

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
MICROBIOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

VITÓRIA CAROLINE DE FARIA XAVIER

*Candida auris*: levedura emergente

São José do Rio Preto - SP  
2023

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
MICROBIOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

VITÓRIA CAROLINE DE FARIA XAVIER

*Candida auris*: levedura emergente

Artigo de revisão apresentado ao curso de Pós-graduação “*lato sensu*” em Microbiologia Clínica e Laboratorial como parte das exigências para obtenção do título de Especialista.

São José do Rio Preto – SP  
2023

## *Candida auris*: levedura emergente

Vitória Caroline de Faria Xavier<sup>1</sup>

### RESUMO

As doenças fúngicas ocorrem em mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo e são responsáveis por 1,5 milhão de mortes por ano.

A candidíase é a terceira infecção associada à saúde mais comum no mundo, sendo a invasiva a responsável por cerca de 20% das infecções em unidades de terapia intensiva. Está relacionada a alta taxa de mortalidade, principalmente para pacientes seriamente enfermos e com imunidade comprometida.

A *Candida auris* apresenta uma ameaça urgente a saúde. Sua resistência aos antifúngicos dificultam seu tratamento e tornam alarmantes sua identificação, fazendo com que, todo novo caso seja de extrema relevância.

Possui características de termo e halotolerância que sugerem que seu surgimento deriva de reservatórios naturais, porém essa hipótese não está bem elucidada.

Sabemos que as medidas conhecidas de prevenção, controle e tratamento tem desempenhado um papel fundamental na contenção da infecção por essa levedura, apesar disso, são necessários mais estudos e investigações, pois sua complexidade não está totalmente revelada.

**Palavras-chave:** *Candida auris*, infecção fúngica, infecção hospitalar.

### ABSTRACT

Fungal diseases occur in over a billion people worldwide and are responsible for 1.5 million deaths each year.

Candidiasis is the third most common health-associated infection in the world, with invasive candidiasis responsible for about 20% of infections in intensive care units. It is related to a high mortality rate, especially for seriously ill patients with compromised immunity.

*Candida auris* presents an urgent health threat. Its resistance to antifungals makes its treatment difficult and its identification alarming, making every new case extremely relevant.

It has term and halotolerance characteristics that suggest that its emergence derives from natural reservoirs, but this hypothesis is not well elucidated.

We know that the known prevention, control and treatment measures have played a key role in containing this yeast infection, despite this, further studies and investigations are needed, as its complexity is not fully revealed.

**Keywords:** *Candida auris*, fungal infection, nosocomial infection.

---

<sup>1</sup>Pós-graduanda Lato sensu em Microbiologia Clínica e Laboratorial. Academia de Ciência e Tecnologia. São José do Rio Preto, 2023.

## INTRODUÇÃO

*Candida auris* é uma levedura emergente que vem ganhando notoriedade nesses últimos anos, devido a sua patogenicidade em humanos e histórico de resistência a múltiplos antifúngicos. Tendo por características também ser termo e halotolerante, crescendo em temperaturas de até 42° C, e sobreviver em altas salinidades, diferentemente de outras espécies filogeneticamente semelhantes (AKINBOBOLA *et al*, 2023).

A palavra “auris”, vem do latim e significa ouvido, mas, apesar do nome a *C. auris* infecta outros tecidos e pode causar sepse e outras infecções invasivas (ANVISA, 2022).

Considerada distinta das outras espécies do gênero *Candida*, a *C. auris* foi relatada pela primeira vez em 2009, isolada da orelha de um paciente de 70 anos em Tóquio, Japão (AKINBOBOLA *et al*, 2023; ANTUNES *et al*, 2020). No entanto, outros autores revelam que esse microrganismo foi isolado em 1996, sendo identificado erroneamente como outra espécie denominada *Candida haemulonii* na Coreia do Sul. Dadas serem desconhecidas as infecções por esse patógeno antes de 2009, pode ter gerado outros diagnósticos equivocados devido sua raridade e difícil identificação (CASTRO,2021). Desde 2014, houve um aumento no número de relatos de *C. auris*, sendo detectada em mais de 45 países (AKINBOBOLA *et al*, 2023).

Há várias suposições relacionadas ao surgimento dessa levedura. Evidências genômicas sugerem seu surgimento de um reservatório natural, porém pouco se conhece sobre seu ciclo de vida e fase ambiental. Suas características termotolerantes podem ser consideradas uma adaptação ambiental devida as mudanças climáticas e o aquecimento global. E sua resistência atribuída ao uso de antifúngicos, como os azólicos, nas práticas agrícolas e farmacêuticas (AKINBOBOLA *et al*, 2023).

