

SUPERFUNGOS E IMUNIDADE EM CONTEXTO DE PANDEMIA

SUPERFUNGI AND IMMUNITY IN THE CONTEXT OF A PANDEMIC

SUPERHONGOS E INMUNIDAD EN EL CONTEXTO DE UNA PANDEMIA

Vanusa Queiroz Leite¹
Camilla Silva de Oliveira²
Richeli Carine Chaves Nogueira³
Giovanna Lumah Colaça Kunz⁴
Amanda Lanzarin Dantas⁵
Cleber Queiroz Leite⁶

RESUMO: Esse artigo buscou realizar uma revisão na literatura sobre os fungos patogênicos, dando ênfase aos “superfungos”, descrevendo os fatores associados ao aumento da resistência aos medicamentos e seus impactos na saúde pública mundial. Foi realizada uma revisão integrativa e descritiva da literatura, que após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 18 artigos para compor a produção desse. Esses superfungos são microrganismos resistentes a diversos medicamentos, representando, assim, um desafio emergente e colocando em risco a saúde humana e a eficácia dos antifúngicos. O aumento da resistência aos medicamentos e o surgimento de espécies multirresistentes são fatores de extrema preocupação, requerendo esforços redobrados para solucionar esse problema, a fim de evitar complicações a nível mundial. Ademais, um patógeno fúngico multirresistente exige um diagnóstico precoce, bem como um tratamento adequado, tendo em vista a sua capacidade de resistência e letalidade. A vulnerabilidade de pacientes imunocomprometidos, associados à negligência em investimentos a pesquisa sobre as micoses, acabam agravando ainda mais esse cenário, exigindo urgentemente a elaboração de políticas de vigilância, prevenção, bem como incentivo à criação de novas terapêuticas com o intuito de combater os impactos de patógenos multirresistentes na sociedade.

684

Palavras-chave: Fungos. Infecções Oportunistas. Tratamento. Imunidade.

¹Bacharelanda em Medicina /Faculdade Metropolitana, União de Ensino Superior da Amazônia Ocidental (UNNES).

²Bacharelanda em Medicina /Faculdade Metropolitana, União de Ensino Superior da Amazônia Ocidental (UNNES).

³Bacharelanda em Medicina /Faculdade Metropolitana, União de Ensino Superior da Amazônia Ocidental (UNNES).

⁴Bacharelanda em Medicina /Faculdade Metropolitana, União de Ensino Superior da Amazônia Ocidental (UNNES).

⁵Bacharelanda em Medicina /Faculdade Metropolitana, União de Ensino Superior da Amazônia Ocidental (UNNES).

⁶Médico /Mestrando em Ensino em Ciências e Saúde pela Universidade Federal do Tocantins.

ABSTRACT: This article sought to conduct a literature review on pathogenic fungi, with an emphasis on “superfungi,” describing the factors associated with increased drug resistance and their impacts on global public health. An integrative and descriptive literature review was conducted, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 18 articles were selected to compose this article. These superfungi are microorganisms that are resistant to several drugs, thus representing an emerging challenge and putting human health and the effectiveness of antifungals at risk. The increase in drug resistance and the emergence of multidrug-resistant species are factors of extreme concern, requiring increased efforts to solve this problem in order to avoid complications worldwide. Furthermore, a multidrug-resistant fungal pathogen requires early diagnosis and appropriate treatment, given its resistance and lethality capacity. The vulnerability of immunocompromised patients, associated with negligence in investments in research on mycoses, ends up worsening this scenario even further, urgently requiring the development of surveillance and prevention policies, as well as incentives for the creation of new therapies with the aim of combating the impacts of multiresistant pathogens on society.

Keywords: Fungi. Opportunistic Infections. Treatment. Immunity.

