

# *Candida auris*: um patógeno emergente com potencial impacto em saúde pública

Arnaldo Lopes Colombo MD, PhD, FECCM

Escola Paulista de Medicina\_UNIFESP

International Advisor/Council Member for GAFFI, LIFE and ICHS

# Agenda

- Dados e reflexões sobre a emergência de *C. auris*
  - *Biologia de C. auris e seus 5 clusters descritos no mundo*
- Condições de risco para infecções invasivas
- Desafios na identificação de *C. auris*
- Tratamento de infecções invasivas por *C. auris*
- Desafios no controle de surtos

# Emergence of *Candida auris*: An International Call to Arms

Cornelius J. Clancy<sup>1,2</sup> and M. Hong Nguyen<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of Pittsburgh, <sup>2</sup>VA Pittsburgh Healthcare System, and <sup>3</sup>University of Pittsburgh Medical Center, Pennsylvania

- ***C. auris* surgiu nos últimos 13 anos (primeira descrição em 2009), de forma independente, e quase simultaneamente em 3 continentes**
- **Alta ocorrência de multirresistência (frequentemente MDR a azólicos e AMB)**
- **Dificuldades de ID por métodos laboratoriais convencionais**
  - **Requer proteômica (Maldi-TOF) ou sequenciamento de DNA são necessários para identificação precisa**
- **Agente etiológico ligado a surtos em ambientes de saúde (hospitais e clínicas-dia)**

Clancy & Nguyen, Clin Infect Dis 2017;64(2):141–3

Colombo AI et al, Curr Opin Infect Dis 2017 30(6):529-538

Rossato L & Colombo AL Front. Microbiol., 12 December 2018



## Alerta Epidemiológica

### Brotos de *Candida auris* en servicios de atención a la salud

3 de octubre de 2016

Ante los primeros brotes por *Candida auris* en América Latina asociados con el ámbito de servicios de salud, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda a los Estados Miembros establecer sus capacidades para detectar precozmente y notificar, de manera que pueda implementarse las medidas de prevención adecuadas para evitar y controlar la diseminación local y en los servicios de salud de otros países de la Región de las Américas.

### Message From the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Clinician Alert To U.S. Healthcare Facilities RE: Multidrug-Resistant Yeast, *Candida Auris*



**Clinician Alert to U.S. Healthcare Facilities: Global emergence of invasive infections caused by the multidrug-resistant yeast,**

*Candida auris*

# Potential host–pathogen–environmental factors driving the emergence and spread of *C. auris*



# Principais características biológicas de *C. auris*

**Table 2** *C. auris* virulence and resistance factors

---



Virulence genes encoding for:

Hemolysin, secreted aspartyl proteinases, secreted lipases, phosphatases, mannosyl transferases, phospholipase, integrins, adhesins, Zn(II) 2 cys 6 transcription factor (strain-specific degree of activity)



Resistance genes:

Azoles resistance

Transport proteins and efflux pumps (ATP-binding cassette *ABC*; major facilitator superfamilies *MFS*; upregulation of *CDR1*, *CDR2*, *MDR1*)  
*ERG 11* mutations (substitutions *Y132F*, *K143R*, and *F126T*) and *ERG 11* upregulation

Echinocandin resistance

*FKS1/2* (encoding echinocandin drug target 1,3-beta-glucan synthase)



Adherence to surfaces and plastic materials (e.g., catheters)

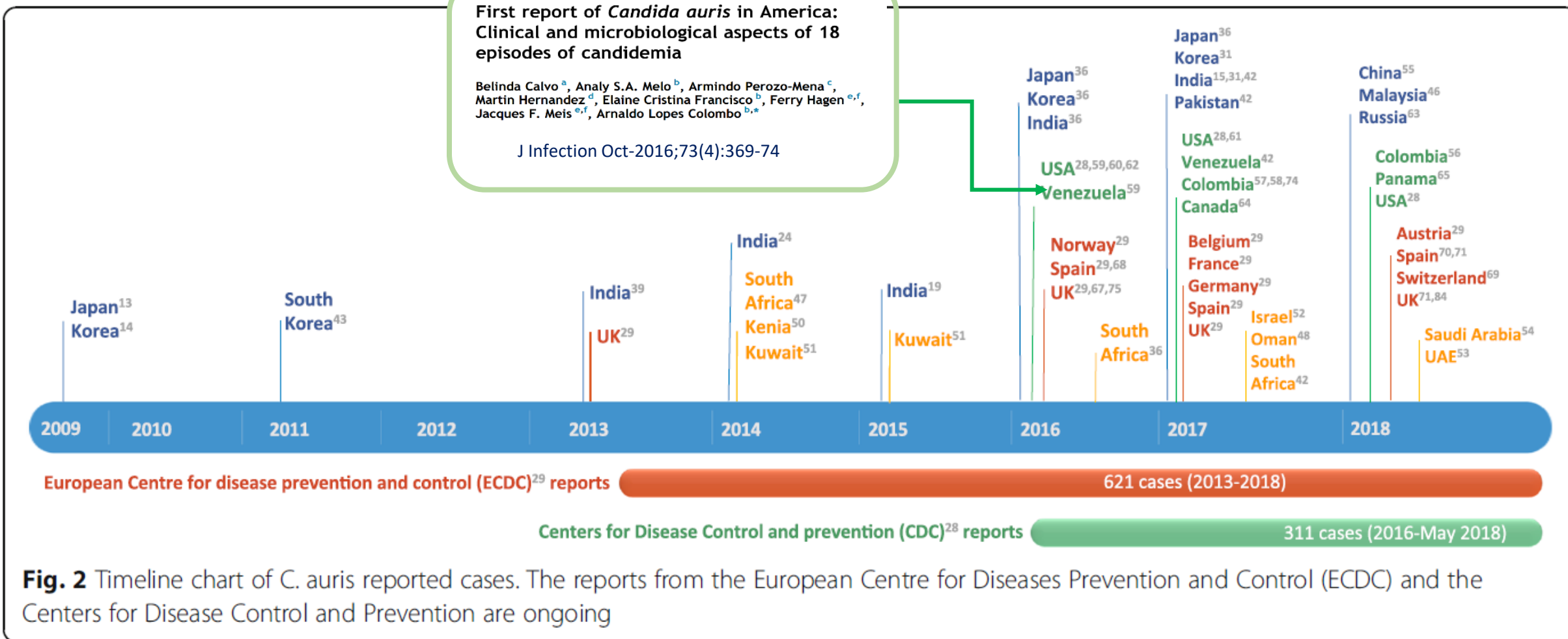
Biofilm formation

Cellular morphology (aggregating and non-aggregating forms)

