considered an emerging yeast, which stands out for its resistance to various antifungals and its tendency to cause outbreaks of candidemia and severe invasive infections resulting in high mortality rates. Through this research, we seek to expand knowledge about this emerging species and its impact on global health. This is a literature review, with sources of information from scientific articles and scientific journals, using the SciELO, PubMed and Google Scholar platforms as a database, which addresses the morphological characteristics of *C. auris*, the mechanisms

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Farmácia da UNAERP. Contato: cecilia.perez@sou.unaerp.edu.br

<sup>2</sup> Doutorado em Ciências pela USP. Docente do curso de Farmácia da UNAERP. Contato: eclimaco@unaerp.br

of resistance to antifungals, the treatment and prevention options, as well as the relationship between *Candida auris* and the COVID-19 pandemic. Based on the results of the present review, the worrying ability of *C. auris* to establish persistent colonization both in the human host and in the hospital environment was verified, making its eradication challenging. Given the pathogenic and epidemic potential of this yeast, it is essential to ensure accurate identification, through the use of specific methods, such as the MALDI-TOF device, in addition to the implementation of infection control measures in hospital environments, such as the practice of hand hygiene and disinfection of contaminated equipment.

**Keywords:** *Candida auris*. Candidemia. Resistance to antifungals. Diagnosis. Antifungal therapy.

*Recebimento: 22/11/2023*  
*Aprovação: 15/12/2023*

## INTRODUÇÃO

Os fungos são microrganismos cosmopolitas presentes em todos os nichos ecológicos do planeta Terra, aeróbios e anaeróbios (SILVA *et al.*, 2020). Dentre estes, existem aqueles que vivem como parasitas, sendo capazes de infectar seres humanos, embora sejam minoria. Estima-se a existência de mais de 100 mil espécies de fungos, mas apenas cerca de 200 espécies são consideradas patogênicas. Dentre estas, as espécies do gênero *Candida* se destacam (ROCHA *et al.*, 2020).

As leveduras pertencentes ao gênero *Candida* são organismos unicelulares, eucarióticos e heterotróficos, utilizando o glicogênio como reserva energética (PENÃ, 2021). Nos seres humanos, esses microrganismos fazem parte da microbiota normal do intestino, do trato genital, da boca, da orofaringe e da pele, permanecendo nesses locais sem causar infecções (DA ROCHA *et al.*, 2021). Porém, esses microrganismos podem se tornar patógenos importantes, causando diversas infecções no hospedeiro, principalmente em situações em que o sistema imunológico do hospedeiro não se manifesta normalmente, como em casos de procedimentos cirúrgicos (CAMPOS *et al.*, 2020).

Entre as espécies que fazem parte do gênero *Candida*, a principal é a *C. albicans*, entretanto, a atenção tem recaído, nos últimos anos, sobre outra espécie: a *Candida auris*. Essa espécie, descoberta pela primeira vez em 2009, possui

capacidade de causar infecções invasivas, além de conseguir se espalhar facilmente dentro de hospitais (WATKINS *et al.*, 2022).

As infecções causadas pela *C. auris* estão ligadas a uma taxa de mortalidade significativamente alta. Entretanto, essa taxa apresenta variações consideráveis dependendo da área geográfica e da instalação hospitalar (ANTUNES *et al.*, 2020).

No final do ano de 2020, ocorreu o primeiro registro desta levedura oportunista no Brasil, mais precisamente no estado da Bahia. A confirmação desse caso foi obtida por meio do uso de técnicas de sequenciamento genético e espectrometria de massa (SIQUEIRA; SBICIGO; BOTTARI, 2022).

A propagação global de *C. auris* tem sido destacada como um risco para a saúde pública, devido a sua habilidade para resistir ao fluconazol e exibir suscetibilidade variável a outros azóis, anfotericina B e equinocandinas (LOCKHART *et al.*, 2017). Além disso, esse patógeno demonstra capacidade para sobreviver em ambientes hospitalares, incluindo superfícies, dispositivos médicos e equipamentos, o que dificulta a sua erradicação (KEIGHLEY *et al.*, 2021).

Esse cenário é agravado pela capacidade de *C. auris* em formar biofilmes, além de seus outros mecanismos de virulência, e por seu potencial de transmissão horizontal. Ademais, essa levedura apresenta predisposição para combater os mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro, em particular, a ação dos neutrófilos (SCHAEFER *et al.*, 2022).

Sua aparência fenotípica é semelhante à *Candida haemulonii*, exigindo a aplicação de técnicas moleculares para a sua identificação laboratorial específica (CHOWDHARY; SHARMA; MEIS, 2017). Porém, a identificação precisa de *C. auris* pode ser desafiadora, especialmente em cenários com recursos limitados, onde os métodos de identificação molecular podem não ser acessíveis (KEIGHLEY *et al.*, 2021).

Nesse contexto, a intervenção dos profissionais da saúde, como uma equipe multidisciplinar, se torna crucial na orientação da terapia antifúngica mais efetiva, no desenvolvimento de testes laboratoriais para a identificação da *Candida auris*, contribuindo significativamente para o diagnóstico preciso e para o manejo adequado dessa nova ameaça à saúde pública (PENÃ, 2021).

Este trabalho foi desenvolvido com o intuito de explorar os achados históricos sobre este novo patógeno, com ênfase em sua epidemiologia, os desafios apresentados pela resistência aos antifúngicos, suas manifestações clínicas, opções de tratamento, os fatores de risco para infecção, os modos de transmissão e a sua relação com a pandemia do COVID-19.

Ao abordar essas questões, busca-se fornecer subsídios para uma compreensão mais aprofundada dessa levedura e seu impacto na saúde global. Esse estudo é uma resposta à crescente relevância da *Candida auris* como um desafio emergente para a saúde pública, destacando a importância de investigações que subsidiem a prática clínica e contribuam para estratégias eficazes de controle e prevenção.

## **METODOLOGIA**

O presente artigo constitui uma revisão bibliográfica sobre a *Candida auris*, e a metodologia adotada foi cuidadosamente delineada para assegurar a inclusão de artigos científicos relevantes e de qualidade. A pergunta central que norteia este estudo é: Como a *Candida auris* tem evoluído em termos de resistência antifúngica, epidemiologia, infecções causadas e fatores de virulência, no período de 2012 a 2023?

A busca bibliográfica foi conduzida de forma online nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Google Scholar, sendo realizada no período de maio a agosto de 2023. Essas datas foram escolhidas para garantir a inclusão das publicações mais recentes disponíveis até o momento da pesquisa.

Para aperfeiçoar a busca, foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: *Candida auris*, resistência antifúngica e *Candida auris*, epidemiologia e *Candida auris*, infecções causadas pela *Candida auris*, fatores de virulência e *Candida auris* e gênero *Candida*.

No processo de seleção dos artigos, optou-se por incluir não apenas artigos originais, mas também revisões sistemáticas, nos idiomas inglês ou português, e

que abordassem o tema proposto no título ou no resumo, de modo a abranger amplamente o espectro de informações disponíveis sobre o tema. Essa abordagem permitiu explorar diferentes perspectivas e evidências consolidadas na literatura científica.

Os critérios de inclusão envolveram estudos publicados entre 2012 e 2023, que abordassem diretamente os seguintes aspectos: dados epidemiológicos recentes, descobertas relacionadas à resistência antifúngica, relatos de casos de infecções por *Candida auris* e investigações sobre os fatores de virulência associados. Quanto aos critérios de exclusão, foram aplicados rigorosamente para garantir a precisão e relevância do conteúdo. Artigos que não apresentaram dados específicos relacionados ao período determinado ou à abordagem dos tópicos de interesse foram excluídos.

