

MANEJO CLÍNICO DA INFECÇÃO POR CANDIDA AURIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA



Luana Serra dos Santos¹, Paulo Murillo Neufeld², Elisabeth Dotti Consolo³, Adriana Gibotti^{4,A}

¹Universidade do Oeste Paulista - Faculdade de Medicina (Guarujá), Graduanda de Medicina.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Doutor em Vigilância Sanitária

³Universidade do Oeste Paulista - Faculdade de Medicina (Guarujá), Médica Infectologista.

⁴Universidade do Oeste Paulista - Faculdade de Medicina (Guarujá), Doutora em Ciências.

RESUMO

Introdução: A *Candida auris* tem se apresentado como um fungo altamente virulento e com importante capacidade de resistência. É considerado um fungo emergente, oportunista e agente de infecções com altas taxas de mortalidade. Seus mecanismos de resistência e plasticidade morfológica são ferramentas que auxiliam esse fungo em sua disseminação. Colonizando em especial a pele e fômites hospitalares por longos períodos de tempo, faz de pacientes imunodebilitados seu alvo. **Objetivo:** Prover informações sobre o manejo clínico no tratamento por infecção de *C. auris*, além de expor os mecanismos de resistência contra os principais antifúngicos disponíveis, medidas de controle hospitalar e o tipo de população mais vulnerável a essa infecção fúngica. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa com a síntese de artigos pesquisados nas bases de dados PubMed, BVS e SciELO no período de 2021-2023. Foram selecionados artigos que objetivavam estratégias terapêuticas e manejo clínico do paciente infectado pela *C. auris*. **Resultados:** Oito artigos foram selecionados para compor essa revisão, após a leitura e exclusão de duplicadas. Os artigos versavam sobre o delineamento de estudos experimentais, coorte, relatos de casos, além de outras revisões. A base de dados que mais contribuiu para a pesquisa foi a PubMed. **Conclusão:** O uso de antifúngicos derivados das equinocandinas demonstrou-se ser a primeira linha de tratamento para os casos dessa infecção fúngica para todas as cepas atualmente identificadas. Além disso, medidas de assepsia e higienização do paciente infectado no ambiente hospitalar devem ser priorizadas nos casos confirmados.

Palavras-chave: *Candida auris*, resistência antifúngica, infecções nosocomiais.

ABSTRACT

Introduction: *Candida auris* has been presented as a highly virulent fungus with important resistance capacity. It is considered an emerging, opportunistic fungus and an agent of infections with high mortality rates. Its mechanisms of resistance and morphological plasticity are tools that help this fungus in its dissemination. Colonizing especially the skin and hospital fomites for long periods of time, it makes immune debilitated patients its target. **Objective:** To provide information on clinical management in the treatment of *C. auris* infection, in addition to exposing the mechanisms of resistance against the main antifungals available, hospital control measures and the type of population most vulnerable to this fungal infection. **Method:** This is an integrative review

^AAutor Adriana Gibotti - E-mail: adrianagibotti@unoeste.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1042-9129>

with the synthesis of articles searched in the PubMed, BVS and SciELO databases in the period 2021-2023. Articles that aimed at therapeutic strategies and clinical management of patients infected with *C. auris* were selected. **Results:** Eight articles were selected to compose this review, after reading and excluding duplicates. The articles dealt with the design of experimental studies, cohort, case reports, in addition to other reviews. The database that most contributed to the research was PubMed. **Conclusion:** The use of echinocandin-derived antifungals proved to be the first line of treatment for cases of this fungal infection for all currently identified strains. In addition, measures of asepsis and hygiene of the infected patient in the hospital environment should be prioritized in confirmed cases.

Keywords: *Candida auris*, antifungal resistance, nosocomial care.

INTRODUÇÃO

A *Candida auris* tem se apresentado como um fungo altamente virulento, oportunista e com capacidade de resistência considerável. De acordo com a literatura, essa levedura foi identificada primeiramente em uma amostra do canal auditivo – origem do nome *auris* –, em 2009, no Japão. A *C. auris*, de modo furtivo e silencioso, por mais de uma década, vem causando infecções com altas taxas de mortalidade, sendo reportada nos cinco continentes. Devido a sua transmissibilidade, resistência antifúngica e seus desfechos, esse microrganismo passou a ser denominado como “superfungo” (CHEN *et al.*, 2020).

Classificada como uma pandemia, as infecções por *C. auris*, já foram reportadas em mais de 30 países (CHEN *et al.*, 2020; RHODES *et al.*, 2019). Quatro independentes e diferentes cepas foram identificadas: cepa I, no Sul da Ásia; cepa II, no Leste da Ásia; III Sul da África e cepa IV, na América do Sul, com uma possível cepa de número V, no Irã, em 2018 (CERNAKOVA *et al.*, 2021). No Brasil, o primeiro caso confirmado foi notificado no Estado da Bahia em 2020, seguido de outros casos confirmados no estado de Pernambuco (DE MELO *et al.*, 2023).

