



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**COMUNICADO DE RISCO Nº 01/2017 – GVIMS/GGTES/ANVISA**

**Relatos de surtos de *Candida auris* em  
serviços de saúde da América Latina.**

Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde  
Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Brasília, 14 de março de 2017.

**Diretor-Presidente**

Jarbas Barbosa da Silva Junior

**Chefe de Gabinete**

Leonardo Batista Paiva

**Diretores**

Willian Dib

Fernando Mendes Garcia Neto

José Carlos Magalhães da Silva Moutinho

Renato Alencar Porto

Jarbas Barbosa da Silva Júnior

**Adjuntos de Diretor**

Ricardo Eugênio Mariani Burdelis

Alfredo Souza de Moraes Junior

Roberto César de Vasconcelos

Bruno de Araújo Rios

Pedro Ivo Sebba Ramalho

**Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde – GGTES**

Diogo Penha Soares

**Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde - GVIMS/GGTES**

Magda Machado de Miranda Costa

**Equipe Técnica**

Ana Clara Ribeiro Bello dos Santos

André Anderson Carvalho

Cleide Felicia de Mesquita Ribeiro

Dhandara Rodrigues Freitas Batista

Fabiana Cristina de Sousa

Heiko Thereza Santana

Humberto Luiz Couto Amaral de Moura

Lilian de Souza Barros

Luana Teixeira Morelo

Mara Rubia Santos Gonçalves

Maria Dolores Santos da Purificação Nogueira

**Elaboração**

Equipe GVIMS

Amabel Fernandes Correia (LACEN DF)

Arnaldo Lopes Colombo (Laboratório Especial de Micologia (LEMI) - Escola Paulista de Medicina – UNIFESP)

Marcia S.C. Melhem (Instituto Adolfo Lutz - IAL)

João Nobrega de Almeida Júnior (Hospital das Clínicas - FMUSP)

**Revisão Técnica**

Câmara Técnica de Resistência Microbiana (CATREM/ANVISA)

Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (CNCIRAS)

## COMUNICADO DE RISCO Nº 01/2017 – GVIMS/GGTES/ANVISA

### Relatos de surtos de *Candida auris* em serviços de saúde da América Latina.

Em outubro de 2016, a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) publicou um alerta epidemiológico em função dos relatos de surtos de *Candida auris* em serviços de saúde da América Latina, recomendando aos Estados-membros a adoção de medidas de prevenção e controle de surtos decorrentes deste patógeno<sup>1</sup>.

*Candida auris* (*C. auris*) é um fungo emergente que representa grave ameaça à saúde global<sup>1</sup> e foi identificado pela primeira vez como causador de doença em humanos em 2009, após seu isolamento em um paciente japonês<sup>2</sup>. Desde então, infecções por *C. auris* ocorreram em vários países, incluindo Japão, Coréia do Sul, Índia, Paquistão, África do Sul, Quênia, Kuwait, Israel, Venezuela, Colômbia, Reino Unido e mais recentemente nos Estados Unidos e Canadá<sup>2</sup>.

Mais recentemente foi descrito em Londres (UK) o maior surto, envolvendo 22 pacientes adultos de clínica cardíaca-torácica, com infecções de corrente sanguínea, ferida cirúrgica e urinária, bem como 28 outros pacientes colonizados<sup>3</sup>. A sobrevivência de *C. auris* por semanas, e até meses, em fontes bióticas e abióticas dentro do hospital, comprovou a importância da transmissão hospitalar deste novo agente.

O modo preciso de transmissão dentro do ambiente de saúde não é conhecido. Evidências iniciais sugerem que o organismo pode se disseminar em ambientes médicos por contato com superfícies ou equipamentos contaminados, ou de pessoa para pessoa. No entanto, a experiência durante estes surtos sugere que *C. auris* pode contaminar substancialmente o ambiente de quartos de doentes colonizados ou infectados. A transmissão diretamente de artigos e equipamentos de assistência ao paciente (tais como estetoscópios, termômetro, esfigmomanômetro entre outros) é um risco particular, porém isso não impede a transmissão através das mãos dos profissionais de saúde e as necessidades de higiene das mãos devem ser rigorosamente respeitadas.