A seleção final compreendeu 41 artigos. Após essa etapa, procedeu-se à análise dessas pesquisas científicas que satisfizeram os critérios de inclusão. As informações obtidas durante a leitura dos artigos foram estruturadas e organizadas para facilitar a interpretação e o subsequente processo de produção deste estudo. A organização eficiente das informações coletadas contribuiu para uma análise mais abrangente, possibilitando a extração de conclusões robustas e a contextualização dos resultados.

## DESENVOLVIMENTO

As leveduras que fazem parte do gênero *Candida* são classificadas no Reino *Fungi*, pertencendo ao Filo *Ascomycota*, à Classe *Saccharomycetes*, à Ordem *Saccharomycetales* e à Família *Saccharomycetaceae* (DA ROCHA *et al.*, 2021).

A organização celular desse gênero abrange a presença de quitina na parede celular, além de uma membrana citoplasmática formada por fosfolípidos, por proteínas que atuam como enzimas, juntamente com o ergosterol (ANTUNES *et al.*, 2020). Sob condições ideais de crescimento, fornecidas por nutrientes e temperatura adequados, seu crescimento ocorre de forma exponencial, adotando a forma de blastoconídeos (CAMPOS *et al.*, 2020).

Quanto à aparência macroscópica, esses microrganismos crescem formando colônias cremosas, brilhantes ou opacas, com uma coloração que varia do branco ao creme, embora também possam apresentar tons de marfim ao vermelho e outras colorações dependendo da espécie (PENÃ, 2021).

O gênero *Candida* compreende um grupo diversificado, abrangendo cerca de 200 espécies de leveduras. Entre as espécies clinicamente relevantes pode-se citar a *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata* e *C. auris*. Dentre todas elas, a *Candida auris* tem sido objeto de grande preocupação nos hospitais, devido à sua capacidade de desencadear surtos de infecções graves e à sua resistência a diversos antifúngicos (SCHAEFER *et al.*, 2022).

### *Candida auris*

A *Candida auris* é uma espécie de levedura patogênica em emergência (SIKORA; HASHMI; ZAHRA, 2023). Essa levedura, recentemente identificada, se destaca por sua resistência a múltiplos medicamentos antifúngicos e sua tendência a causar infecções invasivas de natureza grave, resultando em altas taxas de mortalidade (SCHAEFER *et al.*, 2022). Contudo, as taxas de mortalidade apresentam variações notáveis entre várias partes do mundo e unidades de saúde distintas (ANTUNES *et al.*, 2020).

De acordo com informações do CDC (2020), a *C. auris* tem a capacidade de ser transmitida de um paciente para outro, mostrando resistência ao sistema imunológico inato, ou para objetos próximos, dentro de hospitais e asilos. Além disso, essa espécie é capaz de sobreviver às medidas de higiene e controle de infecções aplicadas. Dessa forma, esse microrganismo está ligado a casos frequentes de candidemia e representa uma significativa ameaça à saúde em escala global (SCHAEFER *et al.*, 2022).

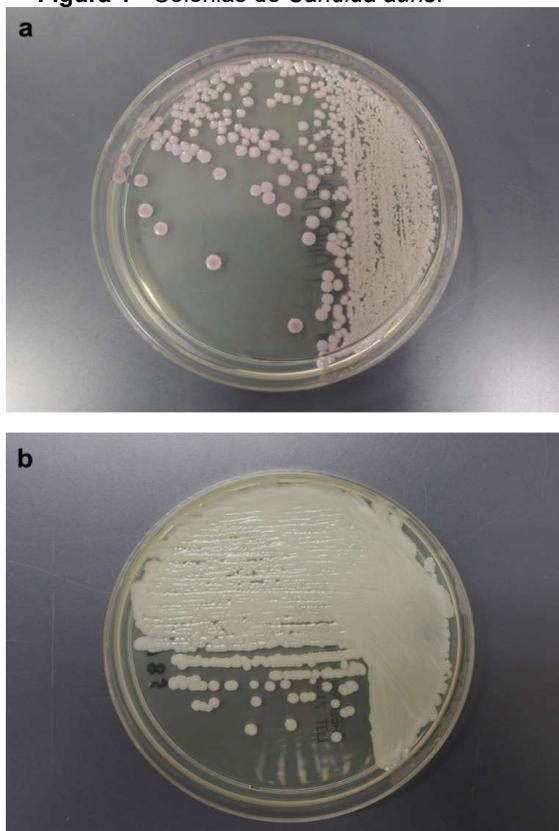
### *Morfologia*

A *Candida auris* se reproduz por brotamento, assim como as demais espécies do seu gênero, apresentando blastoconídeos isolados, em pares ou agrupados (SIKORA; HASHMI; ZAHRA, 2023). Segundo Cortegiani *et al.*, (2018), essa levedura é capaz de apresentar diversos fenótipos morfológicos em resposta a diferentes condições de cultivo, incluindo formas ovóides, elipsoidais ou alongadas, variando em tamanho entre 2,5 e 5,0 micrômetros.

A formação de hifas, pseudo-hifas e tubos germinativos é uma ocorrência rara, diferentemente de outras *Candida* spp., que possuem a capacidade de formar essas estruturas filamentosas durante a patogênese. No entanto, altas concentrações de cloreto de sódio (NaCl) induzem a formação de estruturas semelhantes a pseudo-hifas (CHAVES; COSTA; BRITO, 2021).

De acordo com Sikora, Hashmi e Zahra (2023), a forma como as colônias de *C. auris* se desenvolvem no meio de cultura é influenciada pela composição desse meio. Em ágar *Sabouraud*, as colônias apresentam uma textura macia e lisa, e uma coloração que varia entre o branco e o creme. Já no meio CHROMagar, meio de cultura seletivo utilizado para identificação de *Candida* spp., é possível observar uma ampla gama de cores, que vão desde tons de branco, rosa claro até rosa escuro, e ocasionalmente uma coloração bege e roxo escuro.

A **Figura 1** demonstra, de acordo com Iguchi *et al.*, (2019), colônias de *Candida auris* em CHROMagar (a) e em ágar *Sabouraud* (b).

**Figura 1** - Colônias de *Candida auris*.

Fonte: IGUCHI *et al.*, 2019.

### Identificação

A identificação precisa de *Candida auris* é fundamental para que o paciente infectado por esse fungo receba os cuidados necessários e o tratamento adequado, e para iniciar medidas de prevenção e controle de infecções (AHMAD; ALFOUZAN, 2021).

Antes de sua identificação em 2009, a *Candida auris* foi confundida com a espécie *Candida haemulonii*, devido à estreita relação genética entre elas, e com o microrganismo *Saccharomyces cerevisiae* (PRISTOV; GHANNOUM, 2019). Segundo Cortegiani *et al.*, (2018), essa espécie é frequentemente identificada de forma errada em laboratórios de microbiologia clínica em todo o mundo por métodos fenotípicos usados rotineiramente.

A morfologia e a coloração das colônias de *C. auris* podem fornecer informações úteis para a identificação da espécie, embora não sejam suficientes. Para diferenciar a *Candida auris* de outras espécies de *Candida*, é necessária a aplicação de métodos adicionais (CDC, 2022).

### *Métodos moleculares*

Os diferentes métodos bioquímicos convencionais que existem para identificar fungos leveduriformes, como o API AUX 20C, VITEK-2 YST, BD Phoenix e MicroScan, podem não ser capazes de diferenciar a *C. auris* das espécies com as quais ela se assemelha, por isso, ela é algumas vezes confundida com outros microrganismos (CORTEGIANI *et al.*, 2018). Em alguns laboratórios, a identificação específica da espécie *Candida auris* não é feita, o que faz com que ela seja categorizada como “outras espécies de *Candida*” (ANTUNES *et al.*, 2020).

Métodos moleculares baseados no sequenciamento da região D1-D2 do rDNA 28s ou do espaçador interno transcrito (ITS) do rDNA, mostraram-se promissores e são frequentemente empregados para a identificação rápida e precisa da *Candida auris* (DU *et al.*, 2020).

