

***Candida Auris* X PANDEMIA DA COVID-19: UMA RELAÇÃO PERIGOSA**

Candida Auris Vs Covid-19 Pandemic: A Dangerous Relationship

Joana Darc Silva Santos¹, Matheus Silva Santos¹, Juliana Batista Fama Moreira¹, Daniel Delgado Queissada^{2*}

RESUMO

A levedura *Candida auris* é um comensal comum do trato gastrointestinal de humanos, embora já tenha sido isolada em outros locais do corpo (como pele e unhas). Além disso, é descrito como um fungo oportunista e multiresistente do filo Ascomycota, que foi identificado pela primeira vez em 2009, no Japão. Destaca-se que a taxa de mortalidade dos pacientes infectados varia entre 30 e 72%, fato preocupante que enfatiza a importância do controle dessa. O estudo em questão tem como objetivo principal, através de uma revisão bibliográfica sistemática, descrever as infecções originadas pela *Candida auris*, levantando as principais informações para esclarecimento de um possível cenário pandêmico. Desta forma, abordando as principais formas de contágio, sua fisiopatologia, e a relevância do seu diagnóstico para detecção e intervenção da infecção no cenário pandêmico da COVID-19, a fim de inspirar estratégias para a redução significativa da incidência. O levantamento bibliográfico foi baseado em artigos das respectivas bases de dados: PubMed, MEDLINE, Scielo e Elsevier, seguindo como critério de inclusão a relevância do artigo relacionado ao tema, publicados nos últimos 5 anos (com exceções de trabalhos altamente relevantes e clássicos), nos idiomas português e inglês. Após a ascensão do SARS-CoV-2, o número de casos envolvendo *C. auris* aumentaram em todo o mundo, ambos foram identificados em superfícies de ambientes hospitalares, incluindo grades de proteção, postes de soro, leitos, dutos de ar-condicionado, janelas e pisos, implicando em possíveis nichos de colonização da levedura, e, conseqüentemente, possíveis infecções em pacientes contaminados com o coronavírus que utilizem aparelhos de ventilação mecânica e ventiladores de manejo assistido. A associação entre COVID-19 e infecções fúngicas pode ser multifatorial em decorrência da gravidade da doença e uso prévio de antibióticos e corticoides que tem efeito imunossupressor sobre neutrófilos e macrófagos. Diante da escassez de informações sobre a relação entre *C. auris* e COVID-19, fica evidente a necessidade de novos estudos no Brasil e no Mundo, no intuito de fortalecer a atenção dada pelos órgãos responsáveis ao rastreamento do patógeno.

Palavras-chave: *Candida auris*, COVID-19, infecção, pandemia.

ABSTRACT

Candida auris yeast is a common dinner of the gastrointestinal tract of humans, although it has already been isolated elsewhere in the body (such as skin and nails). In addition, it is described as an opportunistic and multidrug-resistant fungus of the phylum Ascomycota, which was first identified in 2009 in Japan. It is noteworthy that the mortality rate of infected patients varies between 30 and 72%, a worrisome fact that emphasizes the importance of controlling this. The main objective of the study in question is, through a systematic literature review, to describe the infections originated by *Candida auris*, raising the main information to clarify a possible pandemic scenario. Thus, addressing the main forms of contagion, its pathophysiology, and the relevance of its diagnosis for the detection and intervention of infection in the pandemic scenario of COVID-19, in order to inspire strategies for the significant reduction of incidence. The bibliographic survey was based on articles from the respective databases: PubMed, MEDLINE, Scielo and Elsevier, following as inclusion criteria the relevance of the article related to the theme, published in the last 5 years (with exceptions from highly relevant and classic works), in Portuguese and English. After the rise of SARS-CoV-2, the number of cases involving *C. auris* increased worldwide, both were identified on surfaces of hospital environments, including protection grids, serum poles, beds, air conditioning ducts, windows, and floors, implying possible niches of yeast colonization, and, consequently, possible infections in patients infected with coronavirus using mechanical ventilation devices and assisted management ventilators. The association between COVID-19 and fungal infections may be multifactorial due to the severity of the disease and previous use of antibiotics and corticosteroids that has an immunosuppressive effect on neutrophils and macrophages. Given the scarcity of information on the relationship between *C. auris* and COVID-19, it is evident the need for further studies in Brazil and in the world, in order to strengthen the attention given by the agencies responsible for pathogen screening.

Keywords: *Candida auris*, COVID-19, infection, pandemic.

1. Acadêmicos do curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário AGES (UniAges), Paripiranga – BA, Brasil.

2. Professor do curso de Ciências Biológicas do Centro Universitário AGES (UniAges), Paripiranga – BA, Brasil.

*Autor para Correspondência. E-mail: queissada@gmail.com

INTRODUÇÃO

A levedura *Candida auris* é um comensal comum do trato gastrointestinal de humanos, mesmo que já tenha sido isolada em outras partes, como pele e unhas. Além disso, é descrito como um fungo oportunista e multirresistente do filo Ascomycota, que foi identificado pela primeira vez em 2009, no Japão^{1,2}. Estando relacionada a infecções invasivas que podem disseminar a nível inter e intra-hospitalar, a *C. auris* é um fungo emergente que já foi isolado em mais de 40 países em 6 continentes, o que resultou em vários surtos recentes em hospitais em todo o mundo. Observa-se que a taxa de mortalidade dos pacientes infectados varia entre 30 e 72%, fato preocupante que enfatiza a importância no controle dessa^{3,4}.

A *C. auris* é capaz de causar doenças graves e possui virulência equiparável à da *Candida albicans*, sendo o ambiente hospitalar um dos locais de persistência do fungo, propiciando seu contato com indivíduos imunodepressivos através de feridas, corrente sanguínea e outras regiões do corpo, que podem permanecer colonizadas por várias semanas. Diferentemente de outras espécies de *Candida*, a *C. auris* têm alta capacidade em induzir infecções sistêmicas e causar a morte, tolerância a elevadas concentrações salinas, assim como consegue se desenvolver otimamente na temperatura média do corpo humano³.