Rudimentary pseudohyphae formation

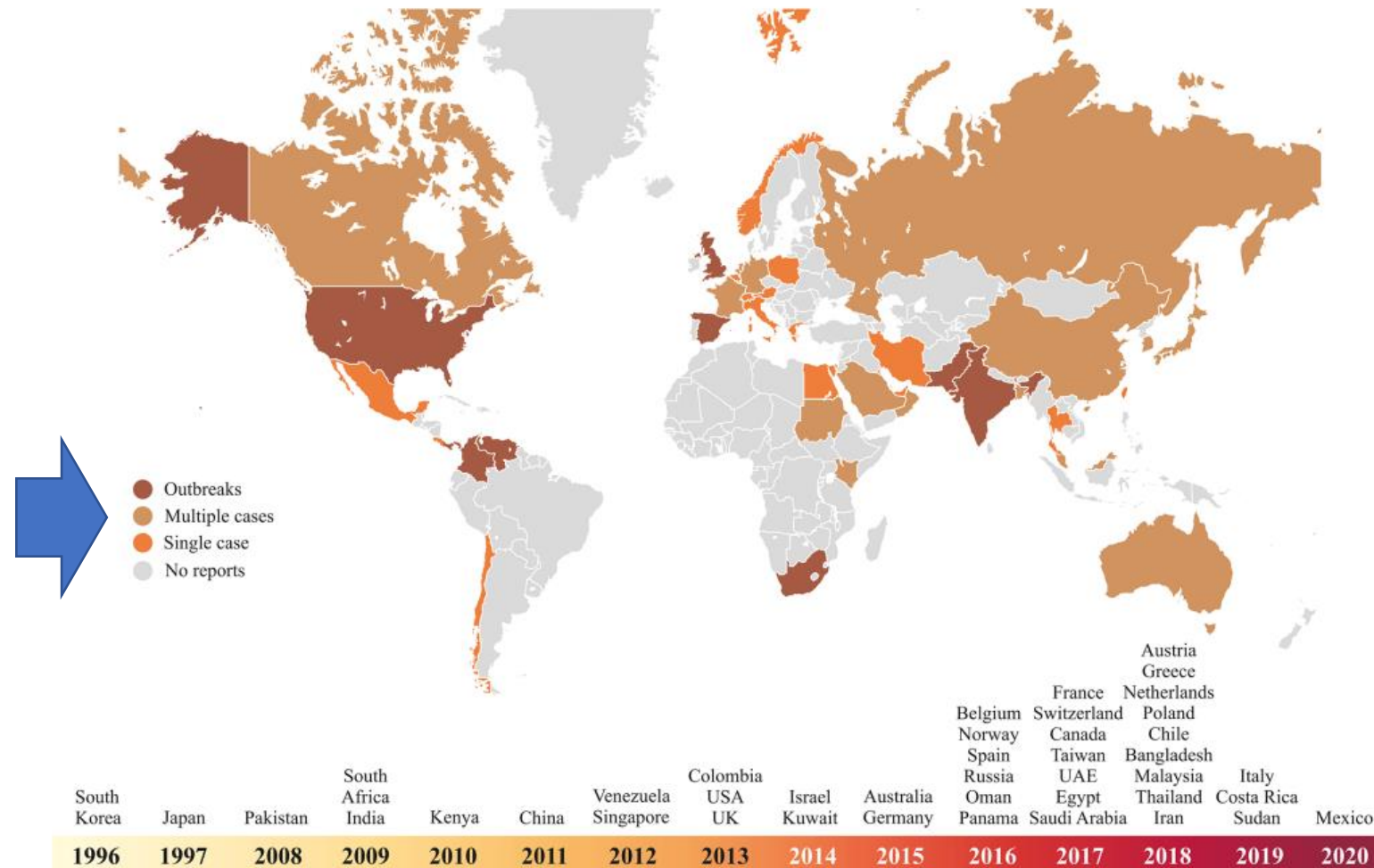
---

# Cronologia de relatados de casos de *C. auris* em todo o mundo



# O surgimento e disseminação de *C. auris*:

Distribuição geográfica mostrando os países onde *C. auris* foi isolado até 2020





# *C. auris*: esquema representando os locais mais comuns de colonização e infecção invasiva

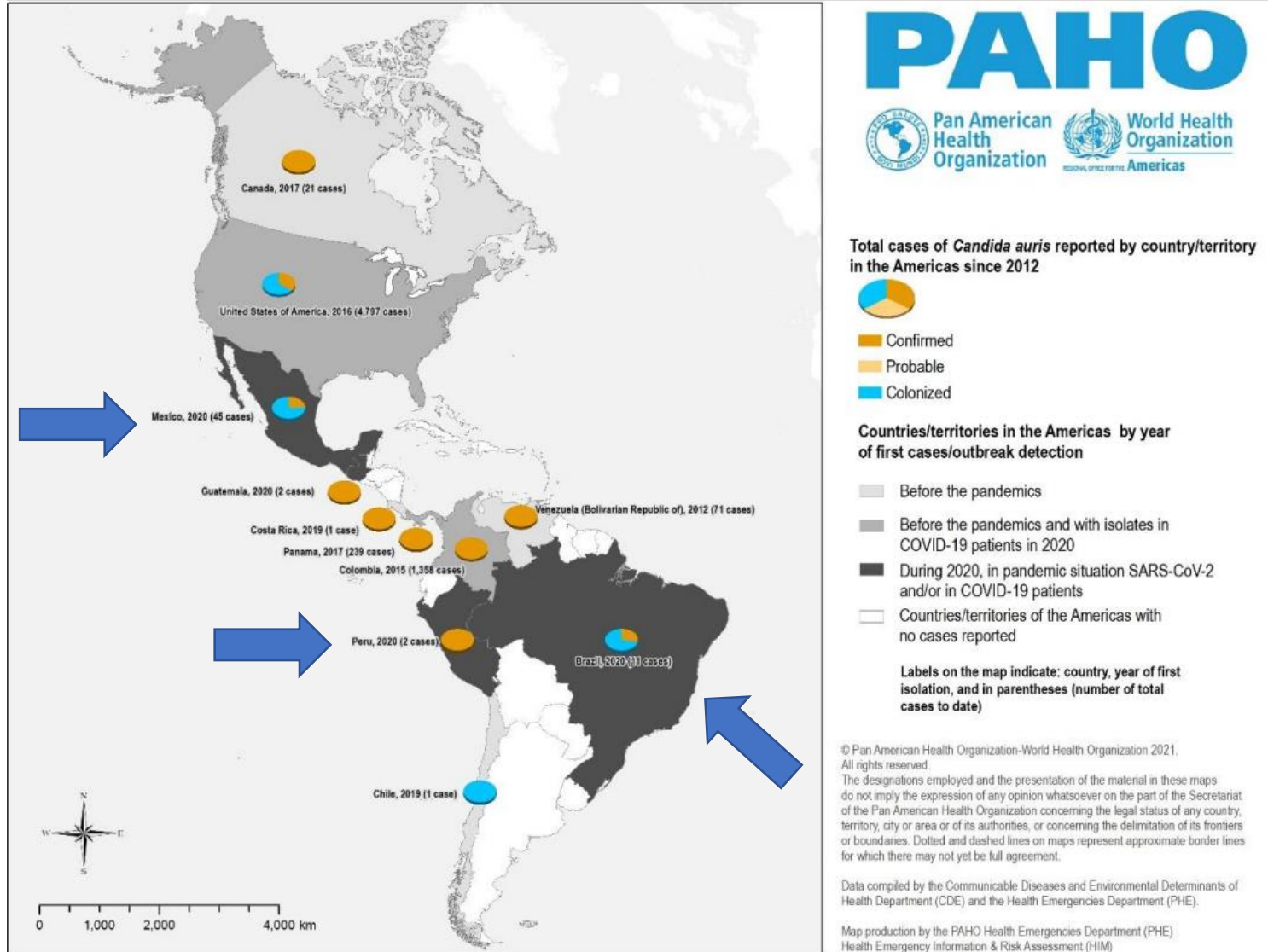
- **Clado I**: foi descrito principalmente em regiões do **Reino Unido, Índia e Paquistão**.
- **Clado II**: localizado geograficamente no **leste da Ásia** não foi associado a surtos nosocomiais (Japão, Coreia). **Alta porcentagem de Fluco-S**
- **Clado III**: é nativo da **África do Sul** e inclui amostras de **surtos espanhóis**
- **Clado IV**: representa os isolados descritos na **Venezuela, Colômbia, Peru**
- **Clado V**: descrito apenas no **Irã**

