*Candida auris* – emergência recente de um fungo patogénico multirresistente

**INTRODUÇÃO**

A emergência mundial de *Candida auris,* tem sido referida como uma ameaça à saúde pública, dada a elevada percentagem de isolados resistentes a uma ou mais classes de antifúngicos disponíveis. Esta espécie, descrita pela primeira vez em 2009, tem o potencial de causar infecções invasivas que podem disseminar a nível inter e intrahospitalare às quaisestá associada elevada mortalidade1. Os doentes com risco de contágio para a infecção por *C. auris*, são aqueles admitidos em lares de idosos, com dispositivos médicos invasivos e com tempo prolongado de internamento em unidade de cuidados intensivos2,3. Esta nova espécie de *Candida*, potencialmente patogénica, apresenta, para além da multirresistência, a capacidade de persistência em meio hospitalar (superfícies, dispositivos e equipamentos médicos), sendo difícil a sua eliminação. Por outro lado, *C. auris* tem sido isolado a partir da colonização da pele, nomeadamente das axilas e das virilhas, bem como de outras regiões do corpo, nas quais pode persistir por períodos longos. A dificuldade na identificação laboratorial pelos métodos convencionais, a capacidade de produzir biofilmes, a potencialidade de transmissão directa pessoa-a-pessoa (podendo causar surtos epidémicos), os seus mecanismos de virulência, a predisposição de escapar aos mecanismos habituais de defesa imunitária do hospedeiro, principalmente da acção dos neutrófilos e, ainda, a eficácia subóptima dos produtos usados na desinfecção ambiental nos hospitais são, ainda, características desta espécie emergente4-9. A sua virulência é comparável à de *C. albicans*, considerado o membro mais patogénico do género10. Para além de outras características (germinação, aderência, formação de biofilme, actividade da hemolisina, produção de fosfolipases e de proteinases), a sua termotolerância elevada (> 42ºC) e a sua halotolerância, podem potenciar a sua sobrevivência e patogenicidade4.

**CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE *C. AURIS***

Os diferentes sistemas bioquímicos, disponíveis no mercado para a identificação de fungos levedurifomes, podem não distinguir *C. auris* das espécies com que se correlaciona, pelo que se tem confundido com outros microrganismos, tais como *C. haemulonii* e *Saccharomyces cervisiae*. Alguns laboratórios não reconhecem *Candida* ao nível da espécie, pelo que *C. auris* tem sido referida como “outras *Candida* spp”. A identificação correta de *C. auris* poderá ser realizada através de métodos bioquímicos ou de espectroscopia de massa, desde que os leitores tenham as bases de dados atualizadas, ou seja, que integrem já o perfil desta espécie.

As suas características fenotípicas e genotípicas sugerem que se trata de uma nova espécie do género *Candida*, da classe *Ascomycetes*. O desenvolvimento de testes de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) para *C. auris* tem-se revelado promissor para a identificação rápida e precisa deste fungo, em particular no contexto de surtos11,12. Assim, o *European Center for Diseases Control* (ECDC) recomenda que isolados de *C. auris* ou com suspeita de pertencer a esta espécie, nomeadamente aqueles provenientes de hemoculturas e de amostras de locais, habitualmente, estéreis das espécies com identificação realizada em sistemas sem base de dados atualizada e que tenham perfil compatível com *C. famata*, *C. haemulonii* (complexo), *C. sake*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Rhodotorula glutinis* (sem pigmentação rosa/laranja), bem como leveduras do género *Candida*, cuja espécie não seja identificada pelos métodos bioquímicos convencionais, sejam encaminhados para laboratórios de referência para caracterização molecular13.

**EPIDEMIOLOGIA**

Levando em linha de conta que este fungo patogénico tem a capacidade de sobrevivência e de persistência no meio ambiente clínico, com aptidão para a colonização rápida da pele dos doentes e de transmissibilidade elevada, é de esperar o aumento da sua frequência a nível global, com surtos graves e prolongados. A colonização pode persistir 2-3 meses após o contágio inicial.