Diante as consequências da pandemia da Covid-19, os danos causados pelo vírus, o longo período de internação, uso de cateter venoso central, sondas, corticoides, antibióticos e o efeito de superlotação dos hospitais facilitaram a elevação de casos de infecção e o contágio pela *C. auris*. Sendo assim, tomados em conjunto, sua resistência, rápida emergência global e altas taxas de mortalidade, tornam a *C. auris* uma séria ameaça à saúde global⁴.

Desta forma, o conhecimento acerca da *C. auris* como causador de infecções invasivas em ambiente hospitalar, assume grande relevância para sua profilaxia e esclarecimento, pelo fato da pouca quantidade de estudos relacionando a *C. auris* à pandemia da Covid-19 e pela facilidade que essa teve em se disseminar durante este período. Deste modo, evitando possíveis surtos epidêmicos e que, com o aumento dos conhecimentos de aspectos clínicos, mais pessoas possam prevenir-se dessa infecção. O presente trabalho assume, assim, relevância, à medida que se propõe a contribuir nesse aspecto.

O estudo em questão tem como objetivo principal, através de uma revisão bibliográfica sistemática, descrever as infecções originadas pela *Candida auris*, trazendo em pauta as principais informações para esclarecimento de um possível cenário pandêmico. Com isso, abordando as principais formas de contágio, sua fisiopatologia, e a relevância do seu diagnóstico para detecção e intervenção da infecção no cenário pandêmico da COVID-19, a fim de inspirar estratégias para a redução significativa da incidência.

METODOLOGIA

Este estudo é do tipo descritivo, realizado através de uma revisão de literatura sistemática, baseado em artigos científicos acerca do tema proposto reunindo e avaliando múltiplos estudos primários. Realizou-se o levantamento bibliográfico de artigos científicos nas respectivas bases de dados: PubMed, MEDLINE, Scielo e Elsevier, seguindo como critério de inclusão artigos científicos conceituados que atendiam ao tema do estudo, publicados nos últimos 5 anos (com exceções de trabalhos altamente relevantes e clássicos), nos idiomas português e inglês. Como parâmetros de exclusão foram excluídos os estudos de caso, comentários e editoriais, artigos publicados antes de 2017 (salvo os considerados clássicos e fundamentais dentro do escopo do estudo) e aqueles que não atendiam os idiomas selecionados. Utilizaram-se como critério de busca os seguintes descritores: “*Candida auris*” e “*Candida auris*” em combinação com “Covid-19”.

REVISÃO DE LITERATURA

Candida auris

Candida auris é um membro recém-emergido do clado *Candida*, identificado pela primeira vez em 2009 no Japão, a partir de secreção do ouvido de uma paciente do sexo feminino^{5,4}. Uma das hipóteses para o seu surgimento é que esse microrganismo tenha sido selecionado por pressão antifúngica, pois a maioria dos pacientes infectados vinham sendo tratados com antifúngicos¹. Desde sua descoberta a levedura *C. auris* tem atraído uma considerável atenção dos campos da ciência e clínica básica, por se tornar uma ameaça global devido ao seu rápido surgimento em todo o mundo e propriedades de resistência a múltiplas drogas. Com base na literatura publicada e dados do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), o fungo foi isolado em mais de 40 países em 6 continentes, levando a vários surtos recentes em hospitais em todo o mundo^{6,4}.

Vale destacar que, a descoberta de espécies emergentes multirresistentes, como o caso da *C. auris*, é foco de discussão científica global. Este fato discute o papel central das atividades humanas, como desmatamento, expansão de terras agrícolas e perturbação dos ecossistemas costeiros, podendo esses terem contribuído efetivamente para um salto ecológico, bem como o uso indiscriminado de fungicidas na agricultura, entre outras questões antropológicas que envolvam a globalização. Além disso, presume-se que haja pelo menos um nicho ecológico para *C. auris* como aquático ou vegetal^{7,1}.

O surgimento do vírus SARS-CoV-2 e sua subsequente disseminação mundial tem representado um grande desafio para os sistemas de saúde, devido à sobrecarga de sua capacidade. Desta forma, os pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) foram os mais afetados, por apresentar os maiores fatores de risco para a infecção por *C. auris*. No segundo semestre de 2020, sete países registraram casos de *C. auris*, principalmente, em

pacientes com histórico de infecção por COVID-19: Brasil, Guatemala, México, Peru, Panamá, Estados Unidos e Colômbia, vale frisar que nos quatro primeiros, nenhum isolado desta levedura havia sido relatado antes desse período⁸.

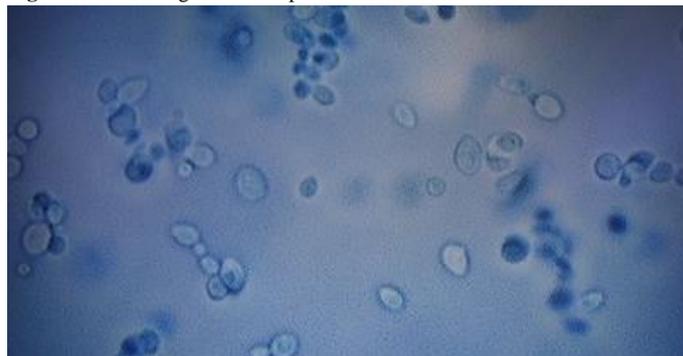
No Brasil, em 7 de dezembro de 2020, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) emitiu um alerta devido o primeiro *C. auris* isolado, em unidade de saúde no estado da Bahia. O isolado foi coletado da ponta do cateter de um paciente internado em UTI com complicações do COVID-19 (ANVISA, 2020)⁹. A partir de 30 de dezembro de 2020, dois outros casos foram confirmados em pacientes hospitalizados (um positivo para *C. auris* na ponta de cateter e o outro positivo para *C. auris* em hemocultura). Investigações posteriores do surto revelaram uma extensa colonização de pacientes e contaminação ambiental por *C. auris*⁸.