RESUMEN: Este artículo buscó realizar una revisión bibliográfica sobre hongos patógenos, con énfasis en los “superhongos”, describiendo los factores asociados con el aumento de la farmacorresistencia y su impacto en la salud pública mundial. Se realizó una revisión bibliográfica integrativa y descriptiva, y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 18 artículos para componer este artículo. Estos superhongos son microorganismos resistentes a diversos fármacos, lo que representa un desafío emergente y pone en riesgo la salud humana y la eficacia de los antifúngicos. El aumento de la farmacorresistencia y la aparición de especies multirresistentes son factores de extrema preocupación, que requieren mayores esfuerzos para resolver este problema y evitar complicaciones a nivel mundial. Además, un patógeno fúngico multirresistente requiere un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado, dada su resistencia y capacidad letal. La vulnerabilidad de los pacientes inmunodeprimidos, asociada a la negligencia en la inversión en investigación sobre micosis, agrava aún más este panorama, lo que requiere urgentemente el desarrollo de políticas de vigilancia y prevención, así como incentivos para la creación de nuevas terapias con el fin de combatir el impacto de los patógenos multirresistentes en la sociedad.

685

Palabras clave: Hongos. Infecciones oportunistas. Tratamiento. Inmunidad.

INTRODUÇÃO

Atualmente, são conhecidas mais de 100 mil espécies de fungos; porém, apenas cerca de 200 causam doenças em seres humanos e animais. Contudo, nos últimos dez anos, a incidência de infecção fúngica vem aumentando cada vez mais, devido à contaminação em ambientes de saúde e a vulnerabilidade de pessoas com o sistema imunológico comprometido (Ahmad *et al.*, 2021).

Nesse contexto, vale ressaltar que o ser humano acaba contribuindo para a ampliação desse problema, tendo em vista que, por meio de mudanças ambientais e do aumento da

dispersão dos fungos pelo comércio mundial, as infecções fúngicas emergentes agora estão causando perda da biodiversidade em morcegos, sapos e outras espécies (Roemer *et al.*, 2014). Paralelamente a isso, os cientistas estão na luta contra esses patógenos fúngicos, que infectam bilhões de seres humanos todos os anos (Chowdhary *et al.*, 2018).

Os fungos exercem funções fundamentais no ecossistema natural (Ahmad *et al.*, 2021). Contudo, atualmente um fenômeno preocupante vem chamando atenção da comunidade científica e de saúde em todo o mundo que são os “superfungos”. Esses superfungos são microrganismos resistentes a diversos medicamentos, representando, assim, um desafio emergente e colocando em risco a saúde humana e a eficácia dos antifúngicos (Sbmt, 2023).

De acordo com a Anvisa (2022), os fungos conseguem permanecer em ambientes por longos períodos, podendo chegar a meses e resistir a diversos produtos químicos. Sendo assim, entre os superfungos mais preocupantes estão a *Candida auris*, uma espécie de levedura altamente resistente e emergente. Outros fungos, como a *Candida albicans*, o *Aspergillus fumigatus* e o *Cryptococcus neoformans*, também tem demonstrado resistência aos tratamentos disponíveis (Sbmt, 2023).

Apesar de todo conhecimento sobre a patogenicidade dos fungos, eles ainda estão entre as doenças mais negligenciadas no mundo, o que leva também à negligência nos estudos sobre fungos. Um estudo mostrou que os financiamentos para pesquisas sobre doenças fúngicas em humanos chegaram a ser menos de 5%, quando comparados com os destinados a outras doenças infecciosas (Head *et al.*, 2014).

686

Com o aumento dos casos de infecção fúngica em pacientes imunocomprometidos, esse quadro mudou totalmente, e as doenças invasivas ocasionadas por fungos começaram a impactar como um problema de saúde pública mundial, principalmente devido à multirresistência aos medicamentos (Roemer *et al.*, 2014).

Partindo dessa premissa, a falta de conhecimento detalhado sobre os fungos patogênicos acaba colocando a sociedade em um risco significativo para o aparecimento de novos patógenos fúngicos, incluindo aqueles que, atualmente, não apresentam nenhum tratamento eficaz (Rodrigues *et al.*, 2021). Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os fungos patogênicos, dando ênfase aos “superfungos”, descrevendo os fatores associados ao aumento da resistência aos medicamentos e seus impactos na saúde pública mundial.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa e descritiva da literatura, onde buscou summarizar, impulsionar e ampliar as produções científicas disponíveis acerca dos superfungos, seu modo de transmissão, resistência aos antifúngicos, tratamento e abordagem da resposta imunológica frente a esses microrganismos.