A crescente incidência de *C. auris* se deve a forma de transmissão. O fungo possui capacidade de colonizar o corpo humano, em especial, a pele, mucosas, sangue e feridas, bem como fômites hospitalares e equipamentos, criando diversos sítios de infecção no ambiente, resistindo a longos períodos de tempo. Isso se expressa pela prevalência de infecções por *C. auris* em pacientes com extensos períodos de internação hospitalar e que concomitantemente, estão associados ao uso de dispositivos invasivos. Outro fator que contribui para a virulência do fungo é sua resistência à maioria dos antifúngicos, sendo reportado uma resistência significativa ao Fluconazol. Sua identificação fenotípica se apresenta específica, necessitando de técnicas de identificação molecular, através de proteômicas, empregando *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight* (MALDI-TOF), o que pode tornar o processo de diagnóstico menos acessível.

Tendo essa perspectiva, a presente revisão integrativa visa prover de informações ao corpo clínico quanto ao manejo de pacientes durante o tratamento à infecção por *C. auris*, além de apresentar os mecanismos de resistência contra os principais antifúngicos disponíveis, as medidas de controle e o tipo de população mais vulnerável a essa infecção fúngica.

METODOLOGIA

Adotou-se o delineamento de revisão integrativa, abordagem metodológica que permitiu a inclusão de estudos relacionados ao tema de *C. auris* selecionados a partir dos critérios inclusivos, visando a síntese da literatura disponível, de modo objetivo para a obtenção de resultados relevantes. Nesse sentido, para revisão, foram levantadas algumas questões de pesquisa que auxiliaram como norteadoras na busca da informação: (I) Quais são as características biológicas da *C. auris* e onde surgiu? (II) Quais os mecanismos de ação são conhecidos? (III) Quais os antifúngicos apresentam menor resistência? e (IV) Quais são as estratégias que têm sido efetivamente utilizadas no tratamento clínico e controle hospitalar?

A busca foi realizada através dos bancos de dados na literatura internacional em Ciências da Saúde e Biomédica (PubMed/MEDLINE), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando, em inglês, as palavras-chave: *Candida auris*, tratamento e manejo, empregando-se o descritor booleano AND entre essas (*Candida auris treatment AND management*). Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos em inglês, português ou espanhol com publicação no período dos últimos dois anos, ou seja, circunscritos entre os anos de 2021 a 2023, que abordassem a temática escolhida e que, necessariamente, estivessem disponíveis na íntegra, categoria “Free Full Text”. As pesquisas selecionadas versavam sobre o desenvolvimento da multirresistência, do manejo clínico e hospitalar, aspectos clínicos, condições de comorbidades dos pacientes e a população mais vulnerável, além da origem e epidemiologia do fungo.

RESULTADOS

Após a busca da literatura obteve-se o resultado de 152 artigos, sendo esses, 97 na base PubMed e 55 Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), não havendo conteúdo na base SciELO. Com a aplicação dos critérios de inclusão e, em seguida, a retirada de artigos duplicados, o resultado foi de 30 artigos. A seleção por título e resumo levou à leitura na íntegra dos artigos, permitindo a separação de um total de oito artigos. A base de dados PubMed contribuiu com a grande maioria dos artigos, sete artigos, e a BVS, com um único. A figura 1 exemplifica a abordagem empregada.