Características microbiológicas da *C. auris*

Diferentes espécies de *Candida* são comensais comum do trato gastrointestinal de humanos, embora já tenham sido isoladas em outros locais do corpo (como pele e unhas). Entretanto, a *C. auris* parece ter uma preferência pela pele. Além disso, esta espécie distingue das outras leveduras do mesmo gênero, pois são facilmente disseminadas em ambientes de saúde, enquanto surtos em hospitais de outras espécies de *Candida* não são relativamente comuns^{10,11,1}.

C. auris apresenta morfologia microscópica que varia entre ovoide e globosa, e podem se organizar individualmente, em pares ou formando agregados (Figura 1). Ao contrário de outras espécies do gênero, *C. auris* não clamidósporos ou tubo germinativo na presença de soro ou em farinha de milho⁵. No entanto, ela pode exibir vários fenótipos morfológicos em diferentes condições de cultura, incluindo formas ovais e alongadas (pseudo-hifas). Por exemplo, altas concentrações de cloreto de sódio ou alterações térmicas podem induzir a formação de pseudo-hifas^{12,13}. Contudo, no ágar Sabouraud *C. auris* produz colônias lisas e brancas de cor creme, e no CHROMágar, essas podem parecer rosa claro a escuro ou raramente bege. A temperatura ideal de crescimento é de 37-40°C, sendo capaz de crescer até 42°C^{13,1}. Esta característica ajuda a distinguir *C. auris* de *Candida haemulonii*, que não se desenvolve nessas temperaturas¹⁴. Ademais, outra característica da *C. auris* é a capacidade de formar biofilmes, que por sua vez, facilitam a aderência em superfícies (como no material do cateter), embora não no mesmo grau que *Candida albicans*, pois são relativamente mais finos e menos complexos^{12,15}.

Figura 1 – Morfologia microscópica da levedura.



Fonte: Paliternacional (2021)16.

Na primeira descrição desta espécie, determinaram os perfis de fermentação e assimilação de açúcares pela *C. auris*, observando que essa consegue fermentar fracamente glicose, sacarose e trealose, mas não fermenta galactose, maltose, lactose ou rafinose. Além disso, assimila sacarose, glicose, maltose, D-rafinose, D-trealose, D-melezitose, amido solúvel, galactitol, D-manitol, sorbitol, citrato e fracamente a inulina e ribitol. Essas características, em conjunto com a alta tolerância ao sal, têm sido usadas para formular meios de cultura com base em dextrose, dulcitol e manitol, que permitem o isolamento do fungo de amostras clínicas e ambientais com alta sensibilidade e especificidade^{5,11}.

Aspectos epidemiológicos

Levando em consideração que esta levedura patogênica tem a capacidade de sobreviver e persistir no ambiente clínico, com capacidade de colonizar rapidamente a pele dos pacientes, sendo altamente transmissível, espera-se que sua frequência aumente a nível global, com surtos graves e de longa duração. Após a infecção inicial, a colonização no paciente pode persistir por várias semanas e, da mesma forma, o tempo de sobrevivência deste fungo em superfícies também é muito duradouro^{10,3}.

Nesta perspectiva, após os primeiros relatos de infecções por *C. auris* em unidades hospitalares, um estudo multicêntrico foi conduzido na Coreia do Sul, destacando que os primeiros isolados datam de 1996¹⁷. No entanto, esses isolados foram identificados incorretamente como *C. haemulonii*⁴. Com base na coleção de cultura do Programa Global de Vigilância de Candidemia para *C. auris*, quatro isolados coletados em 2009, 2013, 2014 e 2015 foram identificados, indicando que a *C. auris* parece ser um patógeno emergente¹⁸. Portanto, a origem, dinâmica de transmissão, epidemiologia e nichos ambientais da *C. auris* ainda não são totalmente compreendidos¹⁹.

De acordo com estudos recentes, utilizando o método de sequenciamento do genoma, a população mundial de *C. auris* é composta por quatro clados diferentes, a saber, Ásia Oriental, Ásia Meridional, África e América do Sul, o que confirma a hipótese de transmissão clonal^{18,3}. Infecções por esta levedura

foram registradas em mais de 40 países em todo o mundo, afetando entre 5 e 10% dos pacientes colonizados^{20,19}. Os grupos de risco para esta infecção incluem idosos, pacientes de UTI e imunodeprimidos ou com doenças crônicas, especialmente após exposição a serviços de saúde. As taxas de mortalidade dos pacientes infectados por *C. auris* permanecem altas, variando entre 30 e 60%¹⁹.

No contexto de candidemia nosocomial, *C. auris* se faz prevalente tornando-se endêmica na África do Sul e Índia, sendo responsável respectivamente por 15% e 30% dos números nacionais de candidemia relatados^{21,19}. Nos EUA, têm se tornado mais frequente os casos de colonização e infecção por *C. auris*, alguns deles importados, seguidos de transmissão local e com surtos hospitalares³. Na Europa, o primeiro surto ocorreu no hospital de Londres, Reino Unido, destaca-se que de 2015 a 2016 houve 50 casos positivos, sendo a maioria colonizados na pele, com 44% de infecção e 18% de candidemia^{22,3}.

Em março de 2012, a Venezuela relatou o primeiro surto de *C. auris* na Região das Américas²³. Desde então, vários países notificaram surtos e casos isolados. Dentre eles, Colômbia em 2015, EUA em 2016, Panamá e Canadá em 2017, e em 2019 o Chile e a Costa Rica^{6,8}. No Brasil, o primeiro caso confirmado de *C. auris* foi notificado à ANVISA, em dezembro de 2020, na Bahia. A identificação foi feita pela técnica MALDI-Tof de uma cultura proveniente da ponta do cateter de um paciente hospitalizado, devido a complicações da COVID-19¹.

