

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

***Candida auris*, O SUPERFUNGO.**

**ÍCARO SANTIAGO CAVALCANTE DE MELO
LAURA FAUSTINO DA SILVA**

RECIFE/2023

**ÍCARO SANTIAGO CAVALCANTE DE MELO
LAURA FAUSTINO DA SILVA**

***Candida auris*, O SUPERFUNGO.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Biomedicina do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador: Prof. Dr. Andriu dos Santos Catena

RECIFE/2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

M528c Melo, Ícaro Santiago Cavalcante de.
Candida auris, o super fungo / Ícaro Santiago Cavalcante de Melo;
Laura Faustino da Silva. - Recife: O Autor, 2023.
30 p.

Orientador(a): Dr. Andriu dos Santos Catena.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Biomedicina, 2023.

Inclui Referências.

1. Candida auris. 2. Candida auris and resistance. 3.
Antimicrobianos. I. Silva, Laura Faustino da. II. Centro Universitário
Brasileiro. - UNIBRA. III. Título.

CDU: 616-071

“Microorganismos como o *Candida auris* são como
`um evento adverso no progresso da humanidade`.

- Pasqualotto.

RESUMO

Candida auris (*C. Auris*) é um membro recém-emergido do clado *Candida/Clavispora*, isolado pela primeira vez no Japão em 2009 a partir de amostra da orelha de uma paciente do sexo feminino. Na última década, infecções sistêmicas causadas por *C. auris* são cada vez mais comuns pois ele é um superfungo resistente a medicamentos.

O estudo teve como intuito fornecer informações sobre o superfungo *Candida auris* (*C.auris*). O principal objetivo foi mostrar que essa nova espécie de *Candida* descoberta a pouco tempo já é muito perigosa devido a sua multirresistência. O biomédico tem como dever identificar, diagnosticar e acompanhar o tratamento do paciente. Também realiza testes de suscetibilidade contra o *C. auris* fazendo parte da equipe de controle em serviços de saúde.

Para a metodologia da revisão sistemática do superfungo, foram realizadas pesquisas a partir do portal Pubmed. As seguintes palavras-chaves foram utilizadas: “*Candida auris*” e “*Candida auris* and resistance”. Foram utilizados filtros como texto completo gratuito e dados científicos a partir de 2018 até o ano vigente.

O objetivo enfatiza as implicações clínicas e epidemiológicas, perfil de sensibilidade, medidas de prevenção e controle em serviços de saúde, características microbiológicas, clados, subclados e desinfetantes utilizados na disseminação do superfungo. O uso e acompanhamento de antimicrobianos é crucial para o sucesso no tratamento.

Possui vários fenótipos morfológicos que formam agregados de células diferentes através de estados oxidativos e/ou redutivos de acordo com sua exposição a hospedeiros e á ambientes hostis. Sua adaptação a diversos nichos ecológicos, suas propriedades e sua termotolerância térmica dá ênfase a importância clínica de estudos sobre as várias implicações e medidas urgentes de controle e prevenção rigorosas para a detecção precoce do *Candida auris*.

O trabalho destaca a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para combater a resistência à antifúngicos e auxiliar no tratamento de infecções causadas pelo superfungo.

Palavras chaves: “*Candida auris*” e “*Candida auris* and resistance”.

ABSTRACT

Candida auris (C. Auris) is a newly emerged member of the clade *Candida/Clavispora*, first isolated in Japan in 2009 from an ear sample of a female patient. In the last decade, systemic infections caused by *C. auris* are increasingly common because it is a drug-resistant superfungus.

The study aimed to provide information about the super fungus *Candida auris*. The main objective was to show that this recently discovered species of fungus from the *Candida* family, is already very dangerous due to its multidrug resistance. The biomedical has the duty to identify, diagnosis and follow-up of the patient's treatment. Biomedical also performs microbial susceptibility tests against the fungus as part of the control team in health services.

For the methodology of the systematic review of *Candida auris*, research was carried out using the Pubmed portal. The following keywords were used: "*Candida auris*" and "*Candida auris* and resistance". Filters such as free full text and scientific data from 2018 to the current year were used.

The objective that emphasizes the clinical and epidemiological implications, sensitivity profile, prevention and control measures in health services, microbiological characteristics, clades, subclades, disinfectants and sanitizing agents used against the spread of *Candida auris*. The use and monitoring of antimicrobials is crucial for successful treatment.

It has several morphological phenotypes that form aggregates of different cell types through oxidative and/or reductive states according to their exposure to hosts and hostile environments. Its adaptation to various ecological niches, its properties, and its thermal tolerance emphasize the clinical importance of studies on the various implications and urgent measures of strict control and prevention for the early detection of *Candida auris* spp.

The work highlights the need to develop new therapeutic strategies to combat antifungal resistance and assist in the treatment of infections caused by the superfungus..

Keywords: "*Candida auris*" and "*Candida auris* and resistance".

AGRADECIMENTOS

Somos gratos a Deus por ter nos guiado nesse caminho. Aos familiares e amigos que muitas vezes nos promoveram o apoio e o conforto necessário para montarmos os nossos ambientes de estudos. Principalmente, agradecemos aos nossos mestres e professores que com muita vontade, disponibilidade e paciência guiaram o nosso caminho até aqui. Tirando nossas dúvidas sempre que necessário e compartilhando conosco o que há de melhor, conhecimento.

A todos um muitíssimo obrigado, todos foram fundamentais para nosso processo de descoberta, que nos permitiu chegar, aonde chegamos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. OBJETIVO	11
2.1 Objetivo Geral	11
2.2 Objetivo Específico	11
3. REFERÊNCIAL TEÓRICO	12
3.1 Candidemia	12
3.2 Multirresistência	12
3.3 Desinfetantes Hospitalares	13
4. METODOLOGIA	15
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5.1 Implicações clínicas e epidemiológicas	17
5.2 Características microbiológicas	19
5.3 Perfil de resistência	23
5.4 Medidas de prevenção e controle em serviços de saúde	26
5.5 Desinfetantes e Saneantes hospitalares	28
6. CONCLUSÃO	32
7. REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

O *Candida auris* (*C. Auris*) é um membro recém-emergido do clado *Candida/Clavispora*, isolado pela primeira vez no Japão em 2009 a partir de amostra da orelha de uma paciente do sexo feminino. Na última década, infecções causadas por *C. auris* são muito comuns (DU et al., 2020).

De acordo com estudos o mesmo é resistente a desinfetantes comuns, persiste em equipamentos médicos e superfícies hospitalares secas por até 04 semanas e coloniza prontamente as axilas, virilha e narinas dos pacientes. Tornou-se uma ameaça global devido ao seu rápido surgimento em todo o mundo e propriedades de resistência a múltiplas drogas.

Após os primeiros relatos de infecções por *C. auris* em ambientes clínicos, os primeiros isolados de *Candida auris* datam de 1996. Os autores relataram que na análise de uma coleção de cultura de vigilância internacional de isolados de *Candida* pelo Programa de Vigilância Antimicrobiana (SENTRY) que guarda amostras de *Candida*, identificou 4 isolados de *Candida auris* (MI-HA et al., 2009).

Os isolados foram coletados em 2009, 2013, 2014 e 2015. Indicando que esses achados foram identificados erroneamente como *Candida haemulonii*, além de que o superfungo parece ser um patógeno recentemente emergido (MI-NA et al., 2009).

Esta ideia é ainda apoiada por estudos de análises genômicas que estimam que o ancestral comum mais recente de *C. auris* surgiu até 360 anos atrás e já há 38 anos para diferentes subclados do superfungo. Propõem que o *Candida auris* era um fungo ambiental antes de evoluir para ser um patógeno humano à medida que o clima aumentava de temperatura. Atualmente, dois estudos na Índia relataram a identificação de várias novas cepas clonais de *C. auris*, bem como isolados resistentes à anfotericina B e fluconazol. Posteriormente, infecções associadas ao *Candida auris* foram relatadas na África do Sul (CHOWDHARY et al., 2018).

O isolamento de *Candida auris* através de estudos de dois locais nas remotas Ilhas Andaman estabelece-o como um organismo ambiental, uma condição necessária para a hipótese. A observação do artigo é que um isolado ambiental cresceu mais lentamente a temperaturas de mamíferos do que as cepas clínicas são consistentes com a noção de que seu ancestral recentemente se adaptou a temperaturas mais altas (CHOWDHARY et al., 2018).

Estudos demonstraram que *C. auris* é altamente tolerante a altas temperaturas ambientes e condições hipersalinas, o que sugere que as zonas úmidas podem ser o

nicho ecológico natural do superfungo antes de se tornar associado a animais de sangue quente e humanos. Além disso, o aumento do uso de agentes antifúngicos na medicina e na agricultura provavelmente contribuiu ainda mais para o surgimento do *C. auris* bem como outras espécies de fungos resistentes e tolerantes a antifúngicos (CHOWDHARY et al., 2018).

