

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Faculdade de Farmácia  
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

***Candida auris*: emergência e epidemiologia de uma levedura altamente patogênica**

Paula Slomp Santos

Porto Alegre, julho de 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Faculdade de Farmácia  
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

***Candida auris*: emergência e epidemiologia de uma levedura altamente patogênica**

Paula Slomp Santos

Prof. Dra. Adelina Mezzari  
Orientadora

Ma. Daiane Dala Lana  
Coorientadora

Porto Alegre, julho de 2017.

Este trabalho foi escrito segundo as normas da revista "Clinical and Biomedical Research" (CBR), apresentadas em anexo. (Anexo 1)

***Candida auris*: emergência e epidemiologia de uma levedura altamente patogênica**

***Candida auris*: emergence and epidemiology of a highly pathogenic yeast**

**Título resumido do artigo - *Candida auris*, uma espécie emergente**

**Summary title - *Candida auris*, an emerging species**

Paula Slomp Santos, <sup>1</sup> Daiane Flores Dalla Lana, <sup>1</sup> Adelina Mezzari <sup>1\*</sup>

Paula S. Santos, <sup>1</sup> Daiane F. Dalla Lana, <sup>1</sup> Adelina Mezzari <sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

\*Autor correspondente:

Adelina Mezzari

[mezzari@ufrgs.br](mailto:mezzari@ufrgs.br)

Av. Ipiranga, 2752

90610-000, Porto Alegre (RS), Brasil.

Tel: +55 51 33082105.

**Seção da revista:** Revisão bibliográfica

**RESUMO**

*Candida auris*, uma levedura emergente, multirresistente e causadora de surtos por infecções associadas aos cuidados de saúde, foi catalogada como uma nova espécie em 2009, após ser isolada de uma secreção do canal auditivo de um paciente no Japão. A partir da notificação dessa primeira ocorrência, vêm sendo relatados inúmeros casos por todo o mundo, inclusive no Brasil. *C. auris* acomete principalmente pacientes hospitalizados, internados em unidades de terapia intensiva, expostos a antifúngicos de amplo espectro e que fazem uso de cateteres vasculares. Essa levedura é responsável por infecções invasivas em hospitais e tem preocupando as autoridades e órgãos competentes pela sua rápida disseminação e difícil tratamento, em decorrência da baixa suscetibilidade aos antifúngicos tradicionalmente utilizados na prática clínica. Como contribuinte para a gravidade das infecções associadas à *C. auris*, o mecanismo de transmissão ainda é desconhecido, o que implica na falta de controle do microrganismo e em altos índices de mortalidade. Desse modo, esta revisão bibliográfica apresenta informações relevantes a fim de alertar sobre a importância de *C. auris* como agente etiológico de infecções sistêmicas, bem como sua epidemiologia e os reais desafios do tratamento.

**Palavras-chave:** *Candida auris*, candidíase, candidemia, multirresistência, biofilme, epidemiologia diagnóstico.

## ABSTRACT

*Candida auris*, an emergent yeast, multidrug-resistant and responsible for nosocomial outbreaks was cataloged as a new species in 2009, after being isolated from a patient's ear canal secretion in Japan. Since the notification of this first occurrence, numerous cases have been reported throughout the world, including in Brazil. *C. auris* affects mainly hospitalized patients, patients in intensive care units, exposed to broad spectrum antifungal and using vascular catheters. Currently, this yeast is one of the main responsible for invasive infections in hospitals and has been worrying competent authorities and organs for their rapid dissemination and difficult treatment due to the low susceptibility to antifungal agents traditionally used in clinical practice. As a contributor to the severity of infections associated with *C. auris*, the mechanism of transmission is still unknown, which implies a lack of control of the microorganism and high mortality rates. Thus, this literature review presents relevant information in order to alert the importance of *C. auris* as an etiological agent of systemic infections, as well as its epidemiology and the real challenges of the treatment.

**Keywords:** *Candida auris*, candidiasis, candidemia, multidrug-resistance, biofilm, epidemiology, diagnosis.

## INTRODUÇÃO

As infecções causadas por leveduras do gênero *Candida* são conhecidas como candidíase ou candidose<sup>1</sup>. A candidíase entre outras formas clínicas, também pode ser considerada uma doença sexualmente transmissível (DST) e manifesta-se clinicamente através de lesões, que podem ser classificadas desde superficiais com acometimento cutâneo e mucoso, até sistêmicas, disseminadas e de alta gravidade<sup>2</sup>. Esse tipo de micose tem como sítio de infecção a boca, garganta, língua, pele, couro cabeludo, genitálias, dedos, unhas e órgãos internos<sup>1</sup>. Sua origem pode ser exógena ou endógena, sendo este último o principal mecanismo de transmissão, no qual espécies de *Candida* que fazem parte da microbiota de órgãos e tecidos, ao se depararem com a vulnerabilidade do hospedeiro, por exemplo em situações de imunocomprometimento, tornem-se oportunistas. A via exógena é um mecanismo de transmissão que ocorre principalmente

através do contato direto de profissionais da saúde com os pacientes ou materiais médico-hospitalares contaminados<sup>2</sup>.

Os principais fatores de virulência das leveduras que induzem a quadros de infecções são<sup>3</sup>:

- a) A secreção de enzimas extracelulares como fosfolipases e proteinases, as quais degradam o tecido do hospedeiro levando à invasão tecidual<sup>3</sup>;
- b) A produção de substâncias tóxicas que lesionam as células<sup>3</sup>;
- c) A criação de biofilmes sobre células e superfícies inertes<sup>3</sup>;
- d) A formação de pseudo-hifas por certas espécies de *Candida* spp.<sup>3</sup>;
- e) A produção de hemolisinas<sup>2</sup>;
- f) A capacidade de aderência a materiais médico-hospitalares e células hospedeiras<sup>3</sup>.

A soma desses mecanismos com a debilidade por parte da resposta do hospedeiro poderá acarretar em um quadro de candidíase<sup>3</sup>.