Garcia-Bustos, V et al Microorganisms **2021**, 9, 2177

Escandon P Clin Infect Dis **2019** 68( 1): 15–21





Paucar-Miranda C et al, An Fac med. **2021**;82(1):56-61

# Surtos de *C. auris* em serviços de saúde no contexto da pandemia de COVID-19



Brief Report

# Emergence of *Candida auris* in Brazil in a COVID-19 Intensive Care Unit

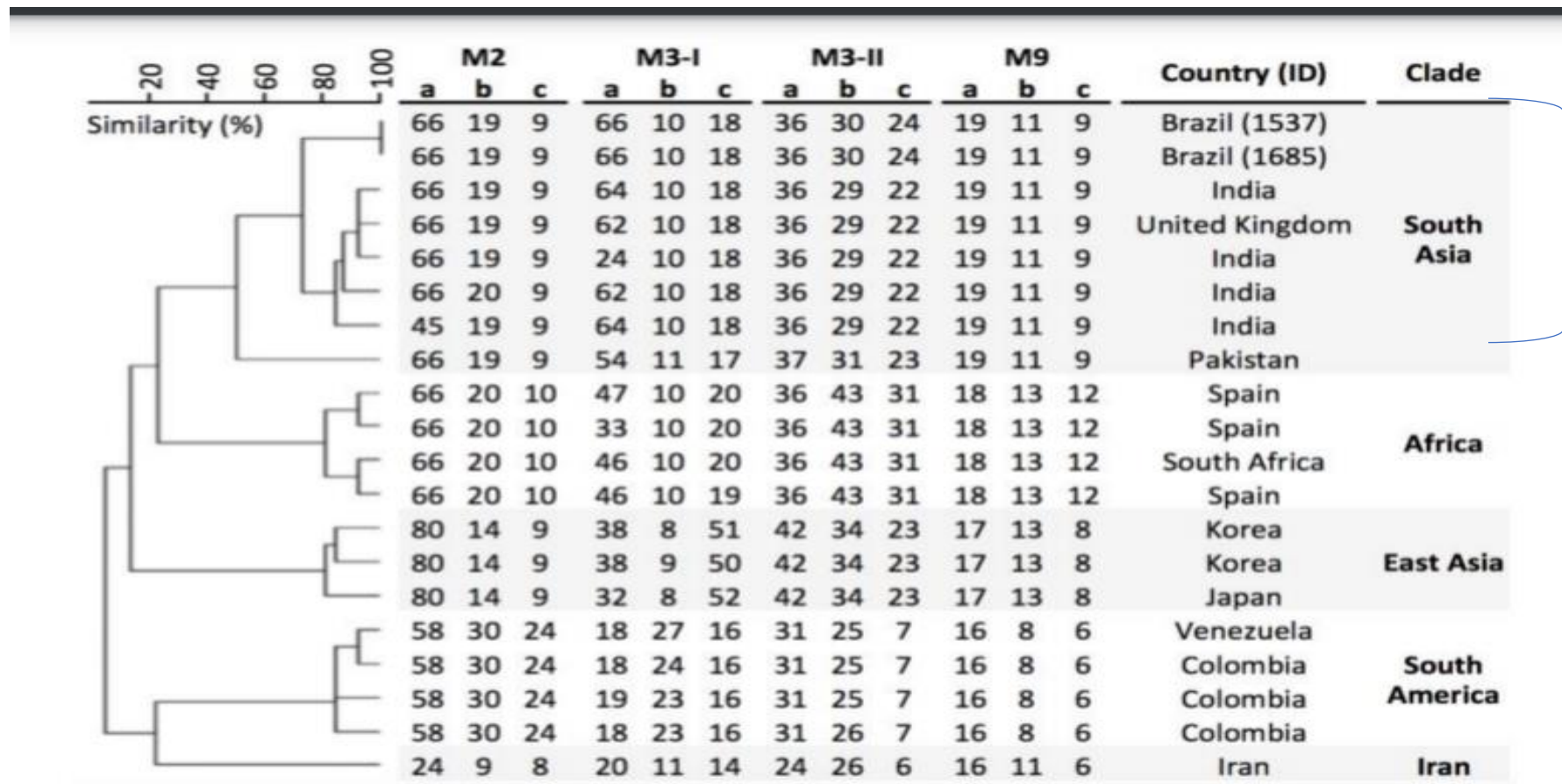
João N. de Almeida, Jr. <sup>1,2,3</sup>, Elaine C. Francisco <sup>1</sup>, Ferry Hagen <sup>4,5</sup> , Igor B. Brandão <sup>6</sup>, Felicidade M. Pereira <sup>7</sup> , Pedro H. Presta Dias <sup>8</sup> , Magda M. de Miranda Costa <sup>9</sup>, Regiane T. de Souza Jordão <sup>10</sup>, Theun de Groot <sup>11</sup> and Arnaldo L. Colombo <sup>1,\*</sup> 

- <sup>1</sup> Laboratório Especial de Micologia, Disciplina de Infectologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo 04039-032, Brazil; joao.nobrega@hc.fm.usp.br (J.N.d.A.J.); elaineperol@yahoo.com.br (E.C.F.)
- <sup>2</sup> Divisão de Laboratório Central, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo 01246-100, Brazil
- <sup>3</sup> Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo, São Paulo 01246-100, Brazil
- <sup>4</sup> Westerdijk Fungal Biodiversity Institute, 3508AD Utrecht, The Netherlands; f.hagen@westerdijkinstitut.nl
- <sup>5</sup> Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, 3584CS Utrecht, The Netherlands
- <sup>6</sup> Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital de Bahia, Salvador 41810-011, Brazil; igorbrasilbrandao@gmail.com
- <sup>7</sup> Laboratório Central de Saúde Pública Professor Gonçalo Muniz, Salvador 40295-010, Brazil; felicidade.pereira@saude.ba.gov.br
- <sup>8</sup> Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde, Salvador 40279-120, Brazil; pedropresta@hotmail.com
- <sup>9</sup> Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília 71205-050, Brazil; magda.miranda@anvisa.gov.br
- <sup>10</sup> Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública, Ministério da Saúde, Brasília 70058-900, Brazil; regiane.jordao@saude.gov.br
- <sup>11</sup> Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Canisius Wilhelmina Hospital (CWZ), 6532SZ Nijmegen, The Netherlands; theundegroot7@gmail.com

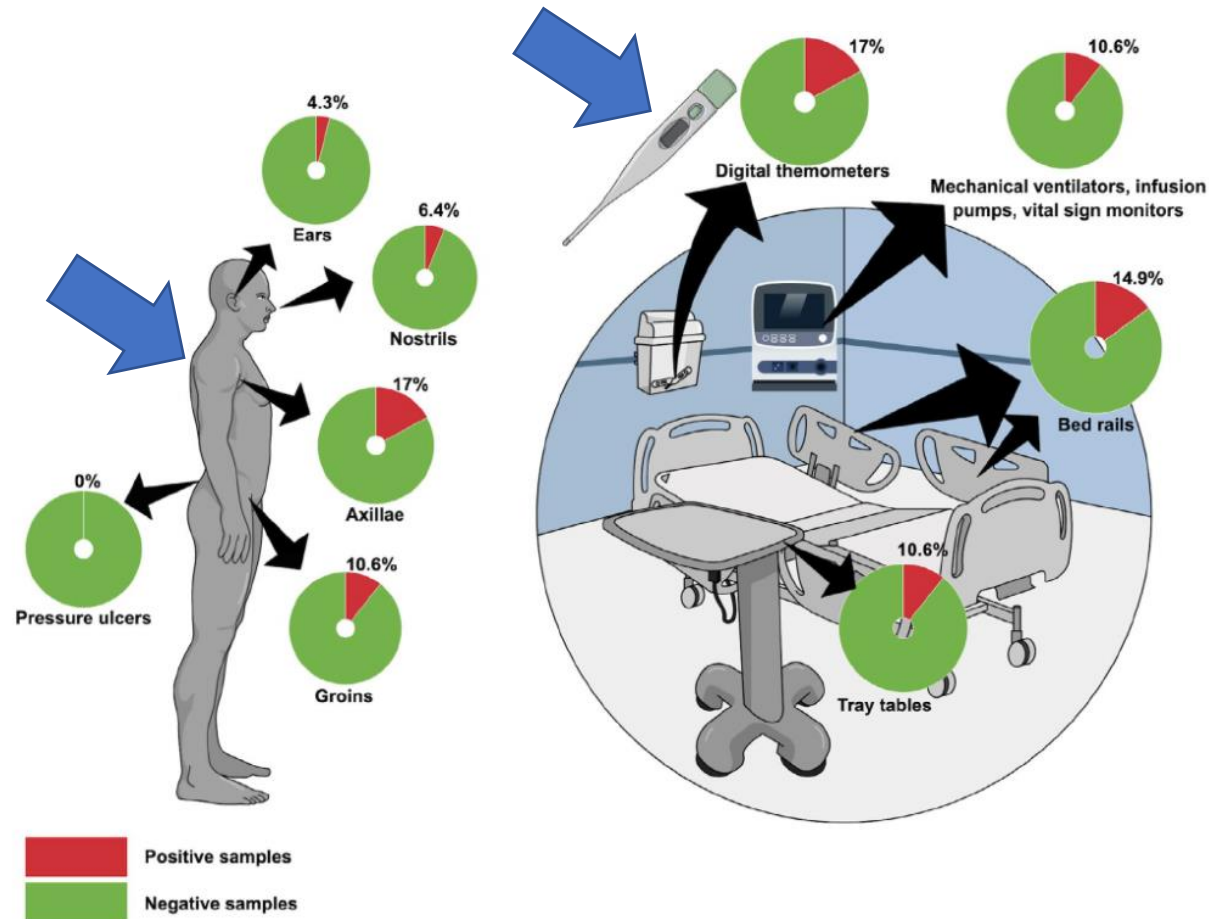


**Citation:** de Almeida, J.N., Jr.; Francisco, E.C.; Hagen, F.; Brandão, I.B.; Pereira, F.M.; Presta Dias, P.H.; de

Os primeiros isolados de *C. auris* identificados no Brasil (Salvador):  
 são filogeneticamente relacionados ao clado do Sul da Ásia  
 (Clado I)