Características clínicas

As características clínicas da infecção por *C. auris* são similares às causadas por outras espécies de *Candida*, tornando mais difícil a identificação. Diferentes situações clínicas incluindo infecções na corrente sanguínea, infecções do trato urinário, otite média, infecção de ferida cirúrgica, abscesso cutâneo (relacionado a cateterização), miocardite, meningite, infecção óssea estão relacionadas a infecções de feridas por *C. auris*¹³. Entretanto, alguns isolados têm sido obtidos de diferentes locais do organismo, em regiões não estéreis (pulmão, orofaringe, trato urinário, aparelho genital, tecidos moles e pele), apresentando mais colonizações do que infecções, para além daqueles reportados a partir de dispositivos invasivos e das pontas dos cateteres, a colonização acarreta no risco de transmissão, fazendo-se necessário a adoção de medidas de controle da infecção³.

O tempo de contato para a aquisição de *C. auris* de um paciente colonizado ou ambiente pode ser de apenas 4 horas, sendo que infecções invasivas foram adquiridas dentro de 48 horas da admissão em ambientes de terapia intensiva. Caso o paciente infectado com *C. auris* apresente piora em seu quadro clínico, o uso de terapia antifúngica empírica precisa ser considerado²⁴.

Clinicamente, a *C. auris* age como um agente etiológico causador de fungemia, ventriculite, osteomielite, otite

maligna (incluindo otomastoidite), infecções intra-abdominais complicadas, pericardite, derrames pleurais complicados e vulvovaginite, mas, assim como outras espécies de *Candida*, há a incerteza sobre sua capacidade em causar infecções no trato respiratório, urina, pele e tecidos moles, apesar de possuir capacidade em colonizar estes locais¹⁵.

Fatores de risco e virulência

Os fatores de risco para infecções por *C. auris* são semelhantes aos de outras espécies de *Candida*. Fato comum, dado que muitas espécies de *Candida* são patógenos oportunistas e são principalmente associadas a pacientes gravemente enfermos e imunocomprometidos. Os fatores de risco para infecções por *C. auris* incluem idade avançada, diabetes mellitus, cirurgia recente, a presença de um dispositivo médico permanente (por exemplo, cateter venoso central), cateteres urinários, nutrição parental, um estado imunossuprimido, o uso de hemodiálise, estado neutropênico, doença renal crônica ou uso de antibióticos e/ou antifúngicos de amplo espectro⁴.

Pesquisas, relatos de caso e estudos descritivos envolvendo *C. auris* disponibilizaram informações sobre as populações com maior risco de serem infectadas. Assim, a *C. auris* pode infectar pessoas de todas as idades, sendo que a maioria são pessoas idosas, mas já ocorreram infecções em recém-nascidos e crianças¹⁰. Na maioria dos casos, a infecção invasiva por *C. auris* ocorre em pacientes gravemente enfermos, ou seja, aqueles em unidades de terapia intensiva e submetidos a procedimentos invasivos. Esses pacientes geralmente possuem graves condições médicas subjacentes, incluindo doenças hematológicas malignas e outras condições que resultam em imunossupressão²⁴.

A capacidade de *C. auris* em desenvolver resistência a múltiplos agentes antifúngicos comumente usados pode ser o principal aspecto responsável por suas altas taxas de mortalidade. Os dados de suscetibilidade a antifúngicos apontam que algumas cepas de *C. auris* exibem elevada concentração inibitória mínima (CIM) para as três classes principais de drogas antifúngicas (azóis, equinocandinas e polienos)¹³.

Isolados de *C. auris* mostraram resistência múltipla a antifúngicos, com uma frequência muito maior à das outras espécies de *Candida*, assim como têm demonstrado a capacidade em formar biofilmes que atribuem maior resistência aos antifúngicos de todas as classes. Além disso, mutações como as observadas no gene *ERG11* e genes associados à atividade da bomba de efluxo são responsáveis pela resistência aos azóis³.

Devido à suscetibilidade variável de *C. auris* para azóis e anfotericina B, as recomendações de parte das organizações ligadas à saúde pública consideram o uso de equinocandinas como terapia de primeira linha para infecções²⁵. Alguns isolados de *C. auris* podem formar agregados em condições *in vitro* e *in vivo*. A agregação celular pode beneficiar a *C. auris*, permitindo

que as células fúngicas evitem o sistema imunológico do hospedeiro, persistam nos tecidos e aumentem os níveis de tolerância aos antifúngicos⁴.

Diagnóstico

A *Candida auris* pode ser facilmente confundida com a *Candida haemulonii* e por outras espécies de leveduras se as análises forem feitas por métodos fenótipos e bioquímicos convencionais, sendo assim se faz necessário análises específicas, uma alternativa que vem tendo grande relevância é o método MALDI-TOF, um tipo de espectrometria de massas, por seu diagnóstico rápido e eficaz. Matrix Associated Laser Desorption - Ionization - Time of Flight, (MALDI-TOF) consiste em um sistema em que o material biológico é adicionado em uma placa contendo matriz polimérica, em seguida o material é irradiado por laser que vaporiza a amostra, ionizando diversas moléculas, que são aspiradas por um tubo à vácuo até um detector, sendo que o tempo de chegada ao detector é um parâmetro variante. A detecção em tempos variados de compostos da amostra biológica gera um gráfico específico com vários picos, um para cada espécie fúngica ou bacteriana presente na amostra, fornecendo um resultado interpretado com agilidade^{26,27,28}.

Assim, vale ressaltar que este fungo pode ser isolado dentre diversos materiais biológicos, a exemplo de secreções de ferida, secreções respiratórias, sangue, urina, dentre outros, mediante a tal, se faz de suma importância que seja realizado exames laboratoriais mais específicos quando há a identificação positiva na amostra de levedura pertencente ao gênero *Candida*²⁹.

Tratamento

A multirresistência de *Candida auris* acaba dificultando o tratamento das infecções por antifúngicos. Seu regime ideal de tratamento ainda não foi definido, porém a levedura se mostra suscetível às equinocandinas, e mediante a medicamentos dessa classe em altas doses, sendo a principal sugestão como terapia inicial²⁹.