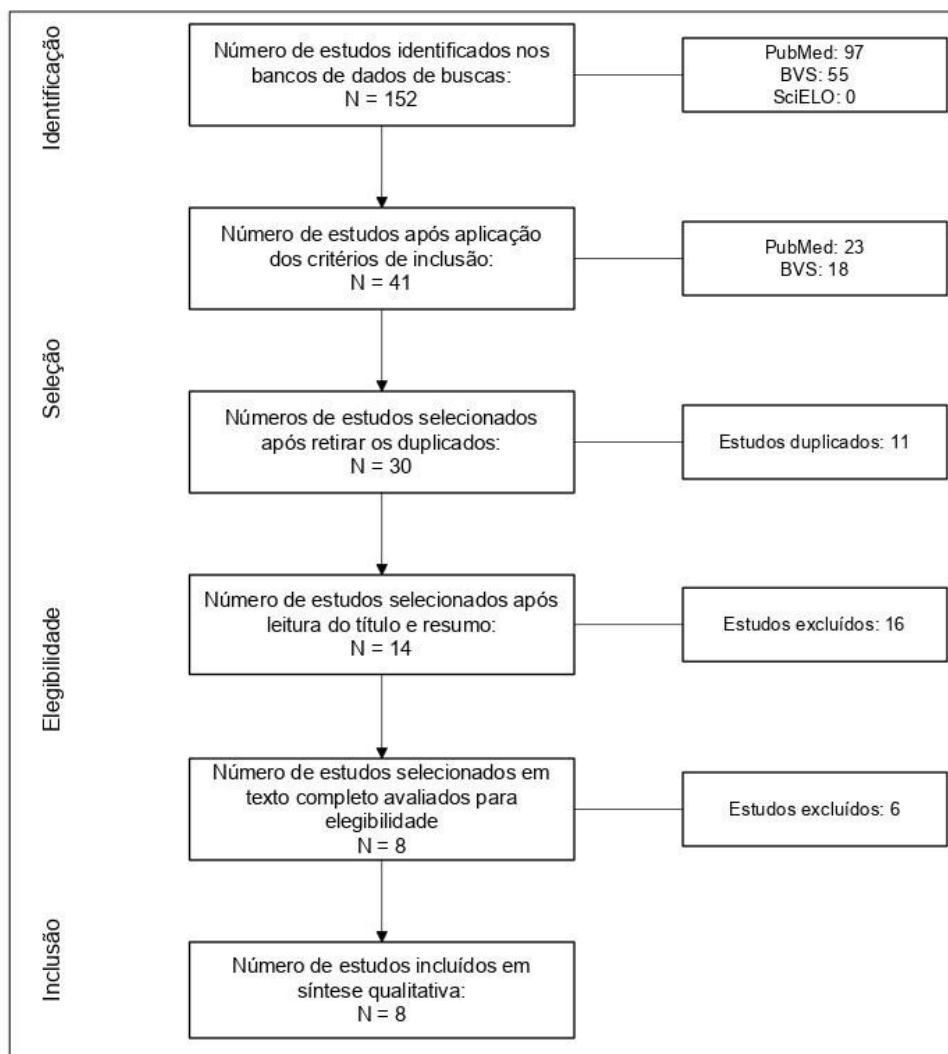


Figura 1. Estratégia de busca bibliográfica.

O tipo de delineamento e país de origem dos artigos selecionados foram variados. Houve a inclusão de relato de casos, estudos experimentais e de coorte de pesquisas feitas na Ásia, África, Europa e Américas. Dada a diversidade das cepas de *C.*

auris, através desta pesquisa, conseguiu-se obter uma visão clara e prática do manejo clínico da *C. auris* ao redor do mundo que é apresentado através da tabela 1 abaixo.

TABELA DA REVISÃO					
Nº	Autor/Ano/País	Título	Periódico	Objetivo	Conclusões
1	Bandara, Nihal e Samaranayake, Lakshman (2022) - China	Emerging and future strategies in the management of recalcitrant <i>Candida auris</i>	Medical Mycology	To codify the emerging data on the new and emerging antifungal classes for <i>C. auris</i>	Embora a <i>C. auris</i> vem demonstrando tenaz resistência contra antifúngicos mais comuns, o tratamento e sua erradicação se demonstrou mais efetivo em casos que houve combinações medicamentosas antimicrobianas e não-antimicrobianas, bem como componentes imunoterápicos, antineoplásicos e componentes naturais. Todavia, a taxa de maior eficácia e sinergismo demonstrou-se através da combinação entre equinocandinas e azóis, e análogos de nucleotídeos e azóis.

2	Roig Martí C, Jiménez Sierra JJ, Pérez Catalán I et al. (2022) - Espanha	Manejo de afectación cutánea y sistémica por <i>Candida auris</i> [Management of cutaneous and systemic involvement by <i>Candida auris</i>]	Revista Española de Quimioterapia	Expor estratégias terapêuticas adotadas pela equipe hospitalar frente a um paciente pós-cirúrgico que cursou com infecções nosomiais tendo dentre elas <i>C.auris</i> como um dos microorganismos.	A monoterapia com a equinocandida, anidulafungina, deve ser a primeira opção de tratamento contra a <i>C.auris</i> , porém em casos de elolução clínica negativa, optar pela biterapia adicionando a anfotericina B. No caso do paciente relatado, o tratamento tópico para lesões cutâneas também foi realizado, utilizando como base gel de 1,5% nistatina e 6% carboxietilcelulosa sódica.
3	Sanyaolu, Adekunle et al. (2022) - Nigéria	<i>Candida auris</i> : An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection	Infection & Chemotherapy	Apresentar a <i>C.auris</i> focando em sua epidemiologia, resistência antifúngica e opções terapêuticas, diagnóstico, fatores de risco e controle da infecção.	As equinocandidas foram consideradas a primeira linha de tratamento para <i>C.auris</i> , além de estratégias de controle como identificação precoce, investigação de paciente que se enquadram como suspeitos, higiene pessoal e descolonização do paciente, limpeza e desinfecção do ambiente com produtos eficazes.
4	Zerrouki, Hanane (2022) - Algeria	Emergence of <i>Candida auris</i> in intensive care units in Algeria	Mycoses: Diagnostic, therapy and prophylaxis and fungal disease	Descrever séries de infecções e colonizações hospitalares por <i>C.auris</i> e suas respectivas cepas e perfil de suscetibilidade antifúngica.	Posaconazole, isavuconazole, micafungin e anidulafungin tiveram a inibição de concentração mínima (MIC) de menor valor, enquanto alta MIC para fluconazole, itraconazole e voriconazol.
5	Pandya, Nirav et al. (2021)	International Multicentre Study of <i>Candida auris</i> Infections	Journal of Fungi	Analisar epidemiologicamente as infecções por <i>C. auris</i> , sua prevalência, fatores de risco, diagnóstico e tratamento, prognóstico dos pacientes e práticas hospitalares para controle da infecção em hospitais pelo mundo.	Equinocandidas foram as drogas mais sensíveis, sendo que as drogas mais utilizadas foram caspofungin, anidulafungin e micafungina. Foi taxada uma resistência para os azóis e até anfotericina B.
6	Sathyapalan, Dipu Thareparambil et al. (2021) - Índia	Evaluating the measures taken to contain a <i>Candida auris</i> outbreak in a tertiary care hospital in South India: an outbreak investigational study	BMC Infectious Diseases	Descrever uma abordagem multidisciplinar na investigação e controle de um surto de <i>C.auris</i> em um cenário de limitado recursos. Bem como, treinamento dos profissionais da saúde e tipo de controle de infecções no ambiente hospitalar.	A implementação contínua e rigorosa de guias de controle de infecções hospitalar e treinamento de profissionais da área da saúde tem relação direta com desfecho positivo no controle da <i>C.auris</i> em dois surtos hospitalares. Com tratamento antifúngico correto, tendo Equinocandida como primeira escolha, identificação imediata e isolamento pode-se diminuir e prevenir o aparecimento de novos casos.

