

Características Epidemiológicas da Levedura Emergente *Candida auris*

Epidemiological Characteristics of Emerging Yeast *Candida auris*

Irineu Ferreira da Silva Neto^{*a}; Isadora Ellen Feitoza Ricardino^a; Maria Beatriz Silva Duarte^a

^aFaculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. CE, Brasil.

*E-mail: yrineuferreira@gmail.com

Resumo

As infecções fúngicas são cada vez mais reconhecidas como uma ameaça mundial à saúde humana. A espécie de *Candida*, denominada como *Candida auris* tem adquirido um grande destaque dentre as demais, visto que, se apresenta potencialmente patogênica, pois possui multirresistência e consegue persistir facilmente em ambientes hospitalares. Dessa forma, objetivou-se investigar na literatura as características epidemiológicas da levedura emergente *C. auris*. Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, realizada nas bases de dados: PubMed, SciELO e Google Scholar, utilizando os descritores: *Candida auris*, Epidemiologia “Epidemiology”, Tratamento “Treatment”, combinados pelo operador booleano “AND”. Selecionou-se estudos publicados no ano de 2020, no idioma português ou inglês. De acordo com os dados coletados, a *C. auris* afeta adultos e crianças com uma variedade de fatores de risco, como cateteres venosos centrais e uso excessivo de antimicrobianos, apresentando-se como um fungo de alto poder de transmissão horizontal e grande taxa de resistência a antifúngicos, sendo necessário a combinação de dois ou mais fármacos para o tratamento de candidemias. Além disso, essas infecções são responsáveis por uma taxa de mortalidade em 30 dias de 39,5 %. Dessa forma, é imprescindível que medidas mais exigentes de vigilância, controle e notificação sejam aplicadas de forma que novos casos de infecção por *C. auris* sejam tratados corretamente a fim de minimizar a transmissão e evitar surtos epidêmicos, especialmente em ambientes hospitalares.

Palavras-chave: *Candida auris*. Epidemiologia. Tratamento.

Abstract

Fungal infections are increasingly recognized as a global threat to human health. The *Candida* species, known as *Candida auris*, has gained great prominence among the others, as it is potentially pathogenic, as it has multi-resistance and can easily persist in hospital environments. Thus, the objective was to investigate in the literature the epidemiological characteristics of the emerging yeast *C. auris*. This is an integrative literature review, carried out in the databases: PubMed, SciELO and Google Scholar, using the descriptors: *Candida auris*, Epidemiology “Epidemiology”, Treatment “Treatment”, combined by the Boolean operator “AND”. Studies published in 2020, in Portuguese or English, were selected. According to the data collected, *C. auris* affects adults and children with a variety of risk factors, such as central venous catheters and excessive use of antimicrobials, presenting itself as a fungus with high horizontal transmission power and high resistance rate to antifungals, being necessary the combination of two or more drugs for the treatment of candidemias. In addition, these infections are responsible for a 30-day mortality rate of 39.5%. Therefore, it is essential that more demanding surveillance, control and notification measures are applied so that new cases of *C. auris* infection are correctly treated in order to minimize transmission and avoid epidemic outbreaks, especially in hospital environments.

Keywords: *Candida auris*. Epidemiology. Treatment.

1 Introdução

As infecções fúngicas são cada vez mais reconhecidas como uma ameaça mundial à saúde humana. Cerca de 1,7 bilhão de pessoas em todo o mundo sofrem com algum tipo de infecção ocasionada por um fungo, a maioria das quais são de caráter superficial, principalmente em áreas do corpo como a pele e mucosas. As espécies de *Candida* acabam sendo a causa predominante de infecções fúngicas nosocomiais e a quarta causa principal de todas as infecções adquiridas em hospitais. Anualmente, ocorrem aproximadamente 400.000 infecções na corrente sanguínea causadas por espécies de *Candida* em todo o mundo, com taxas de mortalidade superiores a 40 % (DU *et al.*, 2020; FU *et al.*, 2020; VILA *et*

al., 2020).

A espécie de *Candida*, denominada como *Candida auris*, foi inicialmente detectada no continente asiático e tem adquirido um grande destaque dentre as demais. Esta, por sua vez, apresenta-se potencialmente patogênica, pois além de possuir multirresistência, consegue persistir facilmente em ambientes hospitalares por transmissão horizontal, já que seus mecanismos de virulência detêm predisposição para escapar das estratégias habituais de defesa imunitária dos hospedeiros, especialmente da ação de neutrófilos. Tal espécie consegue ainda apresentar eficácia subótima sobre os produtos usados em desinfecções de ambientes hospitalares, o que a caracteriza como uma espécie emergente (ANTUNES *et al.*, 2020; FU *et*

al., 2020).