Segundo Du *et al.*, (2020), a região D1-D2 do rDNA 28s é conservada entre os fungos, mas possui variações específicas de espécie para espécie que permitem a diferenciação entre elas. Assim, através da análise do sequenciamento da região D1-D2 do rDNA 28s de *C. auris*, é possível identificar impressões genéticas exclusivas que definem essa espécie, permitindo a diferenciação entre os demais membros do gênero *Candida* e outros microrganismos.

O mesmo acontece com a região ITS (Internal Transcribed Spacer) do DNA ribossômico, que é conhecida por sua variabilidade intrínseca, o que a torna altamente informativa quando se trata da identificação de *C. auris*. Então, o sequenciamento dessa região também permite uma identificação precisa, uma vez que sofre variações entre os fungos (KATHURIA *et al.*, 2015).

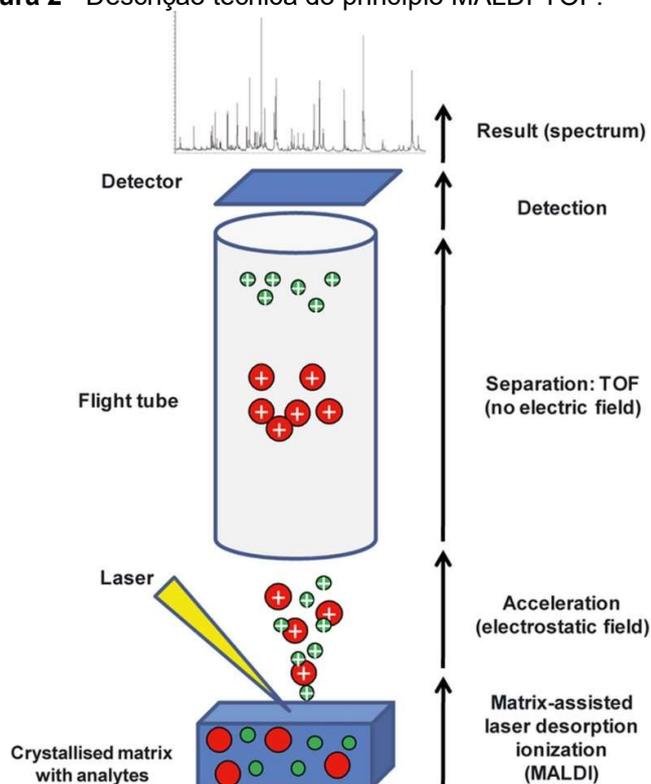
Além disso, atualmente, vários métodos de PCR foram criados para detecção de *Candida auris*. Porém, é necessário levar em consideração diversos fatores,

como a especificidade da técnica, a disponibilidade de recursos laboratoriais e equipamentos, a existência de pesquisas clínicas anteriores com amostras clínicas semelhantes, assim como os custos associados e o tempo necessário para obtenção dos resultados (CDC, 2022).

## MALDI-TOF

Segundo Croxatto, Prod'hom e Greub (2012), o princípio do MALDI-TOF envolve a ionização do material microbiano em uma placa metálica condutora, juntamente com uma matriz, seguida pela medida do Tempo de Voo (TOF, do inglês, *Time-of-Flight*) que as partículas ionizadas levam para atravessar um tubo metálico até o detector, conforme exemplificado na **Figura 2**. Isso gera um espectro de composição de massa que é altamente específico para cada microrganismo, permitindo uma identificação rápida e confiável (GIRARD *et al.*, 2016).

**Figura 2** - Descrição técnica do princípio MALDI-TOF.



**Fonte:** CROXATTO; PROD'HOM; GREUB, 2012.

O espectro obtido é único para cada tipo de microrganismo, uma vez que a composição proteica das células varia entre as espécies e, portanto, os espectros de massa também diferem (GIRARD *et al.*, 2016). Assim, com um banco de dados completo, contendo perfis de massa conhecidos de uma ampla variedade de microrganismos, o dispositivo MALDI-TOF pode comparar o perfil obtido de uma amostra desconhecida com os perfis de referência no banco de dados (CROXATTO; PROD'HOM; GREUB, 2012).

Portanto, através da utilização de dispositivos de espectrometria de massa (MALDI-TOF), também é possível realizar uma distinção precisa entre a *Candida auris* e outras *Candida spp.*. Contudo, a precisão na identificação depende da disponibilidade e exatidão das informações contidas no banco de dados desse dispositivo (DU *et al.*, 2020).

### *Fatores de virulência*

De acordo com os autores De Jong e Hagen (2019), os fatores de virulência são definidos como características que contribuem para a patogenicidade de um microrganismo e conferem qualidades infecciosas que resultam em doenças no hospedeiro. Os fatores de virulência da *Candida auris* incluem a formação de biofilmes, a termotolerância, a secreção de enzimas hidrolíticas, bombas de efluxo e expressão de adesinas (DA ROCHA *et al.*, 2021).

Segundo Watkins *et al.*, (2022), a habilidade de *C. auris* produzir enzimas hidrolíticas desempenha um papel crucial em sua virulência. Essas enzimas incluem proteases, lipases e fosfolipases, as quais degradam componentes importantes dos tecidos e das defesas do hospedeiro, facilitando a invasão do fungo no ambiente hospedeiro, promovendo seu crescimento e persistência (DA ROCHA *et al.*, 2021).

Quando exposta a altas temperaturas, especificamente a 42°C, a *C. auris* demonstra uma resposta mais intensa ao estresse térmico em comparação com outras leveduras patogênicas, como a *C. haemulonii* e a *C. albicans* (DE JONG;

HAGEN, 2019). Essa característica ajuda a diferenciar a *C. auris* de outras espécies que não crescem em temperaturas elevadas (WATKINS *et al.*, 2022).

A resistência ao estresse térmico permite com que essa levedura sobreviva em superfícies e equipamentos no ambiente hospitalar que podem ser submetidos a processos de desinfecção utilizando o calor. Isso pode facilitar a persistência da *Candida auris* no ambiente hospitalar e aumentar o risco de infecções relacionadas a ela (CHAVES; COSTA; BRITO, 2021).

As bombas de efluxo funcionam como sistema de transporte, capaz de bombear compostos indesejados para fora da célula fúngica, desempenhando um papel fundamental na resistência da *C. auris* em relação aos medicamentos antifúngicos. Essas bombas são capazes de extrair o fármaco do interior da célula do fungo, reduzindo a sua concentração em níveis não tóxicos (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

Outro motivo pelo qual essa levedura consegue sobreviver em ambientes hospitalares é a expressão de adesinas, proteínas que desempenham um papel fundamental na adesão do fungo as células hospedeiras e superfícies bióticas, como equipamentos e dispositivos médicos (DA ROCHA *et al.*, 2021).

Além da ação das bombas de efluxo e das adesinas, outro fator que auxilia na sobrevivência da *C. auris* em hospitais é a formação do biofilme. Biofilme é uma comunidade microbiana complexa e organizada que se forma quando microrganismos se aderem a uma superfície e se agregam em uma estrutura multicelular, que é mantida unida por uma matriz extracelular. As células que compõe o biofilme são correguladas umas pelas outras, de forma a controlar o metabolismo, garantindo a manutenção dessa comunidade por tempo prolongado (CHAVES; COSTA; BRITO, 2021).

Uma das funções do biofilme é atuar como uma barreira protetora contra os mecanismos de defesa do hospedeiro, incluindo o sistema imunológico inato e atuar como uma barreira física que limita a penetração de medicamentos antifúngicos no interior da célula fúngica, tornando as infecções causadas por *C. auris* mais difíceis de tratar (DU *et al.*, 2020).

Devido a esses fatores de virulência, vários episódios de disseminação hospitalar foram documentados ao redor do mundo, com alguns desses surtos perdurando por um período de até 16 meses (DE JONG; HAGEN, 2019). Dessa forma, eles desempenham um importante papel na permanência e viabilidade prolongada da *Candida auris* em diversas superfícies, tanto bióticas quanto abióticas, sendo difícil a sua eliminação (DU *et al.*, 2020).