Desde então, os isolados de *Candida auris* surgiram em todo o mundo em pelo menos 50 países até o momento. No entanto, é importante ressaltar que esse número pode estar mudando constantemente à medida que mais dados são coletados.

Dentre as medidas para prevenção e controle de disseminação de *Candida auris*, o uso de saneantes e desinfetantes é de extrema importância. Nesse contexto, este trabalho de conclusão de curso tem como objetivo discutir a eficácia dos saneantes e desinfetantes utilizados contra disseminação de *Candida auris* em ambientes hospitalares, assim como a implementação de cuidados visando prevenção, controle e erradicação desse patógeno em serviços de saúde.

Será abordado temas como a definição dos desinfetantes que devem ser utilizados, as formas de aplicação e protocolos de limpeza e desinfecção recomendados pelas agências regulatórias. Além disso, será apresentada uma revisão de literatura sobre o assunto e estudos que avaliaram a eficácia das substâncias utilizadas, discutindo seus resultados e limitações.

Será destacado os desafios enfrentados na implementação de medidas de controle e prevenção da disseminação por *Candida auris* em ambiente hospitalar. Espera-se que esse trabalho possa contribuir para a compreensão da importância dos cuidados preventivos contra o superfungo assim como, os desinfetantes potencialmente utilizados na desinfecção do ambiente hospitalar, bem como a elaboração de protocolos mais eficazes de limpeza e desinfecção em unidades de saúde.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma análise sistemática sobre o superfungo *Candida auris*.

2.2 Objetivo Específico

- Relatar informações obtidas a partir de análise sistemática sobre implicações clínicas e epidemiológicas, assim como características microbiológicas de *Candida auris*.
- Analisar a eficácia de saneantes e desinfetantes comumente utilizados na erradicação do superfungo e os protocolos utilizados em serviços de saúde visando controle seu controle e disseminação.
- Analisar através de estudos já publicados sobre isolados, o perfil de resistência do superfungo *Candida auris spp*.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Candidemia

A candidemia por *Candida auris* é uma infecção fúngica que pode ser transmitida através do contato com superfícies contaminadas ou fluidos corporais infectados, especialmente em ambientes hospitalares. A sintomatologia da candidemia pode incluir hipertermia, calafrios, algia e hiperemia no local da infecção, além de sintomas mais graves em pacientes com sistemas imunológicos comprometidos (BRASIL, 2023).

A prevenção da transmissão da *Candida auris* é essencial para evitar surtos em ambientes hospitalares, com a implementação de medidas rigorosas de controle de infecções e o uso adequado de antifúngicos para o tratamento da candidemia pelo superfungo (BRASIL, 2023).

De acordo com um estudo publicado por Chandramati et al. em 2020 no Jornal de Pediatria de Saúde da Criança houve um surto de candidemia por *Candida auris* em uma unidade de terapia intensiva neonatal na Venezuela, o que evidenciou a importância da implementação de medidas rigorosas de controle de infecções para prevenir a disseminação de *C. auris*.

3.2 Multirresistência

A resistência de *Candida auris* é um problema crescente de saúde pública. Vários estudos têm demonstrado a capacidade desse fungo em desenvolver resistência a diferentes classes de antifúngicos, dificultando o tratamento e aumentando a morbimortalidade associada a infecções causadas por esse patógeno.

O Dispositivo Ionização e Dessorção a Laser assistida por Matriz de Espectrometria de Massa de Voo (MALDI-TOF MS) pode diferenciar com precisão *Candida auris* de outras espécies de fungos. No entanto, a identificação precisa do superfungo é dependente dos bancos de dados de referência incluídos com o dispositivo MALDI-TOF MS (SEXTON et al., 2018).

A Reação de Cadeia de Polimerase (PCR) e as técnicas moleculares também são amplamente utilizadas para identificação do superfungo. Métodos moleculares baseados no sequenciamento de loci genéticos, como a região D1/D2 do DNA

recombinante (rDNA) 28S ou a região do Espaçador Interno Transcrito (ITS) do rDNA, podem detectar com precisão *Candida auris* isolados (KORDALEWSKA et al., 2018).

Uma revisão sistemática publicada em 2017 por Jeffery-Smith et al. na Revista Clínica de Microbiologia relatou que o perfil de resistência de *Candida auris* varia de acordo com a região geográfica. Em geral, esse fungo tem mostrado alta resistência a azólicos, como fluconazol, voriconazol e itraconazol, e também a equinocandinas, como caspofungina e micafungina. Alguns estudos também relataram resistência a anfotericina B, um polieno comumente utilizado no tratamento de infecções fúngicas.

Além disso, um estudo realizado em 2017 por Tsay et al. no Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade (MMWR) observou que muitas cepas do superfungo apresentaram resistência a múltiplas classes de antifúngicos, o que dificulta ainda mais o tratamento. A resistência múltipla de *Candida auris* é frequentemente associada ao uso excessivo e inadequado de antifúngicos e antibióticos em hospitais e clínicas, bem como à capacidade do fungo em adquirir e trocar genes de resistência com outros fungos e bactérias.

3.3 Desinfetantes Hospitalares

A desinfecção adequada do ambiente hospitalar é essencial para prevenir a disseminação por *Candida auris*. Diferentes ativos estão sendo testados para determinar sua eficácia. Alguns exemplos incluem:

O Hipoclorito de sódio que é um agente oxidante que inativa microrganismos por meio da destruição de suas membranas celulares e estruturas intracelulares. Estudos têm demonstrado sua eficácia contra *Candida auris*. Por exemplo, um estudo realizado em 2019 mostrou que a diluição de hipoclorito de sódio a 1:1000 foi capaz de eliminar 100% das cepas do superfungo testadas em superfícies hospitalares (CADNUM et al., 2017).

O Peróxido de hidrogênio que é um oxidante que pode inativar microrganismos por meio da formação de radicais livres. Um estudo realizado em 2019 comparou a eficácia de diferentes produtos para a desinfecção de superfícies contaminadas com *Candida auris* em ambiente hospitalar e mostrou que o peróxido de hidrogênio foi eficaz para a eliminação do superfungo (CADNUM et al., 2017).

O Ácido peracético que é um oxidante poderoso que pode inativar microrganismos por meio da oxidação de proteínas e ácidos nucleicos. No entanto, um estudo realizado em 2019 mostrou que o ácido peracético não foi tão eficaz quanto

outros produtos para a desinfecção de superfícies contaminadas com *Candida auris* (CADNUM et al., 2017).

A Clorexidina que é um agente bactericida que atua destruindo as membranas celulares dos microrganismos, resultando em sua morte. A eficácia da clorexidina foi comprovada contra uma ampla variedade de bactérias, fungos e vírus, incluindo o superfungo (WADE et al., 2021).

A Cloramina-T que é um composto clorado que atua como agente oxidante, gerando espécies reativas de oxigênio que danificam o DNA e as proteínas dos microrganismos. Estudos têm demonstrado que a cloramina-T é eficaz contra bactérias, fungos e vírus, incluindo o *Candida auris* (LIU et al., 2020; BRAVO et al., 2020).

O Quaternários de amônio que são compostos catiônicos que têm como principal modo de ação a interação com a membrana celular dos microrganismos, resultando em sua ruptura e morte. Eles têm sido amplamente utilizados como desinfetantes em hospitais e outras instalações de saúde. Estudos têm demonstrado que os quaternários de amônio são eficazes contra uma variedade de microrganismos, incluindo o superfungo (KUMAR et al., 2012; BERKOW et al., 2020).

É importante destacar que a escolha do desinfetante mais adequado deve considerar a superfície a ser desinfetada e seguir as recomendações do fabricante e as normas regulatórias em vigor. Além disso, é fundamental utilizar o produto corretamente, incluindo o tempo de contato e a concentração adequados, para garantir a eficácia da desinfecção.

4 METODOLOGIA

No desenvolvimento da pesquisa utilizou-se o método denominado revisão sistemática, que possibilita sintetizar e filtrar todas as pesquisas disponíveis e relevantes sobre um assunto para uma análise de tema específico para área de interesse. Utilizando materiais como jornais e artigos impressos e eletrônicos, de forma a reconhecer os autores que trataram sobre o tema anteriormente.

Para a revisão sistemática de *Candida auris*, foi realizado buscas a partir do portal Pubmed. As seguintes palavras-chave foram utilizadas: “*Candida auris*” e “*Candida auris and resistance*”. Foi utilizado filtros como texto completo gratuito e dados científicos a partir de 2018 até o ano vigente. Em seguida, escolhidos a partir dos resultados os artigos cujos temas tivessem mais relevância sobre o assunto.

Após essa primeira filtragem, foram analisados os resumos. A partir deste ponto os artigos que não se enquadravam com os filtros, objetivos específicos propostos ou não fossem dados principais, foram excluídos. A partir dos resumos os artigos mais relevantes foram para a leitura destacando e transcrevendo apenas as informações que geraram interesse científico.