## OBJETIVO

Este trabalho é uma revisão bibliográfica realizada com o objetivo de atualizar as informações relevantes sobre a *Candida auris*, importante levedura que vem ganhando destaque devido a infecção de difícil tratamento e consequente resistência aos antifúngicos.

## METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi realizada a partir da seleção de artigos utilizando a Biblioteca Virtual em Saúde nas bases de dados eletrônicos da Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Para pesquisa foi utilizado as palavras *Candida auris*, prevalência e infecção, interligados pelo operador booleano “AND”. Foram selecionados artigos em inglês e português no período de 2019 e 2023. Para complemento do trabalho fez-se uso das notas técnicas atualizadas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

## DESENVOLVIMENTO

### Sítios de contaminação

Devido sua alta transmissibilidade e capacidade de colonizar rapidamente a pele e o ambiente, as medidas de prevenção e controle, podem não ser suficientes para impedir sua persistência e propagação. Os pacientes podem estar colonizados a meses antes de aparecerem sintomas (ANVISA, 2022).

As infecções causadas pela *C. auris*, assim como das outras espécies de *Candida* são oportunistas. Os fatores de risco incluem: diabetes, doenças renais, AIDS, uso prolongado de antimicrobianos, internações hospitalares prolongadas, uso de cateteres e cirurgias (AKINBOBOLA *et al*, 2023).

Foram documentados alguns sítios mais comuns para sua colonização, como cavidade auditiva, narinas e pele (mais comum em axilas e virilha); ao contrário, da maioria das outras espécies principais de *Candida*, que normalmente colonizam a cavidade oral e o intestino (AKINBOBOLA *et al*, 2023; ANTUNES *et al*, 2020).

Também pode ser encontrada em diversos ambientes, onde resiste e se adapta em superfícies inanimadas, através de biofilmes, por exemplo. Nos hospitais podem ser encontradas nos leitos, pisos e equipamentos em geral. A *C. auris* mostra maior capacidade nessa questão em relação a *C. albicans*. Estudos de sobrevivência *in vitro* mostraram que ela pode sobreviver até 28 dias em diferentes substratos abióticos, incluindo aço e plásticos (AKINBOBOLA *et al*, 2023; KEAN, RAMAGE, 2019).

### Identificação

As colônias desenvolvidas em ágar Sabouraud dextrose, incubadas a 42°C, apresentam-se lisas de cor branca a creme, e microscopicamente possui células únicas, com aparência ovoide e alongada (CASTRO, 2021).

A identificação desse microrganismo ainda é um problema, pois muitas vezes se confunde com outras espécies e as metodologias convencionais podem estar desatualizadas ou serem insuficientes para o diagnóstico eficaz, principalmente em laboratórios que não possuem biologia molecular (KEAN, RAMAGE, 2019). Assim sendo, é aconselhada a confirmação da identificação por laboratórios de referência para caracterização molecular, uma vez que as principais espécies que podem ser confundidas com a *C. auris* são a *C. haemulonii* e *Saccharomyces cerevisiae*. Alguns laboratórios que não reconhecem a *Candida* a nível de espécie, referem-se a *C. auris* como “outras *Candida* spp”. Os testes de reação em cadeia polimerase (PCR) tem-se mostrado promissor para identificação rápida e precisa da *C. auris* (ANTUNES *et al*, 2020).

### Histórico genético

A levedura *C. auris*, apresenta diversos isolados distribuídos pelos países e continentes, o que mostram não derivaram de uma única linhagem genética onde suas variações genéticas, também chamados de clados, surgiram de forma independente nos continentes (ANVISA, 2022).

Quatro linhagens clonais foram identificadas nos sequenciamentos do genoma, de acordo com as associações das regiões geográficas distintas: clado I (sul da Ásia), clado II (Leste Asiático), clado III (África do Sul), clado IV (América do Sul) e clado V (descrito apenas no Irã). Após a análise filogeográfica foi possível identificar a introdução de diversos clados nos Estados Unidos (clados I e IV), Reino Unido (clados I e III), Quênia

(clados I e III), Israel (clados III e IV), Alemanha (clados I e III), Espanha e Austrália (clado III), França, Arábia Saudita e Emirados Árabes (clado I) (CASTRO, 2021).

