

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

Flávia Regina Hillesheim

***Candida auris***: situação atual no Brasil e no Mundo

Florianópolis

2022

Flávia Regina Hillesheim

***Candida auris*: situação atual no Brasil e no Mundo**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito necessário para a conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Jairo Ivo dos Santos

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Hillesheim, Flávia Regina

Candida auris : situação atual no Brasil e no Mundo /  
Flávia Regina Hillesheim ; orientador, Jairo Ivo dos  
Santos, 2022.

47 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Candida auris no Brasil. 3. Candida  
auris no Mundo. 4. Diagnóstico laboratorial. 5. Resistência  
antifúngica. I. Santos, Jairo Ivo dos . II. Universidade  
Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III.  
Título.

Flávia Regina Hillesheim

***Candida auris***: situação atual no Brasil e no Mundo

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 26 de julho de 2022.

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Liliete Canes Souza Cordeiro  
Coordenadora do Curso de Farmácia

**Banca Examinadora:**

---

Prof Dr. Jairo Ivo dos Santos  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof Dra. Iara Fabrícia Kretzer  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof Ms. Sara Letícia Kretzer  
Avaliadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2022.

Este trabalho é dedicado à minha família, especialmente meus pais, e aos meus amigos, por depositarem confiança e apoio em mim ao longo da graduação.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar sempre presente.

Agradeço a mim, por todos esses longos anos de faculdade, anos os quais pude evoluir, ter autorresponsabilidade, saber aproveitar as oportunidades, saber ser resiliente e, por ter conseguido tudo o que desejava.

Agradeço ao meu pai Fidêncio, minha mãe Rosali, aos meus irmãos, Andrei, Walter e Victor. Que foram essenciais durante minha graduação, fornecendo suporte, apoio e compreensão.

Ao meu orientador, Jairo Ivo dos Santos, pelo suporte, pelas suas correções, pelo incentivo e dedicação a mim durante a realização deste trabalho de conclusão de curso.

Ao Ederson Valdecir Steffens pelo auxílio emocional durante a graduação e a realização deste trabalho.

Às professoras da banca examinadora que qualificaram meu trabalho. Muito obrigada pelos seus comentários e avaliações.

Às minhas amigas pelos momentos de descontração, diversão e conselhos.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

*Candida auris* foi isolada pela primeira vez em um paciente no Japão, em 2009. Esta espécie rapidamente se espalhou pelos cinco continentes causando casos de candidemia e disseminação invasiva grave. Estas complicações têm ocorrido principalmente nas unidades hospitalares de cuidados intensivos, onde ganharam maior destaque. O presente trabalho é uma revisão bibliográfica narrativa e teve por objetivo descrever os casos de *Candida auris* no Brasil e no mundo, no período de tempo entre 2019 e maio de 2022, descrever as técnicas para identificação desta espécie, o seu tratamento e o grau de resistência às diferentes classes de antifúngicos. Foram selecionadas 22 publicações de relatos de 40 casos de *Candida auris* neste período. Oito casos foram descritos na Europa, um na África, doze na Ásia, três na América Central e do Norte e dezesseis casos no Brasil. A partir da leitura das publicações verificou-se que a *C. auris* afetou mais frequentemente adultos e menos frequentemente crianças, que faziam uso de cateteres venosos centrais ou que apresentavam *diabetes mellitus*, com uma taxa de mortalidade de 33%. A sua identificação taxonômica foi feita principalmente pelo sistema MALDI-TOF MS. A *Candida auris* mostrou ser um fungo de alta capacidade de transmissão horizontal e uma taxa elevada de resistência aos antifúngicos de aproximadamente 60%, sendo necessária muitas vezes a combinação de dois ou mais antifúngicos para o seu tratamento. Com base nessas características fúngicas observadas, é imprescindível que sejam aplicadas medidas mais rigorosas para sua vigilância epidemiológica, de forma que novos casos de infecção por *C. auris* sejam identificados corretamente e tratados adequadamente a fim de diminuir a sua morbidade e mortalidade e minimizar a ocorrência de novos surtos por esta espécie de *Candida*.

**Palavras-chave:** *Candida auris* no Brasil. *Candida auris* no Mundo. Diagnóstico laboratorial. Resistência antifúngica.

## ABSTRACT

*Candida auris* was first isolated from a patient in Japan in 2009. This species quickly spread across the five continents causing cases of candidemia and severe invasive dissemination. These complications have occurred mainly in intensive care hospital units, where they have gained greater prominence. The present work is a narrative literature review aimed to describe the cases of *Candida auris* in Brazil and in the world, between 2019 and May 2022, to describe the techniques for identification of this species, its treatment and the degree of resistance to different classes of antifungals. Twenty-two publications reporting 40 cases of *Candida auris* in this period were selected. Eight cases were described in Europe, one in Africa, twelve in Asia, three in Central and North America and sixteen cases in Brazil. From the reading of the publications, it was found that *C. auris* affected more frequently adults and less frequently children, who used central venous catheters or who had diabetes mellitus, with a mortality rate of 33%. Its taxonomic identification was performed mainly by the MALDI-TOF MS system. *Candida auris* showed to be a fungus with a high capacity for horizontal transmission and a high rate of resistance to antifungal agents of approximately 60%, often requiring the combination of two or more antifungal agents for its treatment. Based on these fungal characteristics, it is essential that stricter measures be applied for its epidemiological surveillance, so that new cases of infection by *C. auris* are correctly identified and adequately treated in order to reduce its morbidity and mortality and also minimize the occurrence of new outbreaks by this *Candida* species.

**Keywords:** *Candida auris* in Brazil; *Candida auris* in the world; laboratory diagnosis; antifungal resistance.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Países dos quais foram notificados casos de <i>Candida auris</i> , a partir de 15 de fevereiro de 2021 .....	14
Figura 2 – Morfologia microscópica da levedura <i>Candida auris</i> .....	15
Figura 3- <i>Candida auris</i> em CHROMagar .....	16
Figura 4 – Representação do número de casos de <i>Candida auris</i> por continente .....	36

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Casos relatados no Brasil .....	27
Quadro 2 - Casos relatados na América Central e do Norte .....	28
Quadro 3 - Casos relatados na África .....	29
Quadro 4 - Casos relatados na Europa .....	29
Quadro 5 - Casos relatados na Ásia .....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de vigilância Sanitária
ATP	Adenosina trifosfato
BD	BD-Phoenix
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças
CECIH	Coordenação Estadual de Controle de Infecção Hospitalar
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COVID-19	Doença causada pelo novo coronavírus
EPA	Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos
EUCAST	Comitê Europeu de Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana
HS	hot-spot
ITS	Espaçador transcrito interno
LEMI	UNIFESP Laboratório Especial de Micologia da Escola Paulista de Medicina
LTRs	Pacientes com transplante de fígado
MALDI-TOF	Espectrometria de Massa por Tempo de Voo - Ionização/Dessorção a Laser Assistida por Matriz
PCR	Polymerase chain reaction
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
UTI	Unidade de terapia intensiva
WGS	Sequência do genoma inteiro

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
3.1	OBJETIVO GERAL.....	26
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	26
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os fungos representam um diverso grupo de organismos ubíquos que têm a capacidade de degradar a matéria orgânica para obter nutrientes. Eles pertencem a um grupo taxonômico distinto, que é o reino *Fungi* ou *Mycota*. Eles são organismos eucariotas que se distinguem dos demais por terem uma parede celular rígida composta de quitina, glicana e uma membrana plasmática em que o ergosterol (esterol) é o principal componente que é semelhante ao colesterol. Eles reproduzem-se pela formação de esporos, que podem ser por forma sexuada (envolvendo meiose), precedida por fusão do protoplasma e fusão dos dois núcleos compatíveis ou conídios, que são assexuados (envolvendo somente mitose) (MURRAY *et al.*, 2014).

Os fungos podem ser aeróbios ou anaeróbios facultativos e compreendem fungos de vida parasitária, capazes de infectar e obter nutrientes de hospedeiros, e fungos saprofiticos, quando obtêm seus nutrientes da matéria orgânica inerte (TORTORA; FUNKE; CASE, *et al.*, 2017). Das mais de 100 mil espécies conhecidas de fungos, apenas cerca de 200 são patogênicas aos seres humanos e aos animais (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017). Dentre estes destaca-se *Candida* spp. As espécies do gênero *Candida* classificam-se taxonomicamente em: Reino *Fungi*, Filo *Ascomycota*, Classe *Saccharomycetes*, Ordem *Saccharomycetales*, Família *Saccharomycetaceae* (BARBEDO; SGARBI, 2010).

A *Candida* spp. está amplamente dispersa no ambiente, incluindo solos, água e objetos inanimados, e possui como hábitat a microbiota normal da pele e o trato gastrointestinal do ser humano e dos animais, podendo ser isolada em 20% a 80% de adultos saudáveis (COLOMBO *et al.*, 2013).

As leveduras do gênero *Candida* caracterizam-se por serem seres unicelulares, heterotrófica, tendo como substância de reserva o glicogênio. Sua reprodução normalmente ocorre por brotamento unipolar. Algumas espécies têm a capacidade de formar estruturas filamentosas, como hifas e *pseudohifas*, sendo esta característica um obstáculo à fagocitose, que é o principal mecanismo de defesa contra as infecções (NAGLIK *et al.*, 2017).

O gênero *Candida* compreende a espécie *Candida albicans*, que é a mais comum e outras espécies, agrupadas como *não-albicans*. Todas podem causar infecções em diferentes localizações anatômicas, que podem se apresentar em formas superficiais (candidíase cutânea e cutâneo-mucosa), podendo alcançar a corrente sanguínea (candidemia) e se disseminar para outros órgãos e tecidos. A espécie *C. albicans* é vista como mais patogênica e frequente, entretanto, observa-se a emergência das espécies *não-albicans*, causadoras de grandes

infecções e atualmente de extrema importância clínica. As espécies mais importantes são: *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, e *C. krusei* (CHAVES; COSTA; BRITO, 2021). Entretanto, casos relacionados a espécies emergentes de *Candida*, envolvendo isolamentos de *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, dentre outras, têm sido relatados (PEMÁN; QUINDÓS, 2016).