A fim de possibilitar a localização dos artigos disponíveis nas bases de dados foi elaborada a seguinte questão norteadora: “Quais são os fatores que acabam contribuindo para o surgimento e a disseminação dos superfungos, e quais são os impactos dessas infecções multirresistente a nível mundial?”.

O levantamento dos artigos se deu nas bases de dados do Scientific Electronic Library Online (Scielo), National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e buscador do Google Scholar. Para a busca dos artigos utilizou-se os seguintes descritores: “Fungos”, “Infecções Oportunistas”, “*Candida auris*”, “*Cryptococcus neoformans*”, “*Aspergillus fumigatus*” e “*Candida albicans*”. Vale destacar que os descritores foram obtidos por meio da consulta aos Descritores de Ciência em Saúde (DECS). Utilizou-se ainda os descritores nos idiomas, português e inglês, e as combinações para a busca foram utilizado o operador booleano “AND”.

687

Após a pesquisa nas bases de dados, atribuiu-se os critérios de inclusão e exclusão dos artigos encontrados. Como critérios de inclusão, foram incluídos artigos redigidos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2014 a 2024 e que respondessem à pergunta norteadora da pesquisa. O período estabelecido foi em virtude de contemplar os artigos mais recentes sobre a temática.

Em contrapartida, como critérios de exclusão, foram excluídos os artigos que não possuíam texto completo e acesso gratuito, e que se repetiam nas bases de dados analisadas. Sendo selecionado apenas um dos artigos e excluído o outro. Vale ressaltar que esse trabalho não precisou de autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após esse processo, foram feitas a leitura dos títulos dos trabalhos e de seus respectivos resumos, com o objetivo de selecionar os estudos que respondessem à pergunta norteadora e, assim, coletar os resultados.

Ao final, foram selecionados 18 para compor esta produção. A fim de uma melhor

discussão sobre os superfungos, estes foram separados em quatro categorias, sendo elas: *Candida auris*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Aspergillus fumigatus*.

Candida auris

Diferente de outras infecções causadas pelo gênero *Candida*, a *Candida auris* costuma afetar pessoas com o sistema imunológico comprometido e que permanecem internadas por longos períodos no hospital. Devido a sua alta resistência são poucos os medicamentos eficazes e isso é uma das maiores preocupações com a espécie (Ahmad *et al.*, 2021). No Brasil, o primeiro caso foi notificado à Anvisa em 2020, ocorrido em um hospital de Salvador, no estado da Bahia (Anvisa 2020). Em 2021 outro surto foi notificado por um hospital da rede pública da mesma cidade e o terceiro surto foi Pernambuco (Anvisa, 2024).

O aspecto mais desafiador do manejo de infecções invasivas por *Candida auris* é o nível de resistência aos medicamentos e a capacidade de desenvolver resistência aos medicamentos para as três principais classes de antifúngicos (Ahmad *et al.*, 2021). Um estudo da Índia investigou os padrões de suscetibilidade de 350 isolados de *C. auris* e mostrou que 90% eram resistentes a azóis (fluconazol), 8% eram resistentes a polieno (anfotericina B) e 2% eram resistentes a equinocandinas (anidulafungina e micafungina). O estudo mostrou que, no geral, 25% dos isolados eram multirresistentes a medicamentos e 13% dos isolados eram multirresistentes a azóis (Chowdhary *et al.*, 2018).

688

Os antifúngicos azólicos estão entre as classes de medicamentos mais amplamente utilizados no mundo. Seu mecanismo de ação envolve a interferência na integridade da membrana plasmática dos fungos, por meio da inibição da enzima C₁₄-alfa-desmetilase, responsável pela conversão do ergosterol, o que resulta em um efeito fungistático (Bandara *et al.*, 2022). No entanto, algumas cepas de *Candida auris* apresentam mecanismos de resistência, como a superexpressão de bombas de efluxo e alterações na biossíntese de ergosterol, o que compromete a eficácia dos azólicos — medicamentos que anteriormente eram amplamente utilizados no tratamento de infecções fúngicas invasivas (Chowdhary *et al.*, 2018).