### *Resistência aos antifúngicos*

A *Candida auris* é a espécie do seu gênero que mais se destaca por apresentar resistência a vários tipos de antifúngicos (SCHAEFER *et al.*, 2022). A espécie demonstra elevada resistência ao fluconazol, com concentração inibitória mínima (CIM) superior a 64 mg/L e apresenta uma sensibilidade variável frente aos outros azóis, à anfotericina B e às equinocandinas. Além disso, aproximadamente um terço de todos os isolados de *C. auris* apresenta CIM elevada para o voriconazol, atingindo valores iguais ou superiores a 2 mg/L (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

Essa multirresistência se deve, inicialmente, por mecanismos intrínsecos que o fungo possui naturalmente, como por exemplo a capacidade de produzir biofilme, bem como por mecanismos adquiridos, desenvolvidos por alterações genéticas que podem ser selecionadas pelo uso repetido e inadequado de antifúngicos (ANTUNES *et al.*, 2020).

Segundo Pristov e Ghannoum (2019), a estrutura tridimensional do biofilme proporciona uma barreira natural à perfusão de fármacos, sendo naturalmente resistente à ação de antifúngicos, tanto na clínica, *in vivo*, quanto em testes laboratoriais, *in vitro*. Isso proporciona à *C. auris* uma espécie de proteção, permitindo que ela suporte altas quantidades de medicamentos antifúngicos.

Três mecanismos podem conferir resistência aos fármacos da classe dos azóis, como o fluconazol: mutações no gene ERG11, que codifica a enzima alvo lanosterol 14- $\alpha$ -esterol demetilase; duplicação genética do mesmo gene ERG11; e mutações nos fatores de transcrição TAC1 e MDR1, que codificam bombas de efluxo (ANTUNES *et al.*, 2020).

A enzima lanosterol 14- $\alpha$ -esterol demetilase desempenha um papel na produção do ergosterol, um componente importante da parede celular fúngica, por garantir sua integridade. Por essa razão, essa enzima é considerada um alvo promissor para os medicamentos antifúngicos da classe azóis (LOCKHART *et al.*, 2017).

De acordo com os autores Pristov e Ghannoum (2019), mutações no gene ERG11 podem causar alterações no sítio de ligação da enzima alvo com os compostos azólicos, impedindo que eles se conectem para exercer seus mecanismos inibitórios. Além disso, essa mutação resulta em uma forma enzimática menos sensível aos azóis, isto é, mesmo que o antifúngico se ligue à enzima, sua atividade metabólica é, de certa forma, preservada, permitindo que a *Candida auris* continue sintetizando ergosterol em níveis suficientes para manter a integridade da parede celular (SPIVAK; HANSON, 2018).

Outra forma pela qual a resistência pode se desenvolver em *C. auris* é por meio da duplicação do gene ERG11. Apresentando duas cópias desse gene no genoma fúngico, a expressão de lanosterol 14- $\alpha$ -esterol demetilase é aumentada. Isso, por sua vez, resulta em uma maior síntese de ergosterol, tornando a célula fúngica mais resistente, ainda que parte destas enzimas sejam inibidas pelos azóis (LOCKHART *et al.*, 2017).

Os fatores de transcrição TAC1 e MDR1 são proteínas que desempenham um papel fundamental na regulação da expressão de genes (CDR1 e CDR2) associados às bombas de efluxo. Essas bombas funcionam como transportadoras, expulsando o medicamento antifúngico do interior da célula (MARAK; DHANASHREE, 2018).

Marak e Dhanashree (2018) reforçam que quando há uma mutação nos fatores de transcrição, isso resulta em uma grande produção das bombas de efluxo, permitindo com que o fungo consiga bombear o fármaco de seu interior, fazendo com que esse medicamento não tenha a capacidade de inibir a ação da enzima alvo e alterar a estrutura da parede celular.

Outra observação associada com a utilização de compostos azólicos e que pode contribuir para o desenvolvimento da resistência da *C. auris*, é que dependendo do fármaco utilizado e da dose utilizada no tratamento, os azóis

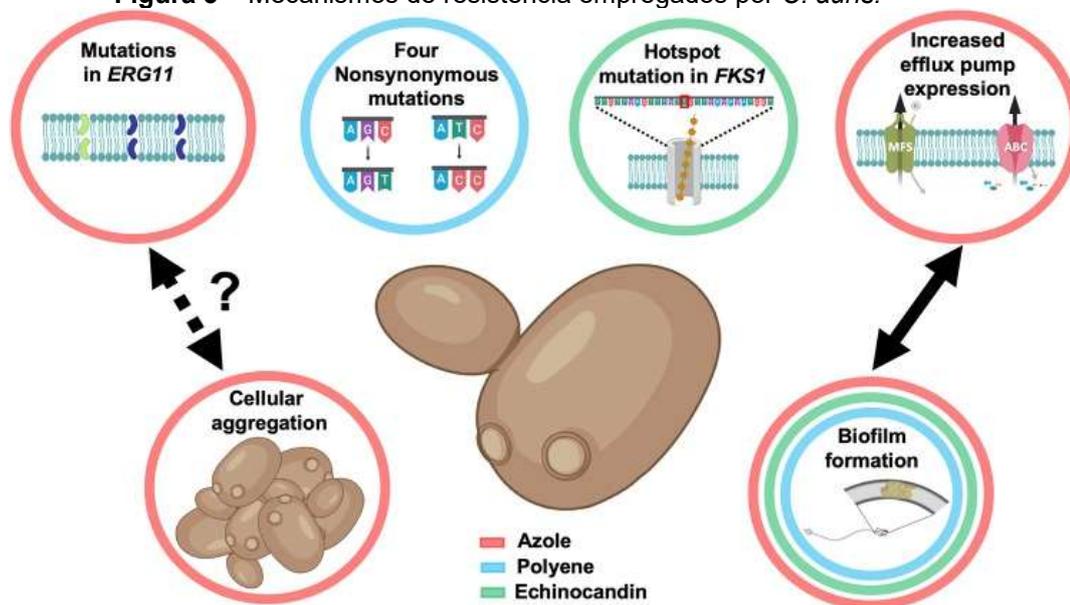
possuem a tendência de inibir o crescimento do fungo ao invés de causar a sua morte direta. Essa circunstância cria um ambiente propício para o surgimento de mutações, uma vez que a célula fúngica continua a existir e a resposta imunológica pode não ser suficiente para eliminá-la completamente (CHAVES; COSTA; BRITO, 2021).

De acordo com Spivak e Hanson (2018), algumas cepas de *Candida auris* podem ser resistentes às equinocandinas. Essa resistência se deve a mutações nos genes FKS (FKS1 e FKS2), que codificam a enzima alvo  $\beta$ -(1,3)-D-glucano sintase, cuja função é catalisar a formação de  $\beta$ -(1,3)-D-glucano, que é um componente importante da parede celular dos fungos (KEAN; RAMAGEM, 2019).

Essas mutações resultam em substituições de aminoácidos na enzima alvo, fazendo com que ela fique menos sensível à ação das equinocandinas (KEAN; RAMAGEM, 2019). Isso faz com que seja necessário usar doses muito maiores desses medicamentos para combater o fungo, ou seja, resulta em valores elevados de CIM, o que pode resultar em uma falha terapêutica (SPIVAK; HANSON, 2018).

Pouco tem sido relatado sobre a resistência aos polienos, incluindo a anfotericina B, entretanto, Kean e Ramagem (2019) relataram que tal resistência pode ser mediada por uma maior expressão de vários genes na via de biossíntese do ergosterol (ERG1, ERG2, ERG6 e ERG13). Essas alterações genéticas resultam em uma maior produção do ergosterol, enrijecendo a parede celular e evitando o acúmulo do fármaco em seu interior.