# Axillary Digital Thermometers uplifted a multidrug-susceptible *Candida auris* outbreak among COVID-19 patients in Brazil



**Grande procura e ocupação de leitos de UTI comprometendo a prevenção de infecções**

**Culturas de vigilância de *C. auris* de pacientes e superfícies inanimadas em UTIs COVID-19**

# Novo relato de ocorrência de casos de *C auris* em Recife (JAN-2022)



**Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Anvisa nº 01/2022**

**Assunto: Confirmação de caso de *Candida auris* em Hospital de Pernambuco**

**Data: 11 de janeiro de 2022 (resultados atualizados em 13/01/2022)**

## **Identificação dos casos:**

No dia 03 de janeiro de 2022, a Anvisa recebeu notificações referentes a dois casos possíveis de *Candida auris* em pacientes internados em um hospital de Pernambuco.

---

Quais são os grupos risco para infecção  
por *C. auris*?

# Quais grupos risco para infecção por *C. auris*?

- Permanências longas em unidades de terapia intensiva (UTIs)
- Múltiplas exposições a procedimentos médicos invasivos
- Cirurgias
- Agentes antimicrobianos
- Comorbidades



# Principais características dos primeiros 54 casos clínicos de infecção invasiva por *C. auris* notificados em 3 continentes

Patients, No. (%)<sup>a</sup>

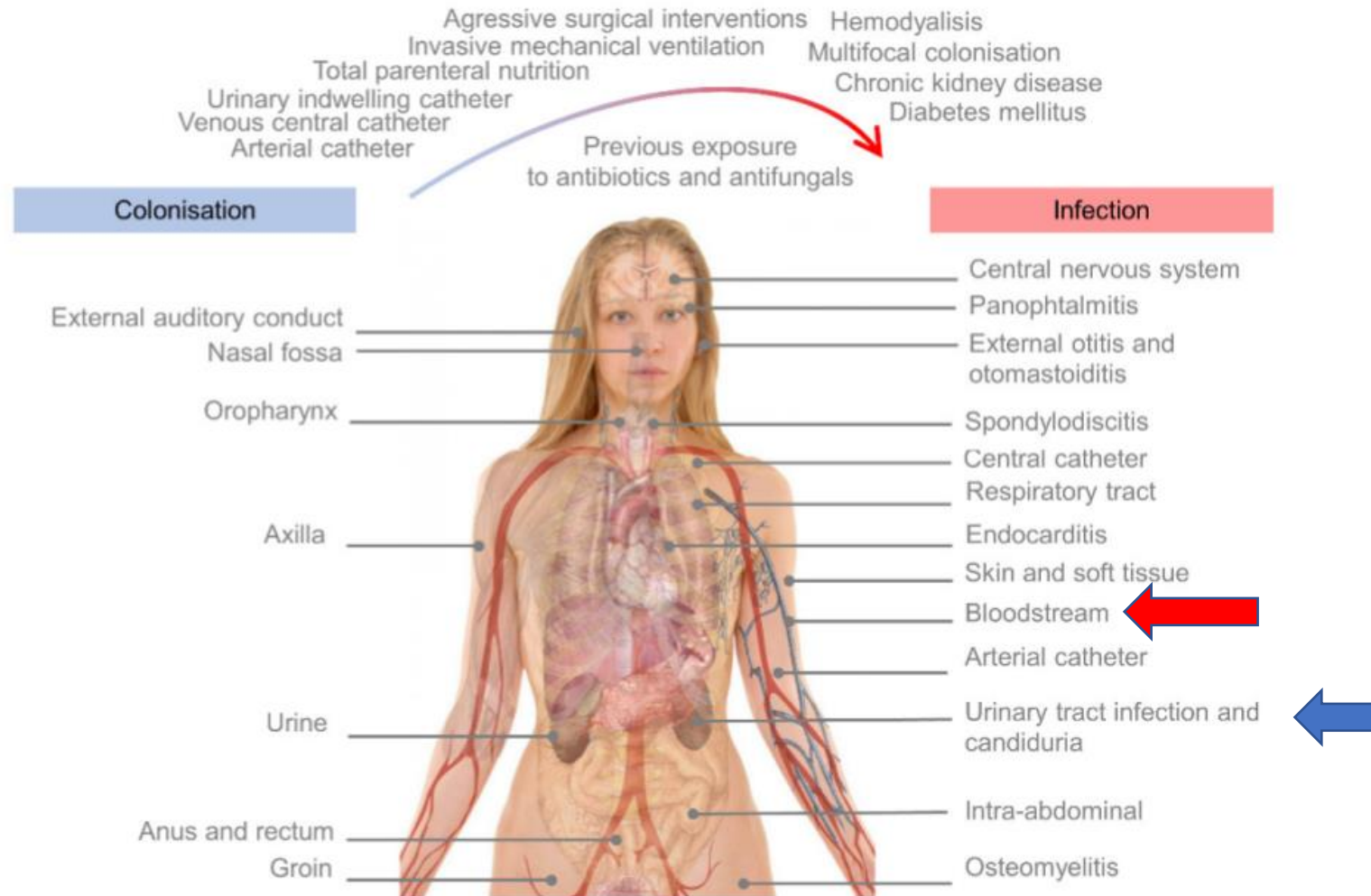
Characteristic	Total (n = 41)	India (n = 15)	Pakistan (n = 18)	Venezuela (n = 5)	South Africa (n = 3)
Age, median (IQR), y	54(24–69)	60 (45–79)	48.5 (40–65)	<1 (<1–11)	63 (57–73)
Age category					
Neonates (<28 d)	3 (7)	0	0	3 (60)	0
>28 d to 18 y	3 (7)	0	2 (11)	1 (20)	0
19–64 y	21 (51)	8 (53)	11 (61)	0	2 (67)
≥65 y	14 (34)	7 (47)	5 (28)	1 (20)	1 (33)
Male sex	26 (63)	10 (71)	11 (61)	2 (40)	3 (100)
Underlying conditions					
Diabetes mellitus	17 (41)	9 (60)	7 (39)	0 (0)	1 (33)
Solid tumor	6 (15)	3 (20)	3 (17)	0 (0)	0
Hematological malignancy	0 (0)	0	0	0	0
Liver disease	4 (10)	2 (13)	2 (11)	0	0
Corticosteroid therapy during hospitalization	10 (24)	Unknown	10 (56)	0	0
Other exposures					
Surgery in 90 d before diagnosis of <i>C. auris</i> infection	21 (51)	10 (67)	5 (28)	4 (80)	2 (67)
Central venous catheter	30 (73)	7 (54)	16 (89)	5 (100)	2 (67)
Urinary catheter	25 (61)	8 (62)	16 (89)	Unknown	1 (33)
Antifungal treatment in 90 d before diagnosis of <i>C. auris</i> infection	17 (41)	4 (11)	9 (50)	4 (80)	0
Time from admission to culture, median, (IQR), d	19 (9–36)	19 (9–25)	27 (8–43)	18 (17–24)	19 (13–24)