O primeiro passo numa infecção por *Candida* é a colonização epitelial, que depende da aderência de microrganismos a células epiteliais e proteínas e permite ao organismo resistir às forças fluidas que servem para expelir as partículas (VALQUEZ; SOBEL, 2011). Segundo Vieira e Santos (2017), as manifestações clínicas na candidíase apresentam grande diversidade de quadros, como candidíase cutâneo-mucosa e candidíase invasiva ou sistêmica.

Segundo Dignani *et al.*, (2009), conforme citado por Vieira e Santos (2017) a candidíase cutâneo-mucosa consiste em manifestações superficiais, apresentando as seguintes formas: candidíase intertriginosa, onicomicose, candidíase oral, vulvovaginite, balanopostite e candidíase cutâneo-mucosa crônica. Já a candidíase invasiva ou sistêmica caracteriza-se por apresentar infecções profundas ou invasivas, podendo localizar-se em um órgão ou disseminar-se via sanguínea (candidemia). Apresentam-se como quadros de sintomatologia cardíaca, digestiva, respiratória, hepática, renal, ocular, do sistema nervoso central, ou disseminada, que é uma forma clínica de difícil tratamento.

A *Candida* faz parte da microflora intestinal normal, e qualquer condição que possa tornar uma pessoa imunocomprometida pode levar à candidíase na corrente sanguínea. A invasão da corrente sanguínea não é comum a partir de uma infecção localizada, mas é frequente na infecção ascendente do trato urinário por *Candida* associada a obstrução intrínseca ou compressão extrínseca (ARYA; NAUREEN, 2021).

O diagnóstico correto das espécies envolvidas nas infecções fúngicas têm interesse não só epidemiológico, mas também clínico, uma vez que, as espécies de *Candida não-albicans* caracterizam-se por apresentar particularidades em relação à sua sensibilidade a diversos antifúngicos (COLOMBO; GUIMARÃES, 2007). O tipo e a qualidade da amostra biológica, submetida ao laboratório de micologia, são fatores importantes no sucesso do isolamento e na identificação do agente etiológico. A assepsia antes da coleta e a quantidade da amostra são fatores básicos para o sucesso do diagnóstico fúngico por leveduras do gênero *Candida* (BARBEDO; SGARBI, 2010).

De acordo com Merseguel *et al.* (2015), as espécies de *Candida* são identificadas em laboratório através da detecção microscópica do agente etiológico, isolamento e identificação

em cultura, métodos clássicos fenotípicos, testes bioquímicos ou outro marcador da sua presença, entre outros.

O tratamento das infecções por espécies do gênero *Candida* é baseado no uso dos antifúngicos, classificados em poliênicos (anfotericina B e nistatina), azólicos (cetoconazol) e miconazol (imidazólicos), os triazólicos (itraconazol, fluconazol e voriconazol), as equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina) e análogos de nucleosídeos (5-fluorocitosina) (BIENVENU *et al.*, 2020).

Dentre as espécies não-*albicans* conhecidas como causadoras de infecções, em 2009 ocorreram relatos de uma nova espécie denominada *Candida auris*, descrita como causadora de doenças e com alto potencial de causar infecção dentro e fora de hospitais. Essa espécie foi notificada em diversos países e descrita como responsável por severas infecções invasivas principalmente em ambientes hospitalares (SANTOS, 2017).

A espécie *C. auris* tem vindo a emergir com características que a distinguem de outras do mesmo gênero, tais como o fato de provocar surtos de infecções nosocomiais com graves complicações e taxas de mortalidade elevadas, ser multirresistente às terapêuticas convencionais e ser de difícil detecção e diferenciação através dos métodos bioquímicos convencionais (BIDAUD *et al.*, 2018). Um caso de *C. auris* é definido sempre que a levedura é detectada num doente, incluindo tanto aqueles com infecção invasiva por *C. auris* como doentes colonizados sem doença invasiva (KOHLENBERG *et al.*, 2018).

A taxa geral de mortalidade intra-hospitalar da candidemia por *C. auris* varia de 30% a 60%, e as infecções ocorrem tipicamente várias semanas após a admissão (CDC, 2019).

A espécie *Candida auris*, foi descrita assim a partir do canal auditivo externo de uma mulher de 70 anos que já estava internada, num hospital de Tokyo, no Japão, cuja análise fenotípica, quimiotaxonomica e filogenética indicou uma espécie do gênero *Candida*, com uma estreita relação com outras espécies como *C. haemulonii* e *C. pseudohaemulonii* (SATO *et al.*, 2009).

Ainda assim, uma revisão retrospectiva de várias estirpes de *Candida* revelou que foi em 1996 que foi detectado o isolamento da estirpe mais antiga de *C. auris* a partir do sangue de um doente pediátrico. Entre este período e a data do primeiro isolamento foram registrados alguns casos pontuais, tendo sido descoberto mais tarde serem de *C. auris*, mas que foram mal diagnosticados quando da infecção. Em 2011, durante análises microbiológicas retrospectivas de leveduras não identificadas, foram reportados na Coreia do Sul os primeiros três casos de infecção que originaram quadros de septicemia, dois deles em bebês de um ano e outro num

adulto de 74 anos sendo que apenas um dos bebês sobreviveu, tendo sido reconhecido a esta espécie a capacidade de causar infecções invasivas e fatais (LEE *et al.*, 2011).

A partir de 2011, casos esporádicos e aglomerados de *C. auris*, especificamente fungemia, surgiram em muitas regiões geográficas diferentes (JEFFERY-SMITH *et al.*, 2018). Sendo considerada um patógeno emergente porque, desde essa época, casos foram identificados em 49 países em 5 continentes, distribuídos de acordo com a Figura 1.

Além disso, a disseminação de isolados de *C. auris* em diferentes países e continentes não ocorreu a partir de uma única linhagem genética de cepas. Por razões que ainda não estão claras, várias linhagens genéticas, chamadas clados, surgiram de forma independente em diversas partes do mundo (BRASIL, 2022).

Figura 1 - Países dos quais foram notificados casos de *Candida auris*, a partir de 15 de fevereiro de 2021.



Fonte: CDC (2022)

O primeiro caso positivo de *Candida auris* no Brasil foi notificado à Anvisa em 07/12/2020, que foi isolado em uma amostra de ponta de cateter de paciente internado na unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital de Salvador/BA. Este foi o primeiro caso de um surto com 15 casos, que culminou em dois óbitos (BRASIL, 2022).

Em dezembro de 2021 a Anvisa recebeu a notificação de outro surto de *Candida auris* que ocorreu em um Hospital da Rede Pública de Salvador/BA. A amostra analisada era de urina de um paciente do sexo masculino e foi enviada ao LACEN/BA, que confirmou a identificação do fungo no dia 14/12/2021, utilizando a pela técnica MALDI-TOF MS. O sequenciamento foi realizado pelo Laboratório Especial de Micologia da Escola Paulista de Medicina (LEMI – UNIFESP) (ANVISA, 2022).

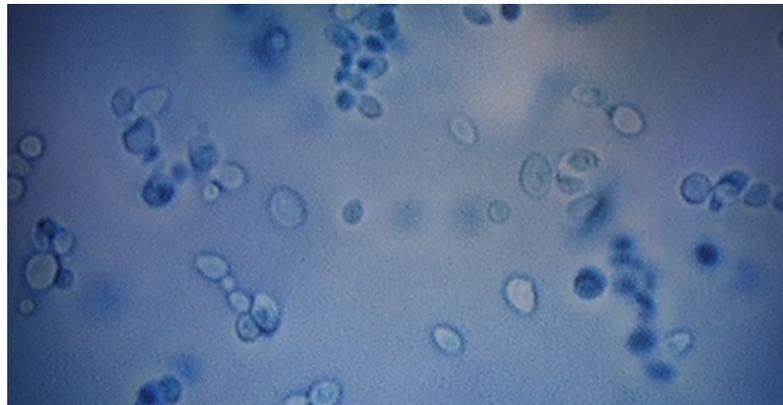
No dia 03 de janeiro de 2022, a Anvisa recebeu notificações referentes a dois casos possíveis de *Candida auris* em pacientes internados em um hospital de Recife. Os isolados de amostras de urina de um paciente do sexo masculino, 38 anos, e de uma paciente do sexo feminino, 70 anos, internados em um Hospital de Pernambuco, foram enviados para os laboratórios de referência: Laboratório Central de Saúde Pública “Dr. Milton Bezerra Sobral” (LACEN PE) e LACEN Prof. Gonçalo Moniz –LACEN/BA e posteriormente ao Laboratório Especial de Micologia da Escola Paulista de Medicina (LEMI– UNIFESP). No dia

11/01/2022, a Anvisa foi notificada da confirmação do primeiro caso e em 13/01/2022 foi confirmado o segundo caso (BRASIL, 2022).

*C. auris* pertence ao clado *Clavispora* da família *Metschnikowiaceae* da ordem *Saccharomycetales* e pode ter existido anteriormente como uma planta saprófita. Por causa de sua tolerância à salinidade e tolerância térmica, alguns autores consideram seu surgimento relacionado ao aquecimento global (CIUREA *et al.* 2021). Análise do DNA genômico de levedura mostrou uma espécie distinta com perfis filogenéticos próximos a *Candida ruelliae*, *Candida haemulonii*, *C. duobushaemulonii* e *C. pseudohaemulonii* (SIKORA; ZAHRA, 2021).

*C. auris* é uma levedura de brotamento com células que podem ser únicas, em pares ou em agregados. Apresenta morfologia microscópica que varia entre ovoides, elipsoidais a alongadas e dimensões na ordem dos  $(2.0-3.0) \times (2.5-5.0) \mu\text{m}$  (Figura 2). A ausência de formação de hifas ou pseudo-hifas em condições laboratoriais é também uma característica destes organismos, e que se julga levar a que o biofilme desenvolvido por esta levedura seja fino e pouco complexo (SIKORA; ZAHRA, 2021).

Figura 2 – Morfologia microscópica da levedura *Candida auris*.



Fonte: Paliternational (2021).