São considerados pacientes de risco para infecção por *C. auris* aqueles internados em unidades de terapia intensiva por longos períodos, utilizando cateter venoso central e uso prévio de antibióticos ou antifúngicos.

No Brasil ainda não foi notificado nenhum caso de infecção por *C. auris*, mas isso não significa que não tenha ocorrido, pois, como a detecção desse fungo requer métodos laboratoriais especializados, é possível que a ocorrência dessa infecção não tenha sido identificada.

Como outras infecções por *Candida*, as infecções por *C. auris* são geralmente diagnosticadas por cultura de sangue ou outros fluidos corporais. No entanto, sua identificação requer métodos laboratoriais específicos uma vez que *C. auris* pode ser facilmente confundida com outras espécies de leveduras, tais como *Candida haemulonii* e *Saccharomyces cerevisiae*<sup>2</sup>.

O primeiro surto detectado de *C. auris* na região das Américas foi relatado na Venezuela<sup>10</sup>. Este evento ocorreu entre março de 2012 e julho de 2013, na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital em Maracaibo. O surto afetou 18 pacientes, dos quais 13 eram pediátricos. Salienta-se que todos os isolados foram inicialmente identificados como *Candida haemulonii*<sup>1</sup>. Posterior sequenciamento da região ITS (em inglês *Internal Transcribed Spacer*) e análise por AFLP (do inglês *Amplified Fragment Length Polymorphism*) conduzida para estudar a possível clonalidade dos isolados envolvidos no surto, identificou que o microrganismo envolvido era *C. auris*<sup>2</sup>.

Outro exemplo da dificuldade de identificação desse patógeno foi relatado em um surto, ocorrido em agosto de 2016, em uma UTI do distrito de Cartagena na Colômbia. Neste surto, cinco casos de infecção foram identificados inicialmente como *C. albicans*, *C. guilliermondii* e *Rhodotorula rubra*, mas após a realização de MALDI-TOF (ionização e dessorção a laser assistida por matriz por tempo de voo - do inglês *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization- Time of flight*) foram confirmados como *C. auris*<sup>1</sup>.

Como os métodos de detecção de rotina não conseguem identificar *C. auris*, suas taxas de incidência e prevalência não são bem conhecidas, sendo, provavelmente, uma causa de candidíase mais comum do que é considerada.

Algumas cepas de *Candida auris* são resistentes a todas as três principais classes de fármacos antifúngicos (polienos, azóis e equinocandinas). O Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC/Atlanta/EUA) demonstrou que dos surtos globais que tem investigado, quase todos os isolados são altamente resistentes ao

fluconazol. Em sua análise, mais da metade dos isolados de *C. auris* eram resistentes ao voriconazol, um terço eram resistentes à anfotericina B (MIC  $\geq$  2 mg / L) e alguns resistentes às equinocandinas<sup>3</sup>, indicando que as opções de tratamento são limitadas. Este tipo de multirresistência não foi visto antes em outras espécies de *Candida*<sup>1</sup>.

Diante do exposto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária destaca algumas orientações importantes:

## **1. Laboratórios de Microbiologia dos Serviços de Saúde**

A identificação rápida de *C. auris* em um paciente hospitalizado é muito importante para que o hospital possa tomar as medidas necessárias de prevenção e controle da sua disseminação. Dessa forma, ao identificar um isolado confirmado ou suspeito desse fungo, os laboratórios de Microbiologia, públicos ou privados, deverão informar imediatamente à CCIH do serviço de saúde.