Estudos que aguçaram o raciocínio clínico quando observados, foram buscados nas referências para observação do artigo próprio sobre a ideia. Após análise, os selecionados foram somatizados a outros resultados para discussão.

As buscas por referências em banco de dados eletrônicos geraram outras plataformas de acesso a instituições de saúde como: Pubmed Central (03 artigos), Research Gate (01), Universidade de Oxford (01), Sociedade Americana de Microbiologia – AMS (01), Centro de Controle e Prevenção de Doenças - CDC (08), Online library (01), Universidade de Cambridge (01), Brasil (01), Scielo (03), Science Direct (01) e Journal Hospital Infection (01).

Foi incluído na revisão apenas casos clínicos de artigos originais que abordassem os objetivos específicos propostos. Só foram considerados os publicados em línguas traduzíveis eletronicamente, e entre os anos de 2018 e 2023. Entretanto, foram utilizados os clássicos considerados principais, independente do ano de publicação.

Figura 1: fluxograma de referências



Fonte: (AUTORES, 2023)

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Implicações clínicas e epidemiológicas

A resistência aos antifúngicos observada em isolados de *Candida auris* no Brasil e em todo o mundo é uma preocupação clínica significativa, pois limita as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento das infecções fúngicas causadas por essa espécie.

Este patógeno foi primeiramente isolado do canal auditivo de um paciente japonês e, portanto, denominado “*auris*”. Um estudo retrospectivo revelou que o isolado mais antigo do superfungo foi em 1996, onde foi identificado erroneamente na Coreia do Sul como *Candida Haemulonni*. Casos de infecciosos, no entanto, eram raros antes de 2009, sugerindo que este fungo é um patógeno recém-evoluído (SHABAN et al., 2020).

As infecções por *Candida auris* podem ser graves e, em alguns casos, fatais. A espécie é frequentemente associada a infecções hospitalares em pacientes com condições médicas subjacentes, como diabetes, insuficiência renal, câncer e AIDS. Além disso, é altamente transmissível, aumentando risco de surtos e infecções hospitalares (KORDALEWSKA et al., 2018).

A resistência aos antifúngicos dificulta o tratamento dessas infecções, tornando-as mais difíceis de controlar e aumentando o risco de complicações e mortalidade. Algumas das implicações clínicas mais relevantes associadas ao superfungo incluem infecções fúngicas invasivas como candidemia, infecções do trato urinário, infecções de feridas e infecções respiratórias, principalmente em pacientes hospitalizados (KORDALEWSKA et al., 2018).

O *Candida auris* apresenta alta resistência a múltiplos antifúngico, incluindo azólicos, equinocandinas e anfotericina B. Essa resistência dificulta o tratamento das infecções causadas pela espécie e aumenta o risco de falha terapêutica (KORDALEWSKA et al., 2018).

A disseminação hospitalar do superfungo é altamente transmissível e pode se alastrar rapidamente em ambientes hospitalares. A espécie pode persistir no ambiente por meses, aumentando o risco de surtos e infecções hospitalares. O que gera uma alta mortalidade. As infecções fúngicas causadas por *Candida auris* têm alta taxa de mortalidade especialmente em paciente com condições médicas subjacentes,

pacientes imunossuprimidos e indivíduos resistentes a medicamentos (IÑIGO et al., 2012).

Há desafios no diagnóstico e tratamento preciso de *Candida auris*, pois a espécie pode ser facilmente confundida com outras espécies de *Candida*. Além disso, a falta de acompanhamento do tratamento pode aumentar ainda mais o desenvolvimento de complicações (CDC, 2023).

Vários Clados e subclados do superfungo têm sido identificados em isolados brasileiros. Em um estudo genômico realizado em 2021 por Carolus et al. através da revista mBio, identificou isolados de *Candida auris* pertencentes a diferentes clados, incluindo o clado da África do Sul (III), clado da Índia-Paquistão (I), clado da América do Sul (IV) e clado do Leste Asiático (II) e clado do Irã (V). Além disso, dentro esses clados foram identificados diferentes subclados, cada uma com características genéticas e geográficas distintas.

Atualmente, há cinco tipos distintos de Subclados do superfungo. O primeiro subclado a ser identificado foi do Leste Asiático em 2009 no Japão. Ele é caracterizado por ser resistente a azóis, mas é suscetível a outros antifúngicos. Em contrapartida, o subclado do Sul Asiático isolado no Paquistão em 2012, é caracterizado pela resistência a azóis e equinocandinas, além de outras drogas (LOCKART et al., 2019; CDC, 2019).

Ainda em 2012, identificou-se um novo subclado Ibero-Americano isolado na Venezuela. Que é caracterizado a partir de sua resistência a múltiplas drogas incluindo polienos e equinocandinas. Mais tarde, em 2015 foi identificado na África do Sul o subclado Africano do Leste. Caracterizado por ser resistente a diversas drogas, incluindo azóis e equinocandinas (KORDALEWSKA et al., 2018; JEFFERY-SMITH et al., 2018).

No mesmo ano, um isolado no Kuwait apresentou um subclado diverso caracterizado por ser resistente a múltiplas drogas, incluindo azóis e equinocandinas. Denominou-se então o subclado Asiático Ocidental (KORDALEWSKA et al., 2018).

É importante notar que a caracterização dos subclados de *Candida auris* é um campo de pesquisa em evolução, e novos subclados podem ser identificados no futuro à medida que mais isolados de diferentes regiões geográficas são estudados. Os clados identificados no Brasil contém a presença de múltiplas linhagens de *Candida*.

Essa diversidade genética pode ter implicações para epidemiologia e controle de infecções por *C. auris*. No entanto, sabe-se que o patógeno foi identificado em

diversas regiões do país, incluindo o estado de Pernambuco, Bahia, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais, Paraíba e outros. Vale ressaltar que a situação pode estar em constante mudança, e novos surtos ou casos podem ser identificados em outras regiões do Brasil e do mundo.

5.2 Características microbiológicas

Candida auris é um fungo leveduriforme que pertence a classe dos *Ascomycetese* à família das *Candidaceae*. Seu genoma é composto por cerca de 12-15Mb e contém aproximadamente 6.000 a 7.000 genes. Atualmente já está presente em todos os continentes do mundo (CAROLUS et al., 2021).

Como outras espécies patogênicas de *Candida*, *Candida auris* existem na forma de levedura de célula única. No entanto, uma porção de isolados podem formar grandes agregados de células pseudo-hipófais, onde as células mãe e filha permanecem ligadas. A formação desses agregados pseudo-hipófais em *Candida auris* pode ser devido a um defeito na divisão celular. Consistente com essa hipótese, um estudo recente demonstrou que a indução de danos ao DNA e a perturbação de garfos de replicação por estresses genotóxicos promoveram a formação de pseudo-hipófais em *Candida auris* (DU et al., 2020).

Recentemente, demonstrou-se que as colônias do superfungo podem sofrer transições morfológicas entre fenótipos de colônias rosa, branca e roxa escura quando cultivadas em CHROMagar. Não está claro se a mudança fenotípica entre colônias rosa, branca e roxa escura observada em *C. auris* é hereditário. Essa característica pode refletir estados oxidativos/redutivos celulares distintos (DU et al., 2020).

No entanto, não se sabe se este interruptor fenotípico da colônia do superfungo é hereditário e se está associado à virulência e/ou resistência antifúngica. Dadas as semelhanças observadas entre os interruptores fenotípicos da colônia de *Candida auris* e comparadas com *Candida glabrata*, parece provável que este interruptor em *C. auris* pode estar associado à regulação dos estados redox celulares e à adaptação a estresses ambientais (DU et al., 2020).

A plasticidade morfológica é uma estratégia comum utilizada por microrganismos para se adaptarem rapidamente às mudanças ambientais. Tanto as espécies bacterianas quanto as fúngicas podem sofrer transições morfológicas sob certas condições ambientais. Os isolados de *Candida auris* encontrados no Brasil

apresentam algumas características semelhantes às descritas em outras partes do mundo (CAROLUS et al., 2021).

A dificuldade na identificação laboratorial pelos métodos convencionais, a capacidade de produzir biofilmes, o potencial para transmissão horizontal no ambiente hospitalar, os seus mecanismos de virulência, a predisposição para escapar aos mecanismos habituais de defesa imunitária do hospedeiro, principalmente da ação dos neutrófilos e, ainda, a resistência a produtos usados na desinfecção ambiental nos hospitais são características desta espécie emergente (DU et al., 2020).

A sua virulência é comparável à de *Candida albicans*, considerada a espécie mais patogénica do género. Para além de outras características (germinação, aderência, atividade da hemolisina, produção de fosfolipases e de proteinases), a seu termo tolerância (> 42°C), e a sua tolerância a concentrações salinas elevadas, podem potenciar a sua sobrevivência e patogenicidade. Além disso, é tolerante ao sal e as células se agregam em grandes aglomerados de difícil dispersão, o que pode promover a persistência no ambiente hospitalar (DU et al., 2020).