Esta levedura pode crescer em diferentes meios de cultura, tais como no ágar extrato de malte, onde se formam colônias viscosas brancas a cinzentas, no ágar Sabouraud dextrosado (SDA), na forma de colônias lisas brancas ou cremes ou ainda em CHROMagar, no qual forma colônias de cor rosa conforme a figura 3, sendo este último meio o mais utilizado. Em qualquer um dos meios a temperatura ótima de crescimento é de 37°C, ainda assim mantém viabilidade até aos 42°C, característica que auxilia sua persistência no

hospedeiro e sua disseminação no meio ambiente (CDC, 2020). Além disso, esta levedura é capaz de se desenvolver em meios de elevada salinidade (ARORA *et al.*, 2021).

Figura 3- *Candida auris* em CHROMagar.



Fonte: CDC (2022).

Nos últimos anos tem crescido a evidência de que *C. auris* consegue colonizar tanto o ambiente hospitalar e material médico como vários locais do corpo dos doentes contribuindo para a sua alta transmissibilidade e aos surtos prolongados que lhe são característicos (SCHELENZ *et al.*, 2016).

A candidemia normalmente ocorre após um episódio clínico, a presença de cateteres venosos centrais e/ou urinários centrais, a colocação de uma nova linha arterial ou de um tubo invasivo, que oferece a oportunidade ao organismo de passar da pele para a corrente sanguínea. Numa infecção invasiva os sintomas mais comuns são a febre e os calafrios que não melhoram com o tratamento com antibióticos, ainda assim, dado que as pessoas que desenvolvem a infecção normalmente têm outra doença subjacente, pode ser difícil detectar *C. auris* apenas com base nos sintomas do paciente (SAMORA, 2019).

A transmissão do patógeno ocorre através do contato com superfícies, equipamentos ou pelo contato com a pele de um paciente contaminado. A *C. auris* pode não liberar células-filhas após o brotamento, resultando em um grande conjunto de células com alta resistência física, o que pode explicar a sua resistência nos tecidos. No ambiente, estas células não agregadas são capazes de formar biofilmes mais fortes e mais patogênicos comparadas a células agregadas (CHAVES; COSTA; BRITO, 2021).

De acordo com Sherry *et al.* (2017), *C. auris* consegue aderir a superfícies poliméricas, formar biofilmes e resistir a agentes antifúngicos, nomeadamente a caspofungina que normalmente é altamente eficaz contra biofilmes de *Candida*, o que permite a sua sobrevivência em ambientes hospitalares, aumentando sua capacidade de causar surtos. Um

biofilme consiste numa comunidade de microrganismos que estão fortemente associados a uma dada superfície, material inerte ou tecido vivo, produzindo polímeros extracelulares que fornecem uma matriz estrutural. A formação do biofilme é uma característica de patogenicidade das espécies de *Candida* que permite a proteção contra fatores externos, como as defesas do sistema imunológico do hospedeiro e os antifúngicos.

O estudo de biofilmes de algumas espécies de *C. auris* indicou que estes eram compostos principalmente de células de levedura aderidas ao material do cateter e que a espessura do mesmo era consideravelmente menor quando comparada com *C. albicans*, onde a arquitetura do biofilme é heterogênea com células de levedura e hifas contidas na matriz extracelular (LARKIN *et al.*, 2017).

*C. auris* é transmitida de forma eficiente de pessoa para pessoa. A transmissão de *C. auris* é diferente da maioria das outras espécies de *Candida*, pois a maioria das candidíases surge da microflora do hospedeiro e não da aquisição de outra pessoa. *C. auris* não é considerado um organismo comensal residente e normalmente não está presente no trato gastrointestinal humano, assim como muitas outras espécies de *Candida*. *C. auris* tem uma predileção especial pela pele, principalmente axila e virilha (SIKORA; ZAHRA, 2021).

As infecções por *C. auris* estão mais associadas a doentes hospitalizados, o que representa a sua emergência como um importante patógeno nosocomial com significativo potencial de transmissão dentro das unidades de cuidados de saúde. À semelhança do que acontece com outras espécies de *Candida*, *C. auris* pode causar infecções invasivas graves ou colonizar pacientes sem infecção. A infecção geralmente ocorre poucas semanas após a admissão hospitalar, no entanto podem diferir na sua apresentação inicial uma vez que depende do local mais afetado numa primeira fase (SAMORA, 2019). *C. auris* pode causar diferentes tipos de infecções tendo já sido relatados casos de infecções do trato urinário, otites, vulvovaginites, infecções da ferida operatória, miocardites, meningites e infecções ósseas, sendo as mais comuns as de corrente sanguínea e associadas a dispositivos médicos invasivos (SARMA; UPADHYAY, 2017).

A capacidade de *C. auris* de causar infecção é atribuída à fatores de virulência incluindo adesão às células hospedeiras, secreção de enzimas extracelulares como fosfolipases e proteinases, e formação de biofilmes. No entanto, *C. auris*, é desprovida da capacidade de germinar, formar hifas ou produzir clamidósporos, o que explica a alta frequência de recuperação desses fungos no sangue de pacientes infectados (SPIVAK *et al.*, 2018).

Segundo Welsh *et al.* (2017) durante a realização de um ensaio para detectar atividade da esterase ficou demonstrado que as células de *C. auris* eram viáveis nas

superfícies duas semanas após a última detecção por cultura, indicando que as células estariam num estado viável, mas não cultivável, e estando por isso metabolicamente ativas por pelo menos quatro semanas. Este estudo foi realizado em superfícies plásticas secas e não porosas, semelhantes às mesmas encontradas em ambientes de cuidados de saúde.

De acordo com Sardi *et al.* (2018) os fatores de risco predisponentes para a infecção por *C. auris* são similares a outras espécies de *Candida*, pois são patógenos oportunistas. Os principais fatores de risco associados a *C. auris* são a hospitalização prolongada, cirurgia abdominal, internação em unidade de terapia intensiva, doença de base grave e imunossupressão, como malignidade hematológica, tumores sólidos, transplante de medula óssea e HIV, doença renal crônica, a presença de cateteres venosos centrais e/ou urinários centrais, cirurgia recente, terapia com corticosteroides, nutrição parentérica, neutropenia, exposição prévia a antibióticos de amplo espectro e terapia antifúngica nos últimos 90 dias.

Para o tratamento adequado de qualquer doença infecciosa, é fundamental a identificação rápida e correta do microrganismo causador e o mesmo é verdade para *C. auris*. Para que os serviços de saúde possam combater estas infecções implementando medidas de controle e prevenção é de extrema importância que os laboratórios tenham métodos para uma identificação precisa desta levedura (SAMORA, 2019).

A aparência e a cor das colônias de *C. auris* são características que podem ajudar na identificação desta espécie, mas não pode ser usado como o único método de identificação já que esta levedura necessita de métodos de diagnóstico mais específicos para ser distinguida de outras espécies mais comuns de *Candida* (CDC, 2019).

Quando o laboratório possui costuma utilizar os sistemas e equipamentos de identificação de leveduras disponíveis comercialmente baseados no metabolismo das leveduras, tais como o API-20C AUX (Biomérieux), o VITEK-2 YST (Biomérieux), o BD-Phoenix (BD) ou o MicroScan (Beckman Coulter). As técnicas moleculares e bancos de dados de sequências de genomas de fungos cada vez mais completos têm facilitado a identificação confiável de espécies filogeneticamente relacionadas e fenotipicamente idênticas. Ainda assim, estes sistemas frequentemente identificam *C. auris* como sendo outras espécies de *Candida* intimamente relacionadas, devido à escassa informação acerca desta espécie nas bases de dados, originando falsos diagnósticos (CDC, 2019).

A identificação errônea de *Candida auris* com outras espécies de *Candida* varia de acordo com o método utilizado, estando os sistemas VITEK-2 YST Software versão 8.01 identifica *Candida auris* mais eventualmente estão associados à identificação desta levedura como *C. haemulonii*, *Candida duobushaemulonii* sendo o que resulta em um teste

confirmatório. No mesmo estudo foram também testados outros sistemas de identificação com uma amostra de isolados de *C. auris* que foram identificados como *Rhodotorula glutinis* por API 20C AUX, como *C. catenulata* e *C. haemulonii* por BD Phoenix e como *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* por MicroScan (CDC, 2020). Assim, uma das grandes barreiras para o diagnóstico oportuno e implementação do tratamento mais adequado para tipo de infecções é a falta de detecção desta espécie por métodos bioquímicos convencionais e comercialmente disponíveis e, por esta razão, clínicos e laboratórios devem estar mais alertas e considerar, sempre que possível, o uso de testes mais avançados tais como os que são baseados em espectrometria de massa ou na sequenciamento de DNA da região ITS e do domínio D1/D2 (ROMANELLI *et al.*, 2014).

A identificação correta da *C. auris* requer o uso de métodos moleculares, como o sequenciamento da região D1-D2 ou ITS ou método proteômico com base em ionização e dessorção a laser assistida por matriz por tempo de voo (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight Mass Spectrometry*- MALDI-TOF MS) (ANVISA, 2022).

Avanços significativos foram feitos na área de diagnóstico molecular para *C. auris*. Os métodos fenotípicos convencionais são limitados, pois podem identificar erroneamente *C. auris* ou identificar o patógeno apenas ao nível de gênero. Os métodos convencionais de PCR que amplifica o espaçador transcrito interno (ITS) e/ou as regiões D1/D2 do gene de DNA ribossômico 28S (rDNA) seguido por sequenciamento de DNA ou WGS que fornecem opções para identificação precisa das espécies. Isso exige que o isolado seja cultivado, é caro e requer experiência (KEIGHLEY *et al.* 2021).

Segundo Kordalewska e Perlin (2019) MALDI-TOF MS pode ser usada para identificação rápida e precisa de microrganismos, gera espectros de massa característicos, únicos para cada microrganismo, que podem ser usados como suas impressões digitais. Uma vez que o processo de identificação é baseado na comparação de espectros adquiridos para uma amostra testada e um banco de dados de espectros de espécies conhecidas, o resultado preciso depende da presença do espectro do organismo da amostra no banco de dados. É por isso que a ausência de identificação ou identificação errônea de espécies fúngicas por MALDI-TOF MS se deve essencialmente à ausência, erros ou espectros de referência incompletos no banco de dados.

