



## INFECÇÃO SECUNDÁRIA POR *CANDIDA AURIS* EM PACIENTES GRAVES POR COVID-19: PATÓGENOS EMERGENTES COM ELEVADO RISCO NA INTERAÇÃO.

## SECONDARY INFECTION BY *CANDIDA AURIS* AMONG SEVERE ILL PATIENTS WITH COVID-19: EMERGENT PATHOGENS WITH HIGH INTERACTION RISK.

**Antonio Neres Norberg**

Doutor em Doenças Parasitárias (UFRRJ)  
[antoniorberg@gmail.com](mailto:antoniorberg@gmail.com)

**Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg**

Doutor em Direito Internacional (UAA)  
[paulonorberg@gmail.com](mailto:paulonorberg@gmail.com)

**Fernanda Castro Manhães**

Pós-Doutora em Cognição e Linguagem (UENF)  
[castromanhaes@gmail.com](mailto:castromanhaes@gmail.com)

**Renato Mataveli Ferreira Filho**

Acadêmico de Medicina (FAMESC)  
[renatomatavelifilho@gmail.com](mailto:renatomatavelifilho@gmail.com)

**Lígia Cordeiro Matos Faial**

Doutora em Ciências do Cuidado em Saúde (UFF)  
[licordeiromatos@yahoo.com.br](mailto:licordeiromatos@yahoo.com.br)

**Alcemar Antônio Lopes de Matos**

Mestre em Cognição e Linguagem (UENF)  
[alcimamatos@hotmail.com](mailto:alcimamatos@hotmail.com)

**Paulo Cesar Ribeiro**

Mestre em Doenças Parasitárias (UNIG)  
[ribeioribeiop@uol.com.br](mailto:ribeioribeiop@uol.com.br)

**Resumo** - *Candida auris* exhibe características que a tornam um desafio para a saúde pública devido à sua fisiologia, epidemiologia e aspectos clínicos próprios de infectividade. Este fungo compartilha diversas características de outros patógenos emergentes, como alta transmissibilidade, resiliência às condições ambientais diversas, taxas crescentes de resistência a fungicidas e fungistáticos, é de difícil identificação por técnicas bioquímicas e microbiológicas tradicionais, causa altas taxas de mortalidade e apresenta dificuldade no controle. As características peculiares da infecção por *Candida auris* sustentam a hipótese de que o real impacto dessa micose pode ser ainda mais obscuro e subestimado que o de outros patógenos no curso da pandemia do SARS-CoV-2. O objetivo desse trabalho foi uma análise da literatura científica sobre infecções por *Candida auris* em pacientes que desenvolveram a COVID-19. A seleção de artigos foi através da bibliografia indexada nas bases de dados PubMed, Scopus e Scielo. A facilidade com que *Candida auris* se disseminou mundialmente em um curto período, a capacidade de colonização de ambientes e superfícies, incluindo instrumental médico e a existência de cepas multidrogarresistentes sugerem que o impacto dessa espécie sobre doentes graves pela pandemia de COVID-19 seja altamente subestimado, e que mesmo posteriormente à crise pandêmica causada pelo SARS-CoV-2, *Candida auris* seguirá sendo um desafio para a saúde pública mundial. Deve-se reforçar os aspectos de prevenção, como a desinfecção constante e eficaz do ambiente hospitalar, mobiliário, vestuário e instrumentos médicos compartilhados, o controle constante dos perfis de sensibilidade a antifúngicos das cepas de *Candida* spp. entre profissionais de saúde e pacientes hospitalizados, e isolamento de casos suspeitos para evitar a contaminação fúngica.

**Palavras-chave:** *Candida auris*, COVID-19, Coinfecções, Sobreinfecções, Pandemia.

**Abstract** - *Candida auris* displays characteristics that turns it a challenge for public health due to its physiology, epidemiology and clinical aspects of infectivity. This fungus shares several characteristics with other emerging pathogens, such as high transmissibility, resilience to diverse environmental conditions, increasing resistance rates to fungicides and fungistatic agents, hard identification by traditional biochemical and microbiological techniques, high mortality rates and problematic control. The unusual characteristics of *Candida auris* infection support the hypothesis that the real impact of this mycosis may be even more obscure and underestimated compared to other pathogens in the progression of the SARS-CoV-2 pandemic. The purpose of this manuscript is to perform an analysis of the scientific literature on *Candida auris* infections in patients who developed COVID-19. The articles were selected from the scientific databases PubMed, Scopus and Scielo. The ease that *Candida auris* spread worldwide in a short time, the ability to colonise environments and surfaces, including medical instruments, and the existence of multidrug-resistant strains suggest that the impact of this species on COVID-19 severely ill patients is highly underestimated, and that even after the SARS-CoV-2 pandemic crisis, *Candida auris* will remain a challenge to global public health. Prevention aspects, such as constant and effective disinfection of the hospital environment, shared furniture, clothing and medical instruments, constant monitoring of the antifungal susceptibility profiles of *Candida* spp. strains among healthcare workers and hospitalised patients, and isolation of suspected cases should be adopted to avoid fungal contamination.

**Keywords:** *Candida auris*, COVID-19, Coinfections, Superinfections, Pandemic.

## 1. INTRODUÇÃO

Infecções por fungos sempre foram consideradas como doenças oportunistas com maior importância clínica em pacientes com o sistema imune comprometido. Mais recentemente, a prática clínica evidenciou que pacientes que desenvolveram Síndrome Respiratória Aguda Grave pela infecção pelo SARS-CoV-2 são particularmente susceptíveis a infecções fúngicas, que agravam sobremaneira a situação clínica da COVID-19, ocasionando maior grau de morbidade e mortalidade dos pacientes que apresentam coinfeção fúngica quando comparado àqueles que somente desenvolveram a infecção viral (NORBERG *et al.*, 2021a). Espécies do gênero *Candida* são os fungos mais prevalentes na colonização da superfície da pele, mucosas, trato digestivo, respiratório e urinário, fazendo parte da flora normal entre 50 e 70% dos indivíduos saudáveis. Entretanto, em desequilíbrios fisiológicos ou do sistema imune, esses fungos podem ocasionar infecções oportunistas invasivas em qualquer órgão (PAPPAS *et al.*, 2018). Infecções sistêmicas por espécies do gênero *Candida* possuem fatores predisponentes como a existência de desequilíbrios fisiológicos crônicos, insuficiência renal, pancreatite, cirurgias abdominais prévias, nutrição parenteral, hemodiálises, ventilação mecânica, uso de cateteres vasculares, terapia com antibióticos de amplo espectro, imunodepressão e imunossupressão. *Candida spp.* é o agente responsável por 8% a 10% do conjunto de infecções generalizadas e cerca de 30% a 35% dos casos de candidemia ocorrem em Unidades de Terapia Intensiva (BISHBURG *et al.*, 2021).