A respeito da resposta imune adaptativa ao *Candida auris*, ele apresenta um patógeno fúngico emergente com uma resistência antifúngica e potencial letal significativo, envolvendo diferentes perfis de células T auxiliares (Bandara *et al.*, 2022). As respostas Th1 e Th17 são consideradas protetoras, enquanto a ativação do eixo Th2 pode ser desfavorável ao controle da infecção. As células T auxiliares do subtipo Th1 secretam IFN-γ e TNF-α, ativando

macrófagos e promovendo a eliminação do fungo por meio de mecanismos intracelulares, essa resposta é fundamental na contenção de infecções fúngicas invasivas (Johnson *et al.*, 2018).

Por outro lado, células Th17, por meio da liberação de IL-17 e IL-22, são cruciais para o recrutamento de neutrófilos e a indução de peptídeos antimicrobianos nas superfícies mucosas, configurando-se como uma linha de defesa eficaz contra patógenos fúngicos, inclusive *C. auris* (Horton *et al.*, 2023).

A ativação da via Th2, associada à produção de IL-4, IL-5 e IL-13, tem sido relacionada a uma menor eficácia no combate a infecções por *Candida*. Isso se deve ao seu papel predominantemente humorar, que pode suprimir as respostas Th1 e Th17, essenciais na eliminação direta do patógeno (Johnson *et al.*, 2018).

Além disso, *Candida auris* apresenta sofisticados mecanismos de evasão imune. A alteração da exposição de β-glucanos em sua parede celular impede o reconhecimento por receptores de padrão do hospedeiro, como Dectin-1, dificultando a fagocitose e a ativação da resposta inata (Horton *et al.*, 2023). O fungo também forma biofilmes resistentes, capazes de inibir a penetração de antifúngicos e o ataque por células do sistema imune (Johnson *et al.*, 2018).

689

Candida albicans

A *Candida albicans* é um fungo leveduriforme, comensal, encontrado no microbioma de humanos, principalmente nas mucosas oral, gastrointestinal e geniturinária. Ela é considerada um microrganismo oportunista, que, sob condições específicas, como imunossupressão, desequilíbrio da microbiota ou alterações hormonais, pode se tornar patogênico, levando ao desenvolvimento de candidíase (Contiliano *et al.*, 2021).

As infecções por *Candida albicans* apresentam alta prevalência mundial. No contexto comunitário, candidíase vaginal é extremamente comum, afetando até 75% das mulheres em idade reprodutiva pelo menos uma vez na vida, sendo que aproximadamente 5 a 8% desenvolvem candidíase vulvovaginal recorrente (Pappas *et al.*, 2016).

O tratamento da candidíase varia segundo a gravidade e localização da infecção. Para infecções superficiais, como candidíase oral, esofágica ou vaginal, os antifúngicos azólicos, como fluconazol e itraconazol, são frequentemente eficazes. No entanto, as infecções invasivas, como candidemia, demandam agentes mais potentes, como as equinocandinas (anidulafungina, micafungina, caspofungina) ou anfotericina B (Contiliano *et al.*, 2021).

A resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos representa um desafio crescente na prática clínica. O uso indiscriminado de azóis, especialmente o fluconazol, levou ao desenvolvimento de cepas resistentes por múltiplos mecanismos (Gulati *et al.*, 2018). Dentre os principais, destaca-se a superexpressão das bombas de efluxo, que expulsam o fármaco da célula, e as mutações no gene ERG11, que alteram a enzima alvo dos azóis, a lanosterol 14 α -desmetilase (Contiliano *et al.*, 2021).

O sistema imunológico responde à infecção por *Candida albicans* mobilizando diferentes subtipos de células T auxiliares (Th): Resposta Th1: Fundamentada na produção de citocinas como IFN- γ e TNF- α , ativa macrófagos e estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), que são cruciais na destruição de células fúngicas fagocitadas. A resposta Th1 é particularmente efetiva no controle das infecções sistêmicas (Contiliano *et al.*, 2021).