Ademais, vale ressaltar que o local da infecção influencia criticamente na escolha do agente antifúngico para as infecções invasivas. Assim, é de suma importância o monitoramento da infecção em questão, pois há possibilidade de insucesso do tratamento, além do surgimento de uma resistência pós-tratamento²⁴. Tais afirmações tornam ainda mais importante medidas preventivas contra a infecção de *C. auris*, mas caso ocorra, é importante que essa seja identificada e tratada o mais rápido possível, para que se evite a disseminação pela corrente sanguínea, ocasionando uma infecção generalizada e, em grande parte dos casos, o óbito²⁹.

Prevenção e controle

A *Candida auris* é um fungo emergente que representa uma grave ameaça à saúde global, e o número de pessoas contaminadas vem crescendo de maneira significativa, principalmente nas que se encontram em leitos hospitalares. Sabe-se que o número de indivíduos internados em hospitais cresceu absurdamente por conta da pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2), assim facilitando a contaminação e disseminação da *C. auris*. A prevenção em relação a essa infecção é de extrema importância, já que inúmeros casos de contágio podem vir a ocorrer em ambientes hospitalares, por meio do contato a longo do tempo em superfícies contendo o fungo ou por meio de dispositivos médicos, especialmente cateteres, já que esse tem acesso direto a corrente sanguínea do paciente⁸.

A forma de prevenir a propagação do fungo é a correta lavagem das mãos, sempre antes e depois do contato com o paciente, e com a desinfecção das superfícies dos hospitais e materiais médicos de forma contínua⁸. Vale destacar a importância do isolamento do enfermo sempre que houver o diagnóstico de infecção pela *C. auris*, para se evitar a propagação do fungo no ambiente hospitalar, e uma eventual disseminação a outros pacientes com o sistema imunológico debilitado²⁴. Mediante a tal circunstância, se faz necessário que o hospital tenha um sistema de controle, que estimule as medidas de prevenção entre pacientes, equipes e até visitantes¹⁵.

Candida auris x Covid-19

Após a ascensão do SARS-CoV-2, o número de casos envolvendo *C. auris* aumentaram em todo o mundo³⁰. Ambos, *C. auris* e SARS-CoV-2, foram identificados em superfícies de ambientes hospitalares, incluindo grades de proteção, postes de soro, leitos, dutos de ar-condicionado, janelas e pisos, implicando em possíveis nichos de colonização da levedura, e, conseqüentemente, possíveis infecções em pacientes contaminados com o coronavírus que utilizem aparelhos de ventilação mecânica e ventiladores de manejo assistido³¹. A associação entre COVID-19 e infecções fúngicas pode ser multifatorial em decorrência da gravidade da doença e uso prévio de antibióticos e corticoides que tem efeito imunossupressor sobre neutrófilos e macrófagos^{32,33}.

Ademais, pacientes com COVID-19 que são pré-colonizados com *C. auris* e requerem cateteres de demora (como cateter venoso central e cateter de Foley), apresentam maiores riscos em desenvolverem infecções por *C. auris* na corrente sanguínea e trato urinário, respectivamente, no ambiente de UTI³⁴. Deve-se frisar que pacientes internados em UTI, devido a COVID-19 costumam compartilhar fatores de risco, medicamentos e comorbidades subjacentes a infecções por *C. auris* como diabetes mellitus, doença renal crônica e intubação ou ventilação mecânica³¹.

Uma das principais complicações das infecções virais, especialmente os vírus pulmonares, é a colonização dos órgãos afetados por vírus, bactérias, fungos e outros, que está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, após uma resposta imunológica enfraquecida ou rotas oportunistas e acessíveis de entrada para organismos patogênicos³⁵. Pesquisas atuais enfatizam a ocorrência de linfopenia com números drasticamente reduzidos de células T CD4 e CD8 em casos de COVID-19 moderados e graves^{36,37,38}.

Todas as instalações de saúde tiveram que se adaptar para acomodar um número crescente de pacientes infectados por SARS-CoV-2. Além disso, infecções secundárias foram relatadas em 50% das mortes por COVID-19. Portanto, infecções secundárias ou coinfeções são um provável fator que afeta a mortalidade de pacientes criticamente enfermos com COVID-19^{35,39}. A alta carga de trabalho dos profissionais de saúde e o descuido com a aplicação das medidas de saúde enquanto a pandemia é controlada é outro fator a ser considerado, elevando o número de colonizações e infecções do *C. auris* nos ambientes hospitalares³⁴.

A transmissão de *C. auris* para pacientes com COVID-19 por profissionais de saúde é improvável quando o uso dos equipamentos de proteção individual é realizado da maneira correta. No entanto, o uso incorreto e prolongado desses equipamentos pode levar à autocontaminação e transmissão⁴⁰. Isso pode ser atribuído ao baixo cumprimento das orientações para troca de luvas e higienização das mãos antes e depois do contato com cada paciente, resultando não só na transmissão cruzada entre os pacientes, mas também em grave contaminação do ambiente da UTI^{41,31}.

Nesta perspectiva, devido à grande contaminação hospitalar com surtos de *C. auris*, deve-se aderir às práticas estritas de prevenção, como higienização eficiente de quartos com desinfetantes à base de cloro em altas concentrações (0,5%) para eliminar patógenos altamente resistentes, como *C. auris*. Contudo, a fim de reduzir as complicações, a sobrecarga de internação hospitalar e as taxas de mortalidade entre pacientes com COVID-19, é importante a identificação e tratamento dessas infecções por *C. auris*. Uma vez que, a pandemia da COVID-19 em curso, pode fornecer condições ideais para surtos de *C. auris* em UTIs hospitalares, devendo então ter uma cautela extra em hospitais, regiões, cidades e países onde *C. auris* é predominante^{40,31}.

Brasil

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

e *Aspergillus sp*, entretanto, o cenário atual abriu espaço para casos, que até então eram incomuns, de *Candida auris*⁴².

