

Candida auris: uma ameaça que não deve ser subestimada

Rafaela Oliveira França

Enfermeira. Mestre em Microbiologia. Especialista em Vigilância e Controle de Infecções e em Microbiologia.
Membro do Conselho Fiscal da AMECI

Na última semana a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) divulgou um comunicado de risco sobre os surtos de *Candida auris* ocorridos em serviços de saúde da América Latina. Mas o que há de especial em relação à *C. auris*?

C. auris foi descrita pela primeira vez em 2009; cultivada a partir do canal auditivo externo de um paciente no Japão. O primeiro relato de infecção da corrente sanguínea pela levedura em 2011 da Coreia destacou a característica de fungemia persistente em pacientes em tratamento com fluconazol e anfotericina B¹. Em seguida, num curto espaço de cinco anos, fungemias por *C. auris* e infecções profundas têm sido relatadas ou notificadas em hospitais na Índia, África do Sul, Kuwait, Venezuela, EUA, Reino Unido e Paquistão².

Sabe-se que *C. auris* não está limitada aos países supracitados e seu verdadeiro impacto ainda não foi explorado, baseado no fato de que esta levedura é fenotipicamente confundida com *Candida haemulonii*, *Candida famata*, *Candida sake*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Rhodotorula glutinis* por equipamentos automatizados de identificação microbiana, como o Vitek 2 e o API20C-AUX. Sua identificação correta requer sequenciamento molecular (regiões ITS ou LSU) ou dessorção / ionização a laser auxiliada por matriz em espectrometria de massa em tempo de voo^{3,4}.

As infecções por *C. auris* representam um desafio em relação à identificação e terapia, especialmente em países em desenvolvimento, onde métodos modernos de identificação e acesso a antifúngicos outros além de fluconazol são limitados. Apesar da concentração inibitória mínima (CIM) para *C. auris* não estar disponível para os antifúngicos mais comumente utilizados, dados de suscetibilidade demonstram que esta espécie é altamente resistente a fluconazol (CIM₉₀ > 64 mg / L) e que um terço dos isolados exibem CIM elevada (≥ 2 mg / L) a voriconazol e Anfotericina B⁴. Além disso, alguns isolados são relatados como tendo alta CIM para equinocandinas⁴. Desta forma, *C. auris* pode apresentar CIM elevada a todos as

três principais classes de antifúngicos, não deixando mais opções de tratamento. Isto constitui uma séria ameaça para o futuro se *C. auris* tornar-se mais prevalente.

Atualmente, o mecanismo de resistência antifúngica em *C. auris* não é claro. A resistência é provavelmente induzível sob pressão antifúngica com mudanças mutacionais que levam à resistência. O recém-publicado genoma de *C. auris* revelou a presença de cópias individuais de genes *ERG3*, *ERG11*, *FKS1*, *FKS2* e *FKS3* e uma porção significativa de seu genoma codifica famílias transportadoras ABC e MFS em conjunto com outros transportadores e sua capacidade de formar biofilmes recentemente descrita⁵ o que pode explicar a excepcional resistência a multidrogas neste microrganismo^{2, 6,7,8}.

No Brasil não foi identificado casos de *C. auris*, mas, como já dito, tal microrganismo é de difícil identificação. Por outro lado, já tivemos casos de *C. haemulonii*, microrganismo filogeneticamente relacionado com *C. auris*, que também é conhecido por sua resistência à anfotericina B e à fluconazol. O primeiro caso relatado ocorreu em uma mulher de 26 anos em tratamento de carcinoma de ovário, submetida à laparotomia para ressecção do tumor, evoluindo com pielonefrite na internação, com uso de piperaciclina-tazobactam, meropenem, vancomicina, carboplatina e paclitaxel. Também foi submetida à cateterização venosa central e apresentou quadro posterior de neutropenia febril quando, em hemoculturas, identificou-se *C. haemulonii*. Devido à gravidade da doença de base da paciente e prognóstico desfavorável, não foram iniciados antifúngicos e os antibióticos foram suspensos. A paciente evoluiu à óbito 06 dias após o crescimento de leveduras em hemocultura. Neste caso, *C. haemulonii* foi identificada através do Vitek2® com 97% de similaridade. Foi feita análise molecular do DNA através de PCR, com comparação das sequências encontradas com o Gen Bank, confirmando a identificação de *C. haemulonii*⁹. No entanto, não foi realizado sequenciamento do material para a confirmação final.