*Candida auris* é uma espécie recentemente descrita no ano de 2009 através da cultura de material do canal auditivo externo em um paciente no Japão (SATOHI *et al.*, 2009), sendo posteriormente identificada como causadora de otite média em 15 pacientes de 5 hospitais na Coreia do Sul (KIM *et al.*, 2009). O potencial para infecções sistêmicas por essa espécie foi verificado em 2011, quando três casos de candidemia foram registrados na Coreia do Sul (LEE *et al.*, 2011) e logo a seguir em diversos hospitais da Índia (CHOWDHARY *et al.*, 2013), África do Sul (MAGOBO *et al.*, 2014) e Kuwait (EMARA *et al.*, 2014). O ambiente natural de onde a espécie era originária foi desconhecido por muitos anos. Os pesquisadores Casadevall *et al.* (2019) sugeriram que *Candida auris* poderia ter origem em regiões de clima quente pela sua característica de termotolerância e que o aquecimento global favoreceu a sua expansão geográfica antes restrita a um foco ambiental primário. A hipótese do foco primário tropical foi confirmada por Arora *et al.* (2021), que encontraram *Candida auris* em zonas úmidas costeiras das ilhas Andaman, na Índia, em associação com o ecossistema marinho. O aumento da temperatura global pela ação antropogênica pode também ter como consequência a seleção natural e a sucessão de

espécies fúngicas menos adaptadas por variedades termotolerantes como colonizadoras do ambiente, entre as quais *Candida auris*. Essa espécie é atualmente encontrada em todos os continentes, exceto a Antártida, e hoje é classificada em cinco clados de acordo com a sua linhagem coincidente com a localização geográfica. *Candida auris*, assim como outras espécies do mesmo gênero, pode colonizar uma infinidade de ambientes e diversos tipos de superfícies, incluindo instrumentos médicos, o ambiente físico hospitalar, a pele e diversos órgãos humanos, sendo reconhecida como responsável por surtos nosocomiais com prognósticos pouco favoráveis em quase todas as regiões do mundo.

*Candida auris* exibe características que a tornam um desafio para a saúde pública devido à sua fisiologia, epidemiologia e aspectos clínicos próprios de infectividade (CASSONE & MODY, 2021). Este fungo compartilha diversas características de outros patógenos emergentes, como alta transmissibilidade, resiliência às condições ambientais diversas, taxas crescentes de resistência a fungicidas e fungistáticos (CASSONE & MODY, 2021; GARCIA-BUSTOS *et al.*, 2021), é de difícil identificação por técnicas bioquímicas e microbiológicas tradicionais, provoca altas taxas de mortalidade e apresenta dificuldade no controle (GARCIA-BUSTOS *et al.*, 2021). O compartilhamento de características fenotípicas com outras espécies menos patogênicas do gênero *Candida* (YADAV *et al.*, 2021; GARCIA-BUSTOS *et al.*, 2021; JANNIGER & KAPILA; 2021) e a necessidade atual da utilização de métodos de alto custo para a identificação definitiva prejudicam a adoção de controle voltados para essa espécie em unidades hospitalares e impedem que se estime a real extensão e impacto das infecções por *Candida auris* (GARCIA-BUSTOS *et al.*, 2021; JANNIGER & KAPILA, 2021). A real prevalência de *Candida auris* é subestimada, e o fungo muitas vezes é identificado erroneamente como *Candida famata*, *Candida haemulonii* ou *Rhodotorula glutinis* (KATHURIA *et al.*, 2015; RAMYA *et al.*, 2021), ou ainda como *Lachancea kluyverii*, *Candida colliculosa* ou *Candida sake* (DU *et al.*, 2021). Muitas vezes, infecções são reconhecidas apenas como produzidas por *Candida* spp., sem a determinação da espécie. Somado à dificuldade técnica de identificação da espécie, outro fator que possivelmente torna críptica a avaliação do impacto de *Candida auris* no cenário da pandemia de COVID-19 é a escassez de pesquisas sobre micoses invasivas em pacientes que desenvolvem a Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo SARS-CoV-2, devido ao baixo número de broncoscopias e necropsias realizadas, pois têm como efeito a produção de aerossóis durante a realização desses procedimentos, o que pode disseminar do vírus no ambiente (PEMÁN *et al.*, 2020).

A emergência recente e com características pandêmicas tanto do SARS-CoV-2 como de *Candida auris* representam um grande desafio para a saúde pública mundial e para

pesquisadores em saúde, e, embora dados sobre coinfeções e sobreinfecções em pacientes que desenvolvem a COVID-19 ainda sejam escassos, uma análise da literatura científica atual já considera que uma parcela importante dos agravos e da mortalidade de pacientes criticamente doentes na COVID-19 pode ser atribuída a infecções secundárias (NORBERG *et al.*, 2021b). Bassetti *et al.* (2020) alertam que a urgência no enfrentamento de um patógeno viral novo, pouco conhecido e com impacto sobre a população mundial concentrou os esforços científicos nos processos de evolução clinicopatológica do SARS-CoV-2, e negligenciou o papel das infecções secundárias nesse processo. As características peculiares da infecção por *Candida auris* sustêm a hipótese de que o real impacto dessa micose pode ser ainda mais obscuro e subestimado que o de outros patógenos no curso da pandemia do SARS-CoV-2.

O objetivo dessa pesquisa é analisar o panorama das coinfeções e superinfecções causadas por *Candida auris* em pacientes com COVID-19 e possíveis variáveis envolvidas através da análise da literatura científica atual.

## 2. MÉTODOS

Foi realizada uma análise da literatura científica sobre infecções por *Candida auris* em pacientes que desenvolveram a COVID-19. A seleção de artigos foi através da bibliografia indexada nas bases de dados PubMed, Scopus e Scielo.