Os isolados obtidos de regiões não estéreis do organismo (orofaringe, pulmão, trato urinário, aparelho genital, pele e tecidos moles) representam mais colonizações do que infecções. Os isolados do corrimento do canal auditivo externo correspondem, principalmente, a casos de colonização (por inoculação direta por equipamento médico contaminado), sendo as infeções invasivas pouco comuns (DU et al., 2020).

No entanto, a colonização implica risco de transmissão, que requer a implementação de medidas de controle da infeção. As infeções invasivas são definidas quando os exemplares são obtidos de locais, em condições normais estéreis (sangue, líquidos cefalorraquidiano, pleural e articular).

O sequenciamento genético do superfungo permitiu identificar mutações em genes específicos, que resultaram em alterações fenotípicas responsáveis pela resistência aos antifúngicos. Com base nos perfis de resistência mais frequentes, as equinocandinas são consideradas o tratamento de primeira linha, recomendado para a maioria das infeções por *C. auris* em adultos. Testes de suscetibilidade aos antifúngicos são recomendados para orientar o tratamento mais adequado.

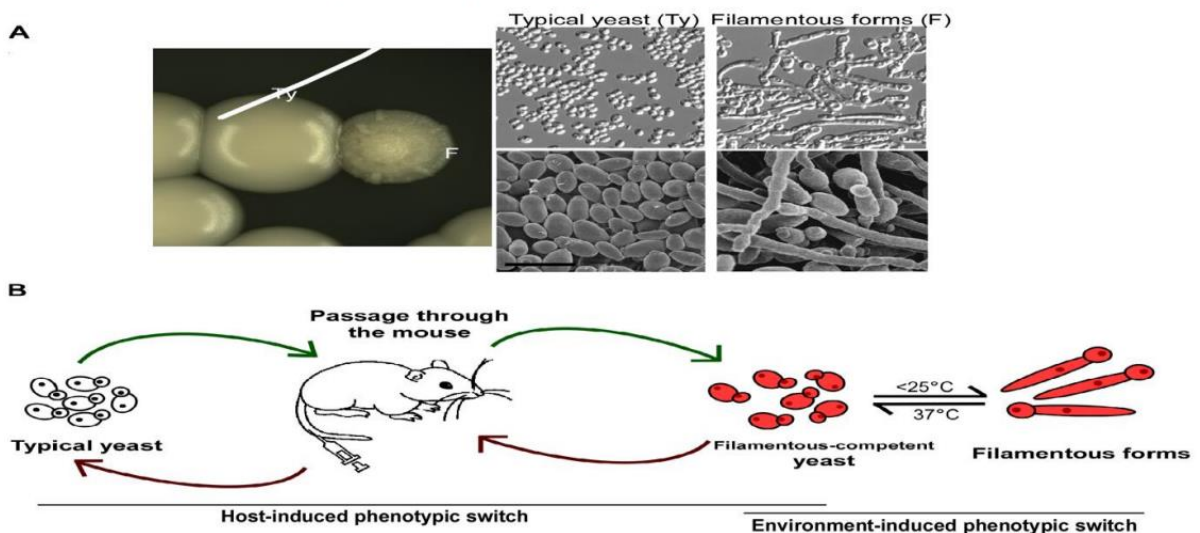
Inibição semelhante de Hsp90 em *Candida albicans* resultaram em crescimento filamentosos, sugerindo que certos mecanismos reguladores de filamentação são conservados, pelo menos em parte, entre *Candida albicans* e *C. auris* gerando potencial de sofrer filamentação em condições ambientais específicas. Verificou-se

recentemente que o subconjunto das células do superfungo ganharam a capacidade de filimentação após passagem por um rato em um modelo de infecção sistêmica (DU et al., 2020).

Em relação às características fenotípicas apresentadas, um estudo mostrou que os isolados de *Candida auris* brasileiros apresentam resistência a múltiplos antifúngicos. Além disso, muitos desses isolados apresentam a capacidade de formar biofilme, uma característica que pode contribuir para sua adesão e persistência em superfícies, gerando a colonização (PREÇO et al., 2021).

Surpreendentemente, a análise microscópica indicou que esses filamentos formam as células de *Candida auris* pareciam morfologicamente semelhantes às hifas verdadeiras formadas por *Candida albicans*. Curiosamente, das condições testadas, a condição de baixa temperatura (<math><25^{\circ}\text{C}</math>) foi a mais propícia para o crescimento filimentoso, enquanto a temperatura fisiológica humana (C. auris pode existir no ambiente e na superfície da pele do hospedeiro, onde a temperatura é menor do que dentro do hospedeiro. Como poderemos observar na figura seguinte. (DU et al., 2020).

Figura 2: Transições morfológicas em células *Candida auris*



Fonte: (DU et al., 2020)

O (A) mostra colônia e morfologias celulares de forma de levedura típica de *C. auris* e fenótipos de forma filimentosa. As células foram cultivadas em meio Extrato de Levedura Peptona Dextrose (YPD). (B) mostra mecanismos conhecidos para a comutação fenotípica in vivo e in vitro, em capacidade de alternar entre a forma típica de levedura e a forma de levedura competente em filimentação de *C. auris* era um evento raro, mas quando ocorria, era hereditário (DU et al., 2020).

A passagem através do rato medeia a alternância entre a forma típica de levedura e as formas filamentosas de levedura competentes, enquanto a temperatura mapeia a mudança in vitro entre a forma de levedura filamentosa competente e as formas filamentosas. Resta investigar se os mecanismos dessa memória celular no superfungo são geneticamente ou epigeneticamente regulados (DU et al., 2020).

O crescimento celular filamentoso (hifal ou pseudo-hipófalo) de espécies patogênicas de *Candida auris* é crítico para a invasão fúngica dos tecidos hospedeiros. inicialmente, foi levantada a hipótese de que o superfungo foi incapaz de formar hifas verdadeiras, mas apenas desenvolveu pseudo-hifas. No entanto, em um estudo recente de *C. auris* na China, a levedura foi cultivada em meio de extrato de levedura YPD suplementado com NaCl a 10%. Esta condição induziu a formação de células alongadas e pseudo-hipófais a 37°C e 42°C (YUE et al., 2018; DU et al., 2020).

As células de levedura competentes em filamentação apresentaram níveis mais elevados de produção de seiva (fator de virulência) em relação às células de forma filamentosa quando cultivadas a 25 °C. Todos os 3 tipos de células exibiram níveis semelhantes de secreção de seiva a 37 °C. Esta diferença notável na secreção de seiva pode influenciar as habilidades das típicas células de levedura a se adaptar a diversos nichos ecológicos (DU et al., 2020).

Verificou-se que o superfungo pode desenvolver biofilmes em superfícies, embora seus biofilmes sejam relativamente fracos em comparação com os formados por *Candida albicans*, no entanto, demonstraram exibir altos níveis de resistência a agentes antifúngicos em comparação com suas contrapartes celulares (DU et al., 2020).

Os biofilmes de *Candida auris* são mais robustos quando comparados com *Candida albicans*. Curiosamente, experimentos de sequenciamento de Ácido Ribonucléico (RNA) do curso do tempo identificaram genes que codificam aderências putativas, bombas de efluxo e fatores de virulência a serem regulados durante o desenvolvimento de biofilme *C. auris*. Os biofilmes do superfungo certamente contribuem para a virulência, resistência antifúngica e propriedades de sobrevivência do *Candida auris* no ambiente, assim como no hospedeiro (DU et al., 2020).

Em termos genéticos, um estudo genômico recente identificou que os isolados brasileiros de *C. auris* tem mutações em genes associados à resistência aos antifúngicos, incluindo o gene FKS, que codifica a subunidade "β" da enzima glucana

sintase e é o principal alvo dos antifúngicos equinocandinas. Um gene comumente afetado é o Ergosterol (ERG1, ERG6 e ERG8) que são super expressados apresentando mutações que geram resistência a anfotericina B (CAROLUS et al., 2021).

A termotolerância e a osmotolerância são características que podem contribuir para a persistência e sobrevivência de *Candida auris* em superfícies bióticas e abióticas por longos períodos de tempo. De fato, o superfungo é conhecido por sobreviver na pele humana e superfícies ambientais por várias semanas e pode até tolerar a exposição a alguns desinfetantes comumente usados (DU et al., 2020).

Outra característica do superfungo *Candida auris* é a sua capacidade de tolerar altas concentrações de sal (>10% NaCl, wt/vol) em comparação com outras espécies de *Candida*. Estudos descobriram que *Candida auris* forma morfologias pseudo-hifais em resposta a altas concentrações de sal, o que sugere que essa transição morfológica pode ser adaptativa sob condições estressantes (DU et al., 2020).

Curiosamente, um grande conjunto de genes relacionados a metabolismo foi diferencialmente expresso entre levedura *C. auris* e células filamentosas. Gene envolvidos no transporte de açúcar, glicólise e no ciclo de Krebs foram regulados positivamente em células filamentosas, sugerindo que os processos metabólicos gerais são mais ativos de células filamentosas em relação às células de levedura de *Candida auris* (DU et al, 2020).