Resposta Th2: Caracterizada pela secreção de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, promove uma resposta predominantemente humoral, menos eficiente na contenção de fungos intracelulares. A predominância desse perfil está associada a maior susceptibilidade à candidíase mucocutânea, pois reduz a eficácia da ativação de macrófagos e do recrutamento de neutrófilos (Gulati *et al.*, 2018). Resposta Th17: Tem papel essencial na defesa das superfícies mucosas contra *Candida albicans*. As citocinas IL-17A, IL-17F e IL-22 promovem o recrutamento de neutrófilos, além de induzir a produção de peptídeos antimicrobianos, como defensinas, pelas células epiteliais, criando uma barreira efetiva contra a colonização e a invasão fúngica. Deficiências na via Th17 estão associadas à candidíase mucocutânea crônica, como observado em pacientes com mutações em genes relacionados ao eixo IL-17 (Pappas *et al.*, 2016).

690

O fungo *Candida albicans* adota diversos mecanismos sofisticados para escapar da resposta imune do hospedeiro: Mascaramento de PAMPs: O fungo altera a composição da parede celular, escondendo β -glucanas sob uma camada de mananas, o que impede o reconhecimento eficaz pelos receptores Dectin-1, presentes em células dendríticas e macrófagos (Gulati *et al.*, 2018). Formação de biofilme: Estruturas tridimensionais aderidas a superfícies biológicas ou artificiais, que dificultam não apenas a ação dos antifúngicos, mas também a penetração de células do sistema imune (Contiliano *et al.*, 2021).

Secreção de enzimas hidrolíticas: Como as proteases e fosfolipases, que facilitam a degradação de barreiras teciduais, além de neutralizar componentes do sistema complemento e anticorpos (Pappas *et al.*, 2016). Mimetismo imunológico: *Candida albicans* consegue modular sua morfologia e a expressão de抗ígenos de superfície, desviando a resposta imunológica para

perfis menos eficazes, como Th₂, reduzindo o recrutamento de neutrófilos e a ativação de vias pró-inflamatórias (Contiliano *et al.*, 2021).

Cryptococcus neoformans

Cryptococcus neoformans (*C. neoformans*) apresenta-se como uma levedura oval ou esférica, com diâmetro entre 4 e 6 µm, reproduzindo-se por brotamento. Possui uma cápsula polissacarídica espessa composta principalmente por glicuronoxilomanana (GXM), que é um dos principais fatores de virulência, pois inibe a fagocitose e modula negativamente a resposta imune do hospedeiro (Lima *et al.*, 2023).

Embora o *C. neoformans* geralmente seja suscetível a antifúngicos como anfotericina B, fluconazol, voriconazol e 5-flucitosina, casos de resistência têm sido documentados. Os mecanismos incluem: Alterações na via HOG (High Osmolarity Glycerol): Mutantes nas proteínas Hog1, Ssk1 e Skn7 apresentam hipersensibilidade à anfotericina B e resistência aumentada aos azóis, indicando que essa via regula a tolerância a diferentes classes de antifúngicos (Garelnabi *et al.*, 2018).

Formação de biofilmes: *C. neoformans* pode formar biofilmes que exibem níveis elevados de resistência aos polienos e azóis em comparação com suas contrapartes planctônicas (Lima *et al.*, 2023). Resistência intrínseca aos equinocandinas: Apesar de o alvo (1,3)-β-D-glucano sintase ser sensível às equinocandinas, *C. neoformans* apresenta resistência intrínseca, possivelmente devido à rápida expulsão do fármaco ou degradação intracelular/extracelular (Garelnabi *et al.*, 2018).

691

A resposta Th1 é crucial na defesa contra *C. neoformans*. Citocinas como IL-2, IL-12, IFN-γ e TNF-α promovem a ativação de macrófagos e a eliminação do fungo. A produção precoce de TNF-α contribui para a ativação clássica de células dendríticas, gerando uma resposta imune protetora durante a disseminação da infecção (Aguiar *et al.*, 2017). Em contraste, a resposta Th2, caracterizada por citocinas como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, está associada a uma piora na infecção. Essas citocinas promovem a ativação alternativa de macrófagos (M₂), que são menos eficazes na eliminação do fungo, e estão ligadas a uma maior carga fúngica e mortalidade (Garelnabi *et al.*, 2018).