## 3. DISCUSSÃO

O quadro clínico da COVID-19 favorece o desenvolvimento de coinfeções fúngicas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 em consequência da concertação imune com elevação das citocinas pró-inflamatórias, citocinas anti-inflamatórias, menor expressão de Interferon-gama e de baixa concentração de células T das linhagens CD4+ e CD8+ (PEMÁN *et al.*, 2020). Somado a esse e outros fatores da fisiopatologia, complicações derivadas da terapia de suporte nos casos graves da COVID-19 tem consequências diretas na facilitação da colonização ou infecção fúngica do paciente. O uso de supressores ou inibidores do receptor de Interleucina-6, na tentativa de romper a tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19 grave também tem sido associada ao desenvolvimento de infecções por espécies do gênero *Candida* (ANTINORI *et al.*, 2020; BISHBURG *et al.*, 2021; GORAVEY *et al.*, 2021; VILLANUEVA-LOZANO *et al.*, 2021; ROUDBARY *et al.*, 2021).

Monday *et al.* (2021) afirmam que a terapia antifúngica precoce nas candidemias sistêmicas está associada a melhores prognósticos e altas taxas de mortalidade estão diretamente ligadas ao diagnóstico tardio. Considerando os padrões de resistência a antifúngicos verificados nas infecções por *Candida auris* entre pacientes que desenvolvem a COVID-19, a eficiência da terapia preventiva empírica pode ser pequena ou nula de acordo com o perfil de resistência da cepa infectante. De modo geral, Silva *et al.* (2020) apontam que não há um protocolo ideal para o tratamento de fungemias concomitantes à COVID-19 e que os protocolos de tratamento devem levar em conta o regime medicamentoso, via de administração, dose e duração da terapia para o sucesso do tratamento. Alertam, ainda, para os desafios da combinação medicamentosa que atenda tanto ao controle da COVID-19 quanto ao tratamento da infecção fúngica, uma vez que há interações medicamentosas e indícios de processos de estimulação do crescimento fúngico no uso de algumas medicações consideradas essenciais na modulação da resposta imune a infecção do vírus. Concordamos com Silva *et al.* (2020) e ressaltamos que o equilíbrio entre o uso de corticosteroides, anti-inflamatórios e outras medicações constituem um problema adicional no delicado controle de infecções concomitantes pelo SARS-CoV-2 tanto pelo viés de interações medicamentosas quanto pelos riscos de estimulação do crescimento fúngico pelo Tocilizumab (GORAVEY *et al.*, 2021; VILLANUEVA-LOZANO *et al.*, 2021; ROUSBARY *et al.*, 2021; ALDAWOOD *et al.*, 2021; ANTINORI *et al.*, 2020; SARI *et al.*, 2021; RAJNI *et al.*, 2021) como pelo uso de corticosteroides (GORAVEY *et al.*, 2021; VILLANUEVA-LOZANO *et al.*, 2021; ROUSBARY *et al.*, 2021; RICHE *et al.*, 2020). A essa equação, somam-se a problemática de uma terapia antifúngica eficaz, muitas vezes dificultada pelo tempo necessário para a interpretação do antifungigrama (SONG *et al.*, 2020) em um transcurso temporal que exige urgência nos casos graves da COVID-19, a dificuldade de identificação de *Candida auris* por métodos laboratoriais tradicionais (YADAV *et al.*, 2021; GARCIA-BUSTOS *et al.*, 2021; JANNIGER & KAPILA; 2021) e a possibilidade de infecção por uma cepa multidrogarresistente, como verificado em diversos clados de *Candida auris*.

Joe & Koh (2021) alertam que infecções fúngicas são riscos emergentes a pacientes infectados com SARS-CoV-2. Esses autores destacam que a recente difusão mundial de *Candida auris* é alarmante por três motivos principais: a espécie apresenta muitas cepas multidrogarresistentes às três classes de antifúngicos utilizadas atualmente, oferece dificuldade para identificação pelos métodos laboratoriais padrão e tem causado surtos de infecção em diversas unidades hospitalares. Esses fatores associados a uma evolução rápida da infecção pelo SARS-CoV-2 podem ocasionar a não-detecção da *Candida auris* e com isso causar o desconhecimento da real prevalência e do impacto das fatalidades

decorrentes dessa coinfeção. Corroboramos as considerações de Joe & Koh (2021) e observamos que a análise cronológica das coinfeções por *Candida* spp. e SARS-CoV-2 demonstram um avanço na incidência de *Candida auris*, que pode estar sendo potencializada pela pandemia de COVID-19 ao encontrar indivíduos vulneráveis à infecção fúngica, pela disseminação nosocomial, dificuldade de identificação e de tratamento no caso das cepas multidrogarresistentes.

Estudos realizados por Chowdhary *et al.* (2020) com um total de 596 pacientes confirmados para COVID-19 internados em Unidades de Terapia Intensiva entre abril e julho de 2020 em Nova Dehli, Índia, mostraram uma prevalência de candidemia de 2,5%. O agente predominante foi *Candida auris*, responsável por 67% das coinfeções, seguida por *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida krusei*. Entre os 10 pacientes que apresentaram candidemia por *Candida auris*, 8 eram idosos e 7 eram homens. Todos os pacientes que apresentaram essa coinfeção foram hospitalizados em Unidades de Terapia Intensiva por longos períodos e apresentavam comorbidades como hipertensão, diabetes, doenças renais e doenças hepáticas prévias. Metade desses pacientes receberam ventilação mecânica. Todos os pacientes com candidemia apresentaram formas graves da COVID-19, dos quais 53 evoluíram para o óbito. Entre os infectados, por *Candida auris*, a taxa de mortalidade foi de 60%. As cepas isoladas de *C. auris* apresentaram resistência ao Fluconazol e ao Voriconazol, e 40% dessas cepas era resistente a Anfotericina B, 60% resistente à 5-Flucitosin e 30% foram resistentes a combinados azólicos.

Rajni *et al.* (2021) avaliaram a incidência e fatores de risco para o desenvolvimento de candidemias entre 2384 pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva em razão da COVID-19 em dois hospitais na Índia. A incidência de candidemia foi verificada em 1,4% dos pacientes e *Candida auris* foi a espécie predominante (42%). A análise regressiva do histórico desses pacientes revelou uma forte associação entre o uso do Tocilizumab e o desenvolvimento de infecções sistêmicas por *Candida*. Também foi verificado um baixo nível de ferritina sérica nos pacientes que desenvolveram candidemia, o que é sugestivo de imunossupressão. As 14 amostras isoladas foram resistentes ao Fluconazol e três amostras foram pouco sensíveis à Anfotericina B, e três amostras foram consideradas multidrogarresistentes por não apresentarem sensibilidade a compostos multiazólicos.