Os microrganismos costumam viver naturalmente em comunidades, através da formação do biofilme, isso ocorre devido às vantagens de estarem em associação, dentre as quais a principal é uma maior proteção contra a ação dos agentes antifúngicos e as defesas do sistema imune do hospedeiro<sup>2</sup>.

A epidemiologia das infecções por *Candida* spp. pode ser variável, de acordo com a virulência do isolado, carga parasitária e predisposição do hospedeiro, sendo que o conjunto desses fatores as tornam leveduras patogênicas<sup>1</sup>. As espécies de *Candida* são responsáveis por infecções na corrente sanguínea (ICS) em pacientes hospitalizados, e acometem principalmente aqueles internados em unidades de terapia intensiva, expostos a antifúngicos de amplo espectro, cateteres vasculares internos, nutrição parenteral, cirurgia abdominal e imunossupressores<sup>4</sup>. As ICS representam um desafio à saúde pública por sua severidade e intensidade, provocando aumento do tempo de internação hospitalar, e elevando os custos de hospitalização, bem como as taxas de morbimortalidade em pacientes infectados. Em pesquisas desenvolvidas durante três anos, realizadas em 49 hospitais nos Estados Unidos, a *Candida* spp. foi apontada como um dos principais agentes etiológicos de ICS, responsável por 7,6% dos casos<sup>2</sup>.

Dentre as causas mais comuns de ICS, cita-se a candidemia, que é a síndrome mais frequentemente associada à candidíase invasiva<sup>5</sup> e a altas taxas de mortalidade (40% a 60%)<sup>2</sup>. A candidíase invasiva é uma das principais manifestações clínicas do gênero *Candida* ocasionada por *C. albicans* e *Candida não-albicans*<sup>6</sup>, estas, por sua vez, respondem por ao menos 50% das infecções invasivas por *Candida* spp.<sup>3</sup>, e podem ser resistentes ao fluconazol ou difíceis de extinguir pelo fato de produzirem biofilme<sup>7</sup>. A levedura *Candida* registra um número de espécies existentes superior a 200, dentre as quais, exemplificam-se principalmente *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. haemulonii*, *C. guilliermondii* e a mais recente espécie identificada *C. auris*<sup>1,6</sup>. Esta última tem sido catalogada como uma nova espécie altamente patogênica, multirresistente a antifúngicos tradicionalmente utilizados na prática clínica, sendo a causadora de severas infecções sistêmicas, que podem ser fatais<sup>6</sup>. Em 2013, um estudo relatou taxas de letalidade de 33% em casos de ICS atribuídas a *C. auris* em todos os pacientes e 57% para o subgrupo de pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva, entretanto essas taxas podem ser atribuídas à gravidade das doenças subjacentes desses pacientes<sup>8</sup>.

A rápida emergência de *C. auris* e a resistência às três principais classes de fármacos antifúngicos (azóis, equinocandinas e polienos)<sup>9</sup>, a transmissão horizontal entre pacientes internados, levando a surtos por infecções associadas aos cuidados de saúde e às altas taxas de mortalidade associadas, fazem de *C. auris* uma das mais atuais causas de infecção invasiva em hospitais e motivo de preocupação devido à sua evolução e propagação mundial<sup>4</sup>. Além disso, a otomastoidite fúngica, que é uma doença rara e possivelmente fatal para imunodeprimidos, tem como agente etiológico *C. auris*<sup>10,11</sup>. Os casos de infecção otológica causados por *C. auris* vêm se multiplicando<sup>10</sup>. Apesar da origem das infecções ser inconclusiva, ainda não se sabe se estes isolados estão no ambiente hospitalar ou são de origem endógena<sup>12</sup>. Evidências apontam que a disseminação de *C. auris* em ambiente hospitalar pode ocorrer através do contato com superfícies e aparelhos contaminados e ainda de modo interpessoal, alertando desta forma os serviços de saúde para esse patógeno oportunista<sup>9</sup>.

Diante do exposto, esta revisão tem o propósito de abordar aspectos epidemiológicos da candidíase causada por *C. auris*, evidenciando os casos já descritos no Brasil e frequência de casos por região. Adicionalmente, apresentam-se os métodos mais utilizados para a identificação de *C. auris*, os dados de suscetibilidade microbiana frente aos antifúngicos das mais variadas classes e os desafios terapêuticos. Desse modo, pretende-se contribuir na elucidação da importância clínica do tema, reunindo informações relevantes para um melhor entendimento de

quais são os fatores que promovem a expansão e oportunismo da doença, o que gera um alerta sobre essa espécie de destaque entre as *Candidas* não-*albicans* atualmente, no que se refere à alta virulência e patogenicidade.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo de revisão bibliográfica sistemática com pesquisas em bancos de dados e coleções online da Elsevier Editora (ScienceDirect) e da biblioteca virtual de saúde do National Institutes of Health (PubMed), no período de abril a junho de 2017. Os termos utilizados nas buscas eletrônicas foram “*Candida auris*”, “candidíase/candidiasis”, “candidemia”, “*Candida auris* diagnóstico/diagnosis”, “*Candida auris* epidemiologia/epidemiology”, “*Candida auris* multirresistente/multidrug-resistant”, “*Candida auris* biofilme/biofilm” and “*Candida auris* tratamento/treatment”. Adicionalmente, realizou-se uma pesquisa online para consultar documentos de organizações nacionais (ANVISA) e internacionais, que poderiam contribuir com dados para compor o presente estudo. A finalidade desta pesquisa foi abordar os aspectos mais relevantes e atuais acerca da identificação, epidemiologia, manifestações clínicas, tratamento e prevenção das infecções por *C. auris*, espécie ainda pouco conhecida no Brasil, cujas informações sobre sua ocorrência ainda são controversas entre órgãos oficiais e estudiosos, o que demanda cuidado e atenção. Os critérios de inclusão foram artigos científicos que explorassem o tema proposto, publicados entre os anos de 2003 e 2017. Foram excluídos os estudos que não possuíam referências bibliográficas adequadas, que se apresentavam incompletos ou fontes terciárias. Além disso, optou-se por não incluir teses, dissertações, monografias e livros.