Essas quatro linhagens diferentes podem se comportar de maneiras distintas nas infecções. O clado II apresenta possibilidade de infecção apenas de ouvido, enquanto os outros apresentam surtos com infecções invasivas. Há ainda uma associação de mutação de resistência em genes específicos (ERG11) para drogas antifúngicas azólicas nas regiões da África do Sul, América do Sul e Sul Asiático (CASTRO, 2021).

Ademais, *C. auris* possui mais de 5.000 genes codificadores de proteínas, conferindo a ela vários fatores de virulência, como a produção de biofilme e aderência, porém em menor grau quando relacionada a *C. albicans* (CASTRO, 2021).

## Tratamento

Estudos mostram que a *C. auris* possui traços semelhantes aos das superbactérias associadas as infecções hospitalares comuns, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), por apresentar multirresistência (MDR) e persistir no ambiente nosocomial (KEAN, RAMAGE, 2019).

A *C. auris* possui outros mecanismos de virulência, como por exemplo, escapar da defesa imunitária do hospedeiro, principalmente das ações dos neutrófilos. Sua virulência é comparável com a da *C. albicans*, considerada a mais patogênica do gênero (ANTUNES *et al*, 2020).

A resistência está relacionada a todas as principais classes de antifúngicos (azóis, polienos e equinocandinas), sendo a maioria dos isolados multirresistentes, e a minoria apresentam-se sensíveis, influenciando nisso a capacidade de produção de biofilmes e diversos mecanismos, como mutações no gene ERG11, responsável pela resistência aos azóis e nos genes associados à atividade da bomba de efluxo (ANTUNES *et al*, 2020; KEAN, RAMAGE, 2019).

Mesmo não estando bem elucidados os valores limites das concentrações inibitórias mínimas (CIMs), prevalece isolados resistentes *in vitro* ao fluconazol (com CIM elevada, >64mg/L); mais da metade desses resistentes ao voriconazol; um terço à anfotericina B e certos isolados às equinocandinas. Vale ressaltar que a resistência ao fluconazol não é intrínseca dessa espécie. Ainda assim, o insucesso terapêutico com uso de fluconazol mesmo este demonstrando sensibilidade nos testes, ocorreu nos Estados Unidos, notável sua complexidade (ANTUNES *et al*, 2020).

Considerando a variação da susceptibilidade antimicrobiana, dependendo da região onde se encontra, foram encontrados na Índia, por exemplo, cepas sensíveis ao fluconazol, enquanto outros territórios apresentaram altos níveis de resistência (KEAN, RAMAGE, 2019).

Estudos realizados na Índia com 350 isolados de *C. auris* expressaram que 90% são resistentes ao fluconazol, 2% à anidulafungina, 2% a micafungina e 8% a anfotericina B. Nos Estados Unidos, cerca de 90% dos isolados foram resistentes ao fluconazol, 30% à anfotericina B e 5% às equinocandinas. Dos isolados testados no Reino Unido, 90% apresentou resistência ao fluconazol, aproximadamente 20% à anfotericina B e cerca de 10% às equinocandinas (ANTUNES *et al*, 2020).

Vários estudos *in vitro* investigaram a possibilidade de combinações de antifúngicos: fármacos administrados sozinhos apresentariam uma atividade inferior do que quando duas drogas juntas. Os testes de combinação de antifúngicos como voriconazol e micafungina demonstraram efeitos sinérgicos, e algumas

combinações com sulfametoxazol também se mostraram promissoras. Este resultado demonstra a possível capacidade gerenciar um tratamento eficaz no futuro (KEAN, RAMAGE, 2019).

Testes com o antirretroviral Atazanavir apresentaram uma forma de ressensibilizar os isolados de *C. auris* às atividades dos antifúngicos azólicos. Ele se revelou capaz de inibir as bombas de efluxo, o transporte de glicose e a síntese de ATP dos isolados testados (ELGAMMAL et al, 2023).

Outras medidas precisam ser tomadas em conjunto com a terapia medicamentosa, para prevenir agravos. Estão entre essas medidas: remoção de cateteres e outros dispositivos invasivos; drenagem de abscessos; monitoramento da eficácia terapêutica através das hemoculturas (nos casos de sepse); pacientes colonizados ou infectados por *C. auris*, devem ser acondicionados em quartos individuais ou compartilhados com pacientes com mesmas colonizações e infecções, principalmente se portarem microrganismos multirresistentes, de acordo com o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (ANTUNES et al, 2020).