7	Oscar Riera, Fernando et al (2022) - Argentina	Invasive Candidiasis: Update and Current Challenges in the	Antibiotics MDPI	Discutir aspectos do tratamento e futuros desafios sobre a <i>C. auris</i> na América do Sul, além dos aspectos patológicos, mecanismo de evasão antifúngicos e resposta imune.	As equinocandinas foram selecionadas como drogas de primeira escolha para o tratamento, além disso ressaltou-se que a identificação precoce, notificação dos casos e adoção de normas restritivas auxiliam no controle dessa infecção.
8	Ramos, Lívia de Souza et al. (2022) - Brasil	Prospective Medicines against the Widespread, Emergent, and Multidrug-resistant. Opportunistic Fungal Pathogen <i>Candida auris</i> : A Breath of Hope	Bentham Science	Discutir novas e promissoras opções de tratamento para infecção por <i>C. auris</i>	Azois e Polienos são drogas com baixo potencial para eliminação da <i>C. auris</i> , a nova esperança no tratamento deste fungo são novas drogas aprovadas e sob fases de ensaio clínico, como por exemplo: Ibrexafungerp, Rezafungin, Manogepix, Miltefosina, Artemeter, Myriocin, Sertralina e Aprepitant + Itraconazole.

Tabela 1. Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão. **Fonte:** autores.

DISCUSSÃO

Candida auris é capaz de sobreviver no ambiente por longos períodos de tempo, evidenciando que as infecções nosocomiais são provenientes de contaminação dos equipamentos hospitalares, bem como através dos profissionais de saúde (SANYAOLU *et al.*, 2022), transformando-se em uma ameaça à saúde pública. Esse fungo é capaz de colonizar materiais inertes e permanecer por semanas no ambiente hospitalar, levando a altas taxas de transmissibilidade e surtos (BANDARA *et al.*, 2022). No ser humano, predominantemente coloniza a na pele, porém pode ser encontrada na urina, bile, sangue, feridas, intestino e mucosas nasofaríngeas.

Ramos *et al.* (2022) acrescentaram que a transição do estado de colonização da *Candida* spp. para o estado de espoliação e infecção no indivíduo não depende exclusivamente da imunidade, mas sim também de fatores de virulência do fungo, como a capacidade de aderir a tecidos ou a dispositivos médicos, dimorfismo de levedura em hifa, formação de biofilme e secreção de moléculas pró-inflamatórias (RAMOS *et al.*, 2022; SARDI *et al.*, 2013). O termo plasticidade morfológica é utilizado para caracterizar a capacidade de microrganismos de se adaptarem ao meio rapidamente. O gênero *Candida* pode se adaptar, modificando diferentes estruturas morfológicas, em resposta a alterações do meio. Du *et al.* (2020) relatam que essa transição morfológica atua como importante fator patogênico para o desenvolvimento de doenças. A *C. auris* possui capacidade de formar agregados de pseudohifas, nos quais células mãe e filha permanecem conectadas formando aglomerados, esse mecanismo torna o fungo mais resistente ao meio e menos suscetível a ação antifúngica.

O biofilme outro fator de virulência inerente a esse fungo, é uma comunidade de microrganismos associados e firmemente aderidos a uma superfície por meio de uma matriz extracelular

de polímeros. A adesão à superfície é a primeira etapa para formação do biofilme e a *C. auris* possui alta capacidade de colonizar superfícies abióticas e formar um biofilme resistente, o que desempenha um papel importante na permanência em superfícies nosocomiais. O biofilme pode ser formado em tecido humano ou em um dispositivo invasivo, servindo, assim, como uma fonte de infecção. A *C. auris* sobrevive a desinfetante de alto poder germicida, dessecação, altas temperaturas e ambientes com elevadas salinidades (RAMOS *et al.*, 2022).

O diagnóstico da *C. auris* é problemático e, dessa forma, é possível dizer que os números notificados atualmente, na realidade, são subestimados. Seu isolamento deve ser feito através da cultura de amostras coletadas de sangue, fluidos corporais, secreções e outros sítios infecciosos e, a partir disso, utilizando-se o equipamento MALDI-TOF ou o sequenciamento genético da região D1-D2 ou ITS (SANYAOLU *et al.*, 2022; ROIG MARTÍ *et al.*, 2022; CDC 2023; ANVISA, 2022). No Brasil, devido à falta de disponibilidade de tais recursos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em sua nota técnica de orientações para identificação e controle por *C. auris* (ANVISA, 2022), sugeriu que os laboratórios realizassem provas de triagem para sua identificação.