**Procedimentos médicos invasivos e terapia antimicrobiana**

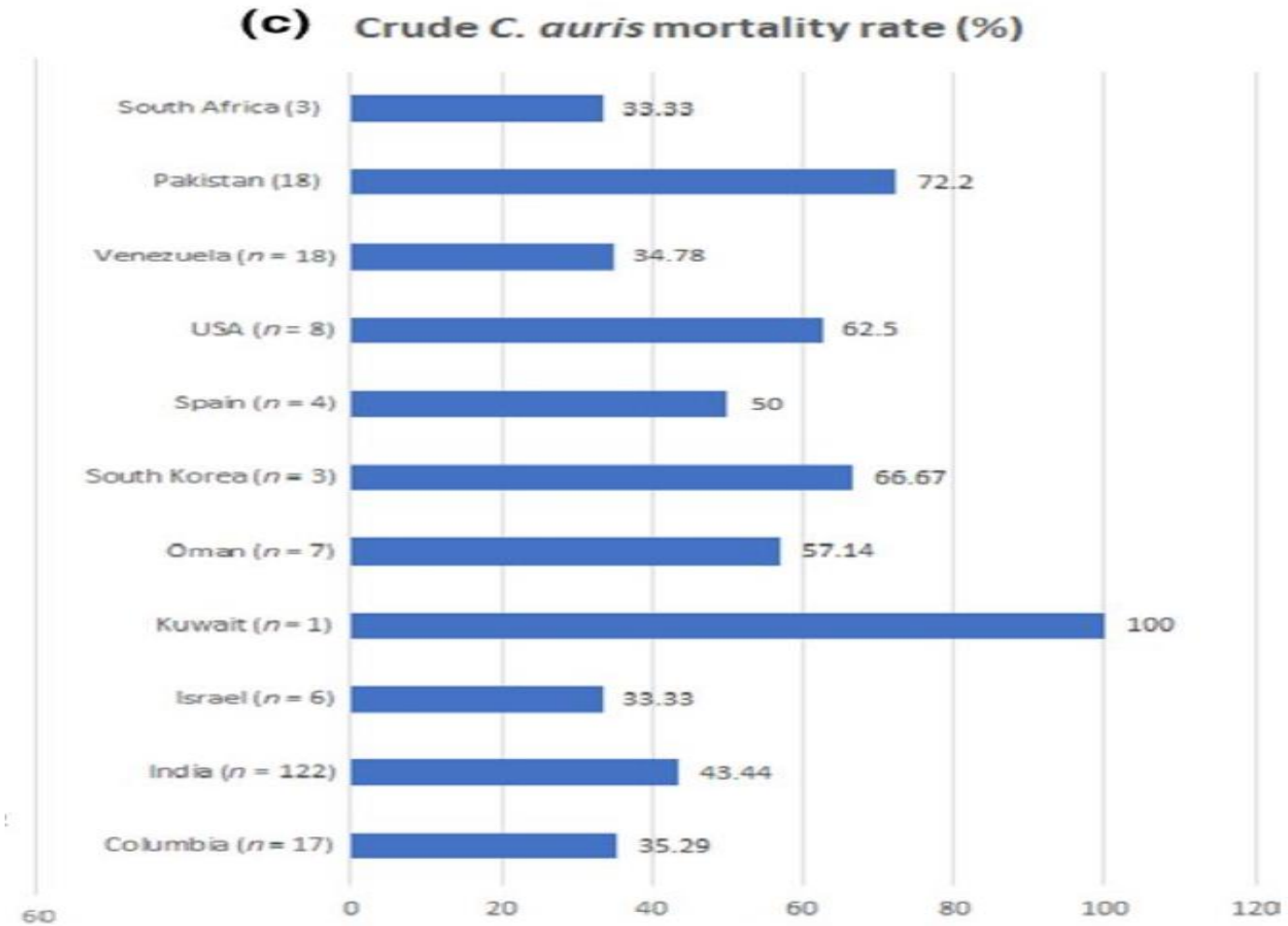
**Longos períodos de internação!!**

# Esquema representando os locais mais comuns de colonização e infecção invasiva por *C. auris*



# Taxas de mortalidade associadas às infecções por *C. auris*

Revisão sistemática e meta-análise de taxas de morte associadas a *C. auris*

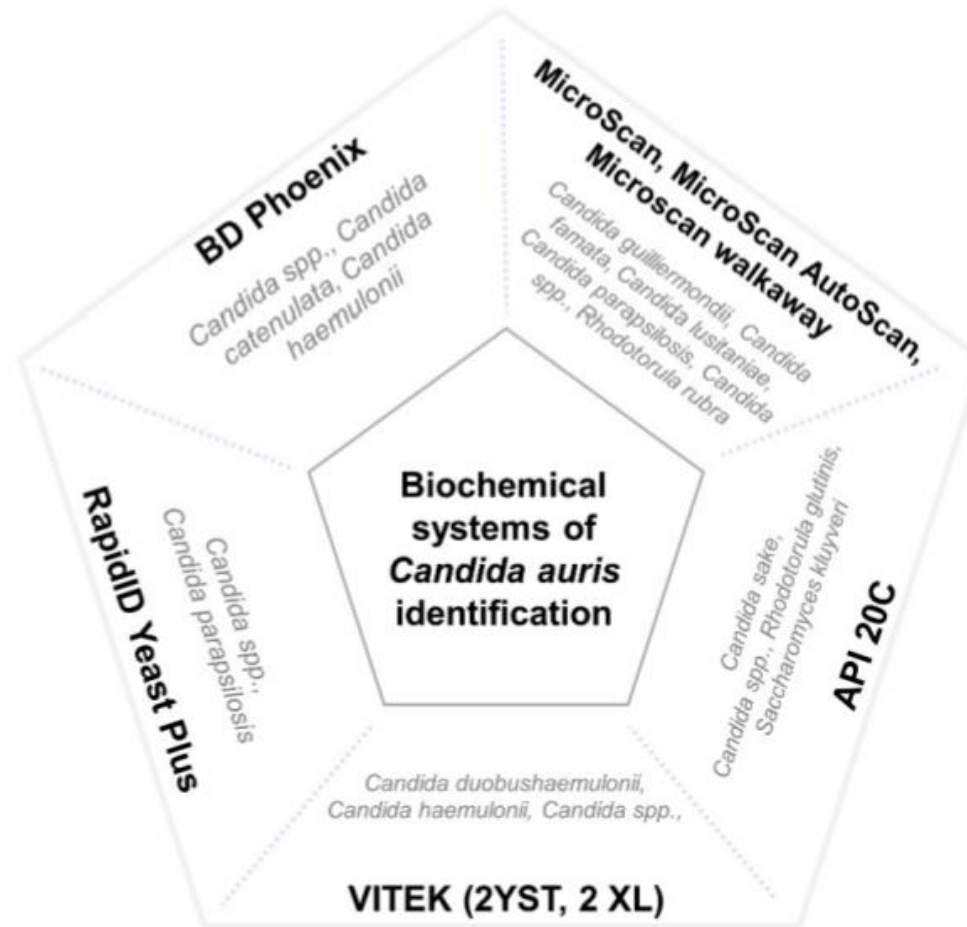


# Identificação de *C. auris*

# Como identificar *C. auris*?

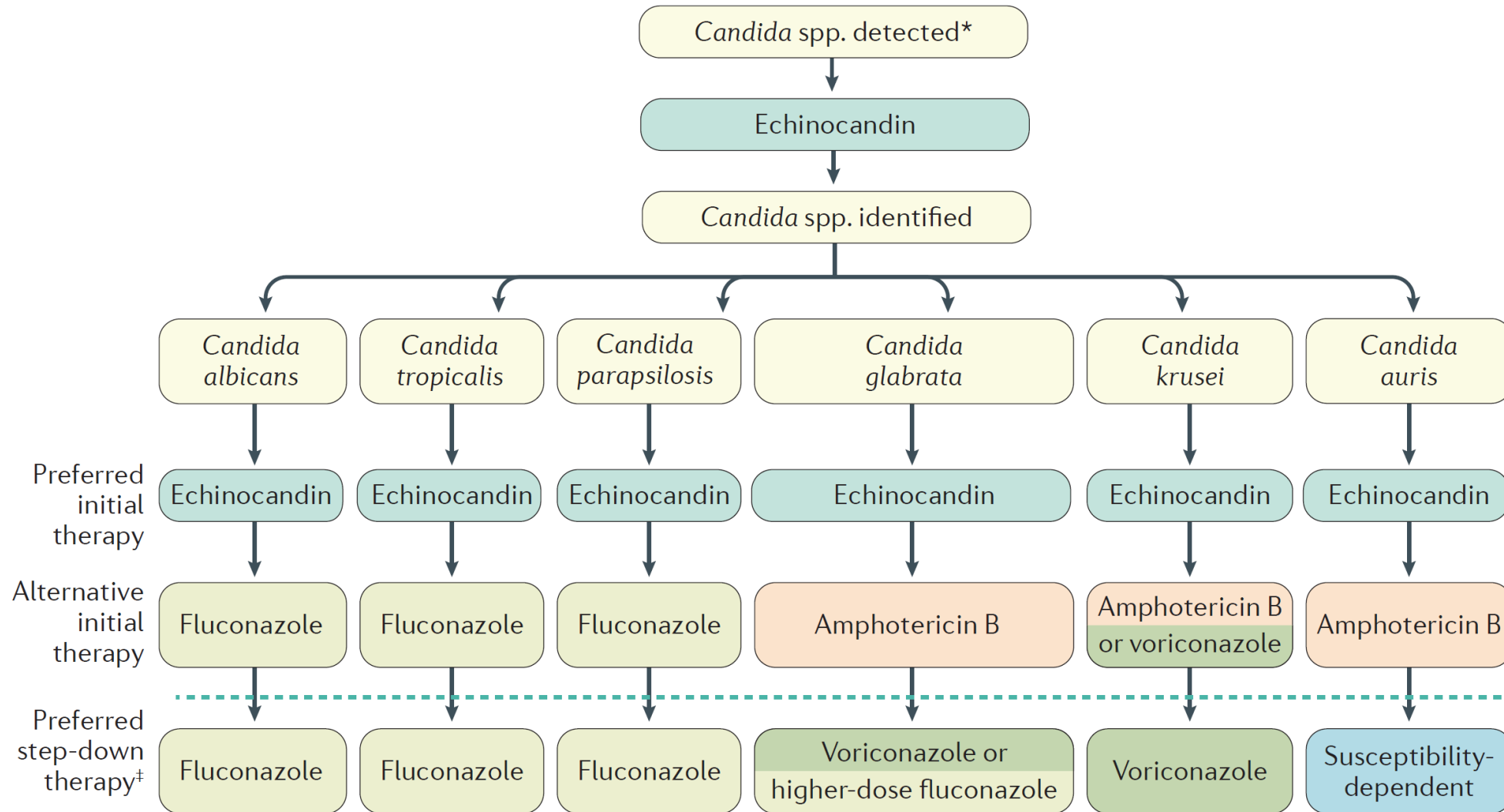
- **Sistemas baseados em espectrometria de massa: matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF)**
  - Recomenda-se que os bancos de dados dos sistemas de MALDI-TOF tenham incluídos diferentes perfis de assinatura biológica de *C. auris*.
  
- **Métodos moleculares baseados no sequenciamento de DNA**
  - A região D1-D2 do rDNA 28S ou a região transcrita interna (ITS) do rDNA são alvos genéticos para identificação de *C. auris*.

# Sistemas comerciais podem identificar erroneamente *C auris*, gerando relatos diversos



Como tratar infecções invasivas por *C. auris*?

# Algoritmo para o manejo da candidíase invasiva





# Como tratar a candidemia/candidíase invasiva por *C. auris*?

Echinocandin Drug	Adult dosing	Pediatric dosing
Anidulafungin	loading dose 200 mg IV, then 100 mg IV daily	not approved for use in children
Caspofungin	loading dose 70 mg IV, then 50 mg IV daily	loading dose 70mg/m <sup>2</sup> /day IV, then 50mg/m <sup>2</sup> /day IV (based on body surface area)
Micafungin	100 mg IV daily	2mg/kg/day IV with option to increase to 4mg/kg/day IV in children 40 kg

A mudança para uma anfotericina B lipossomal (5 mg/kg diariamente) pode ser considerada se o paciente não estiver respondendo clinicamente ao tratamento com equinocandina ou tem fungemia persistente por > 5 dias.

# Taxas de resistência antifúngica de isolados de *C. auris*

- **Isolados do Clado II:** mostram as **maiores taxas de sensibilidade** ao fluconazol de até 86%
- **Isolados do clado I:** apresentam a maior resistência geral, sendo **97% resistentes ao fluconazol**, 54% à anfotericina B e **49% apresentando resistência a múltiplos antifúngicos**