5.3 Perfil de resistência

Candida auris é conhecida por sua capacidade de ser resistente a vários antifúngicos comumente utilizados, o que torna ainda mais complicado as opções terapêuticas para tratamento. No entanto, alguns antifúngicos têm demonstrado atividade contra essa levedura em estudos *in vitro* e *in vivo*. Os principais antifúngicos que têm sido usados para tratar infecções pelo superfungo incluem:

As equinocandinas que são um grupo fungicida composto por: Anidulafugina, Caspofugina e Micafugina que são utilizadas em tratamentos de infecções por *Candida auris*. Em vários estudos, as equinocandinas demonstram ser eficazes contra a levedura, embora a resistência tenha sido relatada em alguns casos (O'BRIEN et al., 2020).

Os azóis que é um grupo fungicida mais comumente utilizado para o tratamento de *Candida auris*. Entre eles os mais utilizados são o fluconazol, o

itraconazol e o voriconazol. No entanto, a resistência aos azóis é comum no superfungo, tornando esses medicamentos menos eficazes (O'BRIEN et al., 2020).

Os Polienos que é um grupo de compostos orgânicos poli-insaturados que apresentam a anfotericina B é um polieno usado no tratamento de infecções fúngicas graves e pode ser eficaz contra o superfungo. No entanto, esse medicamento pode ter efeitos colaterais graves e, portanto, é geralmente reservado para casos graves de candidemia (O'BRIEN et al., 2020).

Além de novas opções de tratamento que estão sendo investigadas como inibidores de glucana sintase, como a micafugina e novas classes de antifúngicos, como o fosmanogepix e o ibrexafungerp, que estão em fase de estudos clínicos (YUE et al., 2018).

É importante lembrar que a escolha do antifúngico e duração do tratamento dependem de vários fatores, incluindo o tempo de infecção, a gravidade da doença e a suscetibilidade do tipo de *C.auris* á medicamentos. Por isso, é fundamental seguir as recomendações do médico e do infectologista responsáveis pelo tratamento.

A taxa de suscetibilidade de equinocandinas em pacientes com *Candida auris* do clado (I) pode variar dependendo de vários fatores, incluindo região geográfica e a fonte do isolamento. No entanto, um estudo publicado em 2017 analisou a suscetibilidade de 102 isolados de *Candida auris* do clado I e mostraram que 100% das cepas eram sensíveis a micafugina e anidulafungina, enquanto 98% eram suscetíveis a caspofungina (TASNEEM et al., 2017).

A informação disponível sobre a taxa de suscetibilidade de *Candida auris* do clado (II) às equinocandinas é limitada, mas em 2019 um estudo analisou a suscetibilidade de 57 isolados clínicos de pacientes de dois hospitais diferentes, 4 destes 57 isolados eram do clado II e foram resistentes à micafugina e anidulafungina e apenas 01 foi sensível à caspofugina. (MAGOBO et al., 2014)

Até o momento, poucos estudos foram realizados para avaliar a suscetibilidade de *Candida auris* do Clado (III). Porém, em 2019, um estudo relatou um caso de *C. auris* do clado III isolado em um paciente no Japão. Os testes de sensibilidade mostraram que a cepa era suscetível à micafugina, anidulafungina e caspofugina, indicando que as equinocandinas podem ser utilizadas como opção terapêutica no tratamento de candidemia pelo clado III do superfungo (LONE et al., 2019).

Atualmente há pouca informação disponível sobre a taxa de sensibilidade de *Candida auris* do Clado (IV). Isolados de um paciente indiano mostrou que a

suscetibilidade da cepa a vários antifúngicos, incluindo equinocandinas. Os resultados mostraram que a cepa era sensíveis a anidulafungina, caspofungina e micafugina, indicando que as equinocandinas também podem ser eficazes no tratamento de infecções fúngicas causadas por esta cepa do superfungo (CHOWDHARY et al., 2018).

Há poucos estudos publicados sobre o perfil de suscetibilidade de *Candida auris* do clado (V) a antifúngicos, incluindo as equinocandinas. No entanto em 2020, descreveu-se o primeiro isolamento do superfungo do clado V em um paciente de Kuwait. Foi avaliado a suscetibilidade da cepa a vários antifúngicos, incluindo equinocandinas. Os resultados mostraram que a cepa era sensível a anidulafungina e caspofungina, mas resistente a micafugina (EGHTEDAR et al., 2020).

A escolha do antifúngico para o tratamento das infecções fúngicas deve ser baseada em testes de sensibilidade de cada cepa isolada e outros fatores clínicos. No entanto, é importante lembrar que os resultados de um único estudo e de um único isolado não pode ser generalizado para toda a população de *Candida auris* e seus determinados clados.

Um estudo publicado em 2019 por Romera et al. no Jornal Médico de Microbiologia avaliou a suscetibilidade de isolados por *Candida auris* coletados de hospitais de São Paulo e do Rio de Janeiro, e os resultados mostraram que a maioria dos isolados foram suscetíveis à anfotericina B, caspofungina, micafugina e voriconazol. No entanto, os isolados apresentaram maior resistência ao fluconazol e ao itraconazol (azólicos).

Um estudo realizado no estado do Paraná em 2012 analisou 14 isolados de *Candida auris* coletados em dois hospitais e observou que todos os isolados eram resistentes ao fluconazol e à anfotericina B, enquanto 13 dos isolados foram sensíveis à caspofungina e micafugina (equinocandinas) e 01 dos isolados foi resistente à caspofungina (MENEZES et al., 2012).

Outro estudo realizado em um hospital de São Paulo em 2010, analisou 11 isolados do superfungo coletados e verificou que todos os isolados eram resistentes ao fluconazol e à anfotericina B. No entanto, a maioria dos isolados (91%) foi sensível à caspofungina e micafugina (ALVES et al., 2010).

Em contrapartida, um estudo publicado em 2011 em Minas Gerais, analisou 11 isolados de *C. auris* coletados em três hospitais e observou que todos os isolados foram resistentes ao fluconazol e 20% dos isolados foram resistentes à caspofungina.

Além disso, 80% dos isolados foram sensíveis à anfotericina B e micafugina (NUNES et al., 2011).

Outro estudo publicado em 2016 avaliou a suscetibilidade de isolados de *Candida auris* coletados em várias instituições de saúde de diversas partes do país, e os resultados relataram que a maioria dos isolados foi suscetível à anfotericina B, caspofugina, micafugina e voriconazol. Porém, uma proporção significativa de isolados apresentou resistência ou sensibilidade diminuída ao fluconazol e ao posaconazol (BENEDETTI et al., 2016).

Esses estudos indicam que a resistência ao fluconazol e à anfotericina B é comum em isolados de *Candida auris* no Brasil, enquanto às equinocandinas ainda são opções terapêuticas viáveis para o tratamento dessas infecções. No entanto é importante lembrar que o perfil de resistência pode variar entre as diferentes regiões do país e que o monitoramento contínuo da resistência aos antifúngicos é fundamental para garantir um tratamento eficaz.

É importante salientar que o perfil de resistência pode variar entre diferentes isolados mesmo se forem do mesmo clado e em diferentes regiões geográficas. A monitorização contínua da suscetibilidade é essencial para o manejo adequado das infecções pelo superfungo *Candida auris* tendo em vista que o mesmo pode se adaptar ao medicamento utilizado durante o tratamento.

5.4 Medidas de Prevenção e Controle em Serviços de Saúde

O *Candida auris* é um superfungo emergente que pode ser responsável por infecções hospitalares graves. Devido à sua resistência medicamentosa, é importante seguir um rigoroso protocolo para minimizar a sua ação em hospitais e outros ambientes de saúde.

Algumas medidas que podem ser adotadas incluem a higiene das mãos que é uma medida essencial para prevenção e controle de infecções, incluindo o superfungo. Profissionais de saúde devem lavar as mãos com água e sabão, clorexidina ou álcool em gel antes e depois de cada contato com o paciente (CDC, 2019).

É importante a identificação precoce, o rastreamento de pacientes em risco de infecções e realizar testes para detecção do fungo. Em casos positivos, o paciente deve ser isolado. O isolamento de pacientes acometidos deve ser feito em quartos individuais ou no máximo com dois pacientes por quarto. Com controle de pressão

negativa e implementar precauções de contato, como o uso de luvas, avental e gorros descartáveis. Os equipamentos médicos devem ser reservados exclusivamente para o paciente contaminado (CDC, 2020).

O superfungo *Candida auris* pode sobreviver em superfícies por várias semanas, portanto, é importante desinfetar regularmente todas as superfícies que podem vir a ter contato com o paciente. Como camas, maçanetas, interruptores de energia, equipamentos e materiais médicos utilizados pelo paciente (CDC, 2020).