A resposta Th17, mediada por IL-17, desempenha um papel complexo na infecção por *C. neoformans*. Embora IL-17A seja produzido durante as fases iniciais da infecção e contribua para a ativação de neutrófilos e produção de peptídeos antimicrobianos, sua presença pode

atenuar a resposta Th₁, reduzindo a defesa do hospedeiro contra o fungo. No entanto, em fases posteriores, a produção de IFN- γ por leucócitos é essencial para conter e eliminar o patógeno (Aguiar *et al.*, 2017).

Aspergillus fumigatus

O *A. fumigatus* é responsável por aproximadamente 90% dos casos de aspergilose no mundo (Dewi *et al.*, 2021). Estima-se que ocorram mais de 300.000 casos anuais de aspergilose invasiva globalmente, com taxas de mortalidade que podem ultrapassar 90% em pacientes imunocomprometidos (Latgé *et al.*, 2019).

O *A. fumigatus* é um patógeno oportunista que afeta principalmente indivíduos imunocomprometidos, como pacientes transplantados, com leucemia, AIDS ou em tratamento com imunossupressores (Dewi *et al.*, 2021). Em indivíduos saudáveis, o sistema imunológico geralmente elimina esses esporos sem causar doença. Porém, em pessoas imunocomprometidas, os esporos podem germinar nos pulmões e causar infecções graves (Latgé *et al.*, 2019).

Os triazóis, como voriconazol, posaconazol e isavuconazol, são os antifúngicos de primeira linha para o tratamento. Em casos de resistência ou intolerância, podem ser utilizados anfotericina B lipossomal ou equinocandinas. A escolha do tratamento é feita de acordo com a gravidade da infecção, do perfil de resistência do isolado e das condições clínicas do paciente (Dewi *et al.*, 2021).

692

O Papel das respostas Th₁, Th₂ e Th₁₇ e mecanismos de evasão imune A resposta imune ao *Aspergillus fumigatus* envolve principalmente os linfócitos T auxiliares Th₁, Th₂ e Th₁₇, cada um com funções distintas no controle ou agravamento da infecção. A resposta Th₁ é considerada a mais protetora, pois promove a ativação de macrófagos e a produção de citocinas como IFN- γ e IL-12, essenciais para destruir o fungo (Latgé *et al.*, 2019).

Já a resposta Th₂ está associada a manifestações alérgicas como a aspergilose broncopulmonar alérgica, favorecendo a produção de IgE, ativação de eosinófilos e inflamação, sem contribuir para a eliminação eficaz do patógeno (Dewi *et al.*, 2021). Já a resposta Th₁₇, por sua vez, é importante na defesa da mucosa respiratória por estimular a produção de IL-17 e IL-22, que recrutam neutrófilos e promovem barreiras antimicrobianas, mas sua ativação excessiva pode levar a inflamação crônica (Latgé *et al.*, 2019).

Para escapar do sistema imune, o *A. fumigatus* utiliza vários mecanismos de evasão. Seus conídios são cobertos por uma camada de melanina e proteínas que escondem seus padrões moleculares (PAMPs), dificultando o reconhecimento por receptores como Dectin-1. Ele também secreta gliotoxina, uma substância que induz apoptose em células imunes, inibe vias de ativação inflamatória como NF-κB e reduz a quimiotaxia de neutrófilos (Dewi *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Torna-se evidente que os superfungos apresentam uma grande ameaça à saúde pública mundial, essencialmente pelo fato da sua crescente resistência aos antifúngicos, bem como pela sua capacidade de esquivar-se dos mecanismos de defesa do sistema imune, tanto adaptativo quanto inato. Sendo assim, espécies como *Candida auris*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans* apresentam diversas estratégias para sobreviver no organismo humano, dificultando, assim, o diagnóstico, tratamento e até mesmo o controle das infecções. Ademais, a vulnerabilidade de pacientes imunocomprometidos, associados à negligência em investimentos a pesquisa sobre as micoses, acabam agravando ainda mais esse cenário, exigindo urgentemente a elaboração de políticas de vigilância, prevenção, bem como incentivo à criação de novas terapêuticas com o intuito de combater os impactos de patógenos multirresistentes na sociedade.