O Royal Brompton Hospital em Londres relatou um surto de 50 casos de *C. auris* e uma série de medidas de prevenção e controle de infecções que você esperaria evitar uma transmissão posterior, mas obteve o sucesso esperado. Neste surto, 22 (44%) dos 50 doentes incluídos no surto entre abril de 2015 e julho de 2016 necessitaram de tratamento antifúngico para

infecções por *C. auris*, 8 (16%) dos quais tinham infecções da corrente sanguínea. Nenhum óbito foi diretamente atribuível às infecções por *C. auris* ¹⁰.

Um dos aspectos mais interessantes do relatório é o detalhamento das medidas de controle implementadas, incluindo¹⁰:

- Isolamento dos pacientes caso e seus contatos diretos:
- Isolamento contínuo para pacientes-caso durante a sua estadia e isolamento dos contatos diretos até três screenings negativos e triagem semanal durante a permanência. As precauções de contato foram introduzidas.
- Descolonização de pacientes com uso de clorexidina.
- Fechamento dos setores afetados à novas admissões.
- Uso de coberturas impregnadas com clorexidina para os locais de saída do cateter vascular central.
- Screening para identificação de carreadores assintomáticos.
- Screening dos funcionários, que identificou que 1/256 foi colonizada com *C. auris*, sendo descolonizada com sucesso.
- Medidas ambientais: desinfecção concorrente, 03 vezes ao dia, do quarto e equipamentos com hipoclorito de sódio (1000 ppm) e desinfecção terminal com hipoclorito de sódio 10000 ppm, seguido de vaporização com peróxido de hidrogênio.

Ainda existem muitas perguntas não respondidas sobre a epidemiologia, medidas de controle, fatores de risco e expansão clonal de *C. auris*, mas, diante do exposto, percebe-se sua extrema relevância epidemiológica. Neste sentido, a ANVISA definiu as medidas de prevenção e controle a serem adotadas, metodologia de identificação e fluxos de notificação e encaminhamento de amostras. Leia o documento na íntegra e fique atento às recomendações.

Referências

1. Lee WG, Shin JH, Uh Y, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. J Clin Microbiol 2011;49:3139e3142.
2. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections?. Journal of Hospital Infection 2016;94: 209e212.
3. Girard V, Mailler S, Chetry M, et al. Identification and typing of the emerging pathogen *Candida auris* by matrix-assisted laser desorption ionisation time of flight mass spectrometry. Mycoses 2016;59:535e538.
4. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, 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;53:1823e1830.
5. Sherry L, Ramage G, Kean R, et al. Biofilm-Forming Capability of Highly Virulent, Multidrug-Resistant *Candida auris*. Emerging Infectious Diseases 2017; 23:328-331.
6. Sharma C, Kumar N, Pandey R et al. Whole genome sequencing of emerging multidrug resistant *Candida auris* isolates in India demonstrates low genetic variation. New Microbes New Infect 2016;13:77e82.
7. Sharma C, Kumar N, Meis JF, et al. Draft genome sequence of a fluconazole-resistant *Candida auris* strain from a candidemia patient in India. Genome Announc 2015;3: e00722-15.
8. Chatterjee S, Alampalli SV, Nageshan RK, et al. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. BMC Genomics 2015;16:1-16.
9. Almeida JN Jr, Motta AL, Rossi, F, et al. First report of a clinical isolate of *Candida haemulonii* in Brazil. CLINICS 2012;67:1229-1231.
10. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2016; 5:1-7.