Pacientes suscetíveis

Semelhantemente a outras infecções pelo gênero *Candida*, a *C. auris* tende a infectar indivíduos em estado de vulnerabilidade imunológica e que estejam sob longos períodos de internação hospitalar (SANYAOLU *et al.*, 2022; BANDARA *et al.*, 2022; PANDYA *et al.*, 2021; CORCIONE *et al.*, 2022). Pacientes com comorbidades, como *Diabetes Mellitus*, doença renal crônica, quando cursam com a descompensação de suas doenças de base, seu estado imunológico se torna comprometido devido a desregulação das respostas celulares e humorais do organismo. A

perda dessas barreiras permite a colonização da *C. auris* em múltiplos sítios do corpo (SANYAOLU *et al.*, 2022). É notório que a prevalência de infecções nas unidades de terapia intensiva é particularmente alta, sendo que 51% dos adultos internados são infectados durante o regime de UTI, com aumento para 70%, quando sua estadia ultrapassa o número de sete dias (LEWIS *et al.*, 2019)

Além disso, a ventilação mecânica invasiva e o acesso venoso central são exemplos de procedimentos que comprometem drasticamente a barreira física da resposta inata do organismo. Quanto maior a gravidade do paciente e descompensação da doença de base, maiores e mais arriscados são os procedimentos utilizados para atender as necessidades de saúde do doente. Apesar de fundamentais, são procedimentos que violam o sistema de defesa do organismo e acabam sendo utilizados como vetores por microrganismos diversos.

Corcione *et al.* (2022) relataram que 100% dos pacientes infectados por *C. auris* estavam sobre o regime de ventilação mecânica. Todos os pacientes haviam recebido antibioticoterapia de amplo espectro, mais de 60% tiveram infecção fúngica anterior, mais de 37% estavam sob uso de imunomoduladores e 75% tinham COVID-19 (CORCIONE *et al.*, 2022). Em relação ao sexo e idade dos pacientes, homens e extremos de idade (prematuros e idosos) são os mais facilmente acometidos. Pandya *et al.* (2021) informaram que, pelo menos, 26% dos pacientes infectados por *C. auris* tinham alguma doença de base consumptiva, tais como neoplasias e HIV (ANVISA, 2022). A realização de cirurgia recente também pode levar a um risco alto de infecção por *C. auris*, devido a sua habilidade de acometer a corrente sanguínea e causar infecção invasiva (SANYAOLU *et al.*, 2022; ZERROUKI *et al.*, 2022).

Manejo medicamentoso e resistência antifúngica

Derivados Azólicos

Dentre as classes medicamentosas mais utilizadas mundialmente, os azólicos ganham destaque como antifúngicos. Esses fármacos atuam na desorganização e disfunção da membrana plasmática do fungo, devido a inibição da enzima conversora de ergosterol, C 14 alfa-desmetilase, promovendo um efeito fungistático. Todavia, a superexpressão de bombas de efluxo e a alteração na síntese de ergosterol exibidas por algumas cepas da *C. auris*, levam à ineficácia dos fármacos azólicos, que anteriormente eram os mais utilizados para infecções fúngicas invasivas. A superexpressão de receptores determina a necessidade de doses mais elevadas para se obter o efeito antifúngico desse grupo (BANDARA *et al.*, 2022). Foi demonstrado que dessa classe de antifúngicos, o menos susceptíveis foi o isavuconazole e a mais suscetível, o posaconazole (PANDYA *et al.*, 2021; ZERROUKI *et al.*, 2022), porém deixam de ser os antifúngicos de primeira escolha.

Derivados Poliênicos

O polieno Anfotericina B atua como desestabilizante da

membrana fúngica através da criação de poros na camada de ergosterol, promovendo o escape de moléculas e eletrólitos com consequente efeito fungicida. Porém, nessa classe, a resistência se dá através da mutação de genes da síntese de ergosterol, produzindo alterações nos aminoácidos dessa estrutura, impedindo que a Anfotericina B reconheça o ergosterol da célula com eficácia. Efeito semelhante, ocorre no caso do antifúngico antimetabólito Flucitosina. Essa droga, comumente usada em associação com Anfotericina B, para tratamento de candidemia e criptococose (HILAL-DANDAN *et al.*, 2015; WHALE *et al.*, 2016), também pode ser pouco efetivo frente à *C. auris* devido à diminuição de enzimas conversoras de seus compostos, o que leva à inatividade do fármaco dentro da célula.

A abordagem terapêutica com esse medicamento deve ser realizada em casos de não resposta terapêutica à equinocandinas ou à fungemia, por mais de 5 dias (CDC, 2023). Para casos de infecção em recém-nascidos menores que 2 meses de vida, a primeira opção deve ser a Anfotericina B, todavia, na formulação de desoxicolato de sódio, e apenas em casos de estagnação ou piora do quadro clínico, deve-se optar pela formulação lipídica para tratamento na população pediátrica.