O uso de MALDI-TOF MS para a identificação de leveduras clinicamente relevantes, incluindo *C. auris*, é rápido e preciso desde que o banco de dados seja construído com uma coleção abrangente de cepas de referência identificadas com precisão. Atualmente, a identificação precisa de *C. auris* pode ser obtida usando o banco de dados MicrobeNet

disponível gratuitamente e validado por especialistas do CDC4 ou os seguintes sistemas MALDI-TOF MS: Bruker Biotyper com biblioteca do sistema MALDI Biotyper CA, aprovada pela FDA (Versão Reivindicação 4) ou suas bibliotecas “somente para uso em pesquisa” (versões 2014 [5627] e mais recentes) e VITEK (MALDI-TOF) MS RUO (com base de dados Saramis Ver 4.14 e atualização de *Saccharomycetaceae*) (KORDALEWSKA; PERLIN, 2019). A falta de espectros adequados nos bancos de dados resultou na identificação errônea de *C. auris* como *C. haemulonii* e *C. albicans*, entre outros, por MALDI-TOF MS (KORDALEWSKA; PERLIN, 2019).

Nos Estados Unidos quando existe uma suspeita de infecção por *C. auris*, o doente deve ser imediatamente colocado num quarto em isolamento até que a identificação definitiva esteja disponível e devem ser realizadas algumas medidas de notificação e de controle de infecção tais como a comunicação com o departamento responsável e o CDC, o reforço da higienização das mãos e do material em contato com o doente (CDC, 2019).

No Brasil em outubro de 2016 deu início a criação Rede Nacional para Identificação de *C. auris* é importante destacar que todos os laboratórios de microbiologia que atendem serviços de saúde também fazem parte da Rede Nacional para identificação de *C. auris* e devem estar atentos para informar com agilidade às Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIHs), a suspeita ou confirmação da ocorrência de casos de *C. auris*, bem como às CCIHs e às Coordenações estaduais/municipais de prevenção e controle de infecção (CECIHs) que fazem parte da Rede (BRASIL, 2022).

De acordo com Forsberg *et al.* (2019), uma das grandes preocupações relacionadas à *C. auris* é sua multirresistência às principais classes de antimicrobianos usados no tratamento de fungemias. Em geral, *C. auris* é resistente ao fluconazol, equinocandinas (anidulafungina, caspofungina, micafungina) e à anfotericina B.

A alteração estrutural da enzima-alvo é um mecanismo de resistência aos azóis e ocorre através da mutação do gene ERG11, impedindo a ligação do fármaco na proteína-alvo. A redução da permeabilidade ocorre por alterações na membrana plasmática e consequentemente, a captura da droga diminui (CORTEGIANI *et al.*, 2018).

Os mecanismos de resistência às equinocandinas baseiam-se na ocorrência de mutações pontuais adquiridas nos genes FKS que codificam a enzima 1,3- $\beta$ -D-glucanosintetase, em regiões denominadas “*hot-spot*” (HS), o que leva a uma diminuição da sua sensibilidade, associado a valores elevados de CMI e consequente falha terapêutica. (CORTEGIANI *et al.*, 2018).

Por se tratar de uma levedura tipicamente multirresistente devem ser realizados testes de suscetibilidade antes de iniciar a terapêutica, estando entre os mais utilizados os métodos de microdiluição do “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)” e do “Comitê Europeu de Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST)”, o método de difusão por gradiente do E-test e o sistema de suscetibilidade antifúngica VITEK 2 (KORDALEWSKA; PERLIN, 2019). De acordo com MACHADO *et al.* (2021) o CLSI e o EUCAST ainda não estabeleceram valores de referência (“*breakpoints*”) para a definição de resistências em *C. auris*. Assim, o CDC propôs alguns valores provisórios, baseados naqueles estabelecidos para as espécies de *Candida* mais aparentadas. Por exemplo, é considerada resistência quando os valores de concentração inibitória mínima (MIC, µg/ml) são  $\geq 32$  para o fluconazol,  $\geq 2$  para a anfotericina B,  $\geq 4$  para a anidulafungina e para a micafungina e  $\geq 2$  para a caspofungina. Com base nestes dados e na evidencia clínica, enquanto os resultados dos testes de sensibilidade estão pendentes, a primeira linha de tratamento são as equinocandinas, não estando recomendada a terapia antifúngica combinada numa fase inicial da infecção (TSAY *et al.*, 2018).

Dentro do grupo terapêutico das equinocandinas existem algumas opções de fármacos tais como a caspofungina, a micofungina e a anidulafungina. Estes consistem em lipopeptídeos que têm como alvo a glucano sintase, uma enzima chave envolvida na biossíntese da parede celular da levedura (SAMORA, 2019). Os pacientes tratados com equinocandinas devem ser monitorados para verificar se há falhas no tratamento, pois a resistência adquirida durante o tratamento é uma preocupação e deve ser acompanhada de perto. Para neonatos e crianças menores de dois meses de idade, o CDC recomenda anfotericina B desoxicolato (1 mg / kg por dia) como o tratamento de primeira linha, levando em consideração a anfotericina lipossomal B (5 mg / kg por dia) se não houver resposta ao desoxicolato de anfotericina B (FORSBERG *et al.*, 2019).

Em casos de falta de resposta às equinocandinas, uma das hipóteses sugeridas é a prescrição de anfotericina B lipossomal, como terapia única ou combinada com uma equinocandina, sendo este um fármaco pertencente à classe dos polienos e fungicida contra *C. auris*, no entanto os isolados de *C. auris* têm apresentado uma suscetibilidade variável ao referido antifúngico (CDC, 2019).

Desse modo, para além das opções de tratamento, as medidas de prevenção e controle de infecções têm grande importância para limitar a propagação de *C. auris*. Nesta primeira fase recomenda-se a instalação de medidas padrão no que diz respeito ao contato

direto do doente infectado, transferindo o mesmo para um quarto individual e reforçando a adesão à higiene adequada das mãos com álcool gel ou água e sabão (TSAY *et al.*, 2018).

No que diz respeito às normas de higienização, *C. auris* é resistente a uma ampla gama de compostos desinfetantes tais como o ácido acético, o álcool etílico e a produtos de amônio quaternário, sendo estes usados rotineiramente nas instalações de saúde. Nestes casos deve haver uma reavaliação do método de desinfecção a implementar. Estudos *in vitro* revelaram que compostos à base de hipoclorito de sódio e peróxido de hidrogênio têm atividade contra *C. auris* quando aplicados nas condições de concentração e tempo de contato recomendados pelos fabricantes (SAMORA, 2019).

Atualmente, não existe um método de limpeza ambiental estabelecido para controlar a disseminação de *C. auris* em estabelecimentos de saúde. Muitas das principais organizações de saúde emitiram diretrizes e recomendações em relação ao manejo de *C. auris*. O CDC recomenda o uso do desinfetante de grau hospitalar registrado pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA) eficaz contra esporos de *Clostridium difficile* para a desinfecção de superfícies contaminadas com *C. auris* (KU; WALRAVEN; LEE, 2018).

Várias técnicas têm sido utilizadas para monitorização da qualidade da limpeza concorrente e terminal. São utilizadas técnicas como a inspeção visual, as culturas microbiológicas, o marcador fluorescente e o teste de adenosina trifosfato (ATP). A inspeção visual não fornece informação confiável sobre o nível de limpeza e desinfecção. As culturas microbiológicas demoram e são muito onerosas. O marcador fluorescente é uma técnica barata e de fácil execução. São marcados pontos estratégicos que habitualmente não são limpos e onde o profissional de saúde toca com frequência. O teste de limpeza ATP é uma ferramenta para monitorar o nível de limpeza de um ambiente. (BRASIL, 2022).

Um doente colonizado por *C. auris* deve ser seguido regularmente uma vez que a colonização é difícil de erradicar e tende a persistir por longos períodos de tempo (EYRE *et al.*, 2018). Uma vez que seja detectada, deve ser sujeita a reavaliação periódica entre um a três meses, dependendo da sintomatologia apresentada, o que pode ajudar a notificar o período necessário onde devem ser aplicadas as medidas de controle de infecção. Além disso, testes semanais com amostras de zaragatoa das axilas e da virilha, juntamente com locais onde foram detectadas culturas positivas anteriores, devem ser realizados e analisados para avaliação do estado clínico do paciente (TSAY *et al.*, 2018).

No Brasil as CCIHs de todos os hospitais do país devem realizar a vigilância ativa de infecções suspeitas ou confirmadas por *Candida auris* nos serviços de saúde. Para isso é

necessário desenvolver uma parceria e comunicação eficazes com o laboratório de microbiologia que atende o serviço (BRASIL, 2022).

O surgimento do vírus SARS-CoV-2 e sua subsequente disseminação mundial tem representado um grande desafio para os sistemas de saúde, devido à sobrecarga de sua capacidade. Desta forma, os pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) foram os mais afetados, por apresentar os maiores fatores de risco para a infecção por *C. auris* (PAHO, 2021).

## 2 JUSTIFICATIVA

*Candida auris* é um patógeno fúngico emergente que está associado a infecções nosocomiais e é considerado uma séria ameaça à saúde global. O trabalho dos epidemiologistas, tanto globalmente quanto em ambientes de saúde, é crucial para monitorar a disseminação desse patógeno. *C. auris* tem muitas características de virulência, mostra padrões de resistência a múltiplas drogas para terapia antifúngica comum usada para outras infecções invasivas por *Candida* e seu correto diagnóstico tem sido um desafio para os laboratórios de microbiologia.

Dadas as altas taxas de transmissibilidade e padrões de resistência antifúngica, *C. auris* foi declarada uma ameaça pública pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Esta levedura pode persistir no ambiente de saúde em uma variedade de superfícies.

Devido às características de *C. auris*, justifica-se plenamente que seja objeto de pesquisa científica, utilizando dados confiáveis sobre os métodos laboratoriais para o seu correto diagnóstico e terapias utilizadas no seu tratamento. Procura-se assim, discutir os principais fatores que tornam esta espécie um patógeno preocupante para a saúde pública. Além disso, também é importante que se façam estudos de revisão e atualização bibliográficas para que novos conhecimentos façam parte da formação do profissional farmacêutico.