Um estudo realizado por Oganessian *et al.* (2021) avaliou o perfil de resistência a antifúngicos de 50 amostras de *Candida auris* isoladas de pacientes com COVID-19 em hospitais de São Petersburgo. As amostras foram avaliadas quanto à sensibilidade aos seguintes antifúngicos: Anfotericina B, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol,

Anidulafungina, Caspofungina, Micafungina, 5-Flucitosina. As faixas de valores de concentração inibitória mínima ( $\mu\text{g/ml}$ ) dos antifúngicos foram: 0,12-2 para Anfotericina B; 0,06-8 para Voriconazol; 0,12-16 para Itraconazol; 0,06-8 para Posaconazol; 32-256 para Fluconazol; 0,015-2 para Anidulafungina; 0,06-0,5 para Caspofungina; 0,06-0,5 para Micafungina;  $\leq 0,06$ -0,12 para 5-Flucitosina. As amostras de *Candida auris* isolados de pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 caracterizaram-se pela resistência em 100% dos casos a um antifúngico (Fluconazol) e para 18% das cepas a dois antifúngicos (Fluconazol e Anfotericina B). Esse padrão de resistência aos antifúngicos está de acordo com os verificados por Pchelin *et al.* (2020) para *Candida auris* do clado sul-asiático.

Aldawood *et al.* (2021) verificaram que no período de abril a outubro de 2020 houve 9 incidentes de infecção generalizada associada ao uso de cateteres venosos entre pacientes internados com COVID-19 grave no Hospital King Abdulaziz em Riyadh, Arábia Saudita. No período anterior ao estudo não foram detectados casos de infecção generalizada nesse tipo de procedimento. Entre as nove infecções fúngicas sistêmicas associadas ao cateterismo, um terço (3) tiveram como patógeno responsável *Candida auris*. Os autores apontam que o uso de antibióticos no tratamento da COVID-19 ocasionou um desequilíbrio da microbiota e facilitou a infecção sistêmica por *Candida spp.* Concluíram também que o rápido decréscimo da infecção generalizada por *Candida spp.* em pacientes com COVID-19 ocorreu após a retirada do Tocilizumab dos protocolos de tratamento, o que sugere uma associação entre esse anti-inflamatório e a candidemia. A associação do tratamento com Tocilizumab e o desenvolvimento de candidemias em pacientes com COVID-19 também foi apontada por Antinori *et al.* (2020) e Sari *et al.* (2021) em estudos semelhantes. O potencial de resistência a antifúngicos por *Candida auris* torna ainda mais importante o cuidado com terapias que possam facilitar a implantação desse microrganismo pela dificuldade de controle após a infecção.

O primeiro surto de *Candida auris* durante a pandemia do COVID-19 no Líbano foi descrito por Allaw *et al.* (2021). Foram identificados 14 pacientes colonizados por *C. auris*, dos quais 7 (50%) foram infectados por SARS-CoV-2 anteriormente ao isolamento do fungo. Todos os pacientes receberam tratamento com antibióticos de amplo espectro antes do isolamento de *Candida auris*. Em 13 dos 14 pacientes o uso de ventilação mecânica foi necessário, e 5 destes foram ao óbito. O resultado do antifungigrama realizado com as três cepas de *C. auris* revelaram sensibilidade para Caspofungin e Micafungin, e resistência à Anfotericina B e Fluconazol.

Prestel *et al.* (2021) avaliaram o impacto de um surto de *Candida auris* em uma unidade de atendimento a pacientes de COVID-19 entre julho e agosto de 2020 no estado da Flórida, Estados Unidos da América. Entre 67 pacientes internados, 35 (52%) demonstraram soropositividade para *Candida auris* e a cultura de materiais orgânicos apresentaram crescimento para esse fungo. Entre os 20 pacientes diretamente avaliados, 2 (10%) foram internados diretamente em Unidades de Terapia Intensiva e 8 (40%) vieram ao óbito em até 30 dias após a internação, ainda que não fosse possível determinar em que grau *C. auris* tenha contribuído para o óbito desses pacientes.

Hanson *et al.* (2021) examinaram 15 pacientes com infecção por *Candida auris*, 12 dos quais estavam internados devido à infecção pelo SARS-CoV-2. Os testes de sensibilidade demonstraram que todas as cepas necessitaram de doses elevadas de Anfotericina B para a inibição do crescimento e eram resistentes ao Fluconazol. Entre as cepas isoladas de pacientes com COVID-19, todas foram resistentes a Equinocandinas.

Durante um surto de infecção por *Candida auris* em um hospital dedicado à COVID-19 no México, os pesquisadores Villanueva-Lozano *et al.* (2021) identificaram 12 pacientes que desenvolveram coinfeção viral e fúngica, além de isolarem amostras de *Candida auris* em camas. Todos os pacientes colonizados estavam sob ventilação mecânica, inserção de cateteres e internação prolongada por mais de 20 dias. Exames laboratoriais apontaram que houve candidemia em 50% dos pacientes colonizados pelo fungo e isolaram *Candida auris* da urina de 66,6% desse grupo. Entre os pacientes com candidemia, a taxa de mortalidade foi de 83,3%.

Rodríguez *et al.* (2020) apontaram *Candida auris* como uma ameaça latente para pacientes com COVID-19 severa. Esses autores avaliaram 20 pacientes com coinfeções por fungos e o SARS-CoV-2 e identificaram 6 pacientes com fungemia por *Candida auris*, 4 por *Candida albicans*, 4 por *Candida tropicalis*, 3 por *Candida parapsilosis*, 1 por *Candida orthopsilosis* e 1 por *Candida glabrata*. Esse resultado foi obtido em quatro instituições no nordeste da Colômbia entre julho e setembro de 2020. Os autores consideraram que a associação entre o SARS-CoV-2 e a fungemia possuíam muitos fatores envolvidos, como o uso de ventilação mecânica, uso de cateteres intravenosos, permanência prolongada em Unidades de Terapia Intensiva e terapias prévias com corticoesteroides e antibióticos. Os pesquisadores ressaltaram ainda que a capacidade de multidrogarresistência e a dificuldade de erradicação do fungo no ambiente são fatores que levam a uma maior preocupação pela infecção concomitante entre *C. auris* e o SARS-CoV-2, bem como outras espécies do gênero *Candida*.