- **Clados I e IV:** resistência à anfotericina B foi vista até agora em taxas de até 50% - Venezuela
- A resistência a **equinocandinas** é geralmente < 10%

# Manejo de pacientes colonizados por *C. auris* e prevenção de surtos

# Atividades sugeridas após a detecção de surto de *C. auris* em seu hospital

Activity	Purpose
Notify relevant authorities	Obtain resources for prevention and control
Intensify infection prevention and control (IPC) measures, specifically contact precautions and environmental cleaning	Control outbreak, prevent further transmission
Isolate/cohort case patients	Limit transmission within a unit or facility
Contact screening	Inform further IPC measures, possibly limit transmission
Emphasise antifungal stewardship (AFS)	Possibly prevent further cases

# Medidas de controle de infecção para *C. auris*



- Placing the patient with *C. auris* in a single-patient room and using Standard and Contact Precautions.
- Emphasizing adherence to hand hygiene.
- Cleaning and disinfecting the patient care environment (daily and terminal cleaning) with recommended products.
- Screening contacts of newly identified case patients to identify *C. auris* colonization. Because patients colonized with *C. auris* can be a source of *C. auris* transmission, these patients should be managed using the same infection control measures as for patients with *C. auris* infection.

# Triagem para detectar potencial transmissão hospitalar de *C. auris* em unidades de risco

- As unidades de saúde que reportam caso(s) de *C. auris* devem considerar a realização de vigilância de circulação silenciosa do agente realizando **pesquisa de ponto prevalência**, para dimensionar potencial transmissão horizontal deste agente em diferentes unidades
- Em uma **pesquisa de ponto prevalência**, **todos os pacientes de uma determinada unidade onde há suspeita de transmissão do agente em questão devem ser rastreados**. Considere fazer uma pesquisa de ponto prevalência, mesmo que todos os pacientes previamente identificados como colonizados ou infectados por *C. auris* tenham recebido alta.