Todos os episódios iniciais de candidemia por *C. auris*, devem ser tratados com equinocandinas. Se após cinco dias da terapêutica a candidemia persistir, pode ser administrado para combinação a anfotericina B lipossomal ou o voriconazol. Nos casos de candidemia, a duração da terapia antifúngica vai depender das respostas clínicas e micológicas; recomenda-se prolongar o tratamento por mais duas semanas após a negativação das culturas (ANTUNES et al, 2020).

Pesquisas recentes, mostraram que a Brilacidina, um peptídeo mimético, sinergiza com a caspofungina, potencializando seus efeitos antifúngicos. Foram realizados testes com *C. albicans*, *C. neoformans*, *C. auris* e *Aspergillus fumigatus*. Os resultados demonstraram que a CIM (concentração inibitória mínima) de brilacidina para *C. auris* é de 80  $\mu$ M. Nos isolados clínicos onde foram testados BRI 10  $\mu$ M + CAS 0,125  $\mu$ g/ml, foi inibida cerca de 95% da atividade metabólica da *C. auris*. E a concentração de BRI 10  $\mu$ M+CAS 0,5  $\mu$ g/ml, em um dos isolados mostrou-se capaz de inibir 100% da atividade metabólica e sobrevivência, potencializando a atividade da caspofungina em pelo menos duas vezes (DOS REIS et al, 2023).

## **Prevenção e controle**

A limpeza e desinfecção de materiais e ambientes são essenciais no controle de transmissão de patógenos, principalmente nos hospitais considerando a presença de microrganismos com capacidade de formação de biofilmes. Além disso, pode persistir viável em superfícies ambientais por cerca de 7 dias e em dispositivos plásticos por até 14 dias, o que dificulta o controle dos surtos (ANVISA, 2022).

Lenços desinfetantes pré-umedecidos, mostram-se como um método rápido, prático e econômico para limpeza de superfícies e equipamentos, e entra em conformidade com os padrões de desinfecção (VOORN et al, 2023).

Portanto, é reforçada a importância da higienização de mãos daqueles que entram em contato com os pacientes colonizados ou infectados, além das roupas, equipamentos de proteção individual (EPI's) e equipamentos utilizados, que não devem ser reutilizados sem a desinfecção adequada (ANTUNES et al, 2020).

As culturas de vigilância de pacientes internados, evidenciam a colonização dos pacientes, e evita a contaminação cruzada entre pacientes que dividem o mesmo ambiente. Sugere-se para essas culturas, a coleta de swab axilar e inguinal; urina de pacientes sondados e swab de feridas (ANVISA, 2022).

Um trabalho publicado pela Organização Panamericana e Organização Mundial de Saúde no Alerta Epidemiológico em 2021, apresenta os principais princípios ativos ou métodos com indicação de eficácia frente a *Candida auris*; demonstrado na tabela 1.

**Tabela 1:** Desinfetantes hospitalares com atividade contra *C. auris*.

| Agente  | Concentração                      | Atividade |
|---|-----------------------------------|-----------|
| Hipoclorito de sódio                          | $\geq 1.000$ ppm, 0,39-0,65%, 10% | Alta      |
| Peróxido de hidrogênio vaporizado             | 8g de peróxido/m <sup>3</sup>     | Alta      |
| Ácido peracético e peróxido de hidrogênio <1% | 1200 ppm                          | Alta      |
| Peróxido de hidrogênio                        | 0,5-1,4%                          | Alta      |
| Álcool etílico                                | 29,4%                             | Moderada  |
| Ácido acético                                 | >5% pH 2.0                        | Moderada  |
| Luz Ultravioleta                              | 515 J/m <sup>2</sup>              | Moderada  |
| Quaternário de amônio                         | -                                 | Baixa     |

(ANVISA, 2022).

### ***Candida auris* no Brasil**

O primeiro caso confirmado de *C. auris* no Brasil, foi isolado de uma ponta de cateter central de um paciente internado na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital particular em Salvador, Bahia, em dezembro de 2020. Este foi o primeiro surto, e estava relacionado com complicações da covid-19, já foi encerrado seu monitoramento.

Um ano depois, em dezembro de 2021, um novo caso surge novamente em Salvador, em um hospital filantrópico, só que dessa vez isolado da urina do paciente. O monitoramento foi encerrado em 6 meses.