### *Candida auris*

#### Identificação

Para que a disseminação de *C. auris* possa ser prevenida e controlada em ambiente hospitalar, é de suma importância que a identificação do isolado seja feita rapidamente. Quando houver suspeita da identificação da espécie em um isolado, ou mesmo após sua confirmação, é de responsabilidade do laboratório comunicar imediatamente a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do serviço de saúde<sup>9</sup>.

As infecções causadas por esta nova espécie de *Candida* são diagnosticadas através de hemocultivo ou cultura de outros fluidos corporais. Sua identificação específica necessita de métodos laboratoriais moleculares, como sequenciamento da região D1-D2 ou Internal Transcribed Spacer (ITS)<sup>9,12,13</sup>, ou dessorcao/ionizacao com espectrometria de massas, sendo a Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight (MALDI-TOF) o método mais adequado e rápido descrito na literatura para identificação da *C. auris*<sup>14</sup>, possibilitando criar o espectro de referência e os cuidados a serem tomados ao adotar essa conduta.

O laboratório que isolar pelos metodos fenotipicos uma das seguintes espécies: *C. haemulonii*, *C. famata*, *C. sake*, *C. catenulata*, *C. lusitanae*/*C. guilliermondii*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Rhodotorula glutinis* e possuir o equipamento de MALDI-TOF ou o sequenciador de genoma deverá confirmar se o isolado trata-se de *C. auris*. É imprescindível que se certifique que o MALDI-TOF contém em seu banco de dados perfis proteicos que possibilitem a detecção de isolados de *C. auris*. Hoje, no Brasil, apenas bibliotecas de espectro de referência *Research Use Only* (RUO) Bruker possuem perfis de *C. auris*<sup>9</sup>.

No caso de laboratórios que não possuam os equipamentos, porém estão aptos a realizar provas de triagem para *C. auris*, deverão realizar exame de cultura e pesquisa direta com tinta nanquim para descartar a presença da levedura encapsulada. Posteriormente, provas de triagem para identificação presuntiva de *C. auris* deverão ser realizadas com o intuito de descartar as outras espécies *Candida* não-*albicans*, entre elas, provas de filamentação em ágar fubá com Tween 80 e/ou análise de cor das colônias em ágar Sabouraud dextrose ou outro ágar e/ou análise de cor em ágar cromogênico e/ou presença de tubo germinativo (PTG). Os isolados que não apresentarem pigmentos carotenoides, PTG negativo, e/ou formacao de pseudohifas em agar fuba, coloracao lilas a rosa em agar cromogenico devem ser separados para posterior confirmação e em caso positivo para *C. auris*, notificar a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)<sup>9</sup>.

Na hipótese de provas de triagem positivadas, o órgão competente deverá realizar provas bioquímicas, para triagem de espécies fenotipicamente semelhantes a *C. auris*; determinar a

suscetibilidade da levedura a antifúngicos, para verificação da resistência do isolado com suspeita de *C. auris*; realizar sequenciamento da região D1-D2 ou ITS1-ITS4 e/ou MALDI-TOF para confirmação de *C. auris*, ou encaminhados diretamente para laboratórios de referência<sup>9</sup>.

Diante disso, os critérios para considerar um isolado suspeito de *C. auris* são aqueles identificados fenotipicamente como *C. haemulonii*, *C. famata*, *C. sake*, *C. catenulata*, *C. lusitaniae*/*C. guilliermondii*, *S. cerevisiae* e *R. glutinis* e que apresentaram concentrações inibitórias mínimas (CIM) altas para fluconazol (FCZ; CIM ≥ 32 µg/mL), voriconazol (VCZ; CIM ≥ 2 µg/mL), anfotericina B (AFB; CIM ≥ 2 µg/mL) e equinocandinas (EQS), como a anidulafungina (ADA; ≥ 2 µg/mL)<sup>9</sup>.

Esta nova espécie pode ser identificada erroneamente como as supracitadas<sup>9,14</sup>, se a identificação for feita através de métodos clássicos<sup>6,9</sup>. Gaitan et al. (2017) descreveram inicialmente isolados identificados como *S. cerevisiae*, *C. sake*, *C. lusitaniae*, *C. haemulonii*, e oito isolados inconclusivos, sendo que 8 (oito) foram isolados do sangue e 4 (quatro) da ponta do cateter, de pacientes internados numa unidade de terapia intensiva em um hospital da Europa. A confirmação de *C. auris* de todos os isolados foi realizada por métodos moleculares<sup>6</sup>.

Na Colômbia, isolados foram inicialmente identificados como *C. haemulonii*, *C. famata*, *C. albicans* ou *C. tropicalis*. Após observada a prevalência incomum e a discordância micromorfológica, as cepas foram cultivadas em meio CHROMagar *Candida* e utilizou-se o MALDI-TOF. Observaram-se colônias cor de rosa no meio CHROMagar *Candida* e houve posteriormente então confirmação molecular de *C. auris* em todos os isolados<sup>14</sup>.

Segundo Chowdhary et al. (2013), o crescimento a 40 °C pode diferenciar os isolados de *C. auris* que são identificados equivocadamente como *C. haemulonii* pelo VITEK, tendo em vista que a espécie *Candida haemulonii* não cresce a 40 °C<sup>8,12</sup>. Kumar et al. (2017) relataram um método rápido e barato utilizando o meio CHROMagar *Candida* suplementado com meio de Pal's para diferenciar *C. auris* de isolados identificados como *C. haemulonii* por VITEK2. Todos isolados de *C. auris* apresentaram colônias lisas de cor branca a creme em 37 °C e 42 °C, após 24 e 48 horas de incubação e não produziram pseudo-hifas. Os isolados de *C. haemulonii* tiveram um crescimento debilitado de colônias lisas de cor rosa-claro, em 24 e 48 horas e também não houve produção de pseudo-hifas. A levedura *C. haemulonii* não cresceu em 42 °C<sup>8,15</sup>.