Os resultados do estudo de Chowdhary *et al.* (2020) destacam o quantitativo de infecções na corrente sanguínea por *C. auris* adquiridas em hospitais onde os pacientes, provavelmente, foram infectados durante o período de internação, o que expõe a necessidade de se estudar cada vez mais esses tipos de patógenos.

O processo de resistência adquirido por esta espécie é bem parecido com o surgimento de bactérias resistentes a antibacterianos, uma vez que em sua maioria, os antifúngicos se mostram bastante eficientes, porém, algumas leveduras conseguem sobreviver através de mutações. Ao reproduzirem-se nas gerações seguintes, a nova população herda os genes que tornaram os antepassados resistentes, dessa forma, a espécie se torna cada vez menos vulnerável de se combater. Através de estudos, constatou-se que mais de 90 % das infecções causadas pela *C. auris* são resistentes no mínimo a um medicamento, enquanto cerca de 30 % são resistentes a dois ou mais fármacos existentes (ELDESOUKY *et al.*, 2020; FU *et al.*, 2020).

Uma das principais habilidades apresentada pela *C. auris* é a sua capacidade de sobreviver no ambiente inanimado, ou seja, fora do corpo humano, já que a mesma não necessita de um hospedeiro para se manter viável em latência, permanecendo estável por período indeterminado. Além disso, foi possível evidenciar que esta espécie de fungo também consegue sobreviver na boca e na pele de pessoas que já foram tratadas, dessa forma, o indivíduo é curado da candidemia, mas o fungo sobrevive superficialmente por dias, o que reforça o seu poder de disseminação (VILA *et al.*, 2020).

As opções terapêuticas limitadas e o surgimento de espécies de *Candida* multirresistentes representam um desafio significativo para a medicina humana, e ressaltam a necessidade de novas abordagens terapêuticas. A utilização de compostos já existentes parece ser uma ferramenta promissora para aumentar a atividade dos antifúngicos já utilizados na rotina hospitalar, especialmente contra *C. auris* (ANTUNES *et al.*, 2020; ELDESOUKY *et al.*, 2020).

Quadro 1 - Estudos encontrados nas bases de dados

Base de Dados	<i>Candida auris</i> “AND” Epidemiologia	<i>Candida auris</i> “AND” Epidemiology	<i>Candida auris</i> “AND” Tratamento	<i>Candida auris</i> “AND” Treatment
PubMed	147	138	1	621
SciELO	0	0	0	2
Google Scholar	0	4	0	2
Total	147	142	1	625

Fonte: Dados da pesquisa.

Os resumos dos estudos foram inicialmente avaliados por meio de leitura prévia, com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. A seleção foi realizada por dois avaliadores independentes e, caso houvesse divergência, um terceiro avaliador daria o consenso final. Em seguida, selecionou-se 92 estudos para serem lidos na íntegra, o que levou a exclusão de 82 trabalhos e a escolha de 10 para a

C. auris foi considerada um alerta epidemiológico em função dos casos crescentes nos sistemas de saúde da América Latina em outubro de 2016. Nesse período, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou o comunicado de risco contendo informes sobre medidas de prevenção e controle de infecção destes casos. No entanto, no Brasil, ainda não havia relatos de infecções por *C. auris*, mas em 7 de dezembro de 2020, foi notificado à ANVISA o primeiro possível caso positivo em paciente internado na UTI do hospital do estado da Bahia, assim, no mesmo dia, houve a publicação do alerta de risco sobre o patógeno em questão (BRASIL, 2020).

Nesse contexto, o presente estudo objetivou-se investigar na literatura as características epidemiológicas da levedura emergente *C. auris*.

2 Desenvolvimento

2.1 Métodos de seleção

O estudo caracteriza-se como uma revisão de literatura integrativa, de abordagem qualitativa, a qual foi fundamentada através de pesquisas nas bases de dados eletrônicas: PubMed (*National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Scholar, onde foram utilizados os seguintes descritores: *Candida auris*, Epidemiologia “*Epidemiology*”, Tratamento “*Treatment*”, combinados pelo operador booleano “AND” com o intuito de refinar a busca dos estudos.