693

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Paula Augusta Dias Fogaça de et al. **The epidemiology of cryptococcosis and the characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated in a Brazilian University Hospital.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 59, p. e13, 2017.

AHMAD, Suhail; ALFOUZAN, Wadha. ***Candida auris*: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility, and infection control measures to combat the spread of infections in healthcare facilities.** Microorganisms, v. 9, n. 4, p. 807, 2021.

ANVISA. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária / Ministério da Saúde. Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Anvisa nº 01/2022. Assunto: Confirmação de caso de Cândida auris em Hospital de Pernambuco, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/candida-auris-anvisa-recebe-confirmacao-de-caso-que-estava-em-analise>. Acessado em: 01 de junho 2024.

ANVISA. Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA No 02/2022 - atualizada em 12/12/2024 — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas->>

[tecnicas/notas-técnicas-vigentes/nota-tecnica-gvims-02_2022-c-auris-revisão-2024-12-12-2024.pdf/view](https://rease.org.br/técnicas/notas-técnicas-vigentes/nota-tecnica-gvims-02_2022-c-auris-revisão-2024-12-12-2024.pdf/view). Acesso em: 8 jun. 2025.

BANDARA, Nihal; SAMARANAYAKE, Lakshman. **Emerging and future strategies in the management of recalcitrant *Candida auris*.** *Medical Mycology*, v. 60, n. 4, p. myacoo8, 2022.

CONTILIANO, C. M. et al. **Immunological response against *Candida albicans*: Focus on Th17 and IL-17 roles in mucosal protection.** *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 1-12, 2021.

CHOWDHARY, Anuradha et al. **A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009–17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 73, n. 4, p. 891-899, 2018.

DEWI, I. M. W. et al. **Indução da imunidade treinada por *Aspergillus fumigatus* protege contra reinfecção por meio de reprogramação epigenética duradoura de monócitos.** *NPJ Vaccines*, [S.l.], v. 6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00294-8>. Acesso em: 5 jun. 2025.

GARELNABI, Mariam; MAY, Robin C. **Variability in innate host immune responses to cryptococcosis.** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 113, n. 7, p. e180060, 2018.

GULATI, M.; NIKOLIC, D.; SULLIVAN, P. **Biofilms and antifungal resistance in *Candida albicans*.** *Clinical Microbiology Reviews*, v. 31, n. 4, p. e00034-18, 2018.

HORTON, Mark V.; HOLT, Ashley M.; NETT, Jeniel E. **Mechanisms of pathogenicity for the emerging fungus *Candida auris*.** *PLoS Pathogens*, v. 19, n. 12, p. e1011843, 2023. 694

JOHNSON, Chad J. et al. **Emerging fungal pathogen *Candida auris* evades neutrophil attack.** *MBio*, v. 9, n. 4, p. 10.1128/mbio.01403-18, 2018.

LATGÉ, J. P.; CHAMILOS, G. ***Aspergillus fumigatus* e aspergilose em 2019.** *Clinical Microbiology Reviews*, Washington, v. 33, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.00140-18>. Acesso em: 5 jun. 2025.

LIMA, Airton et al. **Criptococose: revisão de literatura.** *Scientific Electronic Archives*, v. 16, n. 9, 2023.

PAPPAS, P. G. et al. **Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 62, n. 4, p. e1-e50, 2016.

RODRIGUES, Marcio L.; NOSANCHUK, Joshua D. **Fungal diseases as neglected pathogens: A wake-up call to public health officials.** In: *Advances in Clinical Immunology, Medical Microbiology, COVID-19, and Big Data*. Jenny Stanford Publishing, 2021. p. 399-411.

ROEMER, T.; KRYSAN, D. J. **Antifungal Drug Development: Challenges, Unmet Clinical Needs, and New Approaches.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 4, n. 5, p. aoi19703-aoi19703, 1 maio 2014.



SBMT. Superfungos: desafio emergente na saúde global, 2023. Disponível em: <<https://sbmt.org.br/superfungos-desafio-emergente-na-saude-global/>>. Acesso em 01 de junho 2024.