Desse modo, observa-se na literatura que a identificação e o diagnóstico de *C. auris* são realizados definitivamente por métodos moleculares<sup>6,8,9,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21</sup>.

Os métodos de rotina (exame direto, cultura, provas bioquímicas) são utilizados apenas como triagem para uma detecção inicial da levedura em amostras clínicas.

Como recomendação aos hospitais que não estão aptos a realizar a detecção na rotina desta nova espécie de *Candida*, é aconselhável que realizem o monitoramento do número mensal de hemoculturas positivas com espécies de *Candida* não-*albicans*, pois qualquer aumento pode ser indicativo de um potencial surto, possivelmente relacionado a *C. auris*<sup>8</sup>.

## Epidemiologia

Devido à gravidade dos surtos que vem ocasionando em hospitais ao redor do planeta, *C. auris* mostra-se um risco real e eminente à saúde, devendo ser observada com muita cautela. Foi isolada pela primeira vez a partir do canal auditivo externo de um paciente no Japão e foi descrita como uma nova espécie em 2009<sup>16</sup>. Desde o referido episódio, diversos outros países notificaram as infecções, incluindo Japão, Coreia do Sul, Índia, Paquistão, África do Sul, Quênia, Kuwait, Brasil, Israel, Venezuela, Colômbia, Reino Unido, Estados Unidos e Canadá. Essas constatações comprovam que a espécie não se limita a uma determinada região<sup>9,12</sup>.

A epidemiologia de *C. auris* especificamente no Brasil ainda é inconclusiva. Enquanto estudos do ano de 2016<sup>12,17,18</sup> já indicam a presença da levedura no país, a ANVISA (2017), através de um comunicado oficial, relatou que até o presente momento não foram registradas ocorrências de infecções por *C. auris* em nosso país<sup>9</sup>. Entretanto esta afirmação não exclui a possibilidade de que a espécie já esteja presente pela região, tendo em vista que sua prevalência não é suficientemente conhecida devido às dificuldades na sua identificação e diagnóstico<sup>9</sup>.

Na América, o primeiro surto ocorreu na Venezuela entre março de 2012 e julho de 2013, em 18 pacientes afetados, destes 13 eram pediátricos. Os isolados foram inicialmente identificados como *C. haemulonii* e após sequenciamento da região ITS e análise por Amplified Fragment Length Polymorphism (AFLP) identificou-se que o microrganismo envolvido foi *C. auris*<sup>9</sup>.

Entre fevereiro e julho de 2016 na Colômbia, o surto ocorreu em 6 hospitais diferentes totalizando 17 pacientes internados. Dos 17 pacientes, 9 eram do sexo masculino; a faixa etária de 0-77 anos, 15 estavam internados em UTI e 2 em unidades médicas. Do total, 13 pacientes mostraram fungemia e nos outros 4, *C. auris* foi isolada de fluido peritoneal, líquido cefalorraquidiano, osso ou urina. A maioria dos pacientes apresentavam cateter venoso central, cateter urinário e ventilação mecânica. Alguns apresentaram fatores de risco para a candidemia: transfusão de eritrócitos, nutrição parenteral, cirurgia abdominal, hemodiálise, diabetes, pancreatite, câncer e infecção pelo HIV<sup>14</sup>.

Na Índia, a maior incidência de infecções por *C. auris* tem ocorrido em hospitais públicos. Em 27 UTI foram relatados 1400 casos de infecção por *Candida*, destes 74 (5,3%) foram isolados e confirmados como *C. auris*. Nos pacientes com diagnóstico de candidemia, os infectados com *C. auris* tiveram um período de internação em média de 25 dias, sendo maior do que os *Candida* não-*auris*, com média de 15 dias<sup>22</sup>. Na cidade de Nova Delhi, em dois hospitais foram isoladas 12 *C. auris*, coletadas entre 2009 e 2011. Os isolados destes hospitais foram clonais, indicando a transmissão inter-hospitalar. A maioria dos pacientes apresentavam cateter urinário permanente e candidemia persistente - e a taxa de mortalidade foi de 33%<sup>23</sup>.

Entre outubro de 2012 a outubro de 2013, 4 isolados foram enviados ao Instituto Nacional de Doenças Transmissíveis em Joanesburgo, África do Sul, provenientes de quatro pacientes apresentando quadros de candidemia e internados em diferentes hospitais. Os isolados foram identificados inicialmente como *C. haemulonii* e *R. glutinis* por testes rotineiramente utilizados e posteriormente *C. auris* foi identificada corretamente por sequenciamento do genoma<sup>24</sup>.

O primeiro e maior surto de *C. auris* na Europa ocorreu em um centro cardíaco de Londres entre abril de 2015 e julho de 2016, totalizando 50 casos. Destes 44% (n = 22/50) desenvolveu infecção por *C. auris* candidemia. Através de uma amostragem ambiental detectou-se a presença persistente da levedura em torno dos espaços entre as camas<sup>25</sup>.

Na Espanha, entre abril e junho de 2016, 8 isolados de quatro pacientes (dois por paciente), no Hospital Universitário e Politécnico La Fe em Valência, foram obtidos a partir de hemocultivo e ponta de catéter. Todos os pacientes eram adultos e estavam internados na UTI. Os quatro casos foram identificados como *C. auris* após confirmação por sequenciamento da região ITS<sup>6</sup>.

Lockhart et al. (2017), durante três anos (2012 a 2015), realizaram um estudo para tentar compreender a emergência e a epidemiologia de *C. auris* a partir de isolados de 54 pacientes provenientes do Paquistão, Índia, África do Sul e Venezuela e Japão. A partir de 41 isolados, que continham informações referentes aos pacientes, foram realizados testes de suscetibilidade antifúngica e sequenciamento do genoma completo (WGS). Os quadros clínicos dos pacientes eram 41% diabetes mellitus, 51% haviam realizado cirurgia recentemente, 73% tinham cateter venoso central e 41% estavam recebendo terapia antifúngica sistêmica, desde que *C. auris* foi isolada. A média de tempo desde a admissão até a infecção foi de 19 dias, onde 61% dos pacientes tiveram infecção no sangue e 59% morreram. Dos isolados, 93% foi resistente ao fluconazol, 35% à anfotericina B e 7% às equinocandinas, 41% eram resistentes a 2 classes antifúngicas e 4% de 3 classes<sup>26</sup>.