O Uso adequado de antimicrobianos onde é frisado utilizar antibióticos e antifúngicos com prudência para reduzir a chance de desenvolvimento de cepas resistentes. Assim como acompanhamento evolutivo do sucesso do tratamento. O monitoramento da evolução de responsividade do tratamento e a monitorização da disseminação do fungo no ambiente é importante (CDC, 2020).

Rastrear contatos próximos dos pacientes acometidos para poder ajudar a controlar a disseminação do superfungo, assim como os casos colonizantes e de candidemia por *Candida auris* em tempo real sempre tomando medidas imediatas para interromper sua propagação assim que identificada. Assim como, promover a educação, conscientização e treinamento dos profissionais de saúde, paciente e visitantes sobre o superfungo (CDC, 2019).

Cada instituição de saúde deve seguir as diretrizes específicas recomendadas por suas autoridades de saúde locais e internacionais para prevenir a disseminação de *Candida auris*. Que pode ser transmitida através de contato direto com superfícies contaminadas ou objetivos compartilhados contaminados em ambientes de saúde.

Alguns materiais que devemos sempre estar desinfetando por serem vetores de transmissão incluem dispositivos médicos invasivos (cateteres, tubos endotraqueais, sondas urinárias e etc.), equipamentos médicos compartilhados (monitores de pressão arterial, termômetros, glicômetros e etc.), superfícies hospitalares (maçanetas de portas, mesas, cadeiras e etc.), roupas de cama e banho (toalhas, lençóis, fronhas, cobertores e etc.), equipamentos de limpeza (carrinhos de limpeza, panos, vassouras, rodos e etc.) e aparelhos eletrônicos (CDC, 2020).

Uma revisão sistemática de 2017 realizado por Jeffery-Smith, et al. publicado na revista "Infection Control & Hospital Epidemiology", examinou a literatura disponível sobre a persistência de *Candida auris* em superfícies hospitalares. A revisão identificou vários estudos que documentaram a capacidade do superfungo de sobreviver em superfícies plásticas, incluindo poliestireno e PVC, por períodos de

tempo que variam de alguns dias a várias semanas. No entanto, os estudos foram realizados em diferentes condições experimentais e com diferentes métodos de detecção, o que dificulta a comparação direta dos resultados.

O desenvolvimento de estratégias efetivas de prevenção e controle de infecções fúngicas em serviços de saúde é de extrema relevância para a promoção da segurança dos pacientes, profissionais de saúde e visitantes, bem como para o controle de resistência à antimicrobianos e redução de custos para tratamento de enfermos acometidos ou não pelo superfungo.

5.5 Desinfetantes e Saneantes Hospitalares

A erradicação do superfungo pode ser desafiadora devido a sua multirresistência à antifúngicos e da sua capacidade de sobreviver em superfícies por longos períodos de tempo. Além disso é importante observar que a eficácia dos desinfetantes pode variar dependendo da formulação e do tempo de exposição. A concentração e o tempo de exposição dos produtos utilizados são fatores importantes que afetam a eficácia dos desinfetantes comerciais contra o *C. auris*.

Um estudo comparativo avaliou a eficácia de diferentes desinfetantes contra *Candida auris* em diferentes concentrações e tempos de exposição. Foi relatado a eficácia que variou dependendo da concentração e do tempo de exposição. A maioria dos desinfetantes foi capaz de eliminar o superfungo em concentrações mais altas e com tempos de exposição mais longos (CADNUM et al., 2017).

Alguns estudos recentes avaliaram a eficácia de desinfetantes e saneantes contra o superfungo. O hipoclorito de sódio, desinfetante comumente utilizado em serviços de saúde mostrou ser eficaz contra *Candida auris* em concentrações de 1.000 a 5.000 partes por milhão (ppm) e tem sido recomendado para uso em hospitais visando controle de disseminação de *C. auris* (BORMAN et al., 2016).

O peróxido de hidrogênio em concentrações de 0,5% a 1,0% é eficaz na inativação de *Candida auris* em superfícies, principalmente quando usado em combinação com outros desinfetantes, como ácido peracético (CADNUM et al., 2017).

Alguns quaternários de amônio como o cloreto de banzalcônio, têm sido eficazes na inativação de *Candida auris* em superfícies com concentração de 0,1% a 0,5%, mas é importante ressaltar que a resistência a esses produtos pode ocorrer (CDC, 2019).

O ácido peracético que em concentrações de 500 ppm mostrou ser eficaz contra *Candida auris* em superfícies, principalmente se combinado com alguns outros desinfetantes como o peróxido de hidrogênio (CLANCY et al., 2017).

Alguns fenóis, como o fenol e o o-fenilfenol, têm sido capazes de inativar o superfungo *Candida auris* em concentrações de 0,5% a 5%. Assim como o álcool etílico em concentrações de 70% a 90%, têm sido recomendados em hospitais para desinfecção de superfícies e equipamentos visando prevenir a disseminação pelo *C. auris*. Vale salientar que a resistência a esse produto pode ocorrer (RUDRAMURTHY, et. al., 2019; FORSBERG et al., 2019).

A clorexidina embora a eficácia ainda não tenha sido amplamente estudada, alguns estudos sugerem que ela pode ser útil na desinfecção do ambiente hospitalar. Principalmente se utilizada antes de outros desinfetantes como hipoclorito de sódio e álcool. Assim como, a cloramina-T que têm sido relatadas como eficaz contra *Candida auris* em alguns estudos (FORSBERG et al., 2019).

O tipo de saneante ou desinfetante utilizado em hospitais contra a disseminação do superfungo pode variar de acordo com as orientações específicas de cada instituição e país.

De acordo com as diretrizes do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos em 2020, recomenda-se o uso de desinfetantes hospitalares de alto nível, como aqueles que contêm hipoclorito de sódio (0,5% a 1,4%) ou ácido peracético (>0,2%). Outro estudo avaliou a eficácia de desinfetantes contra *Candida auris* e outras espécies de *Candida* em superfícies hospitalares (CDC, 2020; SHORT et al., 2019).

Relatou-se que o tempo de exposição foi um fator crítico para a eficácia dos desinfetantes. O desinfetante com hipoclorito de sódio a 1% foi o mais eficaz em eliminar as células do superfungo após um tempo de exposição de 10 minutos, enquanto outros desinfetantes requereram tempos de exposição mais longos para obter a mesma eficácia (CDC, 2020; SHORT et al., 2019).

A alguns anos um estudo investigou a atividade de *Candida auris* em diferentes tipos de superfícies hospitalares. Relatou-se que a atividade dos desinfetantes variou dependendo do tipo de superfície e de suas concentrações, tempos de exposição mais longos foram necessários para alcançar níveis adequados de erradicação em superfícies porosas, como colchões hospitalares (FAWLEY et al., 2007).

As recomendações para o uso de desinfetantes e saneantes na prevenção e controle pelo superfungo incluem selecionar um desinfetante eficaz. A escolha deve ser baseada na eficácia comprovada contra o *Candida auris*. Além de seguir as instruções do fabricante: devem ser seguidas rigorosamente para garantir a eficácia do desinfetante. A concentração, tempo de contato e modo de aplicação devem ser seguidos de acordo com as instruções do fabricante (CDC, 2021).

Realizar limpeza e desinfecção regularmente das superfícies em áreas de alto risco de infecção que devem ser limpas e desinfetadas regularmente, incluindo superfícies, equipamentos médicos, quartos de pacientes e áreas comuns.

Todos os profissionais devem utilizar equipamentos de proteção individual (EPI's) adequados, assim como os visitantes durante a visita. Deve ser conhecimento de todos os profissionais e visitantes o manuseio e aplicação de desinfetantes para minimizar o risco de contato e exposição ao superfungo.

Monitorar regularmente a eficácia da desinfecção para garantir que as superfícies estejam sendo limpas e desinfetadas adequadamente, assim como implementar práticas de prevenção de infecções e desinfecção adequada. Testes microbiológicos devem ser realizados para avaliar a eficácia da desinfecção do ambiente (CADNUM et al., 2017).

Outras práticas de prevenção devem ser implementadas, como higiene das mãos, precauções de contato, precauções respiratórias, uso apropriado de EPI's e isolamento de pacientes infectados ou colonizados por *Candida auris*. Assim como, rastreamento de colonização em casos de pacientes que apresentam o patógeno, mas que não estão com infecção ativa pelo superfungo.

Treinar e educar os profissionais de saúde e todos que entrarem em contato com áreas ou pacientes infectados ou colonizados, os profissionais devem receber um treinamento e educação adequados sobre a prevenção e controle de infecções pelo superfungo. Incluindo o uso correto de desinfetantes e saneantes, assim como sua produção, diluição, manuseio e exposição para garantir o controle adequado.

É importante observar que a escolha do desinfetante e a concentração necessária para inativação de *Candida auris* pode variar dependendo do tipo de superfície e da aplicação. Além disso, a eficácia da aplicação do desinfetante pode ser afetada pela presença de sujidades, matéria orgânica e tempo dos ativos nas superfícies. Portanto, é recomendado seguir as instruções do fabricante quanto a

tempo de contato, aplicação e diluição do produto, assim como, realizar testes de eficácia em condições relevantes para garantir uma desinfecção eficaz.