Diante da necessidade da criação da Rede Nacional para Identificação e monitoramento de *C. auris*, precisa-se se preparar para fazer esse monitoramento.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica narrativa dos casos de *Candida auris* de janeiro de 2019 a maio de 2022.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apontar os casos de infecção de *Candida auris* no Brasil;
- Apontar os casos de infecção de *Candida auris* no Mundo;
- Identificar os métodos utilizados na identificação laboratorial de *Candida auris* nos casos descritos;
- Apontar os casos de resistência antifúngica nos isolados de *Candida auris*.

#### 4 METODOLOGIA

Para a revisão bibliográfica dos casos de infecções por *Candida auris* no Brasil e no Mundo, foi realizada pesquisa bibliográfica nos portais *Scielo* Brasil e *PubMed*, assim como publicações em livros, dissertações e teses. O intervalo da pesquisa compreendeu o período de janeiro de 2019 a maio de 2022. As seguintes palavras chaves foram utilizadas: *Candida auris* e Brasil, *Candida auris* and Brazil, Relatos de *Candida auris*, *Candida auris case reports*, Resistência antifúngica em *Candida auris*, *Antifungal resistance in Candida auris*, Identificação de *Candida auris*, *Candida auris identification*. Foram incluídos na revisão bibliográfica dos casos clínicos apenas artigos originais que estivessem de acordo com os objetivos específicos propostos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A infecção por *Candida auris* tem demonstrado preocupação junto aos profissionais de saúde, tendo em vista, que o diagnóstico tardio e a elevada resistência aos antifúngicos podem levar ao óbito. Desta forma foram avaliadas as publicações entre janeiro de 2019 e maio de 2022, sendo encontradas 22 publicações com relatos de casos de *Candida auris* neste período de tempo.

Sabe-se que desde o surgimento do novo Coronavírus em dezembro de 2019, sua rápida disseminação exigiu a expansão e transformação das instalações de saúde em todo o mundo, para acomodar muitos pacientes hospitalizados. O que forneceu um ambiente propício com alto potencial de transmissão de infecções nosocomiais por *Candida auris*, fungo multirresistente e de grande ameaça global. As publicações estão resumidas nas tabelas a baixo.

Quadro 1 - Casos relatados no Brasil

Ano	Local	Nº de Casos	Idade e Gênero	Comorbidade/Fator de Risco	Diagnóstico	Resistência Antifúngica	Tratamento	Evolução	Autor
2020	Salvador/BA	02	M 59 anos F 74 anos	Trombose, Covid-19 insuficiência renal crônica e diálise, <i>diabetes mellitus</i> e hipertensão	Sistema VITEK, MALDI-TOF MS	Não disponível	Anidulafungina, colistina	1 óbito 1 curado	Almeida Jr <i>et al.</i> , 2021
2021	Salvador/BA	01	M	Nenhuma	MALDI-TOF MS	Não disponível	Não disponível	Curado	ANVISA, 2021
2022	Pernambuco	02	M 38 anos F 70 anos	Nenhuma	MALDI-TOF MS	Não disponível	Não disponível	Curados	ANVISA, 2022

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Notas: AVC – acidente vascular cerebral; F – sexo feminino; MALDI-TOF - espectrometria de massa por tempo de voo ionização/dessorção a laser assistida por matriz; M – sexo masculino.

Quadro 2 - Casos relatados na América Central e do Norte

Ano	Local	Nº de Casos	Idade e Gênero	Comorbidade/Fator de Risco	Diagnóstico	Resistência Antifúngica	Tratamento	Evolução	Autor
2020	Estados Unidos	01	M 61 anos	Nenhuma	Hemoculturas	Não disponível	Micafungina, anfotericina B, cefepima	Curado	Lingas <i>et al.</i> , 2020
2019	Estados Unidos	01	M 78 anos	Fratura do Tornozelo	Ágar Sangue e MacConkey, ITS	Nenhum	Fluconazol, micafungina	Curado	Roberts <i>et al.</i> , 2019
2020	México	01	F 58 anos	Endometriose, insuficiência renal,	Hemocultura, MALDI-TOF MS	Fluconazol, itraconazol, anfotericina B	Caspofungina, Anfotericina B	Óbito	Ayala-Gaytán <i>et al.</i> , 2020

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Notas: F – sexo feminino; MALDI-TOF - espectrometria de massa por tempo de voo ionização/dessorção a laser assistida por matriz; M – sexo masculino.

Quadro 3 - Casos relatados na África

Ano	Local	Nº de Casos	Idade e Gênero	Comorbidade/Fator de Risco	Diagnóstico	Resistência Antifúngica	Tratamento	Evolução	Autor
2019	Ilha da Reunião	01	M – 83anos	Nenhuma	MALDI-TOF MS	Fluconazol, 5-Flucitosina, Voriconazol	Nenhum	Curado	Levy <i>et al.</i> , 2021

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Notas: MALDI-TOF - espectrometria de massa por tempo de voo ionização/dessorção a laser assistida por matriz; M - sexo masculino.

Quadro 4 - Casos relatados na Europa

(continua)

Ano	Local	Nº de Casos	Idade e Gênero	Comorbidade/Fator de Risco	Diagnóstico	Resistência Antifúngica	Tratamento	Evolução	Autor
2019	Holanda	02	2 M (meia idade)	Sepse, <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 e insuficiência renal, pneumonia	Ágar sangue de ovelha, MALDI-TOF MS, CHROMagar, ágar Sabouraud	Fluconazol e voriconazol	Não aplicado	Curados	Vogelzang <i>et al.</i> , 2019.

(conclusão)

Ano	Local	Nº de Casos	Idade e Gênero	Comorbidade/Fator de Risco	Diagnóstico	Resistência Antifúngica	Tratamento	Evolução	Autor
2021	Alemanha	02	2 M (meia idade)	Tetraplasia, transplante pulmonar	Meio cromogênico, MALDI-TOF MS, ITS	Fluconazol e voriconazol	Equinocandinas micafungina e anidulafungina	Curado (1) Óbito (1)	Steinmann <i>et al.</i> , 2021
2021	Itália	01	F 03 dias	Deslocamento placenta	MALDI-TOF MS	Fluconazol	Fluconazol	Óbito	Mesini <i>et al.</i> , 2021
2021	Dinamarca	02	2 M 64 – 65 anos	Nenhuma	Hemocultura	Fluconazol	Equinocandina e anfotericina B	Curado	Theut <i>et al.</i> , 2022
2019	Itália	01	F 70 anos	Hipertensão e dislipidemia	Hemocultura, PCR	Fluconazol	Caspofungina	Curado	Crea <i>et al.</i> , 2019

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Notas: F – sexo feminino; ITS – espaçador transcrito interno; MALDI-TOF - espectrometria de massa por tempo de voo ionização/dessorção a laser assistida por matriz; M – sexo masculino; PCR - polymerase chain reaction.

Quadro 5 - Casos relatados na Ásia

(continua)

Ano	Local	Nº de Casos	Idade e Gênero	Comorbidade/Fator de Risco	Diagnóstico	Resistência Antifúngica	Tratamento	Evolução	Autor
2019	Arábia Saudita	01	M – 68 anos	<i>Diabetes mellitus</i> , trombose	VITEK-2, MALDI-TOF MS	Fluconazol e anfotericina B	Caspofungina	Óbito	Elsawy <i>et al.</i> , 2019
2020	Arábia Saudita	02	2 M – 85 – 62 anos	Celulite e abscessos, hipertensão, diabetes, AVC, dislipidemia	Cultura de urina, sistema VITEK-2, MALDI-TOF MS	Não disponível	Caspofungina, colistina, tigeciclina	Óbito	Jindan & Al-Eraky, 2020
2021	Turquia	03	2 M 46 – 49 anos F 71 anos	Hipertensão, carcinoma de laringe, <i>diabetes mellitus</i> , doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrilação atrial	Hemocultura e culturas de ponta de cateter, MALDI-TOF MS	Fluconazol	Caspofungina	Curado (2) Óbito (1)	Kömeç <i>et al.</i> , 2021
2021	Arábia Saudita	01	M 48 anos	<i>Diabetes mellitus</i> , hipertensão, epilepsia	Cultura de levedura, VITEK-2	Não disponível	Anidulafungina	Óbito	Alashqar <i>et al.</i> , 2021

(conclusão)

Ano	Local	Nº de Casos	Idade e Gênero	Comorbidade/Fator de Risco	Diagnóstico	Resistência Antifúngica	Tratamento	Evolução	Autor
2020	Índia	01	M 37 anos	Carcinoma de cabeça do pâncreas	Hemocultura, CHROMagar, MALDI-TOF MS	Fluconazol e anfotericina B	Caspofungina	Curado	Meena <i>et al.</i> , 2020
2020	Turquia	01	M 71 anos	Infarto do miocárdio, diabetes mellitus, SARS-CoV-2	VITEK-2, MALDI-TOF MS, PCR,	Não-disponível	Nenhum	Óbito	Bölükbaşı <i>et al.</i> , 2021
2020	Irã	01	M 40 anos	Otalgia bilateral	CHROMagar, ITS	Fluconazol	Clotrimazol 1% e miconazol 1% creme	Curado	Armaki <i>et al.</i> , 2021
2020	China	01	M 64 anos	COVID - 19	Hemocultura	Fluconazol e anfotericina	Nenhum	Óbito	Goravey <i>et al.</i> , 2021
2021	China	01	M – 67 anos	Úlceras gástricas, hemorragia da mucosa gástrica e diabetes	Hemocultura, MALDI-TOF MS, ITS	Fluconazol	Caspofungina	Curado	Bing <i>et al.</i> , 2021

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Notas: F – sexo feminino; ITS – espaçador transcrito interno; MALDI-TOF - espectrometria de massa por tempo de voo ionização/dessorção a laser assistida por matriz; M – sexo masculino; PCR - polymerase chain reaction.

Não foram descritos casos nas regiões da Oceania e na América do Sul exceto o Brasil, no período analisado.