Ainda, casos isolados e surtos foram relatados em cinco diferentes continentes, sendo eles Europa, Ásia, América do Norte, América do Sul e África. Um caso na Noruega, provavelmente oriundo de um outro país fora do continente, vem corroborar que é possível existir um risco de transmissão da levedura através da transferência hospitalar de doentes. Em estudo recente, mostrou-se que os isolados de *C. auris* presentes no Reino Unido têm origens geográficas diversas, sugerindo múltiplas introduções no país<sup>8</sup>.

Diante do exposto, observou-se que *C. auris* é uma espécie de alta prevalência em variadas regiões e condições climáticas pelo mundo, estando associada a elevados índices de mortalidade em pacientes hospitalizados. Devido às dificuldades inerentes à detecção e diagnóstico, sua epidemiologia ainda é controversa no Brasil.

### **Suscetibilidade e desafios no tratamento**

O uso indiscriminado de antifúngicos pode ter induzido *C. auris* a se tornar um patógeno multirresistente, limitando a eficácia no tratamento em razão de sua resistência ao fluconazol (FCZ), e susceptibilidade variável aos outros azóis, anfotericina B (AFB) e equinocandinas (EQS)<sup>12,27,28</sup>, como pode ser observado na tabela 1<sup>21</sup>.

A capacidade de produzir biofilmes, a sobrevivência e disseminação em ambientes hospitalares, além do risco de ocasionar surtos, colaboram com a patogenicidade de *C. auris*. De

acordo com a literatura, a *C. auris* pode ser tão ou mais patogênica que *C. albicans*. Apesar de formar menos biofilme quando comparada a *C. albicans*, essa nova espécie tem demonstrado uma maior virulência, mas ainda precisa ser mais investigada. Estes fatores, juntamente com a resistência de *C. auris* à maioria dos agentes antifúngicos, podem explicar porque ela é considerada um dos patógenos de maior risco atualmente<sup>13</sup>.

Conforme Leighann et al. (2017), *C. albicans* apresentou maior massa de biofilme, fato que está diretamente ligado à sua patogenicidade. *C. auris*, por sua vez produziu significativamente menos biofilme. No entanto, as duas espécies tiveram produção maior de biofilme do que a *C. glabrata*<sup>13</sup>. Os biofilmes de *C. albicans* apresentaram-se densamente empacotados com pseudo-hifas, a *C. glabrata* formou um biofilme esparso com células de levedura, sem matriz extracelular, e a *C. auris* apresentou biofilme contendo levedura com brotamento e pseudo-hifas. Ainda segundo Leighann et al. (2017), também foi realizado o teste de suscetibilidade através de microdiluição em caldo, com FCZ, voriconazol (VCZ), caspofungina (CPA), micafungina (MCA), anfotericina B lipossomal (AFB lipo), AFB e clorexidina (CXA). Para células planctônicas e sésseis de *C. auris* demonstrando CIM > 32 µg/mL, ao FCZ e o VCZ, apresentou atividade mínima contra as células planctônicas de *C. auris* (Tabela 1). A AFB lipo foi ativa contra as células planctônicas (0,25-1,0 µg/mL) e redução da atividade metabólica do biofilme da *C. auris* necessitando de concentrações bem mais altas do mesmo antifúngico (16 µg/mL). A AFB foi mais eficaz, necessitou de 4 µg/mL para ser ativa contra o biofilme. A MCA foi a EQS mais ativa, com < 0,5 µg/mL para inibir células planctônicas, comparando-se com 2-32 µg/mL para a CPA. Contudo, estes dois agentes antifúngicos, MCA e CPA foram ineficazes contra o biofilme (> 32 µg/mL). A CXA apresentou maior atividade, com < 0,02% para inibir, de fato, as células planctônicas e sésseis (Tabela 1). Dos antifúngicos analisados, a CPA apresentou-se inativa contra o biofilme de *C. auris*, o que chama a atenção, pois este agente antifúngico é eficaz contra biofilmes de *Candida* spp.. Tais fatores podem influenciar na virulência e sobrevivência da *C. auris*, e contribuir com as ocorrências de surtos notificados em ambientes hospitalares<sup>13</sup>.

Estudos de suscetibilidade realizados por Chowdhary et al. (2016) demonstraram que a *C. auris* apresentou CIM elevados ao FCZ (CIM<sub>90</sub> > 64 µg/mL) ao VCZ, AFB (2 µg/mL) e às EQS (Tabela 1)<sup>12</sup>. A CXA apresentou eficácia como desinfetante na prevenção e controle de infecção por *C. auris*, através da higienização das mãos, gargarejo oral e desinfecção da pele, assim como o uso tópico de nistatina e terbinafina<sup>12</sup>.

Gaitán et al. (2017) observaram que *C. auris* é resistente ao FCZ e ao VCZ e possui CIM variável às EQS e à AFB. Os isolados foram resistentes ao FCZ (CIM > 256 µg/mL) ao VCZ (CIM 2 µg/mL) e ao PSZ, ICZ, EQS e AFB (Tabela 1)<sup>6</sup>.

Kumar et al. (2017), observaram que *C. auris* foi resistente ao ICZ (CIM ≥ 2 µg/mL) indicando expressivos fatores de virulência, incluindo a atividade da fosfolipase, proteinase e hemolisina (Tabela 1)<sup>15</sup>.