Derivados das Equinocandinas

A classe das equinocandinas possui a maior taxa de efetividade para *C. auris*. As equinocandinas interferem na síntese da parede fúngica por inibição da síntese de beta-(1,3)-D-glicano, componente da parede fúngica, levando à instabilidade osmótica e consequente lise celular. Apesar de ter se mostrado como droga de primeira linha, o aparecimento de mutações no gene FKS1, que transcreve a subunidade Beta-D-glucan sintase, tem criado resistência a essa classe (BANDARA *et al.*, 2022; RAMOS *et al.*, 2022; GÓMEZ-GAVIRIA *et al.*, 2022). O termo “panresistente” foi utilizado por vários países, quando a cepa da *C. auris* resistente às três classes de antifúngicos (TORTORANO *et al.*, 2021). Ainda sim, as equinocandinas permanecem como tratamento de primeira linha, sendo a micafungina a mais prevalente nas pesquisas, apresentando 100% de sensibilidade, em alguns casos (SANYAOLU *et al.*, 2022; CDC, 2023; SATHYAPALAN *et al.*, 2021). Outros representantes da classe como a anidulafungina e caspofungina, possuem 95 e 84% de efetividade respectivamente (PANDYA *et al.*, 2021). Para casos de pacientes com distúrbios renais sob uso de caspofungina, deve ocorrer ajustes da dose, visando a proteção renal. Além disso, devido ao seu efeito hepatotóxico, em neonatos com menos de dois meses, as equinocandinas passam a ser medicamentos de segunda linha, sendo a anfotericina B lipossomal a de primeira escolha. Apenas em casos extraordinários, onde há acometimento do sistema nervoso central, a micafungina deve ser administrada nessa população (SANYAOLU *et al.*, 2022; CDC, 2023). Na tabela 2, é demonstrada a relação da dose, faixa etária e via de administração.

Faixa etária	Primeira Linha	Segunda Linha
Adultos	Micafungina - 100mg IV diário	Anfotericina B lipossomal 5mg/kg/dia
	Caspofungina - Dose inicial de 70mg IV seguida de manutenção 50mg IV diária	
	Anidulafungina - Dose inicial de 200mg IV seguida de manutenção 100mg IV diária	
> 2 meses	Micafungina - 2-4mg/kg/dia IV em crianças até 40Kg	
	Caspofungina - 70mg/m ² /dia IV seguida de 50mg/m ² /dia (área de superfície)	
<2 meses	Anfotericina B desoxicolato - 1mg/kg diário	
		Caspofungina 25mg/m ² /dia IV (área de superfície)

Tabela 2. Tratamento (medicamento/dose) Sugerido para infecção *C. auris* de acordo com a idade. **Fonte:** autores.

Combinações medicamentosas e terapias combinadas

A associação de equinocandina e anfotericina B é sempre recomendável em toda e qualquer situação onde a melhora do paciente não tenha sido significativa, presença de candidemia ou piora dos sintomas clínicos (SANYAOLU *et al.*, 2022; CDC, 2023).

Existe um aumento da sensibilidade aos azólicos quando combinados a sulfonamidas (BANDARA *et al.*, 2022). Em isolados de *C. auris* resistente (37% ao voriconazol e 75% ao itraconazol) tornaram-se sensíveis aos azólicos, quando associados à sulfametoxazol. Os mecanismos desse sinergismo ainda devem ser investigados, porém há indícios de que a alteração da síntese de folato na *C. auris* seja o responsável pelo resultado positivo dessa associação. Porém, tais efeitos somente ocorreram quando o mecanismo de resistência associado era decorrente da superexpressão de receptores do fármaco na membrana e não por aumento de bombas de efluxo. Zhou *et al.* (2021) também encontraram efeito antifúngico entre o antimalárico Artemeter em combinação com fluconazol, que inibiram o crescimento de *C. auris* e outras espécies de *Candida*. O mecanismo sugere que o artemeter interfere em uma das formas de resistência, a bomba de efluxo da célula fúngica, resultando em um acúmulo intracelular de fluconazol (ZHOU *et al.*, 2021).

Bandara (2022) informou o uso de brometo de domiphen para inibição do biofilme da *C. auris*. Marti *et al.* (2022) expuseram a utilização alternativa da nistatina tópica junto à base hidrófila com carboximetilcelulose sódica a 6%, o que se mostrou eficiente no tratamento das lesões de pele, reiterando à combinação de antifúngicos orais e tópicos. Novas drogas antifúngicas sendo analisadas experimentalmente, tais como Ibrexafungerp, Rezafungin e Manogepix. Desse modo, num futuro próximo, boas opções terapêuticas estarão disponíveis (RHODES *et al.*, 2019; RAMOS *et al.*, 2022; RIERA *et al.*, 2022).