Como critérios de inclusão, selecionaram-se estudos disponíveis na íntegra sendo eles publicados entre janeiro e dezembro de 2020, exclusivamente no idioma Português ou Inglês, com conteúdo relativo ao objetivo do estudo. Em contrapartida, foram excluídas pesquisas fora do período temporal delimitado, estudos incompletos e aqueles que não se apresentavam nos idiomas selecionados.

A partir da busca realizada nas bases de dados, foram identificados 915 (novecentos e quinze) estudos, encontrados por meio da combinação dos descritores, conforme apresenta o Quadro 1.

síntese desta revisão de literatura.

2.3 Resultados e discussão

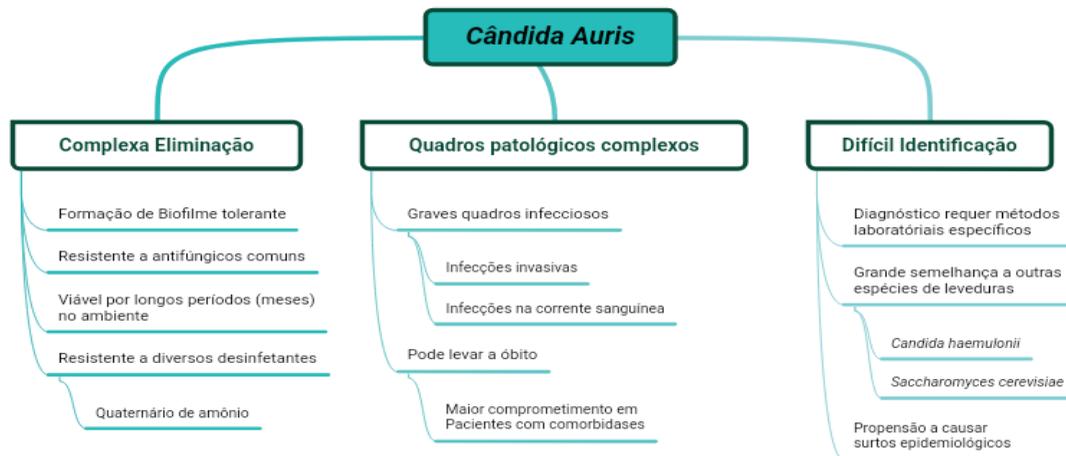
Em 09 de dezembro de 2020, a ANVISA publicou o Alerta de Risco nº02/2020 confirmando o primeiro caso de *C. auris* no Brasil. Foram realizados testes de análises fenotípicas, a fim de investigar o perfil de susceptibilidade antifúngica

e resistência do patógeno, bem como o sequenciamento genético da levedura. A partir do teste de susceptibilidade aos antifúngicos, utilizando a técnica de microdiluição em caldo, foi possível estipular as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIMs) de 2mg/L para fluconazol, 0,5mg/L para anfotericina B e 0,06mg/L para anidulafungina. Em casos

onde há suspeita de infecção invasiva por *C. auris*, a primeira opção terapêutica deve ser a classe das equinocandinas (BRASIL, 2020).

Na Figura 1, por exemplo, encontram-se descritas um conjunto de características importantes do fungo *C. auris*, as quais merecem destaque.

Figura 1 - Características importantes sobre o fungo emergente *Candida auris*



Fonte: Dados da pesquisa.

Após a confirmação do primeiro caso de infecção por *C. auris* no Brasil, algumas recomendações foram criadas, destinando-se aos laboratórios de microbiologia e Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), a fim de minimizar a proliferação da infecção, e acelerar o processo de identificação da *C. auris*, para que dessa forma, medidas de controle possam ser implementadas. Dentre as recomendações estabelecidas encontram-se adoção de medidas de prevenção e controle da infecção, realizar a notificação à Anvisa e informar a suspeita ou confirmação de casos à Coordenação Estadual de Controle de Infecção Hospitalar (CECIH) do estado de descoberta (BRASIL, 2020).

Quanto à presença desta espécie no Brasil, é perceptível que existe um sistema de vigilância que, a depender da espécie de microrganismo, é bem preparado para detectar surtos de bactérias e vírus. Mas, não se possui o mesmo arsenal analítico para detecção de fungos, na maioria das vezes, tendo em vista que o sistema de saúde, tanto público quanto privado, com raras exceções, não têm condições de verificar corretamente o fungo responsável. Além disso, é válido ressaltar o quanto este microrganismo é difícil de identificar, já que inicialmente os sinais e sintomas se assemelham aos processos infecciosos das espécies já bem conhecidas (BRASIL, 2020).