A partir da revisão dos relatos dos casos, foram encontradas publicações nos portais, *Scielo* Brasil e *PubMed* com as palavras chaves utilizadas. Destas, foram encontradas 21 publicações que apresentavam o texto na íntegra, em língua portuguesa, inglesa ou espanhol, atendendo a todos os critérios de inclusão, fornecendo dados da distribuição das espécies, métodos diagnósticos, procedimentos terapêuticos utilizados no tratamento e susceptibilidade antifúngica, relacionada aos casos de *C. auris* no Brasil e no mundo, onde a literatura mais antiga consultada foi do ano de 2019 e a mais recente de 2022.

Assim, após selecionados os estudos de acordo com os critérios adotados, estes mostraram que foram verificados um aumento da presença desta levedura em ambientes hospitalares e este fato desperta a necessidade de sérios cuidados para o contato entre pacientes e profissionais, bem como um rígido controle da infecção dentro dos hospitais por meio de uma vigilância eficaz e sistemática, além de ferramentas moleculares para a detecção eficiente e rápida do fungo *C. auris*. Foi observado que a taxa de mortalidade foi de aproximadamente 38% dos pacientes infectados com esta espécie de fungo, além de apresentarem resistência aos antifúngicos e antibióticos ofertados aos pacientes.

Em relação a distribuição geográfica, foram descritos casos de *Candida auris* em 13 países, sendo que oito casos foram descritos na Europa, um na África, doze na Ásia, três na América Central e do Norte e cinco casos no Brasil, como apresentados na figura 4. Os continentes Oceania e América do Sul (exceto o Brasil), não apresentaram casos descritos no período analisado.

Figura 4 – Representação do número de casos de *Candida auris* por continente



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Em mais da metade dos casos relatados, pacientes do sexo masculino foram os mais acometidos, presente em maior totalidade em 15 em relação as pacientes do sexo feminino, que tiveram maior totalidade em apenas três estudos. Dentre os 21 artigos analisados, houve relatos de casos em pacientes pediátricos com idade de três dias a pacientes adultos com idade média de 57 anos, uma faixa etária ampla, sendo que a idade entre 37-85 anos foi a faixa de idade mais descrita entre os casos.

Entre os 29 casos descritos onze evoluíram para óbito, cujo os pacientes possuíam alguma comorbidade, exceto dois casos onde os pacientes morreram por conta da sua doença de base. É notável que casos com invasão tecidual possuem maior chance de complicações, o que pode levar ao óbito do paciente em pouco tempo, desta forma, o diagnóstico rápido e início de tratamento são essenciais para que isto não ocorra.

Dentre os casos relatados, 22 ocorreram em pacientes imunocomprometidos, ou seja, 76% dos casos. As comorbidades mais encontradas foram *diabetes mellitus*, com sete casos, ou hipertensão, com cinco casos. Foram relatados dois casos (Kömeç *et al.*, 2021 e Meena *et al.*, 2020) de pacientes que possuíam como comorbidade carcinoma, consequentemente apresentava neutropenia por conta da quimioterapia, já que a mesma afeta a medula óssea, desta forma, com poucos neutrófilos responsáveis pelo combate as infecções, principalmente contra fungos e bactérias, o indivíduo fica mais susceptível a adquirir uma afecção.

Nos casos descritos, um dos principais fatores de risco associados a *C. auris* foi a hospitalização prolongada, pois as infecções por *Candida auris* são similares a outras espécies

de *Candida*, são patógenos oportunistas. Steinmann *et al.* (2021), relataram que ambos os pacientes durante sua permanência no hospital foram tratados em quartos individuais, tendo como precaução evitar transmissão adicional.

Para o tratamento adequado de qualquer doença infecciosa, é fundamental a identificação rápida e correta do microrganismo causador e o mesmo é verdade para *C. auris*. Para que os serviços de saúde possam combater estas infecções implementando medidas de controlo e prevenção é de extrema importância que os laboratórios tenham métodos para uma identificação precisa desta levedura.

A aparência e a cor das colônias de *C. auris* são características que podem ajudar na identificação desta espécie, mas não pode ser usado como o único método de identificação já que esta levedura necessita de métodos de diagnóstico mais específicos para ser distinguida de outras espécies mais comuns de *Candida*.

O diagnóstico de *Candida auris* requer que sejam utilizados métodos laboratoriais mais refinados para a sua confirmação. Nas publicações avaliadas, em oito artigos os autores realizaram como primeiro método de diagnóstico a hemocultura, em seis foram utilizados outros meios como o CHROMagar, ágar sangue ou ágar Sabouraud. E como método de confirmação os autores de quatro publicações utilizaram os sistemas MALDI-TOF MS e VITEK-2, em nove publicações foi utilizado somente o sistema MALDI-TOF MS, uma publicação utilizou o sistema VITEK-2 e, em cinco publicações os autores relataram o uso de técnicas genômicas (um artigo com uso de PCR e quatro publicações com sequenciamento da região ITS).

As técnicas moleculares e bancos de dados de sequências de genomas de fungos cada vez mais completos têm facilitado a identificação confiável de espécies filogeneticamente relacionadas e fenotipicamente idênticas. Ainda assim, estes sistemas frequentemente identificam *C. auris* como sendo outras espécies de *Candida* intimamente relacionadas, devido à escassa informação acerca desta espécie nas bases de dados, originando falsos diagnósticos (KATHURIA *et al.*, 2015).

Atualmente, o MALDI-TOF MS é uma das ferramentas de identificação mais eficientes para a detecção precisa de *C. auris*, diminuindo o tempo de resposta para <3 h em comparação com técnicas convencionais e baseadas em DNA, no entanto este método requer equipamento de alto custo, que pode não estar disponível em muitos laboratórios de microbiologia, especialmente em países em desenvolvimento (MAHMOUDI *et al.*, 2019).

Quanto ao tratamento abordado, a grande maioria dos pacientes de todos os estudos receberam terapia antifúngica, exceto aqueles pacientes que vieram a óbito antes mesmo da

identificação da espécie ou do recebimento de uma terapia profilática. Os antifúngicos mais utilizados foram as equinocandinas, entre elas a caspofungina em maior predominância, a colistina e a anfotericina B. Vogelzang *et al.* (2020), relatam dois casos de *Candida auris* onde, felizmente, na ausência de infecção, não necessitou de tratamento antifúngico.

As testagens de resistência antifúngica ocorreram em 15 dos 21 estudos, aproximadamente 60%, ou seja, treze artigos, foram relatados resultados com algum tipo de resistência aos fármacos testados, entre eles dez artigos encontraram resistência ao fluconazol, quatro artigos identificaram resistência a anfotericina B, um artigo identificou resistência a flucitosina, voriconazol e um artigo apresentou resistência a itraconazol.

Diante disto, o fluconazol não pode considerado uma terapia segura para as infecções de corrente sanguínea por essa espécie, devido ao aumento da sua taxa de resistência ao fluconazol, sendo necessários estudos de vigilância para a susceptibilidade antifúngica. O aumento das resistências pode estar relacionado ao grande acréscimo de uso dos antifúngicos, como fator profilático e conseqüentemente agravando os casos de resistência às espécies em tratamento a candidemia.

Com a pandemia instalada da COVID-19, o número de indivíduos internados nas unidades de terapia intensiva veio a aumentar de maneira significativa, sendo assim, o número de sujeitos propícios a contaminação pelo fungo *C. auris* também cresceu de forma proporcional. Sabe-se que, com a evolução do COVID-19, diversas infecções fúngicas invasivas nosocomiais eram inevitáveis, como por exemplo as oriundas de *Candida spp.*, entretanto, o cenário atual abriu espaço para casos, que até então eram incomuns, de *Candida auris*.

No início de dezembro de 2020, a Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA) emitiu o primeiro alerta que informava o primeiro caso confirmado de *C. auris* isolado no país, no estado da Bahia, identificado na ponta do cateter de um paciente internado na unidade de terapia intensiva (UTI) vindo de complicações oriundas do COVID-19. Em 30 de dezembro de 2020 foram confirmados outros dois casos em pacientes internados, sendo um positivo a *C. auris* na ponta de um cateter e outro positivo para *C. auris* em hemocultura. Esses casos foram investigados e, posteriormente, encontrado uma extensa colonização de *C. auris* em pacientes e no ambiente hospitalar.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante os relatos encontrados na literatura sobre as infecções causadas por *C. auris*, ressalta a evidência de que este microrganismo já se encontra disseminado por todo o mundo, com as graves consequências que a sua presença pode impactar na saúde pública.

A presente revisão relata que as infecções por *Candida auris* e as relações com outras infecções é de extrema importância, pois se trata de um fungo oportunista e emergente de difícil diagnóstico, apresenta altas taxas de mortalidade, o que requer uma maior atenção dos profissionais de saúde, particularmente em relação ao elevado perfil de resistência desse microrganismo aos antifúngicos de uso clínico.

Predominar pela identificação e o diagnóstico correto, pelo uso racional de antimicrobianos, bem como formar recursos humanos mais bem preparados para a identificação do patógeno, em laboratórios microbiológicos, pode acelerar e, conseqüentemente, encaminhar ao correto tratamento, adiando, de modo a dar tempo para implementação de medidas de segurança, a disseminação e os danos causados a saúde de indivíduos hospitalizados.

A pesquisa mostrou que *C. auris* pode afetar crianças e adultos e com uma diversidade de fatores de risco, incluem idade avançada, *diabetes mellitus*, cirurgia recente, presença de um dispositivo médico permanente e invasivo (por exemplo, cateter venoso central), estado de imunossupressão, hemodiálise, neutropenia, doença renal crônica ou, o uso de antibacterianos de amplo espectro e / ou antifúngicos.

Vale salientar o papel importante da ANVISA, pois após a confirmação do primeiro caso de infecção por *C. auris* no Brasil, algumas recomendações foram criadas, destinando-se aos laboratórios de microbiologia e Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), a fim de minimizar a proliferação da infecção, e acelerar o processo de identificação da *C. auris*, para que dessa forma, medidas de controle possam ser implementadas. Dentre as recomendações estabelecidas encontram-se adoção de medidas de prevenção e controle da infecção, realizar a notificação à Anvisa e informar a suspeita ou confirmação de casos à Coordenação Estadual de Controle de Infecção Hospitalar (CECIH) do estado de descoberta.