O grupo multidisciplinar Almeida-Jr *et al.* (2021) avaliou os pacientes, trabalhadores de saúde e superfícies inanimadas de uma Unidade de Terapia Intensiva após o primeiro surto de *Candida auris* em uma unidade dedicada a pacientes com COVID-19 na cidade de Salvador, Brasil. Entre os 47 pacientes examinados, as amostras das axilas de 7 indivíduos (17%) foram positivas para *Candida auris*. Entre as amostras de superfícies inanimadas, termômetros digitais axilares apresentaram as maiores taxas de positividade (17%). Foram detectados 3 episódios de candidemia causada por *Candida auris* no período de 30 dias do estudo, com uma morte atribuída à coinfeção (33,3%). Os autores destacaram a importância da desinfecção do ambiente como uma medida crucial no controle de *C. auris* no ambiente hospitalar, especialmente em alas críticas como as destinadas a pacientes com COVID-19 em estado grave. A desinfecção efetiva de instrumentos reutilizáveis como termômetros de monitoramento da temperatura corporal ou a substituição destes por outros métodos de aferição devem ser considerados no controle eficaz da superinfecção por fungos do gênero *Candida*.

Magnasco *et al.* (2021) examinaram 180 pacientes que ingressaram em Unidades de Terapia Intensiva devido à COVID-19 em Gênova, Itália. Entre esses pacientes, 6 (5,1%) estavam colonizados por *Candida auris*, sendo que 4 desses pacientes (66,7%) desenvolveram candidemia. Todas as cepas de *C. auris* foram sensíveis a Equinocandinas, porém resistentes à Anfotericina B e compostos azólicos. A taxa de mortalidade entre os pacientes que desenvolveram candidemia foi de 50%. O sequenciamento genético dos isolados de *Candida auris* apresentaram afinidade clonal, sugerindo a possibilidade de aquisição nosocomial desse fungo.

Os pesquisadores Di Pilato *et al.* (2021) afirmaram que desde a identificação do primeiro caso de *Candida auris* em julho de 2019 na Itália o número de infecções e casos de colonização por esse fungo foi crescente nos meses seguintes. Os autores apontam que a emergência desse patógeno na Itália está intimamente associada à evolução da pandemia da COVID-19. Esses autores examinaram o perfil de sensibilidade aos antifúngicos de 5 amostras de *Candida auris* isoladas de pacientes com COVID-19 e de 5 pacientes que não apresentavam essa infecção viral. Todas as amostras foram resistentes a altas doses de Fluconazol, Voriconazol e Anfotericina B. Os pesquisadores concluem que a disseminação de *Candida auris* durante a pandemia de COVID-19 é um fenômeno preocupante e que todos os esforços para a identificação e controle desse fungo devem ser realizados para evitar a contaminação nosocomial de pacientes que desenvolvam qualquer forma de infecção pelo SARS-CoV-2.

Mulet-Bayona *et al.* (2021) estudaram a evolução dos casos de candidemia ao longo da pandemia da COVID-19 em pacientes atendidos entre abril de 2019 e março de 2021 no Hospital Geral Universitário de Valencia, Espanha. Foram registrados 152 casos de candidemias cujas espécies foram *Candida albicans*, *Candida auris*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*. Foram registrados dois picos no número de casos de candidemia, o primeiro em junho de 2020, duas semanas após o pico de COVID-19; e um segundo pico coincidente com a terceira onda de COVID-19 em janeiro de 2021. As taxas de mortalidade para pacientes com COVID-19 que desenvolveram candidemia foram de 40,5% em 2019, 27,9% em 2020 e 57,7% nos três primeiros meses de 2021. Os pesquisadores apontaram um grande aumento nos casos de candidemia desde o início da pandemia e foi observado que *Candida auris* foi transformando-se progressivamente na espécie mais prevalente nesse período, com 56 casos de candidemia causada por essa espécie, enquanto somente no ano de 2021 foi responsável por 46,7% das infecções generalizadas causadas por espécies do gênero *Candida*. Os pesquisadores ressaltaram que desde o primeiro surto de *Candida auris* em 2017 as infecções por essa espécie pareciam controladas, porém a epidemia do COVID-19 contribuiu diretamente para o aumento de casos de candidemias ocasionadas por essa espécie.

Borman *et al.* (2021) avaliaram o impacto da pandemia de COVID-19 no número de diagnósticos de infecções fúngicas no Reino Unido entre janeiro de 2020 e abril de 2021. Esses autores identificaram um aumento sincronizado entre o número de episódios de candidemia e de casos de COVID-19 tanto na primeira onda de pandemia, entre março e abril de 2020 quanto na segunda onda, entre novembro de 2020 e fevereiro de 2021. Os pesquisadores apontam que os dados sugerem uma associação da COVID-19 a coinfeções e superinfecções por *Candida* spp. em uma proporção constante no decorrer da pandemia. O estudo não contemplou a distribuição por espécies do gênero *Candida*, mas a verificação por outros pesquisadores em diversas regiões do mundo de que *Candida auris* vem se tornando a espécie mais prevalente (CHOWDHARY *et al.*, 2020; RAJNI *et al.*, 2021; PRESTEL *et al.*, 2021; RODRÍGUEZ *et al.*, 2020; MULET-BAYONA *et al.*, 2021) abre a possibilidade de que essa espécie tenha um papel importante na associação estatística sobre infecções temporalmente coincidentes.

## 5. CONCLUSÕES

Os protocolos terapêuticos para a pneumonia causada pelo SARS-CoV-2 fazem uso atualmente de anti-inflamatórios, corticosteroides e imunomoduladores. Entretanto, os

indícios de favorecimento da colonização sistêmica por *Candida* spp. pelo uso desses medicamentos (PEMÁN *et al.*, 2020; BISHBURG *et al.*, 2021; ALDAWOOD *et al.*, 2021; ANTINORI *et al.*, 2020; SARI *et al.*, 2021; RODRÍGUEZ *et al.*, 2020) apontam para a necessidade de avaliar os riscos e benefícios dessa terapia de acordo com a situação clínica do paciente e dos níveis de contaminação nosocomial, especialmente por espécies do gênero *Candida*. A adequação terapêutica complica-se ainda mais quando se considera que os recursos laboratoriais avançados necessários para a identificação de *Candida auris* estão indisponíveis para a maior parte das unidades de saúde e que a terapia antifúngica preventiva pode ser ineficaz a depender dos fatores de resistência inerentes a cada cepa. Esse conjunto de fatores sinérgicos inerentes à coinfeção entre o SARS-CoV-2 e *Candida auris* torna ainda mais desafiadora a eleição de protocolos de tratamento: para além do difícil equilíbrio entre o controle da reação inflamatória na COVID-19 grave, a antibioticoterapia preventiva e o favorecimento da infecção fúngica, soma-se a resistência a compostos antifúngicos de diversas classes e a dificuldade para a determinação de *C. auris* entre as demais espécies do gênero. Essa imbricada conjuntura clínica reduz ainda mais o *trade-off* entre as diversas opções terapêuticas nas infecções confirmadas ou suspeitas por *Candida auris* no transcurso da COVID-19 grave. O tratamento preventivo de pacientes graves pela COVID-19 com Fluconazol no caso de suspeita clínica de contaminação por *C. auris* deve ser descartado, dada a verificada resistência do fungo a esse fármaco (CHOWDHARY *et al.*, 2020; RAJNI *et al.*, 2021; OGANESYAN *et al.*, 2021; ALLAW *et al.*, 2021; HANSON *et al.*, 2021; DI PILATO *et al.*, 2021). Ainda que o antifungograma seja um recurso diagnóstico demorado e que não deve preceder à intervenção medicamentosa principalmente em casos graves da COVID-19, esse procedimento deve ser realizado a fim de determinar o perfil de sensibilidade de *Candida* spp. das cepas prevalentes entre os contaminados pelo vírus. A mudança desse perfil, especialmente se emergirem casos de resistência ao fluconazol onde antes o padrão era de sensibilidade, é um alerta importante que deve ser investigado através de métodos de identificação fúngica de nível superior, incluindo métodos de identificação de sequências genéticas para determinação de *Candida auris*. Em todo caso, o controle contínuo do perfil de sensibilidade de *Candida* spp. e outros fungos deve ser realizado para a predição de antifúngicos eficazes na terapia preventiva em pacientes graves pela COVID-19.