Essa identificação deve ser feita utilizando MALDI-TOF e por sequenciamento da região D1-D2 ou ITS, pois outros métodos de diagnóstico de rotina podem identificá-la erroneamente como outras espécies<sup>4</sup>. Na dependência do sistema comercial utilizado e da versão do banco de dados disponível no sistema, pode haver identificação incorreta de *C. auris* confundindo-a com as seguintes espécies:

*Candida haemulonii*

*Candida famata*

*Candida sake*

*Candida catenulata*

*Candida lusitanae/ Candida guilliermondii* (Usuários Microscan)

*Saccharomyces cerevisiae*

*Rhodotorula glutinis* (Usuários API-20C)<sup>9</sup>

**1.1 Laboratórios que POSSUEM equipamento de MALDI-TOF ou sequenciador, com capacidade de reconhecimento de isolados de *C. auris*:**

No caso da identificação de alguma das espécies supracitadas, o laboratório que possui condições técnico-operacionais deverá fazer a caracterização utilizando MALDI-TOF e sequenciamento para determinar se o isolado é *C. auris*.

**ATENÇÃO:** Antes de realizar a identificação dos isolados por técnica de MALDI-TOF, é fundamental que o laboratório se certifique de que seu equipamento de espectrometria de massa contém em seu banco de dados perfis proteicos que permitam o reconhecimento de isolados de *C. auris*. Ressaltamos que o VITEK MS (*Biomérieux*) com a base de espectros de referência IVD (FDA approved, *in vitro diagnosis*) e a base de espectros de referência IVD da Bruker não são capazes de identificar *C. auris*. Atualmente no Brasil, apenas bibliotecas de espectro de referência RUO (*Research Use Only*) Bruker contém perfis de *Candida auris* (versão 3.1).

Caso ocorra a confirmação da *C. auris*, a CCIH do serviço de saúde de origem do isolado deverá ser informada imediatamente para que sejam adotadas as medidas cabíveis, conforme Item 2 deste Comunicado.

**1.2 Laboratórios que NÃO possuem equipamento de MALDI-TOF ou sequenciador, mas são capacitados a realizar provas de triagem para *Candida auris*:**

No caso de não possuir os equipamentos necessários para a caracterização de espécies de leveduras utilizando os métodos indicados no item anterior (1.1), os laboratórios de microbiologia devem executar exame da cultura, com tinta nanquim (tinta da China) para descartar presença de levedura capsulada indicativa de *Cryptococcus*. Em seguida devem realizar **PROVAS DE TRIAGEM** para identificação

presuntiva de *C. auris* (identificação de leveduras do gênero *Candida* spp. que não são *C. albicans*):

- Prova de filamentação em ágar fubá com Tween 80 e/ou
- Análise de cor (pigmentos carotenóides) das colônias em ágar *Sabouraud* ou outro ágar e/ou
- Análise de cor em ágar cromogênico e/ou
- Prova do Tubo Germinativo (PTG).

Todos os isolados que **NÃO** apresentarem pigmentos carotenoides e que apresentem micromorfologia do cultivo com PTG negativo e/ou formação rudimentar de pseudohifas em ágar fuba e/ou coloração lilás a rosa em ágar cromogênico devem ser reservados para posterior análise e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do serviço de saúde de origem do isolado deve ser imediatamente informada da suspeita de infecção por *C. auris*.

Caso a CCIH do hospital receba autorização da CECIH para encaminhamento do isolado para o LACEN do estado, devem ser seguidas as orientações descritas no Anexo II – Orientações para encaminhamento de isolados.

## 2. Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

As CCIHs que forem informadas pelos laboratórios de microbiologia sobre a ocorrência de isolado indicativo (suspeito) ou confirmado de *C. auris* devem:

- ✓ Notificar por meio do formulário da ANVISA “Notificação de Casos de *Candida auris* em Serviços de Saúde” ([http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=29449](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=29449));
- ✓ Informar à Coordenação Estadual de Controle de Infecção Hospitalar (CECIH) sobre esse resultado;
- ✓ Adotar imediatamente as mesmas ações de prevenção e controle de infecções por microrganismos multirresistentes descritas no ANEXO III - Medidas de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde por Microrganismos Multirresistentes;

- ✓ Realizar investigação do caso e anexar o Relatório da investigação no formulário: “Notificação de Casos de *Candida auris* em Serviços de Saúde” ([http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=29449](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=29449));

É importante manter alerta sobre o monitoramento de casos suspeitos de *C. auris* ou surto de infecção grave por leveduras do gênero *Candida* spp. que não são *C. albicans*.