Vários pesquisadores vêm aos poucos buscando estudar especificamente a *C. auris*, objetivados a desenvolver métodos eficientes que possam minimizar sua virulência, bem como para conhecer suas características epidemiológicas. Nesse contexto, Mohsin *et al.* (2020) realizaram um estudo retrospectivo dos registros epidemiológicos, clínicos e microbiológicos de 23 casos de candidemia por *C. auris* no

Royal Hospital, um serviço terciário em Omã, entre 2016 e 2018. A pesquisa mostrou que *C. auris* afeta adultos e crianças com uma variedade de fatores de risco, incluindo cateteres venosos centrais e uso excessivo de antimicrobianos. As infecções ocorrem, geralmente, em indivíduos imunocomprometidos. A mortalidade foi alta nesta série, e o microrganismo pode ser transmitido em diferentes ambientes de saúde, com destaque para as UTIs.

Nesse contexto, é importante considerar as diversas variáveis que exercem impacto sobre seu poder de disseminação em ambientes hospitalares. Em especial, o fato de os pacientes contaminados neste tipo de ambiente já apresentarem quadros clínicos complicados e instáveis, em sua maioria, com comprometimento do sistema imunológico. Dessa forma, acaba por reduzir as chances de reação ao tratamento dos infectados, já que os medicamentos utilizados podem ser bastante agressivos (MOHSIN *et al.*, 2020).

Já no estudo de Barantsevich *et al.* (2020) avaliou-se as infecções por *C. auris* em hospitais multidisciplinares situados em duas regiões distantes da Rússia, considerando como parâmetros de análise fatores predisponentes e a suscetibilidade aos antifúngicos de isolados, tratamento e resultados. Nesse estudo, as transferências inter-hospitalares de pacientes e a migração laboral contribuíram para a propagação de infecções por *C. auris*. A resistência ao fluconazol e à anfotericina B estiveram presentes na maioria das linhagens, segundo o estudo. Constatou-se ainda que a taxa de mortalidade geral por todas as causas em infecções da corrente sanguínea por *C. auris* foi de 55,3 % e a taxa de mortalidade geral em 30 dias de 39,5 %. Os autores sugerem que são necessários mais estudos

e vigilância internacional que forneçam diretrizes consensuais para o manejo de infecções por *C. auris*, uma vez que estes, mostram-se uma ameaça à saúde pública em escala global.

Vários surtos significativos de infecções da corrente sanguínea causados por *C. auris* foram relatados na Índia, Reino Unido, Colômbia, África do Sul e Estados Unidos. Assim, Chowdhary *et al.* (2020) avaliaram as infecções da corrente sanguínea causadas por *C. auris* multirresistente em uma UTI COVID-19 em Nova Delhi, Índia. Um total de 596 pacientes com COVID-19, confirmado em laboratório, foram admitidos na UTI com 65 leitos durante abril-julho de 2020. Neste relatório, todos os pacientes da UTI tinham dispositivos invasivos de demora, como cateteres venosos centrais e urinários, que podem ser fonte de infecções por *C. auris*. Dessa forma, as infecções por *C. auris* adquiridas em hospitais em pacientes com COVID-19 podem levar a resultados adversos e pressão adicional sobre os recursos de saúde.

Os fatores de risco para infecções por *C. auris* são semelhantes às de outras espécies de *Candida*. Isso não é surpreendente, visto que muitas espécies de *Candida* são patógenos oportunistas, e estão principalmente associados a pacientes gravemente enfermos e imunocomprometidos. Os fatores de risco para infecções por *C. auris* incluem idade avançada, diabetes mellitus, cirurgia recente, presença de um dispositivo médico permanente e invasivo (por exemplo, cateter venoso central), estado de imunossupressão, hemodiálise, neutropenia, doença renal crônica ou, o uso de antibacterianos de amplo espectro e / ou antifúngicos. A colonização ou infecção por *C. auris* foi associada também à diarreia e ao uso do antibiótico de amplo espectro tetraciclina, bem como aos derivados da tetraciclina de segunda geração, minociclina e tigeciclina (DU *et al.*, 2020).