A **Figura 3** retrata um esquema dos mecanismos de resistência da *Candida auris* em relação às classes de antifúngicos.

**Figura 3** – Mecanismos de resistência empregados por *C. auris*.

Fonte: Kean; Ramagem, 2019.

### *Infecções causadas pela Candida auris*

Segundo Mccarty e Pappas (2016), a principal manifestação clínica relacionada à *C. auris* é a infecção disseminada pela corrente sanguínea, ou seja, candidemia, denominada de candidíase invasiva causada por *Candida auris* (CICCA). Além disso, a *C. auris* pode ocasionar outras infecções profundas, como abscesso intra-abdominal, peritonite e osteomielite (PAPPAS *et al.*, 2018).

De acordo com Pappas *et al.*, (2018), CICCA é uma infecção que está estreitamente associada aos progressos da tecnologia médica e, atualmente, é amplamente reconhecida como uma das principais causas de óbitos em ambientes hospitalares. Geralmente surge em decorrência de uma colonização anormal ou aumentada do indivíduo pela levedura, em conjunto com uma deficiência imunológica do hospedeiro (MCCARTY; PAPPAS, 2016).

Cerca de metade dos casos de candidemia por *C. auris* ocorrem em unidades de terapia intensiva (UTIs). Existem fatores de risco relacionados à CICCA que se aplicam para todos os pacientes hospitalizados, em especial para aqueles que estão

na UTI. Alguns desses fatores estão relacionados com a condição de saúde do paciente, enquanto outros são resultados de intervenções médicas (CHOWDHARY; SHARMA; MEIS, 2017).

Não existem sinais ou sintomas clínicos que sejam exclusivos da Candidíase Invasiva causada por *Candida auris*. Os profissionais da saúde que trabalham em ambientes hospitalares devem manter suspeitas em pacientes que apresentarem febre inexplicável, especialmente quando eles não responderem à tratamentos antibacterianos (EYRE *et al.*, 2018).

### *Fatores de risco*

De acordo com Ahmad e Alfouzan (2021), a ventilação mecânica e a utilização de dispositivos médicos invasivos são fatores de risco significativos. Segundo os autores, foram feitas algumas pesquisas em unidades de enfermagem especializadas, onde foi constatado que a proporção de colonização por *C. auris* em pacientes submetidos à ventilação, é dez vezes superior em comparação à incidência observada em unidades de enfermagem que não fornecem suporte ventilatório.

Além disso, outros fatores de risco importantes incluem a terapia nutricional intravenosa completa, ocorrência de sepse, extensão prolongada da utilização de cateteres arteriais ou venosos centrais, presença de doença renal crônica em estágio avançado, histórico prévio de tratamento com antibióticos, diabetes *mellitus*, cirurgia prévia e permanência prolongada em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (MACHADO; DALMOLIN; BRANDÃO, 2021).

O uso excessivo de medicamentos antifúngicos também é um fator de risco preocupante, uma vez que desempenha um papel contributivo no surgimento da *Candida auris*, bem como na sua resistência e disseminação (AHMAD; ALFOUZAN, 2021).

### *Antifúngicos*

Os azóis, grupo de fármacos conhecidos como inibidores da biossíntese de ergosterol, são divididos em dois subgrupos: os imidazóis, exemplificados pelo cetoconazol e miconazol, e os triazóis, representados pelo itraconazol, fluconazol e voriconazol (MARAK; DHANASHREE, 2018).

Esses fármacos provocam a danificação da parede celular fúngica, impedindo a produção de ergosterol, que é sintetizado pela enzima lanosterol 14- $\alpha$ -esterol demetilase (MARAK; DHANASHREE, 2018). Dessa forma, os azóis inibem a ação dessa enzima, que converte lanosterol em ergosterol, comprometendo a integridade da parede celular (SCHAEFER *et al.*, 2022).

A anfotericina B (AmB) é um antifúngico da classe dos polienos, medicamentos que possuem uma estrutura química formada por átomos de carbonos com dupla ligação (MARAK; DHANASHREE, 2018). Esse medicamento antifúngico se liga ao ergosterol presente na parede celular do fungo, enfraquecendo a estrutura dela, uma vez que o ergosterol funciona como um cimento, mantendo essa parede celular sólida, e a Anfotericina B funciona como um ímã para o ergosterol, puxando-o para fora da parede celular fúngica (SCHAEFER *et al.*, 2022).

Além disso, quando a Anfotericina B é administrada em concentrações mais altas, ela também impede a produção de uma substância chamada quitina, que é um importante componente da parede celular dos fungos, deixando a estrutura da célula fúngica ainda mais frágil (CORTEGIANI *et al.*, 2018).

Segundo Spivak e Hanson (2018), as equinocandinas são antifúngicos lipopeptídicos. Elas exercem sua influência no processo de síntese de glucanos, interrompendo a produção de  $\beta$ -(1,3) d-glucano, que é um polissacarídeo crucial na composição da parede celular dos fungos, por meio da inibição não competitiva da enzima  $\beta$ -(1,3) d-glucano sintase, cuja função é acelerar a formação de  $\beta$ -(1,3) d-glucano (KEAN; RAMAGEM, 2019).

A consequência disso é a formação comprometida da parede celular fúngica, uma vez que a inibição da enzima  $\beta$ -(1,3) d-glucano sintase resulta na interrupção da síntese de  $\beta$ -(1,3) d-glucano, levando ao extravasamento de componentes

cruciais dentro da célula fúngica, como a quitina e o ergosterol, o que pode ocasionar a lise osmótica e, conseqüentemente, a morte celular (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

### Tratamento

No tratamento de muitos casos de candidemia causada por *C. auris*, os medicamentos conhecidos como equinocandinas têm se destacado como a escolha principal (CDC, 2022). No entanto, em situações envolvendo infecções no sistema nervoso central (SNC), nos olhos e no trato urinário, as equinocandinas não são a primeira opção (CHOWDHARY; SHARMA; MEIS, 2017).

Segundo Pappas *et al.*, (2018), foi realizada uma análise de sete ensaios clínicos randomizados, nos quais quase 2.000 pacientes foram avaliados. Nessa pesquisa foi constatado que o uso de uma equinocandina como escolha principal para o tratamento inicial da CICCAs estava associado a uma taxa de mortalidade significativamente mais baixa, quando comparada ao uso de um azólico ou da anfotericina B.

Semelhantemente, outro estudo realizado em 2007 revelou que as taxas de resposta ao tratamento foram inferiores (60%) com o uso do fluconazol, um composto azólico, em comparação com a anidulafungina (76%), uma equinocandina. Além disso, uma pesquisa realizada em 2016 produziu resultados bastante similares, mostrando que o isavuconazol (60%), outro azólico, teve taxa de resposta inferior em comparação com a caspofungina (71%), outra equinocandina (PAPPAS *et al.*, 2018).

Em concordância com o CDC (2022), com base nas informações atualmente disponíveis, é aconselhável iniciar o tratamento de infecções por *C. auris* com uma equinocandina nas dosagens especificadas no **Quadro 1**.

**Quadro 1** - Dosagens de equinocandinas para adultos e crianças com dois meses de idade ou mais.

Equinocandina	Dosagem para adultos	Dosagem pediátrica
Anidulafungina	Dose de ataque 200mg, depois 100mg diariamente	Não é autorizado para utilização em crianças

Caspofungina	Dose de ataque 70mg, depois 50mg diariamente	Dose de ataque 70mg/m <sup>2</sup> /dia, depois 50mg/m <sup>2</sup> /dia (de acordo com a área de superfície corporal)
Micafungina	100mg diariamente	2mg/kg/dia com opção de aumentar para 4mg/kg/dia em crianças com pelo menos 40kg

**Fonte:** Adaptado de CDC (2022)

Caspofungina, anidulafungina e micafungina são antifúngicos encontrados exclusivamente em formas de administração parenteral, ou seja, são administrados por via intravenosa (CDC, 2022).