A emergência global desta espécie, em regiões geograficamente restritas, tem sido registada. De acordo com estudos recentes, usando a metodologia *Whole Genome Sequencing* (WGS), a população mundial de *C. auris* consiste em quatro clades distintas (Ásia Oriental, Ásia Meridional, África e América do Sul), o que corrobora a hipótese de transmissão clonal1. A prevalência e as características epidemiológicas de *C. auris* estão, ainda, por clarificar, sendo uma das causas a subestimação do seu isolamento, dada a limitação na sensibilidade das técnicas disponíveis, na prática corrente dos laboratórios de microbiologia clínica14. Antes de 1996, não há notícia de identificação de *C. auris*, previamente reconhecida como tal, e até 2008 são conhecidos, apenas, quatro isolados1,15. Em 2009, esta espécie foi descrita, pela primeira vez, numa amostra de exsudado do ouvido externo4. Posteriormente, foram identificados 15 doentes, com otite média crónica causada por *C. auris*16. Mais tarde, ficou estabelecido que esta espécie nova tinha a capacidade de causar infecções invasivas17.

A partir destes isolamentos, *C. auris* foi assinalado em múltiplas regiões geográficas, em particular na Índia, onde a sua prevalência, em casos de candidemia, atinge os 17,5%18. Quer nos Estados Unidos da América (EUA), quer na Europa têm sido referidos, cada vez com maior frequência, casos de colonização e de infecção por *C. auris*, alguns deles importados, com subsequente transmissão local e com surtos nosocomiais13, 19-21. Na Europa, o primeiro surto ocorreu no Reino Unido, num Hospital de Londres, de 2015 a 2016 (16 meses), com 50 casos de *C. auris*, sendo a maioria de colonização da pele, com 44% de infecção e 18% de candidemia, entre os doentes colonizados22. Em Espanha, os primeiros quatro casos foram descritos em 201623. Em Portugal, não há registo, até à presente data, de nenhum caso de infeção/colonização por *C. auris*, não existindo, também, registo de isolamentos desta espécie no ambiente. Em maio de 2019, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), em colaboração com o Instituto de Saúde Ambiental (ISAMB) e com o Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN) deu início a um estudo exploratório, para deteção de *C. auris* em amostras ambientais e nas mãos dos prestadores de cuidados de saúde de uma unidade deste Centro Hospitalar. Este estudo, o primeiro deste género efetuado em Portugal, contribuirá com informação necessária para a prevenção de eventuais surtos causados por este fungo e para um melhor conhecimento da sua epidemiologia.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FACTORES DE RISCO**

As características clínicas da infecção por *C. auris* são similares às causadas por outras espécies de *Candida*. Os isolados de *C. auris* têm sido obtidos de diferentes locais do organismo, para além daqueles reportados a partir de dispositivos invasivos e das pontas dos catéteres. Os isolados obtidos de regiões não estéreis do organismo [orofaringe, pulmão, tracto urinário e aparelho genital (vulvo-vaginite), pele e tecidos moles] representam mais colonizações do que infecções22. No entanto, a colonização implica risco de transmissão, que requer a implementação de medidas de controlo da infecção.

As infecções invasivas são definidas quando os exemplares são obtidos de locais, em condições normais estéreis (sangue, líquidos cefalorraquidiano, pleural e articular)24. Os isolados do corrimento do canal auditivo externo representam mais colonização (por inoculação directa por equipamento médico contaminado), sendo as infecções invasivas pouco comuns25. Numa unidade de cuidados intensivos de neurocirurgia, dos 70 doentes colonizados por *C. auris*, apenas sete desenvolveram infecções invasivas, estando o surto epidémico associado à utilização de termómetros axilares reutilizáveis21. Num estudo na Índia, em unidades de cuidados intensivos, foram identificados 1.400 casos de candidemia, dos quais 5,3% atribuído a *C. auris*26. A duração do internamento foi mais longa, a exposição a antifúngicos foi maior, a duração da presença de catéteres centrais foi mais prolongada e a alimentação parentérica significativamente mais frequente, comparando os isolados de candidemia por *C. auris* com não-*auris*. Quanto aos factores de risco não foram encontradas diferenças entre as infecções invasivas por *C. auris* e as outras *Candida* spp., tais como a prévia exposição a antibióticos e a antifúngicos, diabetes mellitus, cirurgia abdominal e vascular, presença de catéteres venosos centrais, cateterização urinária, drenos pós-operatórios, doença renal crónica, alimentação parentérica total, terapêutica imunosupressiva e neutropenia e, ainda, duração de internamento em unidade de cuidados intensivos.

Em regra, a infecção ocorre algumas semanas depois da hospitalização e a mortalidade varia de 30% a 72%, reflectindo, possivelmente, maior patogenicidade do que as outras espécies de *Candida*1,7,23,27,28. A variação na mortalidade é devida, principalmente, às condições subjacentes destes doentes, o que confunde a mortalidade atribuída a *C. auris*29.