No início de dezembro de 2020, a ANVISA (Agência Nacional de vigilância Sanitária) emitiu o primeiro alerta que informava o primeiro caso confirmado de *C. auris* isolado no país, no estado da Bahia, identificado na ponta do cateter de um paciente internado na unidade de terapia intensiva (UTI) vindo de complicações oriundas do COVID-19⁸. Em 30 de dezembro de 2020 foram confirmados outros 2 casos em pacientes internados, sendo um positivo a *C. auris* na ponta de um cateter e outro positivo para *C. auris* em hemocultura⁸. Esses casos foram investigados e, posteriormente, encontrado uma extensa colonização de *C. auris* em pacientes e no ambiente hospitalar⁸.

É intrigante que o aglomerado de *C. auris* brasileiro difere das aglomerações predominantes descritas na Colômbia, Venezuela e Panamá, sendo que o surgimento de uma cepa multisuscetível de *C. auris* em Salvador pode sim estar relacionado com os *C. auris* isolados com CIM's (concentração inibitória mínima) baixas são incomuns, porém a vigilância de suscetibilidade antifúngica se faz necessária devido ao alto potencial de resistência da espécie⁴³.

Mundo

Sabe-se que desde o surgimento do novo Coronavírus em dezembro de 2019, sua rápida disseminação exigiu a expansão e transformação das instalações de saúde em todo o mundo, para acomodar muitos pacientes hospitalizados. O que forneceu um ambiente propício com alto potencial de transmissão de infecções nosocomiais por *Candida auris*, fungo multirresistente e de grande ameaça global^{33,44}. Após a primeira identificação e classificação no Japão em 2009, esta levedura Ascomiceta se espalhou por mais de 40 países, sendo facilmente transmissível, se disseminando e ganhando força durante a pandemia da COVID-19^{5,45}. Na Tabela 1 são observados os números totais de casos de infecções por *C. auris* em países das Américas desde o ano do primeiro caso confirmado até 2020.

Tabela 1: Número total de casos de *C. auris* em países da região das Américas desde o ano do primeiro caso confirmado até 2020.

País	Ano do primeiro caso	Número total de casos
Venezuela	2012	71
Colômbia	2015	1.113
Estados Unidos	2016	4.797
Canadá	2017	21
Panamá	2017	239
Costa Rica	2019	1
Chile	2019	1
México	2020	45
Guatemala	2020	2
Peru	2020	2
Brasil	2020	11

Fonte: Adaptado de PAHO/WHO, 2021⁸.

Em Nova Delhi, na Índia, *C. auris* infectou 15 pacientes criticamente enfermos com COVID-19, tais isolados foram identificados pelo método MALDI-TOF⁴⁰. No Líbano, de outubro a dezembro de 2020, 14 pacientes com *C. auris* em um centro de atendimento terciário foram documentados, metade dos quais tinham COVID-19 antes do isolamento³⁰. Pacientes com COVID-19 gravemente enfermos com *C. auris* também foram descritos na Itália usando o método MALDI-TOF⁴⁶. Na Califórnia, o número de casos de *C. auris* aumentou de 15 em maio para 40 em junho, chegando a 73 casos em julho de 2020⁴⁵.

Em 6 de fevereiro de 2021, a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) enviou um alerta aos Estados Membros para que esses desenvolvam estratégias para detecção precoce e notificação eficaz, a fim de implementar medidas para prevenir e controlar a disseminação de *C. auris* nos serviços de saúde na região das Américas. No segundo semestre de 2020, vários países registraram casos de *C. auris* em pacientes com história de infecção por COVID-19, entre eles, México, Peru, Panamá, Colômbia e Estados Unidos⁸.

No México, foram identificados surtos em um hospital em estado de transição de cuidados gerais para atendimento exclusivo a pacientes com COVID-19. As cepas de *C. auris* foram identificadas através do método MALDI-TOF e confirmadas por tipagem de sequência multilocal, em 12 pacientes de UTI e 3 isolados ambientais de seus quartos. Tais isolados foram obtidos da corrente sanguínea e da urina dos pacientes, que já apresentavam história de pneumonia por COVID-19, estavam sob ventilação mecânica, tinham cateteres urinários, cateter venoso central, internação prolongada (20 a 70 dias) e o tratamento era baseado na administração de antibióticos. A taxa de mortalidade entre os pacientes com Candidemia nesse hospital foi de 83,3% (5/6)^{33,8}.

Já no Peru, o Instituto Nacional de Saúde detectou dois casos de *C. auris* em um hospital público de Lima, o primeiro caso apresentava tuberculose latente e o segundo COVID-19. Durante a internação, eles foram expostos a fatores de risco, incluindo cateter venoso central, cateter urinário de demora e ventilação mecânica. Ademais, ambos tinham infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenem. Os testes de sensibilidade aos antifúngicos mostraram resistência dos isolados ao fluconazol⁸.

No Panamá, 124 isolados de *C. auris* foram identificados desde o início da pandemia, dos quais 108 correspondem a pacientes com diagnóstico de COVID-19. Todos os isolados foram identificados por PCR ou MALDI-TOF. Na Colômbia, 340 casos de *C. auris* foram documentados em 2020, vários dos quais em pacientes hospitalizados por COVID-19. Esses últimos casos foram reportados em hospitais dos estados de Atlântico, Bogotá, Cesar, Huila, Magdalena e Valle^{8,47}.

Em julho de 2020 nos EUA, o Departamento de Saúde do Estado da Flórida, recebeu um alerta de um surto de *C. auris* em uma Unidade de Cuidados Especializados de COVID-19, onde envolvia três infecções de corrente sanguínea e uma infecção de trato urinário, em quatro pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2. Posteriormente, uma pesquisa foi realizada para identificar os pacientes colonizados. Dos 67 pacientes internados na unidade de COVID-19, 35 (52%) tiveram culturas positivas de *C. auris*. A idade média dos pacientes afetados foi de 69 anos, dos quais 60% eram homens. Seis (17%) pacientes colonizados desenvolveram posteriormente infecção por *C. auris*. Em contrapartida, não está claro se *C. auris* contribuiu para a alta taxa de mortalidade desses pacientes com COVID-19 nesta unidade^{8,48}.