Calvo et al. (2016), entre março de 2012 e julho de 2013, analisaram os isolados de *C. auris* em 18 pacientes com candidemia, de um centro médico em Maracaibo, 13 pacientes pediátricos, com idade média de 26 dias e 5 adultos. Todos haviam recebido antibióticos e procedimentos invasivos, ao iniciar o tratamento com antifúngico o cateter foi retirado. A sobrevivência dos pacientes foi de até 30 dias. Através do AFLP fingerprinting os isolados foram genotipados e sugeriram um surto clonal. Os isolados foram resistentes aos azóis, suscetíveis à anidulafungina (ADA) e CIM > 1 µg / ml para AFB (Tabela 1)<sup>27</sup>.

Lockhart et al. (2017), encontraram CIMs para *C. auris* com os antifúngicos FCZ (≥ 32 µg / mL), VCZ (≥ 2 µg / mL), EQS (≥ 8 µg/mL), flucitosina (FCA) (≥128 µg / mL) e AFB (≥ 2 µg / mL)<sup>26</sup>, os valores encontrados, neste estudo, foram semelhantes aos CIM publicados pela ANVISA (2017), FCZ (≥ 32 µg/mL), VCZ (≥ 2 µg/mL), AFB (≥2 µg/mL) e EQS (ADA≥2 µg/mL) (Tabela 1)<sup>9</sup>.

No Reino Unido, um hospital verificou a utilidade do cloro nos produtos de peróxido de hidrogênio e a atividade *in vitro* de clorexidina contra *C. auris*. O uso de toalhas descartáveis com clorexidina para limpeza de superfícies e higienização das mãos, bem como álcool de clorexidina antes da manipulação intravenosa de cateteres fizeram com que a incidência de ICS por *C. auris* diminuísse em 95% após a aplicação dessas medidas<sup>8</sup>.

Desse modo, observa-se que *C. auris* apresenta no geral uma suscetibilidade muito variável a diferentes classes de antifúngicos e demais agentes antimicrobianos analisados, com resistência na maioria dos casos, o que dificulta o tratamento. Para cada novo isolado de *C. auris*, recomenda-se o uso de testes de antifungograma para determinação da CIM, uma vez que isso deve auxiliar a seleção do medicamento mais apropriado e acelerar a resposta clínica do paciente, que corre sério risco de morte quando acometido por essa levedura.

## CONCLUSÕES

*C. auris* é uma levedura patogênica e multirresistente, que pode ser fonte de infecções decorrentes dos cuidados relativos à saúde em hospitais. Possui elevado potencial de transmissão nosocomial horizontal. Para que os serviços de saúde possam combater essas infecções, implementando medidas de controle e prevenção, é necessário que os laboratórios identifiquem com precisão *C. auris*. Desta forma, os órgãos competentes serão notificados de possíveis surtos, e poderão adotar as medidas cabíveis, controlando a epidemia.

Os métodos laboratoriais de rotina são insuficientes para a detecção da *C. auris*, que pode ser erroneamente identificada como outras espécies. A correta identificação da levedura exige métodos moleculares sofisticados para a devida confirmação o nível de espécie. Em casos suspeitos enviar o isolado a laboratório de referência capaz de identificar a espécie de *C. auris*.

Sua epidemiologia é variável e *C. auris* não possui localização determinada, sendo amplamente encontrada ao redor do mundo. No Brasil, ainda é uma questão discutível, pois apesar de não haver relatos de infecção pela espécie no país, sua incidência não é fidedigna devido aos obstáculos encontrados na sua identificação e diagnóstico, fato que compromete o combate efetivo à disseminação da levedura.

A clorexidina deve ser vista como possível solução estratégica na prevenção de infecções por *C. auris*, servindo como desinfetante na pele. Seu tratamento ainda é limitado, devido à resistência antifúngica, característica intrínseca da espécie. Atualmente, não existem evidências que apontem para um tratamento padrão efetivo. Esse fato, somado à alta associação com a mortalidade, torna *C. auris* uma ameaça global emergente.

Por fim, *C. auris* é espécie responsável por muito surtos atualmente, o que vem gerando um alerta na saúde pública do Brasil e demais países. Órgãos de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde vem emitindo comunicados de inúmeros relatos de casos de infecções por essa levedura, a qual dificilmente responde ao tratamento convencional. Desse modo, devem ser desenvolvidas mais pesquisas para elucidar os fatores de risco, bem como o mecanismo de transmissão, possibilitando orientações precisas e efetivas para que a população adote as providências e cautelas necessárias para evitar a propagação deste patógeno.

## Conflito de interesses

Nenhum conflito de interesse declarado.

## Referências

1. Barbedo LS, Sgarbi DBG. Candidiase. DST- J bras Doenças Sex Transm. 2010;22:22-38.
2. Giolo MP, Svidzinski TIE. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. J Bras Patol Med Lab. 2010;46:225-34.
3. Colombo AL, Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36:599-07.
4. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, et al. Multidrug-Resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. Emerg Infect Dis. 2017;23:195-03.
5. McCarty TP, Pappas PG. Invasive Candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30:103-24.
6. Gaitán ACR, Moret A, Hontangas JLL, Molina JM, López AI, Cabezas AH et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe. Rev Iberoam Micol. 2017;34:23-27.