**RESISTÊNCIA AOS ANTIFÚNGICOS**

Os isolados de *C. auris* têm mostrado multirresistência aos antifúngicos, com uma frequência muito superior à das outras espécies de *Candida*30. *C. auris* tem a capacidade de formar biofilmes, que conferem maior resistência aos antifúngicos de todas as classes (azóis, polienos e equinocandinas) e, por outro lado, a resistência a estas três classes de antifúngicos é caracterizada por diversos mecanismos, como mutações no gene *ERG*11, responsável pela resistência aos azóis e nos genes associados à actividade da bomba de efluxo1,31,32.

Se bem que não estejam estabelecidos os valores limites de concentrações mínimas inibitórias (CMIs) para *C. auris*, quase todos os isolados são resistentes ao fluconazol, mais de metade ao voriconazol, um terço à anfotericina B e alguns às equinocandinas33. Alguns isolados mostraram CIMs elevadas para as três classes de antifúngicos, limitando, assim, as opções terapêuticas. No modelo animal, a micafungina foi, nas três classes de antifúngicos, aquele com maior atividade antifúngica34.

**TRATAMENTO**

O tratamento da candidemia inclui não apenas a prescrição de antifúngicos, mas, também, uma série de outras medidas, tais como a drenagem de abcessos, a remoção dos catéteres venosos centrais e de outros dispositivos médicos invasivos, a monitorização da eficácia da terapêutica por culturas de sangue e, no caso destas persistirem positivas, devem ser excluídos os potenciais focos metastásicos, como abcessos e a endocardite35,36.

Todos os episódios iniciais de candidemia por *C. auris* devem ser tratados com equinocandinas24. Em caso de candidemia persistente (> 5 dias, após o início da terapêutica), a anfotericina B lipossómica ou o voriconazol, podem ser combinados com a equinocandina. A duração da terapêutica antifúngica, na candidemia, é determinada pela resposta clínica e micológica e, em princípio, deve prolongar-se por, pelo menos, mais duas semanas após a negativação das culturas37.

**PREVENÇÃO E CONTROLO**

Uma vez *C. auris* introduzida no ambiente acarreta risco de transmissão e é difícil e dispendiosa a sua erradicação. Todos aqueles doentes colonizados ou com infeções por *C. auris*, além das precauções básicas de controlo de infeção, de que se realça a higienização das mãos, devem ser submetidos a precauções de contacto.13. Dado que *C. auris* pode persistir no ambiente (7-28 dias), a presença de um doente com colonização ou infecção por *C. auris* obriga a um reforço da descontaminação das superfícies de toque frequente e á desinfeção terminal da respectiva unidade, quando da alta do doente. Esta desinfeção poder-se-á fazer com desinfetantes á base de cloro ou, quando da desinfeção terminal, utilizando técnicas com vapor de peróxido de hidrogénio ou com radiação ultravioleta. Todos os doentes que tiveram contacto directo com um doente colonizado/infectado por *C. auris* devem ser rastreados para a presença deste fungo, em especial em amostras das axilas e das virilhas e se se detetar a sua presença deverão ser submetidos a precauções de contacto e ser ponderada a respetiva descolonização, embora não seja unanime o método ou antisséptico a utilizar5,21,38,39.

O maneio de surtos epidémicos por *C. auris*, em meio hospitalar, é um desafio difícil de controlar, mas a redução do risco de transmissão deve-se fundamentar nas estratégias utilizadas para os outros microrganismos, incluindo a maximização da adesão à higiene das mãos e à utilização de equipamento de proteção individual40.