Apesar de não estarem totalmente estabelecidos os valores limites de Concentração Inibitória Mínima (CMI) para *C. auris*, já se sabe que quase todos os isolados apresentaram resistência *in vitro* ao Fluconazol e, mais da metade ao Voriconazol, um terço a Anfotericina B e alguns as Equinocandinas. E, em modelo animal, a micafungina foi a classe de antifúngico que apresentou maior atividade contra a *C. auris*, o que ressalta a necessidade de novos estudos, a fim de buscar estratégias farmacológicas cada vez mais eficazes (ANTUNES *et al.*, 2020).

A *C. auris* vem aumentando sua resistência aos fármacos de amplo espectro, e está cada vez mais se tornando uma ameaça à saúde humana, devido à sua resistência intrínseca a uma ou mais classes de antifúngicos disponíveis na clínica. No caso confirmado no Brasil de infecção por *C. auris*, foi visto que a linhagem isolada era resistente a três medicamentos que foram testados, o fluconazol, a anfotericina B e anidulafungina, os quais possuem mecanismos de resistências diferentes. No que se refere ao fluconazol (classe dos azóis), que é um fármaco responsável pela inibição da síntese de ergosterol através da enzima lanosterol, que nas espécies de *Candida* são codificadas pelo gene ERG11; é possível identificar 3 mutações nesse gene

em cepas resistentes a esses fármacos. Isolados resistentes à anidulafungina (classe das equinocandinas) são mais raros, dessa forma, acredita-se que seu mecanismo de resistência esteja relacionado com uma mutação no gene FKS1, o que modifica a síntese e manutenção da parede celular do fungo (DU *et al.*, 2020).

A combinação de antifúngicos pode ser uma abordagem terapêutica interessante para melhorar o prognóstico dos pacientes acometido por infecções fúngicas. Na verdade, a combinação de dois fármacos pode reduzir a toxicidade, diminuir as dosagens de antifúngicos, melhorar a farmacocinética de um ou ambos os medicamentos e, mais importante, alcançar interações sinérgicas. No entanto, poucos estudos avaliaram combinações *in vitro* contra *C. auris* (SCHWARZ; BIDAUD; DANNAOUI, 2020).

Nesse contexto, Eldesouky *et al.* (2020) avaliaram a atividade de quimiossensibilização do fluconazol de 1547 drogas aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e moléculas clínicas contra *C. auris* resistente ao azol. No estudo, constatou-se que o Lopinavir, um inibidor de protease, é um agente potente capaz de sensibilizar *C. auris* para o efeito de antifúngicos azólicos. Em uma concentração terapêuticamente alcançável de 400 mg/mL, o Lopinavir exibiu potentes interações sinérgicas com drogas azólicas, particularmente com Itraconazol. Além disso, a combinação do Lopinavir / Itraconazol aumentou a taxa de sobrevivência do nematóide *Caenorhabditis elegans* infectado com *C. auris* em 90 % e reduziu a carga fúngica em outros nematóides infectados em 88% ($P < 0,05$), em relação ao controle não tratado.

O perfil do conjunto de RNA comparativo e os estudos de mecanismos revelaram que o Lopinavir foi capaz de interferir significativamente na permeação de glicose e na síntese de ATP. Isso comprometeu a capacidade de efluxo de *C. auris* e, conseqüentemente, aumentou a suscetibilidade às drogas azólicas, conforme demonstrado por ensaios de efluxo, que utilizam bombas de efluxo que atuam capturando as substâncias nocivas do interior das bactérias. Juntos, esses achados apresentam o Lopinavir como um agente quimiossensibilizador de azol reformulado potente e de amplo espectro que justifica à investigação adicional contra infecções recalcitrantes por *Candida* (ELDESOUKY *et al.*, 2020).

Já, como alternativa aos tratamentos convencionais, Kubiczek *et al.* (2020) demonstrou em seu estudo que variantes do peptídeo antimicrobiano Cm-p5 podem ser usadas para inibir a formação de novo biofilme pela levedura patogênica *C. auris*. A maturação dos biofilmes em crescimento pode ser interrompida e o desenvolvimento de biomassa adicional nesses biofilmes fica comprometido após a adição dos inibidores de peptídeo, expondo que esses novos inibidores de biofilme podem abrir novas rotas urgentemente necessárias para o desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos para luta contra *C. auris*.