Desta forma, fica evidente que os países de média e baixa renda apresentam maior prevalência de infecções associadas a Candidemia, do que em países de renda alta, consequentemente, devido aos recursos insuficientes para prevenção e controle de infecções. Como o diagnóstico e o tratamento de pacientes com COVID-19 requerem recursos elevados, a identificação de outros patógenos como *C. auris*, acaba sendo ignorada. Nesse sentido, a pandemia em curso com instalações sobrecarregadas, falta de equipamentos individuais e coletivos dentre outros fatores, propicia as condições ideais para surtos de *C. auris* em UTIs. Possivelmente, a taxa de mortalidade de pacientes com COVID-19 pode ter sido intensificada por *C. auris* ou outras coinfeções. Sendo assim, em todo mundo, se faz necessário um melhor monitoramento de *C. auris* durante a pandemia e, mesmo após o arrefecimento desta³¹.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que compreender as infecções por *C. auris* e as relações destas com outras infecções é de extrema importância, uma vez que se trata de um fungo oportunista e emergente de difícil diagnóstico, com altas taxas de mortalidade, o que requer a atenção de pesquisadores e profissionais de saúde no mundo todo, particularmente devido ao elevado perfil de resistência desse microrganismo aos antifúngicos de uso clínico. Assim, deve-se primar pela identificação e diagnóstico precoces e corretos, pelo uso racional de antimicrobianos, bem como a determinação da sua suscetibilidade aos antifúngicos, para se nortear de maneira correta o tratamento, para o controle da colonização ou da infecção do doente e prevenção da disseminação deste agente.

A ameaça emergente de *C. auris* resultou em casos de transmissão rápida em ambientes de saúde, durante à pandemia da COVID-19. Desta forma, há uma necessidade de melhorias no programa de vigilância para orientar a implementação de estratégias rigorosas de identificação, diagnóstico e prevenção, para assim reduzir a propagação deste patógeno. Ademais, nos hospitais é essencial que sejam cumpridos os procedimentos de

limpeza de todas as superfícies e pisos, além da desinfecção ultravioleta e uma boa ventilação, além de uma importante e vigorosa limpeza de fômites.

Diante da escassez de informações sobre a relação entre *C. auris* e COVID-19, fica evidente a necessidade de novos estudos no Brasil e no Mundo, no intuito de fortalecer a atenção dada pelos órgãos responsáveis ao rastreamento do patógeno. Sendo assim, espera-se que novos estudos possam confirmar a existência de reservatórios e nichos ecológicos baseados nessa relação, na tentativa de auxiliar a tomada de decisões e a prevenção da propagação do *C. auris*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Machado G. S., Dalmolin T. V., Brandão F. *Candida auris* – fungo emergente que ameaça a saúde global. *Brazilian Journal of Development*, 2021, Vol 7, Pag. 9673-9681.
- Satoh K., Makimura K., Hasumi Y., Nishiyama Y., et al. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*, 2018, Vol 62, Pag. 205.
- Antunes F., Veríssimo C., Pereira A. A., Sabino R. *Candida auris*: emergência recente de um fungo patogênico multirresistente. *Acta Médica Portuguesa*, 2020, Vol 33, Pag. 680-684.
- Du H., Bing J., Hu T., Ennis C. L., et al. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*, 2020, Vol 16, Pag. 1008921.
- Satoh K., Makimura K., Hasumi Y., Nishiyama Y., et al. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*, 2009, Vol 53, Pag. 41–44.
- Centers for Disease Control and Prevention. Tracking *Candida auris*. 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html>>. Acesso em: 09 set. 2021.
- Jackson B. R., Chow N., Forsberg K., Litvintseva A. P., et al. On the Origins of a Species: What Might Explain the Rise of *Candida auris*? *J Fungi (Basel)*, 2019, Vol 5, Pag. 58.
- Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Alert: Outbreaks of *Candida auris* in health services in the context of the COVID-19 pandemic. 2021. Disponível em: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2021-Feb-06-phe-epi-alert-COVID-19-C_Auris_0.pdf>. Acesso em: 16 set. 2021.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brasil: Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Anvisa nº 01/2020. Identificação de possível caso de *Candida auris* no Brasil; 07 de dezembro de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/identificacao-de-possivel-caso-de-candida-auris-no-brasil/ALERTA012020CAN/DIDAAURIS07.12.2020_2.pdf>. Acesso em: 16 set. 2021.
- Forsberg K., Woodworth K., Walters M., Berkow E. L., et al. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol*, 2019, Vol 57, Pag. 1-12.
- Welsh R. M., Bentz M. L., Shams A., Houston H., et al. Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. *J Clin Microbiol*, 2017, Vol 55, Pag. 2996-3005.
- Larkin E., Hager C., Chandra J., Mukherjee P. K., et al. The emerging pathogen *Candida auris*: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, Vol 61, Pag. 02396–16.
- Cortegiani A., Misseri G., Fasciana T., Giammanco A., et al. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *Journal of intensive care*, 2018, Vol 6, Pag. 1-13.
- Kathuria S., Singh P. K., Sharma C., Prakash A., et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. *J Clin Microbiol*, 2015, Vol 53, Pag. 1823–30.
- Sears D., Schwartz B. S. *Candida auris*: An emerging multidrug-resistant pathogen. *International Journal of Infectious Diseases*, 2017, Vol 63, Pag. 95-98.
- Palinternational. Disponível em: <<https://www.palinternational.com/en/healthcare/knowledge-hub/infections-a-to-z/candida-auris/>>. Acesso em: 26 nov. 2021.
- Lee W. G., Shin J. H., Uh Y., Kang M. G., et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol*, 2011, Vol 49, Pag. 3139–3142.
- Lockhart S. R., Etienne K. A., Vallabhaneni S., Farooqi J., et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis*, 2017, Vol 64, Pag. 134–140.
- Keighley C., Garnham K., Harch S. A. J., Robertson M., et al. *Candida auris*: Diagnostic Challenges and Emerging Opportunities for the Clinical Microbiology Laboratory. *Curr Fungal Infect Rep*, 2021, Vol 23, Pag. 1-11.
- Karmarkar E., O'donnell K., Prestel C., Forsberg K., et al. Regional assessment and containment of *Candida auris* transmission in post-acute care settings - Orange County, California, 2019. *Open Forum Infectious Diseases*, 2019, Vol 6, Pag. 993.
- Van Schalkwyk E., Mpenbe R. S., Thomas J., Shuping L., et al. Epidemiologic shift in *Candida auris* driven by *Candida auris*, South Africa, 2016-2017. *Emerg Infect Dis*, 2019, Vol 25, Pag. 1698–707.
- Schelenz S., Hagen F., Rhodes J. L., Abdolrasouli A., et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2016, Vol 19, Pag. 35.
- Calvo B., Melo A. S., Perozo-Mena A., Hernandez M., et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect*, 2016, Vol 73, Pag. 369-74.
- Jeffery-Smith A., Taori S. K., Schelenz S., Jeffery K., et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev*, 2017, Vol 31, Pag. 00029-17.
- Rhodes J., Fisher M. C. Global epidemiology of emerging *Candida auris*. *Curr Opin Microbiol*, 2019, Vol 52, Pag. 84-89.
- Costa P. S. B. Análise de custos do MALDI-TOF (espectrometria de massas) em comparação com a tecnologia Vitek 2 Compact em hospital de referência terciária. [Dissertação de Mestrado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2021. p(52p).
- Lobão F. J. B. Valor do MALDI-TOF no diagnóstico bacteriológico na fibrose quística. [Dissertação de Mestrado]. Aveiro: Universidade de Aveiro; 2014. p(75p).
- Paim T. G., Reiter K. C., Oliveira C. F., D'azevedo P. A. Desempenho da metodologia por MALDI-TOF MS na identificação de cocos gram-positivos isolados na cidade de Porto Alegre/RS, Brasil. *Journal of Infection Control*, 2013, Vol 2, Pag. 112-116.
- Spivak E. S., Hanson K. E. *Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen. *J Clin Microbiol*, 2018, Vol 56, Pag. 01588-17.