*Candida auris* pode suceder outras espécies do mesmo gênero, como verificou Mulet-Bayona *et al.* (2021), e considerando a sua disseminação mundial recente, já desponta como a espécie do gênero *Candida* mais prevalente entre pacientes graves internados devido à COVID-19 em diversos estudos (CHOWDHARY *et al.*, 2020; RAJNI *et al.*, 2021; PRESTEL *et al.*, 2021; RODRÍGUEZ *et al.*, 2020; MULET-BAYONA *et al.*, 2021).

Existem poucos estudos da epidemiologia temporal sobre o impacto de coinfeções em pacientes graves pela COVID-19 em populações mais amplas (NORBERG *et al.*, 2021b) e a complexidade para o diagnóstico de *Candida auris* é um obstáculo considerável para a determinação da real incidência dessa espécie nas coinfeções e superinfecções nesses pacientes. A análise da bibliografia disponível atualmente aponta para um incremento considerável nos casos de colonização sistêmica por *Candida* spp. entre pacientes com formas clínicas graves da COVID-19 em diversos locais do mundo; Tal fato associado aos resultados da pesquisa de Borman *et al.*, (2021), que aponta para um crescimento simétrico na incidência de candidemias e de casos de COVID-19 no Reino Unido pode indicar que haja, guardadas as proporções, epidemias gêmeas do SARS-CoV-2 e de *Candida* spp.. A associação direta nas taxas de incidência desses dois patógenos torna-se ainda mais preocupante com a possibilidade da emergência de *Candida auris* – fungo de difícil controle e identificação – como a espécie mais prevalente do gênero na coinfeção como verificado em alguns estudos. É possível que a falta de diagnósticos pela rápida evolução para o óbito em muitos casos graves da COVID-19 seja responsável por uma subestimação do impacto das coinfeções e superinfecções por essa espécie nos casos de COVID-19.

A facilidade com que *Candida auris* se disseminou mundialmente em um curto período, a capacidade de colonização de ambientes e superfícies, incluindo instrumental médico (ALMEIDA-JR *et al.*, 2021), a existência de cepas multidrogarresistentes (CHOWDHARY *et al.*, 2020; RAJNI *et al.*, 2021; OGANESYAN *et al.*, 2021; ALLAW *et al.*, 2021; HANSON *et al.*, 2021; DI PILATO *et al.*, 2021) sugerem que o impacto dessa espécie sobre doentes graves pela pandemia de COVID-19 seja altamente subestimado, e que mesmo posteriormente à crise pandêmica causada pelo SARS-CoV-2, *Candida auris* seguirá sendo um desafio para a saúde pública mundial. A capacidade de sucessão de espécies do gênero *Candida* anteriormente prevalentes por uma espécie com tantos atributos de virulência (MULET-BAYONA *et al.*, 2021) eleva essa preocupação a um nível ainda mais alto uma vez que a seleção natural consequente ao uso de antifúngicos favorece a permanência de cepas multidrogarresistentes em unidades de atenção à saúde e por conseguinte o desenvolvimento de infecções nosocomiais de difícil controle entre os pacientes susceptíveis.

Dadas as características complexas da COVID-19 concomitante à infecção por *Candida auris*, deve-se reforçar os aspectos de prevenção, como a desinfecção constante e eficaz do ambiente hospitalar, mobiliário, vestuário e instrumentos médicos compartilhados, o controle constante dos perfis de sensibilidade a antifúngicos das cepas de *Candida* spp entre profissionais de saúde e pacientes hospitalizados, e isolamento de casos suspeitos para evitar a contaminação fúngica.

## REFERÊNCIAS

- [1] ALDAWOOD, F.; EL-SAED, A.; ZUNITAN, M. A.; ALSHAMRANI, M. Central line-associated blood stream infection during COVID-19 pandemic. **Journal of Infection and Public Health**, v. 14, n. 5, p. 668–669, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.01.017>
- [2] ALLAW, F.; KARA ZAHREDDINE, N.; IBRAHIM, A.; TANNOUS, J.; TALEB, H.; BIZRI, A. R.; DBAIBO, G.; KANJ, S. S. First *Candida auris* Outbreak during a COVID-19 Pandemic in a Tertiary-Care Center in Lebanon. **Pathogens**, v. 10, n. 2, p. 157, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens10020157>
- [3] ALMEIDA-JÚNIOR, J. N.; BRANDÃO, I. B.; FRANCISCO, E. C.; ALMEIDA, S. L. R. DIAS, P. O. *et al* Axillary Digital Thermometers uplifted a multidrug-susceptible *Candida auris* outbreak among COVID-19 patients in Brazil. **Mycoses**, v. 64, n. 9, p. 1062–1072, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/myc.13320>
- [4] ANTINORI, S.; BONAZZETTI, C.; GUBERTINI, G.; CAPETTI, A.; PAGANI, C.; MORENA, V.; RIMOLDI, S.; GALIMBERTI, L.; SARZI-PUTTINI, P.; RIDOLFO, A. L. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 7, p. 102564, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102564>
- [5] ARORA, P.; SINGH, P.; WANG, Y.; YADAV, A.; PAWAR, K.; SINGH, A.; PADMAVATI, G.; XU, J.; CHOWDHARY, A. Environmental Isolation of *Candida auris* from the Coastal Wetlands of Andaman Islands, India. **mBio**, v. 12, n. 2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mBio.03181-20>. Acesso em: 29 out. 2021.
- [6] BASSETTI, M.; KOLLEF, M. H.; TIMSIT, J.-F. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 11, p. 2071–2074, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06219-8>
- [7] BISHBURG, E.; OKOH, A.; NAGARAKANTI, S. R.; LINDNER, M.; MIGLIORE, C.; PATEL, P. Fungemia in COVID-19 ICU patients, a single medical center experience. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 5, p. 2810–2814, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.26633>