Essas recomendações são importantes para que as práticas de prevenção e controle de infecções sejam implementadas e aplicadas de forma correta, de forma consistente e eficaz para garantir a segurança dos pacientes, visitantes e profissionais de saúde envolvidos no tratamento.

6 CONCLUSÃO

O *Candida auris* possui uma morfologia com clados e subclados distintos, mas grande parte ainda é desconhecida devido à falta de equipamentos para identificação desse patógeno. Ao contrário de outras espécies, suas propriedades e sua termotolerância térmica permite diferenciá-la, o que ajuda no diagnóstico.

Destaca-se assim a importância das várias implicações que exigem medidas urgentes de proteção e controle rigorosas para a disseminação e identificação precoce dos casos, bem como destaca a necessidade do desenvolvimento de novas drogas terapêuticas, além da educação adequada dos profissionais que manejam os acometidos pelo superfungo.

7 REFERÊNCIAS

- Alves, I. A.; Camargo, F. P. De .; Goulart, L. S.. Identificação por PCR e sensibilidade a antifúngicos de isolados clínicos vaginais de *Candida* sp. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 5, p. 575–579, set. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/vPqx4CJFDtGCBrtmtZQCGDj/>
- Benedetti VP, Savi DC, Aluizio R, Adamoski D, Kava-Cordeiro V, Galli-Terasawa LV, Glienke C. Análise da diversidade genética de isolados de *Candida* obtidos de pacientes diabéticos e receptores de transplante renal. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 Junho 7;0(7):0. DOI: 10.1590/0074-02760160042. PMID: 27276363; PMCID: PMC4957493. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276363/>
- Berkow EL, Lockhart SR, Ostrosky-Zeichner L. Teste de suscetibilidade a antifúngicos: abordagens atuais. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Abr 29;33(3):e00069-19. DOI: 10.1128/CMR.00069-19. PMID: 32349998; PMCID: PMC7194854. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349998/>
- Borman, Andrew M., Szekely, Adrien, & Johnson, Elizabeth. (2016). Patogenicidade comparativa de isolados do Reino Unido do patógeno emergente *Candida auris* e outras espécies-chave patogênicas de *Candida*. *Jour MSphere*. 3(4):e00189-18. DOI: 10.1128/mSphere.00189-16. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/306289635_Comparative_Pathogenicity_of_United_Kingdom_Isolates_of_the_Emerging_Pathogen_Candida_auris_and_Other_Key_Pathogenic_Candida_Species
- Brasil. (2023). Identificação de caso de *Candida auris* no Brasil. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/identificacao-de-caso-de-candida-auris-no-brasil/>
- Bravo G, Ross Z, Gow N, Lorenz A, mSphere. 03 de novembro de 2020. O crescimento pseudo-hifal do patógeno emergente *Candida auris* é desencadeado pelo estresse genotóxico através do ponto de verificação da fase S. *American Society for Microbiology*. e00151-20 10.1128/mSphere.00151-20 doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00151-20> Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mSphere.00151-20>
- Cadnum, J., Shaikh, A., Piedrahita, C., Sankar, T., Jencson, A., Larkin, E., ... Donskey, C. (2017). Eficácia de desinfetantes contra *Candida auris* e outras espécies de *Candida*. *Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar*, 38(10), 1240-1243. DOI:10.1017/ice.2017.162. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/effectiveness-of-disinfectants-against-candida-auris-and-other-candida-species/C0335D6FB5B4017A36E2ABE7A8BABA62>
- Cadnum JL, Shaikh AA, Piedrahita CT, Sankar T, Jencson AL, Larkin EL, Ghannoum MA, Donskey CJ. Eficácia de desinfetantes contra *Candida auris* e

- outras espécies de *Candida*. *Controle de Infecção Hosp Epidemiol*. Outubro de 2017;38(10):1240-1243. DOI: 10.1017/ice.2017.162. EPub 2017 10 de agosto. PMID: 28793937. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28793937/>
- Carolus H, Pierson S, Muñoz JF, Subotić A, Cruz RB, Cuomo CA, Van Dijck P. Análise do genoma de *Candida auris* experimentalmente evoluída revela múltiplos mecanismos novos de resistência a múltiplas drogas. *mBio*. 2021 Abr 5;12(2):e03333-20. DOI: 10.1128/mBio.03333-20. PMID: 33820824; PMCID: PMC8092288. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33820824/>
 - Centros de Controle e Prevenção de Doenças. (CDC). (2019). Recomendações provisórias da *Candida auris* para instalações de saúde e laboratórios. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>
 - Centros de Controle e Prevenção de Doenças. (CDC). (2019) *Candida auris* Q&A. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/candida-auris-qanda.html>
 - Centro de Controle e Prevenção de Doenças. (CDC). (2019). Potencial quinto clado de *Candida auris*, Irã, 2018. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(12):3080-3088. DOI:10.3201/eid2612.202384. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/9/19-0686_article
 - Centro de Controle e Prevenção de Doenças. (CDC). (2020). Preparação e Resposta de Emergência: Atualização: Resposta da Saúde Pública ao Surto da Doença do Coronavírus 2019 - Estados Unidos, 31 de dezembro de 2019 a 31 de janeiro de 2020. *MMWR. Relatório Semanal de Morbidade e Mortalidade.*, 69(4), 123-126. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6905e1.htm>
 - Centro de Controle e Prevenção de Doenças. (CDC). (2021). *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html>
 - Centro de Controle e Prevenção de Doenças. (CDC). (2021). Caracterização Genômica da Linhagem do Clado III de *Candida auris*, Califórnia, EUA. Volume 27, Número 4 — Abril. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/4/20-4361_article
 - Centros de Controle e Prevenção de Doenças. (CDC). (2023). Orientações preliminares para limpeza e desinfecção ambiental para pacientes com suspeita ou confirmação de *Candida auris*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>
 - Chandramati J, Sadanandan L, Kumar A, Ponthenkandath S. Infecção neonatal por *Candida auris*: Estratégias de manejo e prevenção - Uma experiência de centro único. *J Paediatr Saúde da Criança*. Outubro de 2020;56(10):1565-1569. DOI: 10.1111/jpc.15019. EPub 2020 16 de julho.

PMID: 32672390. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32672390/>

- Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Candida auris: Uma causa rapidamente emergente de infecções fúngicas multirresistentes adquiridas em hospitais em todo o mundo. PLoS Pathog. 2018 Maio 18;13(5):e1006290. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006290. PMID: 28542486; PMCID: PMC5436850. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28542486/>
- Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, Tarai B, Singh A, Upadhyaya G, Upadhyay S, Yadav P, Singh PK, Khillan V, Sachdeva N, Perlin DS, Meis JF. Estudo multicêntrico dos padrões de suscetibilidade a antifúngicos entre 350 isolados de Candida auris (2009-17) na Índia: papel dos genes ERG11 e FKS1 na resistência a azólicos e equinocandinas. J Antimicrob Quimioterápica. 2018 Abr 1;73(4):891-899. DOI: 10.1093/jac/dkx480. PMID: 29325167. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325167/>
- Chowdhary, A., et. al. (2018). Virulência comparativa de Candida auris com Candida haemulonii, Candida glabrata e Candida albicans em um modelo murino. Micoses. 2018 Fev;62(2): 141-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.12754> 10.1111/myc.12754. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/myc.12754>
- Clancy CJ, Nguyen MH. Surgimento da Candida auris: Um Chamado Internacional às Armas. 2017 Jan 15;64(2):141-143. DOI: 10.1093/cid/ciw696. EPub 2016 Outubro 20. PMID: 27989986. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27989986/>
- Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. Candida auris: Epidemiologia, biologia, resistência antifúngica e virulência. PLoS Pathog. 2020 Outubro 22;16(10):e1008921. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008921. PMID: 33091071; PMCID: PMC7581363. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091071/>
- Eghtedar Nejad E, Ghasemi Nejad Almani P, Mohammadi MA, Salari S. Identificação molecular de isolados de Candida por PCR em tempo real - análise de fusão de alta resolução e investigação da diversidade genética de espécies de Candida. 2020 Out;34(10):e23444. DOI: 10.1002/jcla.23444. EPub 2020 12 de julho. PMID: 32656934; PMCID: PMC7595915. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656934/>
- Fawley WN, Underwood S, Freeman J, Baines SD, Saxton K, Stephenson K, Owens RC Jr, Wilcox MH. Eficácia de agentes de limpeza hospitalar e germicidas contra cepas epidêmicas de Clostridium difficile. Controle de Infecção Hosp Epidemiol. Agosto de 2007;28(8):920-5. DOI: 10.1086/519201. EPub 2007 15 de junho. PMID: 17620238. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620238/>
- Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow EL, Jackson B, Chiller T, Vallabhaneni S. Candida auris: A recente emergência de um patógeno