30. Allaw F., Kara Zahreddine N., Ibrahim A., Tannous J., et al. First *Candida auris* Outbreak during a COVID-19 Pandemic in a Tertiary-Care Center in Lebanon. *Pathogens*, 2021, Vol 10, Pag. 157.
31. Chowdhary A., Sharma A. The lurking scourge of multidrug resistant *Candida auris* in times of COVID-19 pandemic. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2020, Vol 22, Pag. 175.
32. Rodriguez J. Y., Le Pape P., Lopez O., Esquea K., et al. *Candida auris*: a Latent Threat to Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*, 2021, Vol 73, Pag. 2836-2837.
33. Villanueva-Lozano H., Treviño-Rangel R. J., González G. M., Ramírez-Elizondo M. T., et al. Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico. *Clin Microbiol Infect*, 2021, Vol 27, Pag. 813–816.
34. Anwar S., Glaser A., Acharya S., Yousaf F. *Candida auris*-an impending threat: A case report from home. *American journal of infection control*, 2020, Vol 48, Pag. 1407-1408.
35. Manohar P., Loh B., Nachimuthu R., Hua X., et al. Secondary bacterial infections in patients with viral pneumonia. *Frontiers in medicine*, 2020, Vol 7, Pag. 420.
36. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 2020, Vol 130, Pag. 2620-2629.
37. Nie S., Zhao X., Zhao K., Zhang Z., et al. Metabolic disturbances and inflammatory dysfunction predict severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective study. *MedRxiv*, 2020, Vol 1, Pag. 1-28.
38. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *The Journal of infectious diseases*, 2020, Vol 221, Pag. 1762-1769.
39. Rossato L., Negrão F. J., Simionatto S. Could the COVID-19 pandemic aggravate antimicrobial resistance?. *American Journal of Infection Control*, 2020, Vol 48, Pag. 1129-1130.
40. 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*, 2020, Vol 26, Pag. 2694.
41. Yap F. H., Gomersall C. D., Fung K. S., Ho P. K., et al. Increase in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition rate and change in pathogen pattern associated with an outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*, 2004, Vol 39, Pag. 511-6.
42. Goravey W., Ali G. A., Ali M., Ibrahim E. B., et al. Ominous combination: COVID-19 disease and *Candida auris* fungemia-Case report and review of the literature. *Clin Case Rep*, 2021, Vol 9, Pag. 04827.
43. Almeida Jr J. N. de, Brandão I. B., Francisco E. C., Almeida S. L. R. de, et al. Axillary digital thermometers uplifted a multidrug-susceptible *Candida auris* outbreak among COVID-19 patients in Brazil. *Mycoses*, 2021, Vol 64, Pag. 1062–1072.
44. Auerbach A., O'Leary K. J., Greysen S. R., Harrison J. D., et al. Hospital ward adaptation during the covid-19 pandemic: a national survey of academic medical centers. *J Hosp Med*, 2020, Vol 15, Pag. 483-488.
45. Janniger E. J., Kapila R. Public health issues with *Candida auris* in COVID-19 patients. *World Medical & Health Policy*, 2021, Vol 1, Pag. 1–7.
46. Magnasco L., Mikulska M., Giacobbe D. R., Taramasso 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*, 2021, Vol 9, Pag. 95.
47. Rodríguez J. Y., Morales-López S. E., Rodríguez G. J., Álvarez-Moreno C. A., et al. Case Series Study of Melioidosis, Colombia. *Emerg Infect Dis*, 2019, Vol 25, Pag. 1531-1534.
48. Prestel C., Anderson E., Forsberg K., Lyman M., et al. *Candida auris* Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit - Florida, July-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, Vol 70, Pag. 56-57.