- [8] BORMAN, A. M. *et al* The considerable impact of the SARS-CoV-2 pandemic and COVID-19 on the UK National Mycology Reference Laboratory activities and workload. **Medical Mycology**, p. myab039, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myab039>
- [9] BORMAN, A. M.; JOHNSON, E. M. *Candida auris* in the UK: Introduction, dissemination, and control. **PLOS Pathogens**, v. 16, n. 7, p. e1008563, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008563>
- [10] CASADEVALL, A.; KONTOYIANNIS, D. P.; ROBERT, V. On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds. **mBio**, v. 10, n. 4, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mBio.01397-19>. Acesso em: 29 out. 2021.
- [11] CASSONE, M.; MODY, L. To Each Villain Its Plot: The Case of *Candida auris*. **Annals of Internal Medicine**, p. M21-3456, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M21-3456>
- [12] CHOWDHARY, A.; SHARMA, C.; DUGGAL, S.; AGARWAL, K.; PRAKASH, A.; SINGH, P. K.; JAIN, S.; KATHURIA, S.; RANDHAWA, H. S.; HAGEN, F.; MEIS, J. F. New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 10, p. 1670–1673, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid1910.130393>
- [13] CHOWDHARY, A.; TARAI, B.; SINGH, A.; SHARMA, A. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 11, p. 2694–2696, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2611.203504>
- [14] DI PILATO, V.; CODDA, G.; BALL, L.; GIACOBBE, D. R.; WILLISON, E.; MIKULSKA M *et al* Molecular Epidemiological Investigation of a Nosocomial Cluster of *C. auris*: Evidence of Recent Emergence in Italy and Ease of Transmission during the COVID-19 Pandemic. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 140, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof7020140>
- [15] DU, M.; HU, W.; TAMURA, T.; ALSHAHNI, M. M.; SATOH, K.; YAMANISHI, C.; NAITO, T.; MAKIMURA, K. Investigation of the Physiological, Biochemical and Antifungal Susceptibility Properties of *Candida auris*. **Mycopathologia**, v. 186, n. 2, p. 189–198, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00526-w>

- [16] EMARA, M.; AHMAD, S.; KHAN, Z.; JOSEPH, L.; AL-OBAID, I.; PUROHIT, P.; BAFNA, R. *Candida auris* Candidemia in Kuwait, 2014. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 1091–1092, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2106.150270>
- [17] GARCIA-BUSTOS, V.; CABANERO-NAVALON, M. D.; RUIZ-SAURÍ, A.; RUIZ-GAITÁN, A. C.; SALAVERT, M.; TORMO, M. Á.; PEMÁN, J. What Do We Know about *Candida auris*? State of the Art, Knowledge Gaps, and Future Directions. **Microorganisms**, v. 9, n. 10, p. 2177, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102177>
- [18] GORAVEY, W.; ALI, G. A.; ALI, M.; IBRAHIM, E. B.; AL MASLAMANI, M.; ABDEL HADI, H. Ominous combination: COVID-19 disease and *Candida auris* fungemia—Case report and review of the literature. **Clinical Case Reports**, v. 9, n. 9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ccr3.4827>. Acesso em: 30 out. 2021.
- [19] HANSON, B. M.; DINH, A. Q.; TRAN, T. T.; ARENAS, S.; PRONTY, D.; GERSHENGORN, H. B.; FERREIRA, T.; ARIAS, C. A.; SHUKLA, B. S. *Candida auris* Invasive Infections during a COVID-19 Case Surge. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.01146-21>. Acesso em: 30 out. 2021.
- [20] JANNIGER, E. J.; KAPILA, R. Public health issues with *Candida auris* in COVID-19 patients. **World Medical & Health Policy**, p. wmh3.472, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wmh3.472>
- [21] JOY, J. H., KOH, P. The rise of fungal infections in COVID-19 patients. **BNF** 2021. Disponível em: <https://www.askbnf.com/post/the-rise-of-fungal-infections-in-covid-19-patients>
- [22] KATHURIA, S.; SINGH, P. K.; SHARMA, C.; PRAKASH, A.; MASIH, A.; KUMAR, A.; MEIS, J. F.; CHOWDHARY, A. Multidrug-Resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 53, n. 6, p. 1823–1830, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00367-15>
- [23] KIM, M. *et al* *Candida haemulonii* and Closely Related Species at 5 University Hospitals in Korea: Identification, Antifungal Susceptibility, and Clinical Features. **Clinical**

**Infectious Diseases**, v. 48, n. 6, p. e57–e61, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/597108>

- [24] LEE, W. G.; SHIN, J. H.; UH, Y.; KANG, M. G.; KIM, S. H.; PARK, K. H.; JANG, H.-C. First Three Reported Cases of Nosocomial Fungemia Caused by *Candida auris*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 9, p. 3139–3142, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00319-11>
- [25] MAGNASCO, L. *et al* Spread of Carbapenem-Resistant Gram-Negatives and *Candida auris* during the COVID-19 Pandemic in Critically Ill Patients: One Step Back in Antimicrobial Stewardship? **Microorganisms**, v. 9, n. 1, p. 95, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010095>
- [26] MAGOBO, R. E.; CORCORAN, C.; SEETHARAM, S.; GOVENDER, N. P. *Candida auris* –Associated Candidemia, South Africa. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 7, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2007.131765>. Acesso em: 29 out. 2021.
- [27] MONDAY, L. M.; PARRAGA ACOSTA, T.; ALANGADEN, G. T2*Candida* for the Diagnosis and Management of Invasive *Candida* Infections. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 3, p. 178, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof7030178>
- [28] MULET BAYONA, J. V.; TORMO PALOP, N.; SALVADOR GARCÍA, C.; FUSTER ESCRIVÁ, B.; CHANZÁ AVIÑÓ, M.; ORTEGA GARCÍA, P.; GIMENO CARDONA, C. Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic in *Candidaemia*, Invasive Aspergillosis and Antifungal Consumption in a Tertiary Hospital. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 6, p. 440, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof7060440>
- [29] NORBERG, A. N.; NORBERG, P. R. B. M.; NORBERG, C. M. B. M.; GUERRA-SANCHES, F.; MANHÃES, F. C.; MATOS, A. A. L.; MANGIAVACCHI, B. M. *et al* Impact of the *Aspergillus* spp. infection in severe COVID-19 patients. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 10, p. 120-133, 2021a. Disponível em: <https://doi.org/10.20959/wjpps202110-20271>
- [30] NORBERG, A. N.; NORBERG, P. R. B. M.; GUERRA-SANCHES, F.; RIBEIRO, P. C.; SANT'ANNA, N. F.; MATAVELI-FILHO, R. F.; FAIAL, L. C. M. Paraepidemics: the role of microbial co-infections and superinfections on the COVID-19. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 8, p. 140-153, 2021b. Disponível em: <https://doi.org/10.20959/wjpps20218-19635>