Vale destacar ainda que no laboratório de microbiologia clínica, a identificação de *C. auris* de maneira precisa e oportuna é desafiadora, mas essencial para o atendimento ao paciente e prevenção de infecções nosocomiais. Os laboratórios clínicos devem avaliar sua capacidade de identificar *C. auris* com base na metodologia que utilizam. Perfis de susceptibilidade a antifúngicos e correta interpretação desses perfis; além das recomendações de tratamento para pacientes com *C. auris*, devem ser compreendidos para o manejo clínico adequado. Por causa da habilidade da *C. auris* em se espalhar em unidades de saúde e causar surtos, a comunicação rápida de casos suspeitos com provedores institucionais de prevenção de infecções e redes de vigilância locais, estaduais e nacionais é essencial para aumentar o monitoramento em relação a essa espécie de levedura emergente (HATA *et al.*, 2020).

3 Conclusão

Quando se analisa o cenário principal de atuação da levedura em questão, pode-se perceber que diversos estudos conseguiram identificar uma capacidade de contágio alta apresentada por *C. auris*, onde apesar da utilização de medidas de controle, a disseminação hematogênica ocorrente em ambientes hospitalares apresenta-se de forma acelerada, em um breve espaço de tempo, com altas taxas de mortalidade. Além disso, possui também grande resistência a antifúngicos, sendo necessário a combinação de dois ou mais fármacos para o tratamento de candidemias.

Diante do exposto, é importante ressaltar a necessidade de que exista uma discussão, acerca das normas técnicas vigentes que são aplicadas quanto às medidas adotadas diante de casos de identificação de infecções geradas por esta espécie, para que o sistema de saúde esteja preparado para reagir de maneira adequada, além de criar um sistema de vigilância para estes casos especialmente nos ambientes hospitalares.

Referências

- ANTUNES, F. *et al.* *Candida auris*: the recent emergence of a Multiresistant Pathogenic Fungi. *Acta Méd. Port.*, v.33, n.10, p.680-684, 2020. doi: 10.20344/amp.12419.
- BARANTSEVICH, N.E. *et al.* *Candida auris* bloodstream infections in Russia. *Antibiotics*, v.9, n.9, p.557, 2020. doi: 10.3390/antibiotics9090557.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 11 de 21 de dezembro de 2020*. Brasília: ANVISA, 2020.
- CHOWDHARY, A. *et al.* Multidrug-resistant *Candida auris* infections in critically ill coronavirus disease patients, India. *Emerging Infectious Dis.*, v.26, n.11, p.2694, 2020. doi: 10.3201/eid2611.203504.
- DU, H. *et al.* *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathogens*, v.16, n.10, p.e1008921, 2020. doi: 10.1371/journal.ppat.1008921.
- ELDESOUKY, H.E. *et al.* Potent synergistic interactions between lopinavir and azole antifungal drugs against emerging multidrug-resistant *Candida auris*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.65, n.1, p.684, 2020. doi: 10.1128/AAC.00684-20.
- FU, L. *et al.* Different efficacies of common disinfection methods against *Candida auris* and other candida species. *J. Infect. Public Health*, v.13 p.730-736, 2020. doi: 10.1016/j.jiph.2020.01.008.
- HATA, D.J. *et al.* *Candida auris*: an emerging yeast pathogen posing distinct challenges for laboratory diagnostics, treatment, and infection prevention. *Arch. Pathol. Labor. Med.*, v.144, n.1, p.107-114, 2020. doi: 10.5858/arpa.2018-0508-RA.
- KUBICZEK, D. *et al.* Derivates of the antifungal peptide Cm-p5 inhibit development of *Candida auris* biofilms in vitro. *Antibiotics*, v.9, n.7, p.363, 2020. doi: 10.3390/antibiotics9070363.
- MOHSIN, J. *et al.* A cluster of *Candida auris* blood stream infections in a tertiary care hospital in Oman from 2016 to 2019. *Antibiotics*, v.9, n.10, p.638, 2020. doi: 10.3390/antibiotics9100638.
- SCHWARZ, P.; BIDAUD, A.L.; DANNAOUI, E. *In vitro* synergy of isavuconazole in combination with colistin against *Candida auris*. *Scie. Reports*, v.10, n.1, p.1-8, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-78588-5.
- VILA, T. *et al.* *Candida auris*: a fungus with identity crisis. *Pathog Dis.*, v.78, p.1, 2020. doi: 10.1093/femsdp/ftaa034.