7. Kaanichea FM, Allela R, Cherif S, Algiab NB. Invasive candidiasis in critically ill patients. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2016;11:1-5.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. *Candida auris* in healthcare settings – Europe – 19 December 2016. Stockholm: ECDC; 2016. Disponível em: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Candida-in-healthcare-settings\\_19-Dec-2016.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Candida-in-healthcare-settings_19-Dec-2016.pdf). Acessado em: 7 abr. 2017.
9. ANVISA. COMUNICADO DE RISCO Nº 01/2017 – GVIMS/GGTES/ANVISA: Relatos de surtos de *Candida auris* em serviços de saúde da América Latina (Brasília, 14 de março de 2017). Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde, Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Online] 10 de Abr. de 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/458700/Comunicado+de+Risco+n%C2%BA+01+2017+GVIMS-GGTES-Anvisa/1d23b200-5640-4aa3-a8e8-5239c8d2e000>. Acessado em: 10 abr. 2017.
10. Choi HI, An J, Hwang JJ, Moon SY, Son JS. Otomastoiditis caused by *Candida auris*: Case report and literature review. *Mycoses*. 2017;1-5. doi: 10.1111/myc.12617.
11. Carenzi LR, Silveira F, Faidiga GB, Lago TD, Yassuda CC, Massuda ET, et al. Mastoidite Fúngica em Paciente com SIDA: Relato de Caso. *Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl Arch Otorhinolaryngol, São Paulo – Brasil*. 2011;15:245-48.
12. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections. *J Hosp Infect*. 2016;94:209-12.
13. Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD et al. Biofilm-Forming Capability of Highly Virulent, Multidrug-Resistant *Candida auris*. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:328-31.
14. Morales-López SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzón A, Martínez HP, Rodríguez GJ, Álvarez-Moreno CA, et al. Invasive Infections with Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*, Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:162-64.
15. Kumar A, Sachu A, Mohan K, Vinod V, Dinesh K, Karim S. Simple low cost differentiation of *Candida auris* from *Candida haemulonii* complex using CHROMagar *Candida* medium supplemented with Pal's medium. *Rev Iberoam Micol*. 2017;34:109-11.
16. 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. *Microbiol Immunol*. 2009;5:41-4.
17. Prakash A, Sharma C, Singh A, Kumar PS, Kumar A, Hagen F, et al. Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:277 e1-9.
18. Sharma C, Kumar N, Pandey R, Meis JF, Chowdhary A. Whole genome sequencing of emerging multidrug resistant *Candida auris* isolates in India demonstrates low genetic variation. *New Microbes New Infect*. 2016;29:77-82.
19. Emara M, Ahmad S, Khan Z, Joseph L, Al-Obaid I, Purohit P, Bafna R. *Candida auris* Candidemia in Kuwait, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1091-92.
20. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the First Seven Reported Cases of *Candida auris*, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus—United States, May 2013–August 2016. *Am J Transplant*. 2017;17:296-99.

21. Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Alert: *Candida auris* outbreaks in health care services. 3 October, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016. Disponível em: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=36354&lang=en%3E](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=36354&lang=en%3E). Acessado em: 25 abr. 2017.
22. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. J Antimicrob Chemother. 2017;72:1794-01.
23. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, Agarwal K, Prakash A, Singh PK et al. New Clonal Strain of *Candida auris*, Delhi, India. Emerg Infect Dis. 2013;19:1670-3.
24. Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender NP. *Candida auris*–Associated Candidemia, South Africa. Emerg Infect Dis. 2014;20:1250-2.
25. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. Antimicrob Resist Infect Control. 2016;5:35.
26. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. Clin Infect Dis. 2017;64:134-140.
27. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. J. Infect. 2016;73:369-74.
28. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, et al. The Emerging *Candida auris*: Characterization of Growth 1 Phenotype, Virulence Factors, Antifungal Activity, and Effect of SCY-078, a Novel Glucan Synthesis Inhibitor, on Growth Morphology and Biofilm Formation. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61:1-13.

**Tabela 1.** Suscetibilidade de isolados clínicos de *C. auris* frente ao tratamento *in vitro* com variados agentes antifúngicos

CIM (µg/mL) e CIM <sub>90</sub>												
FLZ	VCZ	ICZ	PSZ	EQS	MCA	CPA	ADA	AFB lipo	AFB	FCA	CXA	Referências
> 32					<0,5	2-32		0,25 -1,0 e 16*	4		<0,02%	13
>64	2								2			12
>256	2	RV	RV	RV					RV			6
		≥ 2										15
									>1			27
≥ 32	≥ 2			≥ 8					≥ 2	≥12		26
										8		
≥32	≥ 2						≥ 2		≥ 2			9

CIM (concentração inibitória mínima); CIM<sub>90</sub> (concentração inibitória mínima capaz de inibir 90% dos isolados); RV (resistência variável); FCZ (fluconazol); VCZ (voriconazol); ICZ (itraconazol); PSZ (posaconazol); EQS (equinocandinas); MCA (micafungina); CPA (caspofungina); ADA (anidulafungina); AFB lipo (anfotericina B lipossomal); AFB (anfotericina B); FCA (flucitosina); CXA (clorexidina); \*CIM referente a células de biofilme.

## ANEXO 1

## **Instruções aos autores**

### **Escopo e política**

A Clinical and Biomedical Research (CBR), antiga Revista HCPA, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). É um periódico científico de acesso livre que tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais da revista. A CBR apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) [<http://www.who.int/ictcp/en/>] e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [[http://www.icmje.org/clin\\_trial.pdf](http://www.icmje.org/clin_trial.pdf)]. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido número de identificação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> ou de outro banco de dados oficial dedicados ao registro de ensaios clínicos.

Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, os seus direitos autorais são automaticamente transferidos para a revista. O conteúdo do material enviado para publicação na CBR implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. Artigos publicados na CBR, para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. As submissões em inglês são fortemente encorajadas pelos editores. O manuscrito deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos publicados pela revista, conforme a seguir:

### **Forma e preparação de artigos**

#### **SERÃO CONSIDERADOS PARA PUBLICAÇÃO**

##### **Editorial**

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos editores e submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 1000 palavras. Esta seção pode incluir o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

##### **Artigos de Revisão**

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas – ver estrutura de resumo em 'Artigos Originais') e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

##### **Artigos Especiais**

Manuscritos exclusivamente solicitados pelos editores, sobre tema de relevância científica, a autores com reconhecida expertise na área e que não se enquadrem nos critérios de Editorial.