Controle hospitalar

Acompanhamento com profissionais especializados é recomendado para os casos confirmados de infecção por *C. auris*, pois apesar de iniciado o tratamento, pacientes ainda se mantêm colonizados, por algumas semanas (SANYAOLU *et al.*, 2023; CDC, 2023). Dessa maneira, Sanyaolu e Pandya (2022 e 2021) ressaltaram a importância do isolamento e testagem precoce de pacientes suspeitos, além da testagem da equipe de saúde que teve contato com o indivíduo. Como os profissionais da saúde podem exercer um papel de transmissores, devem ter boas práticas de higienização e restringir o uso de equipamentos hospitalares aos pacientes colonizados. A retirada de dispositivos invasivos, quando possível, bem como o banho duas vezes ao dia com clorexidina é recomendado (SATHYAPALAN *et al.*, 2021). Medidas hospitalares como limpeza diária com uso de desinfetantes de alta potência, em especial no espaço do paciente, são necessárias já que a *C. auris* reside em fômites hospitalares por longos tempos. A ANVISA recomenda que a capacitação e monitorização de adesão às precauções sejam garantidas a todos os profissionais do serviço de saúde, incluindo os profissionais da limpeza e desinfecção hospitalar, assim como sinalizar no prontuário do paciente sobre a necessidade das medidas de controle hospitalar (PANDYA *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A *Candida auris* é um emergente patógeno oportunista que demonstra capacidade de resistência ao uso de antifúngicos. No presente estudo, objetivamos expor as atuais estratégias terapêuticas para o manejo clínico desse fungo, de modo que o uso de equinocandinas demonstrou-se ser a primeira linha de tratamento. Apesar do surgimento da panresistência aos

atuais antifúngicos, os tipos de cepas de *C. auris* se mostraram sensíveis a essa classe de antimicrobianos. O cuidado com pacientes imunodebilitados deve ser imprescindível em hospitais com casos confirmados de *C. auris* e com aqueles sob uso de dispositivos invasivos. O acompanhamento de técnicas de higienização e antissepsia deve ser protocolado e seguido para evitar a incidência de infecções nosocomiais. A identificação de casos suspeitos deve ser, preferivelmente, confirmada através do dispositivo MALDI-TOF.

REFERÊNCIAS

- Chen J, Tian S, Han X, Chu Y, Wang Q, Zhou B, *et al.* Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. **BMC Infectious Diseases**. 11 de novembro de 2020;20(1):827.
- Rhodes J, Fisher MC. Global epidemiology of emerging *Candida auris*. **Current Opinion in Microbiology**. dezembro de 2019;52:84–9.
- Černáková L, Roudbary M, Brás S, Tafaj S, Rodrigues CF. *Candida auris*: A Quick Review on Identification, Current Treatments, and Challenges. **IJMS**. 25 de abril de 2021;22(9):4470.
- De Melo CC, De Sousa BR, Da Costa GL, Oliveira MME, De Lima-Neto RG. Colonized patients by *Candida auris*: Third and largest outbreak in Brazil and impact of biofilm formation. **Front Cell Infect Microbiol**. 23 de janeiro de 2023;13:1033707.
- Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Abbasi AF, Prakash S, Mangat J, *et al.* *Candida auris*: An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection. **Infection & Chemotherapy**. 2022;54(2):236.
- Bandara N, Samaranyake L. Emerging and future strategies in the management of recalcitrant *Candida auris*. **Medical Mycology**. 17 de março de 2022;60(4):myac008.
- Ramos LDS, Silva LN, De Mello TP, Frota HF, Branquinha MH, Dos Santos ALS. Prospective Medicines against the Widespread, Emergent, and Multidrug resistant Opportunistic Fungal Pathogen *Candida auris*: A Breath of Hope. **CTMC**. junho de 2022;22(16):1297–305.
- Sardi JCO, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida AM, Mendes Giannini MJS. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. **Journal of Medical Microbiology**. 1º de janeiro de 2013; 62(1):10–24.
- Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. Xue C, organizador. **PLOS Pathogens**. 22 de outubro de 2020;16(10):e1008921.
- Roig Martí C, Jiménez Sierra JJ, Pérez Catalán I, Gomila Sard B, Cardenal Álvarez A, Bellés Medall MD. Management of cutaneous and systemic involvement by *Candida auris*. **Rev Esp Quimioter**. 20 de janeiro de 2022;35(1):84–6.
- Identification of *Candida auris* | *Candida auris* | Fungal Diseases | CDC [Internet]. [citado 25 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/identification.html>
- Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 02/2022 - PRIMEIRA VERSÃO — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [citado 25 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2022/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-02-2022/view>
- Pandya N, Cag Y, Pandak N, Pekok AU, Poojary A, Ayoade F, *et al.* International Multicentre Study of *Candida auris* Infections. **Journal of Fungi (Basel, Switzerland)**. 19 de outubro de 2021;7(10):878.
- Corcione S, Montrucchio G, Shbaklo N, De Benedetto I, Sales G, Cedrone M, *et al.* First Cases of *Candida auris* in a Referral Intensive Care Unit in Piedmont Region, Italy. **Microorganisms**. 27 de julho de 2022;10(8):1521.
- Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Rhodes S, Smith AF. Chlorhexidine bathing of the critically ill for the prevention of hospital-acquired infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews** [Internet]. 2019 [citado 20 de abril de 2023];(8). Disponível em: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd012248.pub2>
- Zerrouki H, Ibrahim A, Rebiahi SA, Elhabiri Y, Benhaddouche DE, de Groot T, *et al.* Emergence of *Candida auris* in intensive care units in Algeria. **Mycoses**. 2022;65(7):753–9.
- Hilal-Dandan, R.; Brunton, L. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman. Porto Alegre: Grupo A, 2015.
- Whalen, Karen; Panavellil, T.A.; Finkel, R. Farmacologia ilustrada. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2016, 670 p.
- Treatment and Management of *C. auris* Infections and Colonization | *Candida auris* | Fungal Diseases | CDC [Internet]. [citado 19 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html>
- Gómez-Gaviria M, Ramírez-Sotelo U, Mora-Montes HM. Non-albicans *Candida* Species: Immune Response, Evasion Mechanisms, and New Plant-Derived Alternative Therapies. **Journal of Fungi (Basel, Switzerland)**. 21 de dezembro de 2022;9(1):11.
- Tortorano AM, Prigitano A, Morroni G, Brescini L, Barchiesi F. Candidemia: Evolution of Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches. **Infection and Drug Resistance**. dezembro de 2021;Volume 14:5543–53.
- Sathyapalan DT, Antony R, Nampoothiri V, Kumar A, Shashindran N, James J, *et al.* Evaluating the measures taken to contain a *Candida auris* outbreak in a tertiary care hospital in South India: an outbreak investigational study. **BMC Infectious**