# Estratégias de triagem de potenciais casos de transmissão horizontal de *C. auris*

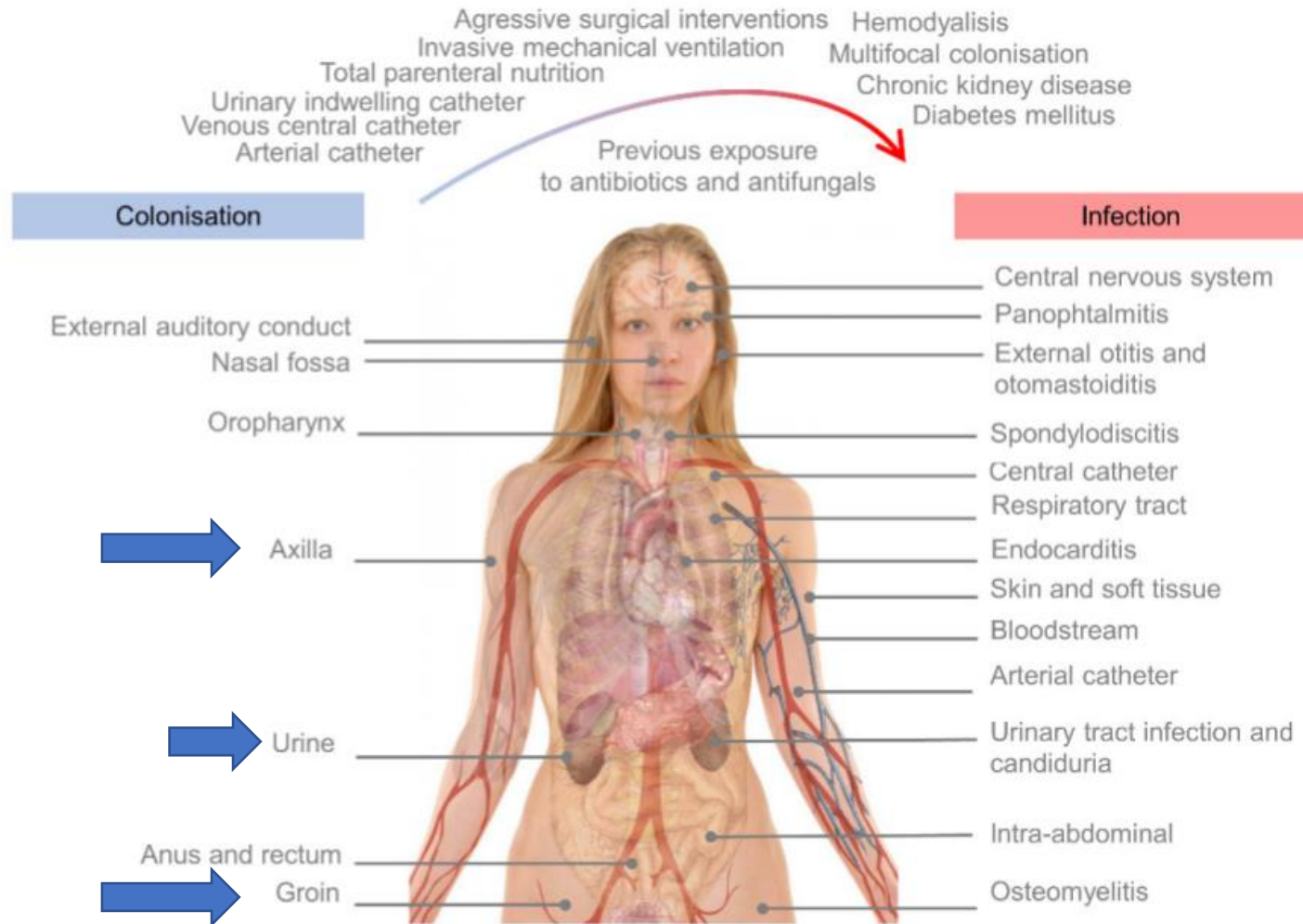
- **Colegas de quarto em instalações de saúde**, incluindo asilos, onde o paciente índice residia no mês anterior. Idealmente, identifique e rastreie os colegas de quarto do paciente índice, mesmo que tenham recebido alta da unidade.
- ALVOS PRIORITÁRIOS para VIGILÂNCIA: considere (ao menos) a **triagem de pacientes que foram expostos a cuidados intensivos, incluindo ventilação mecânica e outros procedimentos médicos invasivos, que compartilharam admissão em enfermaria ou outras unidade de assistência com casos índices de *C auris* por 3 ou mais dias, independente da alta do paciente inicialmente reconhecido como caso.**

# Como fazer screening de *C. auris*?

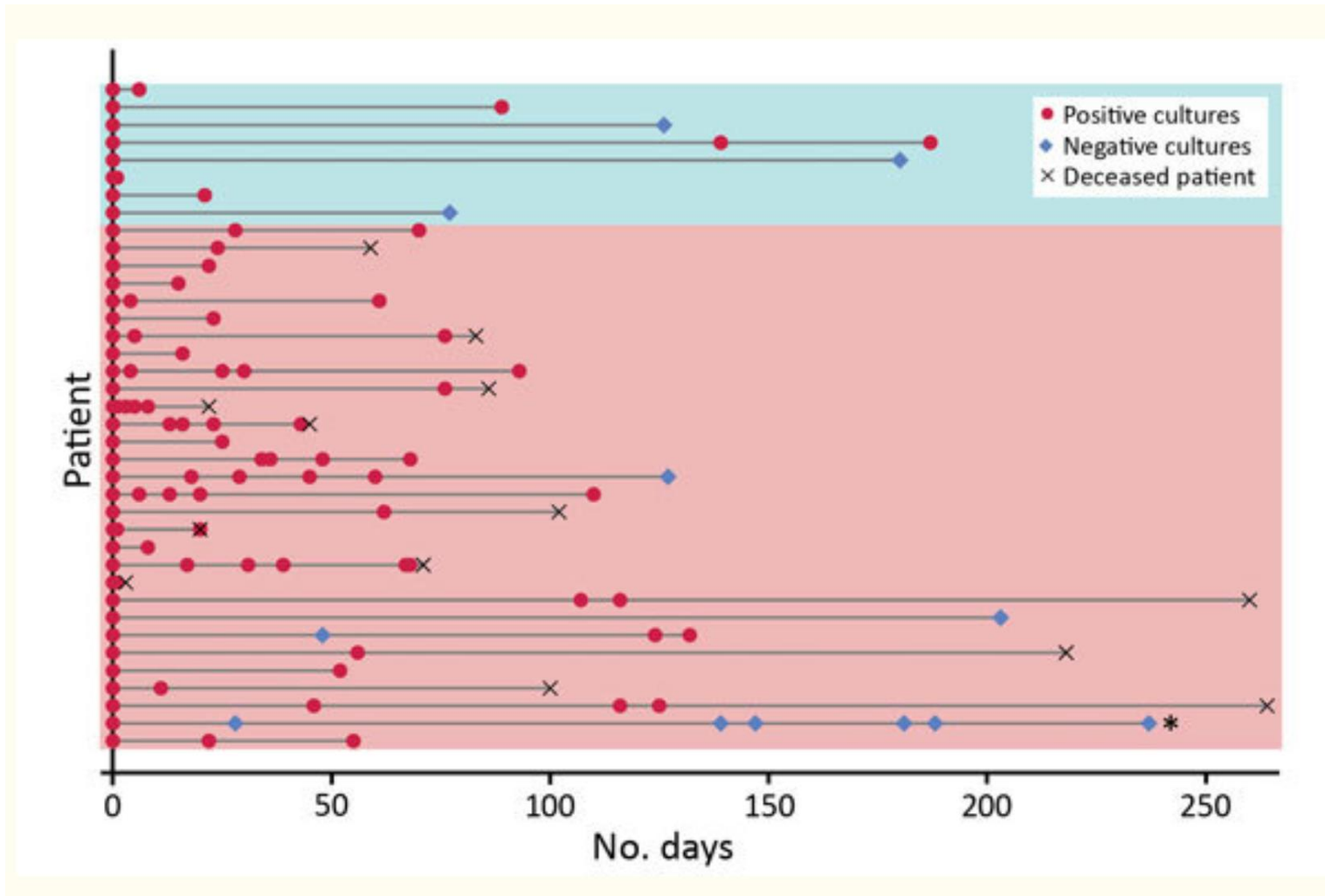
- Para triagem de colonização por *C. auris* em pacientes considerados de risco, devemos coletar ao menos **swabs bilaterais da axila e virilha de cada paciente**. Os dados disponíveis sugerem que esses sítios anatômicos são os locais de colonização mais comuns e eficientes na vigilância deste patógeno.
- Embora existam relatos de pacientes colonizados por *C. auris* no nariz, boca, canais auditivos externos, **urina**, feridas cirúrgicas e reto, esses locais geralmente **são menos sensíveis para triagem de colonização**.



# Esquema representando os locais mais comuns de colonização e infecção invasiva por *C. auris*



# Colonização de longo prazo por *C. auris* de pacientes com casos clínicos e de triagem, Nova York, EUA, 2013–2017



Cultura negativa:  
2 conjuntos sequenciais de culturas  
coletado em vários sítios  
(1 semana de intervalo)

# Reavaliação da colonização para o paciente já reconhecido como colonizado

CDC does not recommend routine reassessments for *C. auris* colonization. Long-term follow-up of colonized patients in healthcare facilities, especially those patients who continue to require complex medical care, such as ventilator support, suggests that colonization persists for a long time and the results of repeat colonization swabs may alternate between *C. auris* being detected and not detected. A considerable number of patients have had a positive *C. auris* specimen after multiple negative swabs. Additional information is being collected to understand the duration of colonization and the role of colonization in spread of *C. auris*.

# Manejo de episódios de colonização por *C. auris*

Management of *C. auris* isolated from noninvasive, non-sterile body sites (e.g., urine, external ear, wounds, respiratory specimens, and skin colonization)

## Treatment

CDC does not recommend treatment of *C. auris* identified from noninvasive sites (such as respiratory tract, urine, and skin colonization) when there is no evidence of infection. Similar to recommendations for other *Candida* species, treatment is generally only indicated if clinical disease is present. However, [infection control measures](#) should be used for all patients with *C. auris*, regardless of source of specimen.