Como relatado por Du, *et al.*, (2020), a resistência a antifúngicos é uma preocupação importante no manejo de infecções invasivas por *Candida*. Embora novos medicamentos tenham sido introduzidos para combater esse problema, o desenvolvimento de resistência aos antifúngicos tem se tornado cada vez mais aparente, principalmente em pacientes que necessitam de tratamento de longo prazo ou que estão recebendo profilaxia antifúngica, e há

uma crescente conscientização sobre as mudanças deste microrganismo por espécies resistentes. A frequência, interpretação e, em particular, o mecanismo de resistência às classes atuais de agentes antifúngicos particularmente os azólicos (onde a resistência aumentou de forma mais proeminente) tornam o controle das infecções por *Candida* um desafio de grande calibre.

Com isso, pode-se concluir que são necessários estudos de vigilância multicêntrica e contínua de candidemia nos hospitais do todo Brasil e de todo o mundo para detectar as tendências da distribuição da espécie de *Candida auris* e o surgimento de resistência antifúngica precocemente. Mais pesquisas precisam ser realizadas para entender os fatores que promovem a resiliência ambiental, a transmissão da infecção, o desenvolvimento de mecanismos de resistência a medicamentos/desinfetantes antifúngicos e os fatores de risco que contribuem para a colonização e infecção do hospedeiro. Logo, este trabalho servirá de utilidade para aqueles profissionais que necessitem de informações atuais quanto à epidemiologia, diagnóstico, terapêutica e susceptibilidade das espécies causadoras de candidemia no Brasil.

## REFERÊNCIAS

- ABDELRAHMAN, E. *et al.* The second confirmed case of *Candida auris* from Saudi Arabia, **Journal of Infection and Public Health**, v. 12, n. 6, 2019, p. 907-908, nov./dez., 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187603411930245X?via%3Dihub>. Acesso em: 3 jun. 2022.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Anvisa nº 01/2022**: confirmação de caso de *Candida auris* em Hospital de Pernambuco. Brasília: Anvisa, 11 jan. 2022. 5 p.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 02/2022**: orientações para identificação, prevenção e controle de infecções por *Candida auris* em serviços de saúde. Brasília, 2012.
- ALASHQAR, M. B.; ALABDAN, L.; KHAN, M.; ALMAKADMA, A.H.; ALMUSTANYIR, S. A case report of a *Candida auris* infection in Saudi Arabia. **Cureus.**, v. 13, n. 5, e15240, 25 mayo 2021. doi: 10.7759/cureus.15240. PMID: 34178547; PMCID: PMC8224536. Acesso em: 5 maio 2022.
- AL-JINDAN, R.; AL-ERAKY, D. M. Two cases of the emerging *Candida auris* in a university hospital from Saudi Arabia. **Saudi J Med Sci.**, v. 9, n. 1, p. 71-74, jan./apr. 2021. doi: 10.4103/sjmms.sjmms\_449\_19. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33519348; PMCID: PMC7839573. Acesso em: 8 maio 2022.
- ALMEIDA JÚNIOR, J. N. de *et al.* Emergence of *Candida auris* in Brazil in a COVID-19. **Intensive Care Unit. J Fungi (Basel).**, v. 7, n. 3, p. 220, 17 mar. 2021. doi: 10.3390/jof7030220. PMID: 33803060; PMCID: PMC8002986. Acesso em: 23 jun. 2022.
- ARORA, P.; SINGH, P.; WANG, Y.; YADAV, A.; PAWAR, K.; SINGH, A.; PADMAVATI, G.; XU, J.; CHOWDHARY, A. Environmental isolation of *Candida auris* from the Coastal Wetlands of Andaman Islands, India. **mBio**, [s. l.], v. 12, n. 2, e03181-20, mar. 2021. doi: 10.1128/mBio.03181-20. PMID: 33727354; PMCID: PMC8092279. Acesso em: 4 jun. 2022.
- ARYA, N. R; NAUREEN, B. R. **Candidiasis**. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560624/>. Acesso em: 4 jun. 2022.
- AYALA-GAYTÁN, J. *et al.* (2020). First case of *Candida auris* isolated from the bloodstream of a Mexican patient with serious gastrointestinal complications from severe endometriosis. **Infection**. v. 49, n. 3, p. 523-525, jun. 2021. Doi: 10.1007/s15010-020-01525-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960418/>. Acesso em: 23 jun. 2022.

BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **DST: Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 22, n. 1, p. 23-38, 2010.

BIDAUD AL, CHOWDHARY A, DANNAOUI E. Candida auris: An emerging drug resistant yeast – A mini-review. *J Mycol Med.* 2018;28(3):568–73.

BIENVENU, A.-L. *et al.* “Evaluation of first-line therapies for the treatment of candidemia in ICU patients: a propensity score analysis”. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 93, abr. 2020, p. 15–21. DOI: 10.1016 / j.ijid.2020.01.037. Acesso em: 5 maio 2022.

BING, J. *et al.* A case of *Candida auris* candidemia in Xiamen, China, and a comparative analysis of clinical isolates in China. **Mycology.**, v. 13, n. 1, p. 68-75, oct. 2021. doi: 10.1080/21501203.2021.1994479. PMID: 35186414; PMCID: PMC8856026. Acesso em: 3 jun. 2022.

BÖLÜKBAŞI, Y. *et al.* Türkiye’de ilk COVID-19 pozitif Candida auris fungemi olgusu. **Mikrobiyol Bul**, v. 55, n. 4, p. 648-655, 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Identification of Candida auris.** 29 maio 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/identification.html>. Acesso em: 9 jul. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Recommendations for identification of Candida auris.** 13 nov. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/candida-auris-qanda.html>. Acesso em: 20 jun. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Recommendations for identification of Candida auris.** 29 maio 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/recommendations.html>. Acesso em: 9 jul. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Tracking Candida auris.** [S. l.], 18 maio 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html>. Acesso em: 20 maio 2022.

CHAVES, Á. G.; COSTA, V. M. Da; BRITO, M. de V. Candida auris: iminência de uma nova pandemia? **RECIMA21: Revista Científica Multidisciplinar**, [s. l.], v. 2, n. 4, e24287, 2021. Doi: <https://doi.org/10.47820/recima21.v2i4.287>. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/287>. Acesso em: 3 jul. 2022.

CIUREA, C. N; MARE A. D.; KOSOVSKI, I. B.; TOMA, F.; VINTILĂ, C.; MAN, A. Candida auris e outras espécies filogeneticamente relacionadas: uma mini-revisão da literatura. **Germes**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 441-448, 2021. doi:10.18683/germs.2021.1281. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34722366/>. Acesso em: 3 maio 2022.

COLOMBO, A. L. *et al.* Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, São Paulo, v. 17, n. 3, p. 283-312, jun., 2013.

COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 3, p.332-337, 2007.

CORTEGIANI A. *et al.* Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. **J Intensive Care.**, v. 6, n. 69, 29 oct. 2018. doi: 10.1186/s40560-018-0342-4. PMID: 30397481; PMCID: PMC6206635. Disponível em: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-018-0342-4>. Acesso em: 23 jun. 2022.

CREA, F. *et al.* Isolation of *Candida auris* from invasive and non-invasive samples of a patient suffering from vascular disease, Italy, July 2019. **Euro Surveill.**, v. 24, n. 37, 1900549, sep. 2019. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.37.1900549. PMID: 31530343; PMCID: PMC6749772. Acesso em: 3 jun. 2022.

DIGNANI, M. C.; SOLOMKIN, J. S.; ANAISSIE, E. J. *Candida*. In: ANAISSIE, E. J.; MCGINNIS, M. R.; PFALLER, M. A. **Clinical mycology**. 2nd ed., Amsterdam: Elsevier, 2009.

DU, H. *et al.* *Candida auris*: epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. **PLoS Pathogens**, v. 16, n. 10, p.e1008921, 2020. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008921. Acesso em: 12 maio 2022.

EYRE, D. W. *et al.* A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. **N Engl J Med.**, v. 379, n. 14, p. 1322-1331, oct. 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1714373. PMID: 30281988). Acesso em: 5 maio 2022.

FORSBERG, K.; WOODWORTH, K.; WALTERS, M.; BERKOW, E. L.; JACKSON, B.; CHILLER, T. *et al.* *Candida auris*: the recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. **Med Mycol.**, v. 57, n. 1, p. 1-12, 2018.

GORAVEY, W.; ALI, G. A.; ALI, M.; IBRAHIM, E. B.; AL MASLAMANI, M.; ABDEL HADI, H. Ominous combination: COVID-19 disease and *Candida auris* fungemia-case report and review of the literature. **Clin Case Rep.**, v. 9, n. 9, e048271, 12 sep. 2021. doi: 10.1002/ccr3.4827. PMID: 34532055; PMCID: PMC8435228. Acesso em: 4 jun. 2022.

JEFFERY-SMITH, A, TAORI, S. K.; SCHELENZ, S.; JEFFERY, K.; JOHNSON, E. M.; BORMAN, A. *Candida auris*: a review of the literature. **Clin Microbiol Rev**, v. 31, n. 1, e00029-17, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-17>. Acesso em: 2 jun. 2022.

KATHURIA S, SINGH PK, SHARMA C, PRAKASH A, MASIH A, KUMAR A, *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, CL. **J Clin Microbiol**. 2015;53(6):1823–30.

KEIGHLEY, C.; GARNHAM, K.; HARCH, S. A. J. *et al.* *Candida auris*: diagnostic challenges and emerging opportunities for the clinical microbiology laboratory. **Current Fungal Infection Reports**, v. 15, p. 116–126, 2021. doi:10.1007/s12281-021-00420-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-021-00420-y#citeas>. Acesso em: 3 jul. 2022.

KOHLBERG A, STRUELENS MJ, MONNET DL, PLACHOURAS D. Candida auris: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(13):1–5.