##### **Artigos Originais**

Artigos com resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes que o leitor possa avaliar seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A sua estrutura formal deve apresentar os tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) estar no último parágrafo da Discussão, não sendo necessária uma seção específica. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Para os artigos originais, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões) em português e em inglês (Abstract), nos casos em que o artigo não for escrito na sua totalidade na língua inglesa. O Resumo e o Abstract não devem exceder 250 palavras. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

#### **Relatos de Caso** (Submissões desta seção estão com restrição até outubro de 2017)

São artigos baseados em casos peculiares e comentários sucintos sobre a importância do caso em relação ao conhecimento atual na área. Devem conter até 1.000 palavras, com um total de, no máximo, duas tabelas ou figuras e 15 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica. A sua estrutura deve apresentar os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação do caso (Relato do Caso) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve limitar-se a fatos pertinentes aos casos. O sigilo em relação à identificação dos pacientes é fundamental, não devendo ser relatadas datas precisas, iniciais ou qualquer outra informação não relevante ao caso, mas que eventualmente possa identificar o paciente. Os Relatos de Caso devem ter Resumo não estruturado com no máximo 150 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

#### **Relatos de Casos: Imagens em Medicina**

Seção destinada à publicação de Imagens elucidativas, não usuais e/ou de amplo interesse de situações médicas. Deve conter até 500 palavras e um total de 5 referências. Duas a três imagens (resolução mínima de 300 dpi).

#### **Cartas**

Opiniões e comentários sobre artigo publicado na Revista, sobre temas de relevância científica e/ou observações clínicas preliminares. O texto deve ser breve com, no máximo, 500 palavras. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Não devem ter resumos.

#### **Comunicações Breves**

Comunicações breves são resultados preliminares de pesquisas originais ou estudos mais pontuais que contêm todas as informações relevantes para que o leitor possa avaliar os seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A estrutura é semelhante a artigos originais; no entanto, o resumo (Português, Espanhol, ou Inglês) não deve exceder 150 palavras e o texto não deve exceder 1.200 palavras. Ter no máximo duas Tabelas ou Figuras.

#### **Suplementos**

Além dos números regulares, a CBR publica o suplemento da Semana Científica do HCPA.

#### **CONFLITOS DE INTERESSE**

Conflitos de interesse surgem quando o autor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise. Os autores devem informar sobre possíveis conflitos de interesse. Isso se estende para editoriais e artigos de revisão, e deve ser feito na ocasião do envio do manuscrito. Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usá-la para tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por terceiros, que podem ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tornando o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se.

## **PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE**

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente, e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, o paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de um paciente, como fotos com tarjas sobre os olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso de distorção de dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometam os resultados do estudo.

## **EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS**

Toda matéria relacionada com pesquisa em seres humanos e pesquisa em animais deve ter aprovação prévia de Comitê de Ética em Pesquisa ou Comissão de Ética no uso de animais, respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS 196/96 e complementares e da Lei 11.794/2008 para estudos em animais. É importante indicar o número do registro do projeto no respectivo Comitê ou Comissão de Ética, bem como da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, se aplicável.

## **PREPARO DO ARTIGO**

O cadastro no sistema e posterior acesso ou login são obrigatórios para submissão e verificação do estágio das submissões.

**Identificação:** devem constar: a) Título do artigo, que deve ser claro e conciso. Não usar abreviaturas. Deve-se apresentar a versão do título reduzido para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) nome completo dos autores; c) instituição e o setor ou unidade da instituição a que cada autor está filiado (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) nome da instituição onde o trabalho foi realizado; e) indicação do autor responsável pela correspondência, acompanhada do endereço completo; e f) se tiver sido apresentado em reunião científica, deve-se indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

**TODOS OS NOMES DOS AUTORES INCLUÍDOS NO MANUSCRITO DEVEM SER CADASTRADOS NO SISTEMA**

**Resumo e Palavras-chave:** os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Verificar a estrutura e o número máximo de palavras conforme descrito para cada tipo de artigo específico (ver anteriormente). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar,

no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões). As palavras-chave, expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidas pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. As palavras-chave devem ser apresentados em português e em inglês.

**Manuscrito:** deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos. As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto<sup>1</sup>. Texto<sup>1-3</sup>, texto<sup>4,6,9</sup>.

**Tabelas:** devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, mas deve-se evitar a duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. As abreviações devem ser especificadas como nota de rodapé sem indicação numérica. As demais notas de rodapé deverão ser feitas em algarismos arábicos e sobrescritas.

**Figuras e gráficos:** as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) devem ser enviadas em arquivos separados, em formato JPG (em alta resolução – no mínimo, 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. As figuras devem possuir um título e legenda (se necessário). Ambos devem preceder a figura propriamente dita.

**Abreviações:** as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. No restante do artigo, não é necessário repetir o nome por extenso.

**Nome de medicamentos:** deve-se usar o nome genérico.

**Havendo citação de aparelhos/equipamentos:** todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

**Agradecimentos:** devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que tenham colaborado para a realização do estudo, mas cuja contribuição não justifique suas inclusões como autores; neste item devem ser incluídos também os agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

**Conflitos de interesse:** Caso haja algum conflito de interesse (ver anteriormente) o mesmo deve ser declarado. Caso não haja, colocar nesta seção: “Os autores declaram não haver conflito de interesse”

**Referências:** devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos

autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências e apenas citados no texto. Caso entendam necessário, os editores podem solicitar a apresentação de trabalhos não publicados citados no manuscrito.

#### **Exemplos de citação de referências:**

##### **Artigos de periódicos (de um até seis autores)**

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

##### **Artigos de periódicos (mais de seis autores)**

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

##### **Artigos sem nome do autor**

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994;84:15.

##### **Livros no todo**

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

##### **Capítulos de livro**

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

##### **Livros em que editores (organizadores) são autores**

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

##### **Teses**

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

##### **Trabalhos apresentados em congressos**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

##### **Artigo de periódico em formato eletrônico**

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Outros tipos de referência deverão seguir o documento

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References  
[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

### **Requisitos técnicos**

Arquivo word (doc ou .rtf), digitado em espaço simples, fonte tamanho 10, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas e as imagens enviadas em formato jpg ou tiff com resolução mínima de 300dpi.

*28 jun 2017*