Em relação aos efeitos adversos, todas as equinocandinas demonstraram um perfil mínimo. Em adultos, suas propriedades farmacológicas são bastante semelhantes, sendo que cada uma deve ser administrada uma vez ao dia. Além disso, as equinocandinas alcançam concentrações terapêuticas eficazes em praticamente todos os locais de infecção, com exceção dos olhos, do sistema nervoso central (SNC) e do trato urinário (CHOWDHARY; SHARMA; MEIS, 2017).

Em casos de ausência de resposta clínica ao tratamento com equinocandinas, ou se houver fungemia persistente por mais de cinco dias, é possível ponderar a transição para o uso de anfotericina B lipossomal em uma dose diária de 5mg/kg (WATKINS *et al.*, 2022).

Para neonatos e bebês menores de dois meses de idade, o tratamento preferencial consiste na administração de desoxicolato de anfotericina B, na dose de 1mg/kg por dia. No entanto, caso não houver uma resposta satisfatória em relação a esse medicamento, existe a possibilidade de considerar a utilização de anfotericina B lipossomal, na dose de 5mg/kg diariamente (CDC, 2022).

Segundo o CDC (2022), em situações extremas, nas quais a presença de comprometimento do sistema nervoso central tenha sido descartada, a utilização de equinocandinas pode ser considerada com cautela, empregando as dosagens especificadas no **Quadro 2**.

**Quadro 2** - Dosagens de equinocandinas para neonatos e bebês menores de dois meses de idade.

Equinocandina	Dosagem neonatal
Caspofungina	25mg/m <sup>2</sup> /dia (com base na área da superfície corporal)
Micafungina	10mg/kg/dia

**Fonte:** Adaptado de CDC (2022)

De acordo com Watkins *et al.*, (2022), não é recomendado o uso de antifúngicos para indivíduos que estejam colonizados *C. auris* em locais não invasivos, como o trato respiratório, a urina e a pele, na ausência de evidências clínicas de doença infecciosa. A administração medicamentosa deve ser realizada apenas para indivíduos que manifestem sinais e sintomas clínicos da infecção ativa.

Segundo Eyre *et al.*, (2018), qualquer atraso de um a dois dias para começar o tratamento com medicamentos antifúngicos, está relacionado a um aumento significativo na taxa de mortalidade.

### Prevenção

Conforme orientações do CDC (2020), um paciente colonizado ou infectado por *C. auris* deve ser acomodado em um quarto individual ou em um quarto compartilhado com outros doentes igualmente colonizados por essa levedura. No caso de um paciente estar colonizado tanto por *C. auris* quanto por outros microrganismos multirresistentes, esse indivíduo deve ser alojado em um quarto junto com outros pacientes que também estejam colonizados pelos mesmos microrganismos (ANVISA, 2022).

É essencial fortalecer as medidas de prevenção e controle de infecções, com atenção especial para a higienização das mãos e para o uso de equipamentos individuais descartáveis, ou seja, de uso único (ANVISA, 2022). Equipamentos compartilhados entre diferentes pacientes devem ser devidamente higienizados e desinfetados após cada utilização (CDC, 2023).

A higiene das mãos dos profissionais da saúde que cuidam dos pacientes colonizados ou infectados pela *C. auris* é muito importante, uma vez que esses

profissionais podem transmitir o fungo para outros pacientes (AHMAD; ALFOUZAN, 2021).

Os serviços de saúde devem sempre fornecer Equipamentos de Proteção Individual (EPI), como luvas e aventais, para os profissionais da saúde que estão cuidando de pacientes colonizados ou infectados pela *C. auris* (CDC, 2023). Esses profissionais devem se vestir adequadamente para lidar com o ambiente ao redor desses pacientes, isso também ajuda a evitar a propagação do fungo. Além disso, a troca dos EPIs deve ser realizada periodicamente (ANTUNES *et al.*, 2020).

Os cuidados com as roupas usadas por pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por *C. auris* devem ser reforçados. É essencial que todas as etapas de lidar com essas roupas sejam feitas corretamente, isso inclui recolher, transportar e separar as roupas, bem como lavá-las de maneira adequada para garantir que qualquer microrganismo seja removido (CDC, 2023).

Se um paciente colonizado ou infectado pela *C. auris* precisar ser transferido para outro hospital, é importante que a unidade de destino seja informada sobre o estado do paciente. Isso permitirá que a unidade receptora se prepare e tome as medidas adequadas para evitar a propagação do fungo. Além disso, após o transporte do paciente, o veículo utilizado para a transferência deve ser cuidadosamente limpo e desinfetado (NUNES; BATISTA; PESSOA, 2022).

Essas medidas visam proteger tanto os pacientes, quanto os profissionais da saúde. Portanto, além das opções de tratamento disponíveis, é de grande relevância a implementação de medidas preventivas e de controle de infecções, a fim de conter a propagação da *C. auris* (MACHADO; DALMOLIN; BRANDÃO, 2021).

### *Epidemiologia*

A *C. auris* foi inicialmente identificada em 2009 através do isolamento de amostras do canal auditivo externo de uma paciente de 70 anos no Japão (NUNES; BATISTA; PESSOA, 2022). Isso ocorreu por meio da análise do sequenciamento de DNA ribossomal (rDNA) e de investigações bioquímicas (SPIVAK; HANSON, 2017).

Ainda em 2009, ocorreu o relato de *C. auris* em 15 pacientes na Coreia do Sul, que sofriam de otite média crônica. Foram registrados também na Coreia do Sul, no ano de 2011, os primeiros três casos de infecção da corrente sanguínea (BSI), causados por esse microrganismo patogênico (SPIVAK; HANSON, 2017).

No ano de 2009, não apenas foi confirmado que a *Candida auris* era uma espécie nova, mas também começaram a surgir registros de infecções graves e ocorrências de surtos hospitalares relacionados a ela. Apareceu de maneira simultânea na África do Sul e na Índia no ano de 2009, e posteriormente no Quênia em 2010 e na China em 2011. No ano de 2012, essa espécie emergiu na Venezuela e logo em seguida na Colômbia em 2013 (CHAKRABARTI; SOOD, 2021).

O período por volta de 2012 até 2013 marca uma fase importante, onde quatro grupos geneticamente diferentes da *Candida auris* apareceram em várias regiões da Ásia, África do Sul e América do Sul. A partir desse ponto, esses grupos passaram a se disseminar rapidamente para outras nações, facilitados pelo deslocamento humano (CHAKRABARTI; SOOD, 2021).

Na **Figura 4**, pode-se observar os anos nos quais a *C. auris* foi inicialmente identificada em diversos países, evidenciando uma quase simultânea emergência e propagação dessa levedura na Ásia, África e América do Sul.



de um paciente que estava sob internação em um hospital beneficiante situado em Salvador, na Bahia. Havia uma conexão epidemiológica entre esse caso e o surto inicial ocorrido em 2020 (ANVISA, 2022).

No mês de janeiro do ano de 2022, um estabelecimento hospitalar localizado em Recife, no estado de Pernambuco, comunicou a suspeita de um surto por meio do formulário nacional. A confirmação oficial ocorreu em 11 de janeiro de 2022, totalizando 47 casos e consolidando-se como o terceiro surto documentado de *C. auris* no território brasileiro (SIQUEIRA; SBICIGO; BOTTARI, 2022).

No dia 18 de maio de 2023, a ANVISA foi notificada sobre a detecção de *C. auris* em um recém-nascido em um hospital de São Paulo. O bebê nasceu de cesariana e permaneceu na unidade de terapia intensiva neonatal devido à prematuridade. A presença de *Candida auris* foi inicialmente descoberta em uma amostra de swab retal de rotina e, posteriormente, em amostras de sangue e urina, utilizando a técnica MALDI-TOF para análise. Esse foi o primeiro caso confirmado de contaminação pela *C. auris* no estado de São Paulo (ANVISA, 2023).