**Bibliografia:**

1. 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(2):134-40.
2. 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(6):1794-1801.
3. Park JY, Bradley N, Brooks S, Burney S, Wassner C. Management of patients with *Candida auris* fungemia at community hospital, Brooklyn, New York, USA, 2016-2018. Emerg Infect Dis. 2019;25(3):601-2.
4. 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;53(1):41-4.
5. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. PLoS Pathog. 2017;13(5):e1006290.
6. 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(2):328-31.
7. Ku TSN, Walraven CJ, Lee SA. *Candida auris*: disinfectants and implications for infection control. Front Microbiol. 2018;9:726.
8. Johnson CJ, Davis JM, Huttenlocher A, Kernien JF, Nett JE. Emerging fungal pathogen *Candida auris* evades neutrophil attack. MBio. 2018;9(4).pii: e01403-18.
9. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al; *Candida auris* Incident Management Team. *Candida auris*: a review of the literature. Clin Microbiol Rev. 2017;31(1).pii: e00029-17.
10. Borman AM, Szekely A, Johnson EM. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. mSphere. 2016;1(4).pii:e00189-16.
11. Kordalewska M, Zhao Y, Lockhart SR, Chowdhary A, Berrio I, Perlin DS. Rapid and accurate molecular identification of the emerging multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. J Clin Microbiol. 2017;55(8):2445-52.
12. Leach L, Zhu Y, Chaturvedi S. Development and validation of a real-time PCR assay for rapid detection of *Candida auris* from surveillance samples. J Clin Microbiol. 2018;56(2). pii:e01223-17.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. *Candida auris* in healthcare settings – Europe – first update, 23 April 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
14. Lockhart SR, Berkow EL, Chow N, Welsh RM. *Candida auris* for the clinical microbiology laboratory: not your grandfather's *Candida* species. Clin Microbiol Newsl. 2017;39(13):99-103.
15. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. J Clin Microbiol. 2011;49(9):3139-42.
16. Oh BJ, Shin JH, Kim MN, Sung H, Lee K, Joo MY, et al. Biofilm formation and genotyping of *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, and a proposed new species (*Candida auris*) isolates from Korea. Med Mycol. 2011;49(1):98-102.
17. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, Kim SH, Park KH, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. J Clin Microbiol. 2011;49(9):3139-42.
18. Mathur P, Hasan F, Singh PK, Malhotra R, Walia K, Chowdhary A. Five-year profile of candidaemia at an Indian trauma centre: high rates of *Candida auris* blood stream infections. Mycoses. 2018;61(9):674-80.
19. Chow NA, Gade L, Tsay SV, Forsberg K, Greenko JA, Southwick KL, et al; US *Candida auris* Investigation Team. Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant *Candida auris* in the USA: a molecular epidemiological survey. Lancet Infect Dis. 2018;18(12):1377-84.
20. Rhodes J, Abdolrasouli A, Farrer RA, Cuomo CA, Aanensen DM, Armstrong-James D, et al. Genomic epidemiology of the UK outbreak of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. Emerg Microbes Infect. 2018;7(1):43.
21. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, Moir I, Moroney R, Quan TP, et al. A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. N Engl J Med. 2018;379(14):1322-31.
22. 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.
23. Ruiz Gaitán AC, Moret A, López Hontangas JL, Molina JM, Aleixandre López AI, Cabezas AH, et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe. Rev Iberoam Micol. 2017;34(1):23-7.
24. Centers for Disease Control and Prevention. *Candida auris* 2018. Case Definition.
25. Jung J, Kim MJ, Kim JY, Lee JY, Kwak SH, Hong MJ, et al. *Candida auris* colonization or infection of the ear: A single-center study in South Korea from 2016 to 2018. Med Mycol. 2019. pii: myz020. [Epub ahead of print].
26. 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(6):1794-801.
27. Osei Sekyere J. *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. Microbiologyopen. 2018;7(4):e00578.
28. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, Chen S, Kaur H, Capoor M, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. Intensive Care Med. 2015;41(2):285-95.
29. 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(10):1670-3.
30. Sarma S, Upadhyay S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. Infect Drug Resist. 2017;10:155-65.
31. Chatterjee S, Alampalli SV, Nageshan RK, Chettiar ST, Joshi S, Tatu US. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. BMC Genomics. 2015;16:686.
32. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, 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. J Antimicrob Chemother. 2018;73(4):891-9.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for identification of *Candida auris*. Fungal diseases. CDC; 2017.
34. Arendrup MC, Prakash A, Meletiadis J, Sharma C, Chowdhary A. Comparison of EUCAST and CLSI reference microdilution MICs of eight antifungal compounds for *Candida auris* and associated tentative epidemiological cutoff values. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(6).pii: e00485-17.
35. Lepak AJ, Zhao M, Berkow EL, Lockhart SR, Andes DR. Pharmacodynamic optimization for treatment of invasive *Candida auris* infection. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(8).pii: e00791-17.
36. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-50.
37. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl7:19-37.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Global emergence of invasive infections caused by the multidrug-resistant yeast *Candida auris*. CDC; December 21, 2018.
39. Public Health England. Guidance for the laboratory investigation, management and infection prevention and control of cases of *Candida auris*, 2016.
40. Snyder GM, Wright SB. The epidemiology and prevention of *Candida auris*. Curr Infect Dis Rep. 2019;21(6):19.