- fúngico multirresistente. 2019 Jan 1;57(1):1-12. DOI: 10.1093/mmy/myy054. Errata em: Med Mycol. 2019 Jun 1;57(4):e7. PMID: 30085270. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085270/>
- Iñigo M, Pemán J, Del Pozo JL. Atividade antifúngica contra biofilmes de *Candida*. Int J Artif Órgãos. Outubro de 2012;35(10):780-91. DOI: 10.5301/ijao.5000170. PMID: 23138707. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23138707/>
 - Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A; Equipe de Gerenciamento de Incidentes de *Candida auris*; *Candida auris*: uma revisão da literatura. Clin Microbiol Rev. 2017 15 de novembro;31(1):e00029-17. DOI: 10.1128/CMR.00029-17. PMID: 29142078; PMCID: PMC5740969. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29142078/>
 - Kordalewska M, Lee A, Parque S, Berrio I, Chowdhary A, Zhao Y, Perlin DS. Entendendo a resistência à equinocandina no patógeno emergente *Candida auris*. Agentes Antimicrobianos Quimioterápicos. 2018 Maio 25;62(6):e00238-18. DOI: 10.1128/AAC.00238-18. PMID: 29632013; PMCID: PMC5971591. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5971591/>
 - Kumar, S. et al. (2012). Avaliação da eficácia de um desinfetante de amônio quaternário para o crescimento in vitro do parasita *Theileria equi* em cultura. Revista internacional de parasitologia: drogas e resistência a drogas, volume 20, 11-16. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221132072200015X>
 - Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. Resistência a Drogas Antifúngicas: Mecanismos Moleculares em *Candida albicans* e Além. Chem Rev. 2021 24 de março;121(6):3390-3411. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00199. EPub 2020 22 de maio. PMID: 32441527; PMCID: PMC8519031. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32441527/>
 - Liu Z, Fu L, Le T, Wang L, Guo H, Yang J, Chen Q, Hu J. Diferentes eficácias de métodos comuns de desinfecção contra *Candida auris* e outras espécies de *Candida*. J Infectar Saúde Pública. 2020 Maio;13(5):730-736. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.01.008. EPub 2020 28 de janeiro. PMID: 32005617. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32005617/>
 - Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, Colombo AL, Calvo B, Cuomo CA, Desjardins CA, Berkow EL, Castanheira M, Magobo RE, Jabeen K, Asghar RJ, Meis JF, Jackson B, Chiller T, Litvintseva AP. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. 2017 Jan 15;64(2):134-140. DOI: 10.1093/cid/ciw691. EPub 2016 Outubro 20. Errata em: Clin Infect Dis. 2018 Aug 31;67(6):987. PMID: 27988485; PMCID: PMC5215215. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988485/>

- Lone SA, Ahmad A. Candida auris-a ameaça crescente à saúde global. *Micoses*. Agosto de 2019;62(8):620-637. DOI: 10.1111/myc.12904. Epub 2019 18 de junho. PMID: 30773703. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773703/>
- Magobo, R. E., Corcoran, C., Seetharam, S., & Govender, N. P. (2014). Candida auris–Candidemia associada, África do Sul. *Doenças Infecciosas Emergentes*, 20(7), 1250-1251. <https://doi.org/10.3201/eid2007.131765>. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/7/13-1765_article
- Menezes, E. A. et al.. Identificação molecular e suscetibilidade antifúngica de Candida parapsilosis isoladas no Ceará, Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 48, n. 6, p. 415–420, dez. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/P4LXKbqmZKy7Q9ghmFLhWdw/>
- Mi-Na Kim, Jong Hee Shin, Heungsup Sung, Kyungwon Lee, Eui-Chong Kim, Namhee Ryoo, Jin-Sol Lee, Sook-In Jung, Kyung Hwa Park, Seung Jung Kee, Soo Hyun Kim, Myung Geun Shin, Soon Pal Suh, Dong Wook Ryang, Candida haemulonii e espécies estreitamente relacionadas em 5 hospitais universitários na Coreia: Identificação, Suscetibilidade a Antifúngicos e Características Clínicas, *Doenças Infecciosas Clínicas*, Volume 48, Edição 6, 15 de Março de 2009, Páginas e57–e61, <https://doi.org/10.1086/597108> Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/48/6/e57/287792>
- Nunes, Emmanuel Borges et al . Perfil de sensibilidade do gênero Candida a antifúngicos em um hospital de referência da Região Norte do Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua* , v. 2, n. 4, p. 23-30, dez. 2011 . Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232011000400004&lng=pt&nrm=iso>. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232011000400004>. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232011000400004
- O'Brien B, Chaturvedi S, Chaturvedi V. In vitro Avaliação de Combinações de Drogas Antifúngicas contra Isolados Multirresistentes de Candida auris do Surto de Nova York. *Agentes Antimicrobianos Quimioterápicos*. 2020 de março de 24;64(4):e02195-19. DOI: 10.1128/AAC.02195-19. PMID: 31932367; PMCID: PMC7179280. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31932367/>
- Pereira, M. F., et al. (2021). Emergência da Candida auris no Brasil em uma unidade de terapia intensiva COVID-19. *Journal of Fungi*, 5(4): 102. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803060/>
- Preço, T. K., Mirasol, R., Ward, K. W., Dayo, A. J., Hilt, E. E., Chandrasekaran, S.... Yang, S. (2021). Caracterização Genômica da Linhagem do Clado III de Candida auris, Califórnia, EUA. *Doenças Infecciosas Emergentes*, 27(4), 1223-1227. <https://doi.org/10.3201/eid2704.204361>. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/4/20-4361_artic

- Romera D, Aguilera-Correa JJ, Gadea I, Viñuela-Sandoval L, García-Rodríguez J, Esteban J. Candida auris: uma comparação entre a suscetibilidade planctônica e do biofilme a drogas antifúngicas. J Med Microbiol. 2019 Set;68(9):1353-1358. DOI: 10.1099/jmm.0.001036. EPub 2019 4 de julho. PMID: 31271350. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31271350/>
- Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, Kindo AJ, Marak RSK, Arora A, Sardana R, Das S, Chhina D, Patel A, Xess I, Tarai B, Singh P, Ghosh A. Candidemia por Candida auris em UTIs indianas: análise de fatores de risco. J Antimicrob Quimioterápica. 2017 Junho 1;72(6):1794-1801. DOI: 10.1093/jac/dkx034. PMID: 28333181. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333181/>
- Sexton DJ, Kordalewska M, Bentz ML, Welsh RM, Perlin DS, Litvintseva AP. Direct Detection of Emergent Fungal Pathogen Candida auris in Clinical Skin Swabs by SYBR Green-Based Quantitative PCR Assay. J Clin Microbiol. 2018 de novembro de 27;56(12):e01337-18. DOI: 10.1128/JCM.01337-18. PMID: 30232130; PMCID: PMC6258843. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232130/>
- Shaban S, Patel M, Ahmad A. Eficácia melhorada de drogas antifúngicas em combinação com fenóis monoterpênicos contra Candida auris. Sci Rep. 2020 Jan 24;10(1):1162. DOI: 10.1038/s41598-020-58203-3. PMID: 31980703; PMCID: PMC6981193. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980703/>
- Short B, Brown J, Delaney C, Sherry L, Williams C, Ramage G, Kean R. Candida auris exibe características de biofilme resiliente in vitro: implicações para a persistência ambiental. J Hosp Infectar. 2019 Set;103(1):92-96. DOI: 10.1016/j.jhin.2019.06.006. EPub 2019 18 de junho. PMID: 31226270. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31226270/>
- Tasneem U, Siddiqui MT, Faryal R, Shah AA. Prevalência e suscetibilidade a antifúngicos de espécies de Candida em um hospital terciário em Islamabad, Paquistão. J Pak Med Assoc. 2017 Jul;67(7):986-991. PMID: 28770873. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770873/>
- Tsay S, galês RM, Adams EH, et al. Notes from the Field: Ongoing Transmission of *Candida auris* in Health Care Facilities — Estados Unidos, junho de 2016 a maio de 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66:514–515. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6619a7> . Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6619a7.htm>
- Wade RG, Burr NE, McCauley G, Bourke G, Efthimiou O. A Eficácia Comparativa do Gluconato de Clorexidina e dos Antissépticos de Iodopovidona na Prevenção de Infecção em Cirurgia Limpa: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise em Rede. 2021 dez 1;274(6):e481-e488. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004076. PMID: 32773627. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773627/>

- Yue H, Bing J, Zheng Q, Zhang Y, Hu T, Du H, Wang H, Huang G. Filamentação em *Candida auris*, um patógeno fúngico emergente dos seres humanos: a passagem pelo corpo do mamífero induz uma mudança fenotípica hereditária. *Micróbios Emerg infectam*. 2018 Novembro 28;7(1):188. DOI: 10.1038/s41426-018-0187-x. PMID: 30482894; PMCID: PMC6258701. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258701/>