Diseases. dezembro de 2021;21(1):425.

23. Zhou J, Li J, Cheong I, Liu NN, Wang H. Evaluation of artemisinin derivative artemether as a fluconazole potentiator through inhibition of Pdr5. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. agosto de 2021;44:116293.

24. Riera FO, Caeiro JP, Angiolini SC, Vigezzi C, Rodriguez E, Icely PA, *et al.* Invasive Candidiasis: Update and Current Challenges in the Management of This Mycosis in South America. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**. 30 de junho de 2022;11(7):877.

25. Paniágua AL, Correia AF, Pereira LC, De Alencar BM, Silva FBA, Almeida RM, *et al.* Inhibitory effects of *Lactobacillus casei* Shirota against both *Candida auris* and *Candida* spp. isolates that cause vulvovaginal candidiasis and are resistant to antifungals. **BMC complementary medicine and therapies**. dezembro de 2021;21(1):237.

26. Khan T, Suleman M, Ali SS, Sarwar MF, Ali I, Ali L, *et al.* Subtractive proteomics assisted therapeutic targets mining and designing ensemble vaccine against *Candida auris* for immune response induction. **Computers in Biology and Medicine**. junho de 2022;145:105462.

27. Khanina A, Tio SY, Ananda-Rajah MR, Kidd SE, Williams E, Chee L, *et al.* Consensus guidelines for antifungal stewardship, surveillance and infection prevention, 2021. **Internal Medicine Journal**. 2021;51(S7):18–36.

28. Fathima K, Khan N, Faraz A, Kazmi SY, Motery AS *al.* Epidemiological analysis and successful management of a candida auris outbreak in a secondary care hospital setting in Saudi Arabia; an outbreak report. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad** [Internet]. 24 de junho de 2022 [citado 20 de abril de 2023];34(3 (SUPPL 1)). Disponível em: <https://jamc.Ayubmed.Edu.Pk/jamc/index.Php/jamc/article/view/9274>

29. Li J, Coste AT, Bachmann D, Sanglard D, Lamoth F. Assessment of the *In Vitro* and *In Vivo* Antifungal Activity of NSC319726 against *Candida auris*. O'Meara TR, organizador. **Microbiology Spectrum**. 22 de dezembro de 2021;9(3):e01395-21.

30. Najeeb H, Siddiqui SA, Anas Z, Ali SH, Usmani SUR, Jawed F, *et al.* The Menace of *Candida auris* Epidemic Amidst the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. **Diseases**. 29 de agosto de 2022;10(3):58.

31. Sharma D, Paul RA, Rudramurthy SM, Kashyap N, Bhattacharya S, Soman R, *et al.* Impact of *FKS1* Genotype on Echinocandin *In Vitro* Susceptibility in *Candida auris* and *In Vivo* Response in a Murine Model of Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. 18 de janeiro de 2022;66(1):e01652-21.

32. Chan W, Chow FWN, Tsang CC, Liu X, Yao W, Chan TTY, *et al.* Induction of amphotericin B resistance in susceptible *Candida auris* by extracellular vesicles. **Emerging Microbes & Infections**. 31 de dezembro de 2022;11(1):1900–9.

33. Demers EG, Stajich JE, Ashare A, Occhipinti P, Hogan DA. Balancing Positive and Negative Selection: In Vivo Evolution of *Candida lusitanae* MRR1. **mBio**. 2021;12(2).

34. Abduljalil H, Bakri A, Albashaireh K, Alshanta OA, Brown JL, Sherry L, *et al.* Screening the Tocriscreen™ bioactive compound library in search for inhibitors of *Candida* biofilm formation. **APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica**. setembro de 2022;130(9):568–77.

35. Ferrando G, Castagnola E. Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonates: A Narrative Review for Practical Purposes. **Journal of Fungi (Basel, Switzerland)**. 26 de janeiro de 2023;9(2):164.

36. Flodgren G, Conterno LO, Mayhew A, Omar O, Pereira CR, Shepperd S. Interventions to improve professional adherence to guidelines for prevention of device-related infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews** [Internet]. 2013 [citado 18 de março de 2023];(3). Disponível em: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd006559.pub2>

37. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, *et al.* Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**. 15 de janeiro de 2017;64(2):134–40.

38. Revie NM, Iyer KR, Robbins N, Cowen LE. Antifungal Drug Resistance: Evolution, Mechanisms and Impact. **Current Opinion in Microbiology**. outubro de 2018;45:70–6.