**Cuidado adequado de dispositivos médicos + administração de antibióticos**

# Os profissionais de saúde correm o risco de adquirir a infecção por *C. auris*?

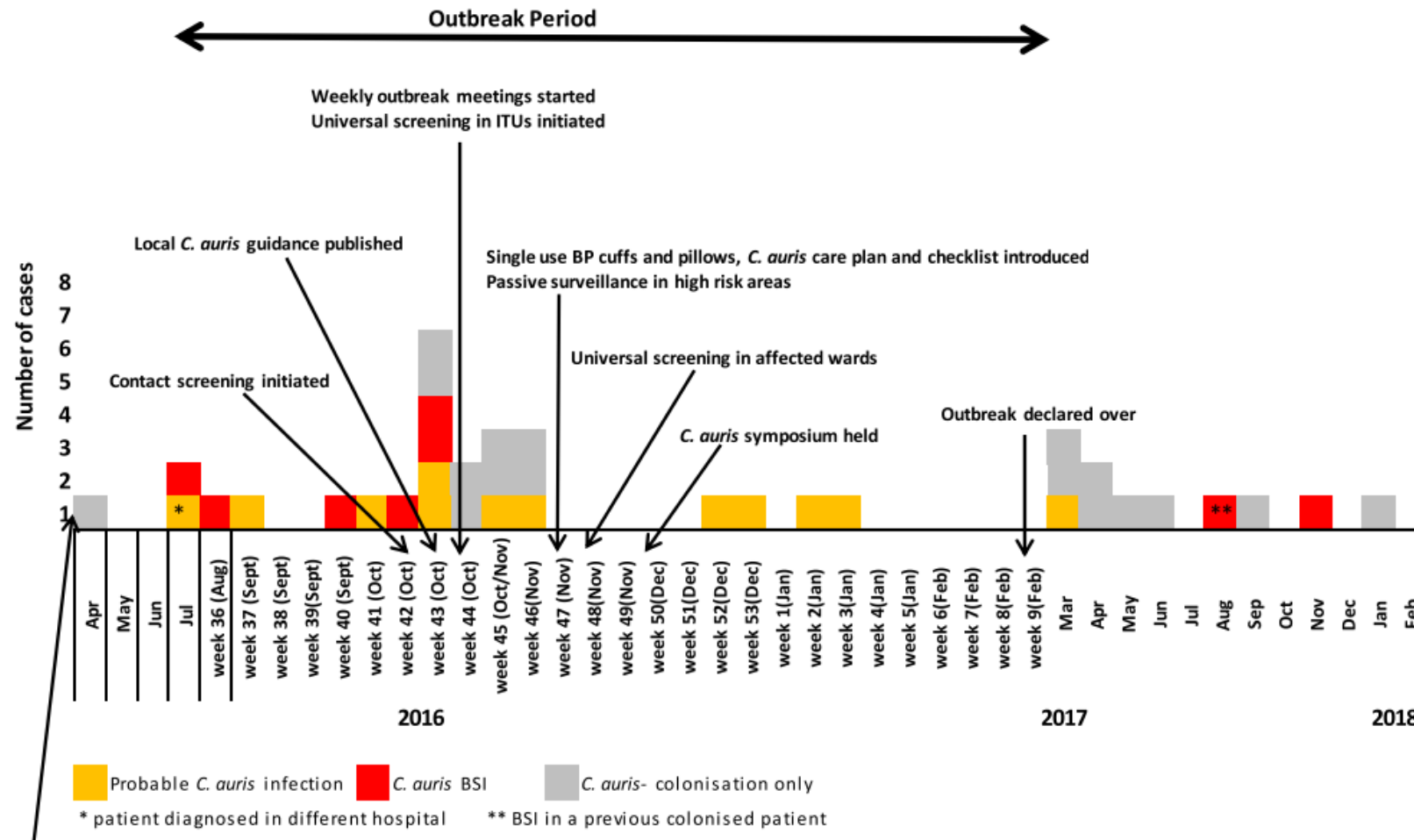
- **O risco de infecção por *C. auris* para pessoas saudáveis**, incluindo profissionais de saúde, **é muito baixo.**
- Em um **estudo do CDC envolvendo um surto de *C. auris***, a colonização com *C. auris* foi detectada em **<1% dos profissionais** de saúde. A colonização foi transitória nas mãos e nas narinas.
- Proteja você e seus pacientes **higienizando as mãos!!**

# Desinfecção Ambiental

# Desinfecção Ambiental

- **Realize limpeza e desinfecção completas diariamente**, terminais dos quartos dos pacientes ou dos residentes, de outras áreas onde recebem cuidados (p. e. radiologia, fisioterapia) **usando um desinfetante apropriado.**
- **Equipamentos compartilhados** (p. e. ventiladores, equipamentos de fisioterapia) também devem ser limpos e desinfetados antes de serem usados por outros pacientes.

# Curva epidemiológica de surto de *C. auris* no King's College Hospital: 34 pacientes (8 ICs)





# Custos para controle de surto de C auris: experiencia no King's College Hospital (34 casos)

Item	Cost incurred during outbreak (July 2016–Feb 2017)	Cost per month of continuing beyond outbreak calculated during the period March 2017–Feb 2018	
Additional length of stay	525,760	N/A	Actual
Screening*	Cost of tests	260,780	Actual
	Time to collect screening	9204	Opportunity
Staff costs	MDT meetings	6279.97	Opportunity
	IPCN	34,145	Opportunity
	Surveillance and data collection	23,040	Opportunity
	IPC doctor time	26,250	Opportunity
	Microbiology junior doctor time	13,477	Opportunity
Antifungal treatment		74349.38	Actual
Cleaning**	Hydrogen peroxide fogging	5876	Opportunity
Consumables	Biopatches	16,660	Actual
	Disposable BP cuffs	89.10	Actual
	Disposable pillows	207.48	Actual
	Full sleeve plastic gowns	14509.92	Actual
	Gloves	3627.48	Actual
	Disposable curtains	821.95	Actual
Total		£1014848.20	
		€1217817.84	
		58045.39	
		€69654.47	

# Gastos no controle de surtos de *C auris*

- Múltiplas reuniões para planejamento: staff de centros médicos, ANVISA, Ministério da Saúde, Secretarias
  - Equipe multidisciplinar
  - **Demanda para suporte na investigação de surto, preparo de insumos, processamento amostras**
- Coorte específica para pacientes :
  - Pacientes colonizados e/ou infectados **demandam isolamento em quarto isolado/coorte por até 1 ano após diagnóstico**
  - Redes de referência e contrarreferência demandam plano de contingência
  - Cuidados com doação de órgãos
- Precauções de contato: aumento de gastos com EPIs
- Aumento de gastos com higienização de ambiente:
  - **Aumento de custos com terminais e desinfecção concorrente**
  - Peroxido de hidrogênio
- Busca ativa de casos e INSUMOS para DIAGNÓSTICO
  - Pessoal e insumos para coletas de pacientes que compartilharam mesma unidade de internação
  - **Seguimento de casos e ambiente por ao menos 6 meses após controle (ideal um ano)**
- Tratamento de casos com infecções invasivas por *C auris*
  - Aumento do tempo de internação**
  - Complicações com disfunção de órgãos: diálise, ventilação mecânica
  - Uso de equinocandinas** e culturas de seguimento

# Comentários finais:

- As infecções por *C. auris* estão surgindo progressivamente em hospitais terciários e UTIs em todo o mundo
- No Brasil, *C. auris* foi inicialmente descrito em dezembro de 2020 em uma UTI COVID-19 de Salvador, retornando um ano depois no mesmo sistema hospitalar. Ambos os clusters foram contidos a partir de força-tarefa colaborativa incluindo Ministério da Saúde, ANVISA, UNIFESP, trabalhadores da saúde do hospital, LACEN e secretarias locais. Em dezembro de 2021 novo surto de *C. auris* foi confirmado em Recife, sendo que nova força tarefa foi constituída para seu controle
- É hora de reforçar a capacidade de todos os nossos grandes hospitais terciários de referência para detectar precocemente, tratar e conter a disseminação de infecções por *C. auris* em nosso sistema de saúde.