KÖMEÇ, S.; KARABIÇAK, N.; CEYLAN, A.; GÜLMEZ, A. Three Candida auris case reports from Istanbul, Turkey. **Mikrobiyoloji Bulteni.**, v. 55. P. 452-460, 2021. 10.5578/mb.20219814. Acesso em: 4 jul. 2022.

KORDALEWSKA, M.; PERLIN, D. S. Identification of drug resistant Candida auris. **Front. Microbiol.**, v. 10, artigo 1918, 2019. doi: 10.3389/fmicb.2019.01918. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01918/full>. Acesso em: 3 jul. 2022.

KU, T. S. N.; WALRAVEN C. J.; LEE, S. A. Candida auris: disinfectants and implications for infection control. **Frontiers in Microbiology.**, v. 9, 12 abr. 2018. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00726. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00726/full>. Acesso em: 4 maio 2022.

LACAZ, C. da S. *et al.* **Tratado de micologia médica.** Prefácio: Bertrand Dupont. 9. ed. São Paulo, Sarvier, 2002.

LARKIN, E.; HAGER, C.; CHANDRA, J.; MUKHERJEE, P. K. The emerging pathogen Candida auris: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a Novel Glucan Synthesis Inhibitor, on Growth Morphology and Biofilm Formation. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 61, n. 5, p. 1-13, 2017.

LEE W.G., SHIN J.H, UH Y, KANG MG, KIM S.H., PARK K.H. Jang HC. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by Candida auris. *J Clin Microbiol.* 2011 Sep;49(9):3139-42. doi: 10.1128/JCM.00319-11. Epub 2011 Jun 29. PMID: 21715586; PMCID: PMC3165631.

LEVY, Y, *et al.* Case report: emergence of Candida auris in the Indian Ocean Region. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 104, n. 2, p. 739-743, 14 dec. 2020. doi: 10.4269/ajtmh.20-0758. PMID: 33319729; PMCID: PMC7866352. Acesso em: 4 jul. 2022.

LINGAS, E.; LUCIO PAREDES, M. D. M.; JAHAN, M.; BATHINA, P.; DAHDUOH, M. A case of Candida auris candidemia in an immunocompetent traumatic brain injury patient post ventriculoperitoneal shunt and peripherally inserted central catheter line. **Cureus.**, v. 12, n. 6, e8850, 26 jun. 2020. doi: 10.7759/cureus.8850. PMID: 32754391; PMCID: PMC7386129. Acesso em: 4 jun. 2022.

MARIE, T. *et al.* The first two cases of Candida auris in Denmark. **Ugeskr Læger**, v. 184, p. V10210768, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35485779/>. Acesso em: 3 jun. 2022.

MAHMOUDI, S., AGHA KUCHAK AFSHARI S., AGHAEI GHAREHBOLAGH S., MIRHENDI H, MAKIMURA K. Methods for identification of Candida auris, the yeast of global public health concern: A review. *J Mycol Med.* 2019 Jun;29(2):174-179. doi: 10.1016/j.mycmed.2019.04.004. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31031132.

MEENA, S.; ROHILLA, R.; KAISTHA, N.; SINGH, A.; GUPTA, P. *Candida auris* emergence in the Himalayan foothills: first case report from Uttarakhand, India. **Curr Med Mycol.**, v. 6, n. 1, p. 47-50, 2020. doi: 10.18502/cmm.6.1.2509. PMID: 32420508; PMCID: PMC7217252. Acesso em: 4 jun. 2020.

MERSEGUEL, K. B. *et al.* “Genetic diversity of medically important and emerging candida species causing invasive infection”. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, dez. 2015. p. 57. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0793-3>. Acesso em: 5 maio 2022.

MESINI, A. *et al.* First case of *Candida auris* colonization in a preterm, extremely low-birth-weight newborn after vaginal delivery. **J Fungi (Basel)**, v. 7, n. 8, p. 649, 10 aug. 2021. doi: 10.3390/jof7080649. PMID: 34436188; PMCID: PMC8398378. Acesso em: 4 jun. 2022.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 888 p.

NAGLIK, J. R.; KÖNIG, A.; HUBE, B.; GAFFEN, S. L. *Candida albicans*-epithelial interactions and induction of mucosal innate immunity. **Curr Opin Microbiol.**, v. 40, p. 104-112, dec. 2017. doi: 10.1016/j.mib.2017.10.030. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29156234; PMCID: PMC5733685. Acesso em: 24 maio 2022.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION / WORLD HEALTH ORGANIZATION. EPIDEMIOLOGICAL ALERT: Outbreaks of *Candida auris* in health services in the context of the COVID-19 pandemic. 2021. Disponível em: <[https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2021-Feb-06-phe-epi-alert-COVID-19-C\\_Auris\\_0.pdf](https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2021-Feb-06-phe-epi-alert-COVID-19-C_Auris_0.pdf)>. Acesso em: 27 julho 2022.

PEMÁN, J.; QUINDÓS, G. “Current aspects of invasive diseases caused by *Candida* and other yeast fungi”. **Rev Iberoam Micol**, v. 33, n. 3, p. 133-9, jul./set., 2016.

ROBERTS, S. C. *et al.* Successful treatment of a *Candida auris* intra-articular infection. **Emerg Microbes Infect.**, v. 8, n. 1, p. 866-868, 2019. doi: 10.1080/22221751.2019.1625287. PMID: 31179850; PMCID: PMC6566482. Acesso em: 3 jun. 2022.

ROMANELLI, A. M.; FU, J.; HERRERA, M. L.; WICKES, B. L. A universal DNA extraction and PCR amplification method for fungal rDNA sequence-based identification. **Mycoses**, v. 57, n. 10, p. 612-622, oct. 2014. doi: 10.1111/myc.12208. PMID: 24865530). Acesso em: 3 jul. 2022.

ROSA, C. F. **Candidemia em hospitais de alta complexidade no Brasil: revisão narrativa da literatura**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/228234/TCC%20-%20Clarissa%20F.%20Rosa%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 12 maio 2022.

SAMORA, M. A. O. **A emergência de *Candida auris* como agente patogénico multirresistente responsável por surtos de infecção nosocomial**. 2019. 41 f. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia - Universidade de Lisboa, Portugal, 2019.

- SANTOS, P. S. **Candida auris**: emergência e epidemiologia de uma levedura altamente patogênica. 2017 19f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.
- SARDI, J. C. O.; SILVA, D. R.; MENDES-GIANNINI, M. J. S.; ROSALEN, P. L. *Candida auris*: epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. **Microb Pathog.**, v. 125, p. 116-121, 2018.
- SARMA, S.; UPADHYAY, S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. **Infect Drug Resist.**, v. 10, p. 155-165, 2017.
- SATOH, K.; MAKIMURA, K.; HASUMI, Y.; NISHIYAMA, Y.; UCHIDA, K.; YAMAGUCHI, H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. **Microbiol Immunol.**, v. 53, n. 1, p. 41-44, 2009.
- SCHELENZ, S. *et al.* First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. **Antimicrob Resist Infect Control.**, v. 5, p. 35, 19 oct. 2016. doi: 10.1186/s13756-016-0132-5. PMID: 27777756; PMCID: PMC5069812). Acesso em: 24 maio 2022.
- SHERRY, L.; RAMAGE, G.; KEAN, R.; BORMAN, A.; JOHNSON, E. M.; RICHARDSON, M. D. *et al.* Biofilm forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. **Emerg Infect Dis.**, v. 23, n. 2, p. 328-331, 2017.
- SIKORA, A.; ZAHRA, F. *Candida auris*. **StatPearls**, [s. l.], StatPearls Publishing, 2021.
- SPIVAK E.S, HANSON K.E. *Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen. *J Clin Microbiol.* 2018 Jan 24;56(2):e01588-17. doi: 10.1128/JCM.01588-17. PMID: 29167291; PMCID: PMC5786713.
- STEINMANN, J.; SCHRAUZER, T.; KIRCHHOFF, L.; MEIS, J. F.; RATH, P. M. Two *Candida auris* cases in Germany with no recent contact to foreign healthcare-epidemiological and microbiological investigations. **J Fungi (Basel)**, v. 7, n. 5, p. 380, 12 mayo 2021. doi: 10.3390/jof7050380. PMID: 34066140; PMCID: PMC8151845. Acesso em: 3 maio 2022.
- TAGHIZADEH A. M. *et al.* First fluconazole-resistant *Candida auris* isolated from fungal otitis in Iran. **Curr Med Mycol.**, v. 7, n. 1, p. 51-54, mar. 2021. doi: 10.18502/cmm.7.1.6243. PMID: 34553098; PMCID: PMC8443880. Acesso em: 4 jun. 2022.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 940 p.
- TSAY, S.; KALLEN, A.; JACKSON, B. R.; CHILLER, T. M.; VALLABHANENI, S. Approach to the investigation and management of patients with *Candida auris*, an emerging multidrug-resistant yeast. **Clin Infect Dis.**, v. 66, n. 2, p. 306-311, jan. 2018. doi: 10.1093/cid/cix744. PMID: 29020224; PMCID: PMC5798232. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020224/>. Acesso em: 4 jul. 2022.

VAZQUEZ, J. A., SOBEL, J. D. Candidiasis. *In*: KAUFFMAN, C.; PAPPAS, P.; SOBEL, J.; DISMUKES, W. (eds) Essentials of clinical mycology. **Springer**, New York, NY, 2011. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6640-7\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6640-7_11). Acesso em: 5 jul. 2022.

VIEIRA, A. J. H; SANTOS, J. I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **RBAC**, v. 49, n. 3, p. 235-239, 2017.

VOGELZANG, E. H.; WEERSINK, A. J. L.; VAN MANSFELD, R.; CHOW, N. A.; MEIS, J. F.; VAN DIJK, K. The first two cases of *Candida auris* in the netherlands. **J Fungi (Basel)**, v. 5, n. 4, p. 91, 30 sep. 2019. doi: 10.3390/jof5040091. PMID: 31574934; PMCID: PMC6958366. Acesso em: 5 maio 2022.

WELSH, R. M., *et al.* Survival, persistence, and isolation of the emerging multidrug-resistant pathogenic yeast *Candida auris* on a plastic health care surface. **J Clin Microbiol.**, v. 55, n. 10, p. 2996-3005, 2017.