Nesse mesmo mês ocorreram novos surtos em três hospitais de Pernambuco. Foram oficialmente confirmados nove casos, com a distribuição de cinco casos em um dos hospitais, três em outro, e um único caso no terceiro hospital (ANVISA, 2023).

A epidemiologia das infecções graves provocadas por *C. auris* passou por mudanças significativas. Inicialmente, havia ocorrências esporádicas de infecções graves, porém, atualmente, estão sendo observados surtos hospitalares com maior frequência, envolvendo um aumento no número de pacientes afetados (AHMAD; ALFOUZAN, 2021).

A candidemia causada por *C. auris* é uma das infecções que mais afetam pacientes nos hospitais dos EUA. Normalmente, ela é classificada como a terceira ou a quarta causa mais comum de infecções ligadas aos cuidados médicos e possui uma taxa de mortalidade de até 47% (PAPPAS *et al.*, 2018).

### *Candida auris* e COVID-19

O vírus SARS-CoV-2, responsável pela síndrome respiratória aguda grave, emergiu como o fenômeno de saúde global mais marcante, conhecido como COVID-19, desde a gripe espanhola no início do século XX. Esse vírus se alastrou rapidamente pelo mundo, colocando em risco a saúde da população e a segurança pública (VINAYAGAMOORTHY; PENTAPATI; PRAKASH, 2022).

Pacientes que enfrentam casos graves de COVID-19 requerem muitos cuidados, como o auxílio na respiração por meio de máquinas, apoio na oxigenação por meio de equipamentos externos, tratamento contínuo de filtragem dos rins, administração de medicamentos anti-inflamatórios e terapia com anticorpos injetáveis (SIQUEIRA; SBICIGO; BOTTARI, 2022).

Esses cuidados tornam os pacientes mais suscetíveis a serem infectados por vários tipos de microrganismos, incluindo a *C. auris*, uma vez que essa levedura possui a capacidade de permanecer em objetos hospitalares por um longo tempo e apresenta alta resistência aos antifúngicos (KHOJASTEH *et al.*, 2022).

Segundo Khojasteh *et al.*, (2022), durante a segunda metade do ano de 2020, diversos países, como a Índia, o Líbano, a Itália, o Brasil, a Guatemala, o México, o Peru, o Panamá, a Colômbia e os Estados Unidos, notificaram ocorrências ou surtos em que pessoas com COVID-19 também foram afetadas por infecções causadas pela *C. auris*.

Estudos realizados por Vinayagamoorthy, Pentapati e Prakash (2022), analisaram 97 casos de *C. auris* em pacientes diagnosticados com COVID-19 em várias nações. A maior parte dos casos foram registrados nos Estados Unidos, seguido pelo México e pela Índia. A relação entre o número de homens e mulheres foi de 2,6 para 1. A maior parte dos pacientes com infecções causadas por *C. auris* eram adultos, totalizando 99%. A idade média dos afetados foi de aproximadamente 65 anos.

Durante a pandemia do COVID-19, os serviços de saúde enfrentaram um desafio considerável. Nesse contexto, pacientes que estavam sob cuidados intensivos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), tiveram um risco aumentado de

serem infectados ou colonizados por *Candida auris* (SIQUEIRA; SBICIGO; BOTTARI, 2022).

A ocorrência de infecções por *C. auris* e COVID-19 apresentou uma prevalência maior em indivíduos do sexo masculino em comparação com indivíduos do sexo feminino. A faixa etária média dos pacientes foi de 63 anos e o uso de antibióticos foi identificado como o fator de risco mais prevalente, seguido pela administração de terapia com esteroides, aplicação de ventilação mecânica, utilização de sonda vesical, presença de cateter venoso central, inserção de cateteres centrais de via periférica e uso de drogas vasopressoras (KHOJASTEH *et al.*, 2022).

A presença de condições médicas subjacentes e a realização de procedimentos invasivos em pacientes acometidos pelo COVID-19, também os tornam extremamente propensos a infecções ou colonização pela *Candida auris*. Ou seja, a Diabetes mellitus, a hipertensão, as doenças malignas, as doenças renais crônicas, as doenças hepáticas e as doenças cardiovasculares demonstram uma correlação substancial com altas taxas de mortalidade em indivíduos gravemente enfermos pelo COVID-19, uma vez que esses pacientes também podem contrair cepas de *C. auris* (VINAYAGAMOORTHY; PENTAPATI; PRAKASH, 2022).

### *Papel dos profissionais da saúde*

Uma das responsabilidades dos profissionais da saúde, como médicos, enfermeiros e farmacêuticos, é desempenhar o papel de educadores em saúde (MACHADO; DALMOLIN; BRANDÃO, 2021). A educação em saúde, sustentada por Machado, Dalmolin e Brandão (2021), é definida como um conjunto de práticas que visam a prevenção e a promoção da saúde, com o objetivo de ampliar as conquistas do direito à cidadania. Dessa forma, é possível contribuir de forma eficaz para a qualidade de vida das pessoas.

Os profissionais da saúde, integrantes de uma equipe multidisciplinar, possuem um papel muito importante na luta contra as infecções causadas pela *Candida auris*, contribuindo para o diagnóstico preciso, o tratamento eficaz e o

controle da propagação dessa levedura. Suas habilidades trabalhadas em equipe, são recursos valiosos que melhoram a qualidade do atendimento aos pacientes afetados pela *C. auris* (PENÃ, 2021).

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a *Candida auris* representa um desafio significativo para a saúde pública, evidenciado por sua disseminação global, complexidade diagnóstica e resistência aos antifúngicos. A necessidade urgente de métodos eficazes de identificação, como o dispositivo MALDI-TOF, e a importância da formação de profissionais da saúde para enfrentar essa ameaça foram destacadas. Diante disso, é reforçada a importância contínua de investigações que subsidiem a prática clínica e contribuam para estratégias eficazes de controle e prevenção, atendendo, assim, ao propósito deste estudo.

**Conflitos de interesse:** os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Anvisa nº 01/2023:** Confirmação de caso de *Candida auris* em Hospital de São Paulo. 9 junho 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/comunicados-de-risco-1/alerta-candida-auris-em-sp-09-06-2023.pdf>. Acesso em: 26 out. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 02/2022:** Orientações para identificação, prevenção e controle de infecções por *Candida auris* em serviços de saúde – atualizada em 07/10/2022. Brasília, 7 outubro 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-02-2022/view>. Acesso em: 25 out. 2023.

AHMAD, S.; ALFOUZAN, W. *Candida auris*: Epidemiologia, diagnóstico, patogênese, suscetibilidade antifúngica e medidas de controle de infecções para combater a propagação de infecções em instalações de saúde. **Microrganismos**, v. 9, n. 4, p. 807, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8069182/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

ANTUNES, F. *et al.* *Candida auris*: Emergência Recente de um Fungo Patogênico Multirresistente. **Acta médica portuguesa**, v. 33, n. 10, p. 680-684, 2020.

Disponível em:

<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/12419>.

Acesso em: 19 nov. 2023.

CAMPOS, T. *et al.* Avaliação do comportamentos de leveduras do gênero *Candida* a fármacos antifúngicos. **Revista Ciência & Inovação**, v. 5, n. 1, 2020. Disponível em:

[https://faculadadedeamericana.com.br/ojs/index.php/Ciencia\\_Inovacao/article/view/461/646](https://faculadadedeamericana.com.br/ojs/index.php/Ciencia_Inovacao/article/view/461/646). Acesso em: 19 nov. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). ***Candida auris* Colonization**. 29 maio 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/fact-sheets/c-auris-colonization.html>. Acesso em: 19 out. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Identification of *Candida auris***. 14 dezembro 2022. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/identification.html>. Acesso em: 19 out. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Treatment and Management of *C. auris* Infections and Colonization**. 14 dezembro 2022.

Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html>.

Acesso em: 23 out. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Infection Prevention and Control**. 17 janeiro 2023. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>. Acesso em: 20 nov. 2023.

CHAKRABARTI, A.; SOOD, P. On the emergence, spread and resistance of *Candida auris*: host, pathogen and environmental tipping points. **Journal of Medical Microbiology**, v. 70, n. 3, 2021. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8346726/>. Acesso em: 10 out. 2023.

CHAVES, Á. G.; COSTA, V. M. D.; BRITO, M. D. V. *Candida auris*: Iminência de uma nova pandemia? **RECIMA21: Revista Científica Multidisciplinar – ISSN 2675-6218**, v. 4, p. e24287, 2021.

CHOWDHARY, A.; SHARMA, C.; MEIS, J. F. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. **PLOS pathogens**, v. 13, n. 5, p. e1006290, 2017. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436850/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

CORTEGIANI, A. *et al.* Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. **Journal of Intensive Care**, v. 6, n. 1, 2018.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206635/>. Acesso em: 29 out. 2023.

CROXATTO, A.; PROD´HOM, G.; GREUB, G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 2, p. 380-407, 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsre/article/36/2/380/565595?login=false>. Acesso em: 19 nov. 2023.

DA ROCHA, W. R. V. *et al.* Gênero *Candida* – Fatores de virulência, Epidemiologia, Candidíase e Mecanismos de resistência. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 4, p. e43910414283, 2021.

DE JONG, A. W.; HAGEN, F. Attack, Defend and Persist: How the Fungal Pathogen *Candida auris* was Able to Emerge Globally in Healthcare Environments. **Mycopathologia**, v. 184, n. 3, p. 353-365, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-019-00351-w>. Acesso em: 19 nov. 2023.

DU, H. *et al.* *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. **PLOS pathogens**, v. 16, n. 10, p. e1008921, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7581363/>. Acesso em: 16 nov. 2023.

EYRE, D. W. *et al.* A *Candida auris* Outbreak and Its Control in na Intensive Care Setting. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 14, p. 1322-1331, 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1714373>. Acesso em: 29 out. 2023.

GIRARD, V. *et al.* Identification and typing of the emerging pathogen *Candida auris* by matrix-assisted laser desorption ionisation time off light mass spectrometry. **Mycoses**, v. 59, n. 8, p. 535-538, 2016.

IGUCHI, S. *et al.* *Candida auris*: A pathogen difficult to identify, treat, and eradicate and its characteristics in Japanese strains. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 10, p. 743-749, 2019. Disponível em: [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(19\)30169-2/fulltext](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(19)30169-2/fulltext). Acesso em: 21 set. 2023.

KATHURIA, S. *et al.* Multidrug-Resistant *Candida auris* Misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 53, n. 6, p. 1823-1830, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4432077/>. Acesso em: 20 ago. 2023.

KEAN, R.; RAMAGE, G. Combined antifungal resistance and biofilm tolerance: the Global Threat of *Candida auris*. **mSphere**, v. 4, n. 4, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669339/>. Acesso em: 13 set. 2023.

KEIGHLEY, C. *et al.* *Candida auris*: Diagnostic Challenges and Emerging Opportunities for the Clinical Microbiology Laboratory. **Current Fungal Infection Reports**, v. 15, n. 3, p. 116-126, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8220427/>. Acesso em: 16 nov. 2023.

KHOJASTEH, S. *et al.* *Candida auris* and COVID-19: A health threatening combination. **Current Medical Mycology**, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10084486/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

LOCKHART, S. R. *et al.* Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 2, p. 134-140, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5215215/>. Acesso em: 10 nov. 2023.

MACHADO, G. S.; DALMOLIN, T. V.; BRANDÃO, F. *Candida auris* – fungo emergente que ameaça a saúde global. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 9673-9681, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/23743/19075>. Acesso em: 12 set. 2023.

MARAK, M. B.; DHANASHREE, B. Antifungal Susceptibility and Biofilm Production of *Candida* spp. Isolated from Clinical Samples. **International Journal of Microbiology**, v. 2018, p. 1-5, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199855/>. Acesso em: 15 ago. 2023.

MCCARTY, T. P.; PAPPAS, P. G. Invasive candidiasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 30, n. 1, p. 103-124, 2016.

NUNES, M. B. M.; BATISTA, L. M.; PESSOA, W. F. B. *Candida auris* – uma ameaça para a saúde pública no Brasil: revisão narrativa. **Journal Archives of Health**, v. 3, n. 2, p. 303-307, 2022. Disponível em: <https://ojs.latinamericanpublicacoes.com.br/ojs/index.php/ah/article/view/937/860>. Acesso em: 12 nov. 2023.

PAPPAS, P. G. *et al.* Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201826>. Acesso em: 15 ago. 2023.

PENÃ, A. V. **Tópicos nas Ciências da Saúde: Volume VII**. Nova Xavantina, MT: Pantanal Editora, 2021. Disponível em: [https://www.editorapantanal.com.br/ebooks-capitulo.php?ebook\\_id=topicos-nas-ciencias-da-saude-volume-vii&ebook\\_ano=2021&ebook\\_caps=1&ebook\\_org=1](https://www.editorapantanal.com.br/ebooks-capitulo.php?ebook_id=topicos-nas-ciencias-da-saude-volume-vii&ebook_ano=2021&ebook_caps=1&ebook_org=1). Acesso em: 26 out. 2023.

PRISTOV, K. E.; GHANNOUM, M. A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical microbiology and infection**, v. 25, n. 7, p. 792-

798, 2019. Disponível em:  
[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(19\)30149-1/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(19)30149-1/fulltext). Acesso em: 14 out. 2023.

ROCHA, A. P. S. *et al.* Perfil epidemiológico das leveduras sistêmicas em Unidades de Terapia Intensiva de hospitais públicos da cidade do Recife – PE, Brasil. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 19098-19111, 2020. Disponível em:  
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/21934/17504>. Acesso em: 16 out. 2023.

SABINO, R. *et al.* *Candida auris*, an agent of hospital-associated outbreaks: Which challenging issues do we need to have in mind? **Microorganisms**, v. 8, n. 2, p. 181, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074697/>. Acesso em: 16 out. 2023.

SCHAEFER, C. C. *et al.* *Candida auris*: características clínicas de uma levedura nosocomial emergente resistente a medicamentos. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 37062-37077, 2022. Disponível em:  
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/47983/pdf>. Acesso em: 17 nov. 2023.

SIKORA, A.; HASHMI, M. F.; ZAHRA, F. ***Candida auris***. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563297/>. Acesso em: 20 set. 2023.

SILVA, S. L. *et al.* Onicomicoses por fungos do gênero *Candida*: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, 2020. Disponível em:  
<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5771>. Acesso em: 19 nov. 2023.

SPIVAK, E. S.; HANSON, K. E. *Candida auris*: na Emerging Fungal Pathogen. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 2, 2018. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5786713/>. Acesso em: 12 out. 2023.

SIQUEIRA, C. D. O. S. S.; SBICIGO, A. C. S.; BOTTARI, N. B. Superfungo: emergência e epidemiologia de uma levedura recente altamente patogênica no Brasil. **XXVI Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão (SEPE)**, 2022.

VINAYAGAMOORTHY, K.; PENTAPATI, K. C.; PRAKASH, H. Prevalence, risk factors, treatment and outcome of multidrug resistance *Candida auris* infections in Coronavirus disease (COVID-19) patients: A systematic review. **Mycoses**, v. 65, n. 6, p. 613-624, 2022. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9115268/>. Acesso em: 19 nov. 2023.

WATKINS, R. R. *et al.* Atualização sobre patogênese, virulência e tratamento de *Candida auris*. **Pathogens & Immunity**, v. 7, n. 2, p. 46-65, 2022. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9620957/>. Acesso em: 20 set. 2023.