- [31] OGANESYAN, E.G., VYBORNOVA, I. V., KOVYRSHIN, S. V., PANINA, A. E., BOGOMOLOVA, T. S., TARASKINA, A. E. *et al* Characterization of antifungal drug susceptibility of *Candida auris* strains isolated from COVID-19 patients. **Problems of Medical Mycology** (Rus), v.23., n. 2, p. 120, 2021. Disponível em: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46213010>
- [32] PAPPAS, P. G.; LIONAKIS, M. S.; ARENDRUP, M. C.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; KULLBERG, B. J. Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 18026, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>
- [33] PCHELIN, I. M.; AZAROV, D. V.; CHURINA, M. A.; RYABININ, I. A.; VIBORNOVA, I. V.; APALKO, S. V.; KRUGLOV, A. N.; SARANA, A. M.; TARASKINA, A. E.; VASILYEVA, N. V. Whole genome sequence of first *Candida auris* strain, isolated in Russia. **Medical Mycology**, v. 58, n. 3, p. 414–416, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myz078>
- [34] PEMÁN, J.; RUIZ-GAITÁN, A.; GARCÍA-VIDAL, C.; SALAVERT, M.; RAMÍREZ, P.; PUCHADES, F.; GARCÍA-HITA, M.; ALASTRUEY-IZQUIERDO, A.; QUINDÓS, G. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 37, n. 2, p. 41–46, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2020.07.001>
- [35] PRESTEL, C.; ANDERSON, E.; FORSBERG, K.; LYMAN, M.; DE PERIO, M. A.; KUHAR, D.; EDWARDS, K.; RIVERA, M.; SHUGART, A.; WALTERS, M.; DOTSON, N. Q. *Candida auris* Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit — Florida, July–August 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 70, n. 2, p. 56–57, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e3>
- [36] RAJNI, E.; SINGH, A.; TARAI, B.; JAIN, K.; SHANKAR, R.; PAWAR, K.; MAMORIA, V.; CHOWDHARY, A. A high frequency of *Candida auris* blood stream infections in COVID-19 patients admitted to intensive care units, North-western India: A case control study. **Open Forum Infectious Diseases**, p. ofab452, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab452>
- [37] RAMYA, G. M.; BALAKRISHNAN, U.; CHANDRASEKARAN, A.; ABIRAMALATHA, T.; AMBOIRAM, P.; SEKAR, U.; USHADEVI, R. *Candida auris*, an emerging pathogen – Challenge in the survival of microprimies. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 39, n. 3, p. 367–369, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.03.025>

- [38] RICHE, C. V. W.; CASSOL, R.; PASQUALOTTO, A. C. Is the Frequency of Candidemia Increasing in COVID-19 Patients Receiving Corticosteroids? **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 286, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof6040286>
- [39] RODRIGUEZ, J. Y.; LE PAPE, P.; LOPEZ, O.; ESQUEA, K.; LABIOSA, A. L.; ALVAREZ-MORENO, C. *Candida auris*: A Latent Threat to Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. **Clinical Infectious Diseases**, p. ciaa1595, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1595>
- [40] ROUSBARY, M.; KUMAR, S.; KUMAR, A.; ČERNÁKOVÁ, L.; NIKOOMANESH, F.; RODRIGUES, C. F. Overview on the Prevalence of Fungal Infections, Immune Response, and Microbiome Role in COVID-19 Patients. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 9, p. 720, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof7090720>
- [41] SARI, A. P.; DARNINDRO, N.; YOHANES, A.; MOKOAGOW, M. I. Role of tocilizumab for concomitant systemic fungal infection in severe COVID-19 patient: Case report. **Medicine**, v. 100, n. 12, p. e25173, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025173>
- [42] SATOH, K.; MAKIMURA, K.; HASUMI, Y.; NISHIYAMA, Y.; UCHIDA, K.; YAMAGUCHI, H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. **Microbiology and Immunology**, v. 53, n. 1, p. 41–44, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00083.x>
- [43] SILVA, L. N.; DE MELLO, T. P.; DE SOUZA RAMOS, L.; BRANQUINHA, M. H.; ROUSBARY, M.; DOS SANTOS, A. L. S. Fungal Infections in COVID-19-Positive Patients: A Lack of Optimal Treatment Options. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 22, p. 1951–1957, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/156802662022200917110102>
- [44] SONG, G.; LIANG, G.; LIU, W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. **Mycopathologia**, v. 185, n. 4, p. 599–606, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00462-9>
- [45] VILLANUEVA-LOZANO, H.; TREVIÑO-RANGEL, R. de J.; GONZÁLEZ, G. M.; RAMÍREZ-ELIZONDO, M. T.; LARA-MEDRANO, R.; ALEMAN-BOCANEGRA, M. C.; GUAJARDO-LARA, C. E.; GAONA-CHÁVEZ, N.; CASTILLEJA-LEAL, F.; TORRE-AMIONE, G.; MARTÍNEZ-RESÉNDEZ, M. F. Outbreak of *Candida auris* infection in a

COVID-19 hospital in Mexico. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 5, p. 813–816, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.030>

- [46] YADAV, A.; SINGH, A.; WANG, Y.; HAREN, M. H. van; SINGH, A.; DE GROOT, T.; MEIS, J. F.; XU, J.; CHOWDHARY, A. Colonisation and Transmission Dynamics of *Candida auris* among Chronic Respiratory Diseases Patients Hospitalised in a Chest Hospital, Delhi, India: A Comparative Analysis of Whole Genome Sequencing and Microsatellite Typing. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 81, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof7020081>