O terceiro surto ocorreu em Recife, Pernambuco, em janeiro de 2022, na urina de 2 pacientes. Neste surto houve 47 casos, este ainda continua em monitoramento devido à sua complexidade. O quarto surto também em Pernambuco, compreendeu 1 caso, tendo o monitoramento encerrado em 6 meses.

Para o enfrentamento de todos esses eventos, foi estabelecida uma força tarefa nacional composta por departamentos das Secretarias de Saúde, Anvisa, departamentos do Ministério da Saúde e especialistas em prevenção e controle de *C. auris*.

Novos surtos em maio de 2023 ocorreram em 3 hospitais de Pernambuco, 9 casos confirmados até então.

Em junho de 2023, o primeiro caso no estado de São Paulo foi confirmado, foi o 77º caso no país. Identificado em um paciente neonato prematuro, que estava internado na unidade de terapia intensiva neonatal, em uma cultura de vigilância de swab retal primeiramente e posteriormente encontrado na urina e hemocultura deste (ANVISA, 2023).

## **CONCLUSÃO**

A *C. auris* é uma preocupação global.

As notificações de casos suspeitos são de extrema importância, para que sejam confirmados e informados rapidamente às autoridades competentes que atuam diretamente na contenção dos surtos, visando a saúde da

população e, principalmente dos pacientes internados, que possuem susceptibilidade a infecções, aumentando suas taxas de morbidade e mortalidade por essa levedura oportunista.

É fundamental que os serviços de saúde se atentem e criem protocolos eficazes para sua prevenção e controle. A importância das precauções primárias como higiene dos profissionais de saúde e dos equipamentos utilizados, não devem ser ignoradas; ao mesmo tempo que podem não ser consideradas suficientes para prevenir a disseminação nosocomial. Um conjunto de ações devem ser aplicados devido à complexidade desse microrganismo, considerando também a limitação de informações relacionadas.

Vale ressaltar que o uso indiscriminado de antifúngicos também corroboram para que os tratamentos sejam mais longos, menos efetivos, prolongando os períodos de internação e aumentando os custos hospitalares.

Os estudos sobre a *C. auris* não podem cessar, são necessárias mais investigações para garantir que as medidas prevenção e controle, e os tratamentos sejam desempenhados da melhor maneira possível, uma vez que os surtos hospitalares são difíceis de monitorar e tratar.

O conhecimento atual de *C. auris* concentrou-se em ambientes clínicos devido ao seu potencial de surtos de infecção em ambientes de saúde. No entanto, o conhecimento da sobrevivência e disseminação desta levedura através do ambiente também se faz necessário para fornecer uma avaliação mais completa do risco de infecção de reservatórios ambientais para humanos.

## REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Anvisa nº 01/2023. 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: 14 jun. 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 02/2022 - REVISADA EM 07/10/2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-02-2022-revisada-em-07-10-2022/view>>. Acesso em: 26 jun. 2023.

AKINBOBOLA, A. B. et al. Environmental reservoirs of the drug-resistant pathogenic yeast *Candida auris*. *PLOS Pathogens*, v. 19, n. 4, p. e1011268, 13 abr. 2023.

ANTUNES, F. et al. *Candida auris*: Emergência Recente de um Fungo Patogénico Multirresistente. *Acta Médica Portuguesa*, v. 33, n. 10, p. 680–684, 1 out. 2020.

CASTRO, P. DE S. DE. Avaliação in vitro da atividade de óleos essenciais sobre *Candida auris*. p. 1–85, 2021.

DOS REIS, T. F. et al. A host defense peptide mimetic, brilacidin, potentiates caspofungin antifungal activity against human pathogenic fungi. *Nature Communications*, v. 14, p. 2052, 12 abr. 2023.

ELGAMMAL, Y.; SALAMA, E. A.; SELEEM, M. N. Atazanavir Resensitizes *Candida auris* to Azoles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 0, n. 0, p. e01631-22, 24 abr. 2023.

KEAN, R.; RAMAGE, G. Combined Antifungal Resistance and Biofilm Tolerance: the Global Threat of *Candida auris*. *mSphere*, v. 4, n. 4, p. e00458-19, 31 jul. 2019.

VOORN, M. G. et al. Contact time and disinfectant formulation significantly impact the efficacies of disinfectant towelettes against *Candida auris* on hard, non-porous surfaces. *Scientific Reports*, v. 13, p. 5849, 10 abr. 2023.