## **2.1. Encaminhamento de isolados dos serviços de saúde para análise no LACEN do estado:**

Devem ser encaminhadas para o LACEN do estado **APENAS** os seguintes **isolados de sangue**:

1 – provenientes de pacientes internados em UTI ou imunossuprimidos com resultados em testes de triagem indicativos de *C. auris* para os serviços de saúde com suporte de laboratório de microbiologia que se enquadra no item 1.2 “Laboratórios que NÃO possuem equipamento de MALDI-TOF ou sequenciador, mas são capacitados a realizar provas de triagem para *Candida auris*” e/ou

2 – provenientes de **surto ou suspeita de surto** por leveduras do gênero ***Candida* spp. que não são *C. albicans***.

OBSERVAÇÃO: Os surtos confirmados ou suspeitos por leveduras do gênero ***Candida* spp. que não são *C. albicans*** deverão ser notificados no formulário: “Notificação de agregado de casos e surto em serviços de saúde” ([http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=8934](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=8934)).

A CCIH deve entrar em contato com a Coordenação Estadual de Controle de Infecção Hospitalar (CECIH) para solicitar autorização de encaminhamento do isolado para o LACEN do estado, seguindo o fluxo de encaminhamento descrito no Anexo I.

Caso o encaminhamento de isolados seja autorizado pela CECIH, a CCIH do hospital deverá solicitar ao laboratório de microbiologia que encaminhe os isolados



para o LACEN do estado atendendo as orientações descritas no Anexo II – Orientações para encaminhamento de isolados.

### 3. Coordenações Estaduais de Controle de Infecção Hospitalar (CECIH)

Ao receber um comunicado de caso suspeito ou confirmado de infecção por *C. auris*, a CECIH deverá verificar a existência dessa notificação no Formulário de Notificação Casos de *C. auris* ([http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=29449](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=29449)) e analisar as informações disponíveis, principalmente referentes às medidas de prevenção e controle adotadas pela CCIH do serviço de saúde.

Quando houver solicitação de autorização para encaminhamento de isolados para o LACEN do estado, a Coordenação deve verificar se os critérios para encaminhamento estão sendo atendidos (isolado de sangue de paciente de UTI ou imunossuprimido com provas indicativas de *C. auris* ou surto ou suspeita de surto por leveduras do gênero *Candida* spp. que não são *C. albicans*). Casos que não atendam aos critérios devem ser analisados pela Coordenação junto com o Laboratório de Referência para MALDI-TOF (dependendo do estado o laboratório referência para MALDI-TOF será o LACEN-DF ou o HC/FMUSP de acordo com o Anexo I) e a Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde (GVIMS) da ANVISA. A CECIH deve seguir o fluxo de encaminhamento dos isolados de acordo com o definido no ANEXO I.

A CECIH deverá comunicar todos os resultados recebidos dos laboratórios (de Referência para MALDI-TOF e colaboradores) à CCIH do serviço de saúde de origem do isolado. Os casos confirmados de identificação de *C. auris* nos isolados analisados pelo Laboratório de Referência para MALDI-TOF (LACEN-DF ou HC/FM/USP), deverão ser comunicados à ANVISA pelo e-mail: [gvims@anvisa.gov.br](mailto:gvims@anvisa.gov.br). Além disso, a CECIH deverá avaliar o relatório da investigação realizado pela CCIH, anexado ao Formulário de Notificação Casos de *C. auris* ([http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id\\_aplicacao=29449](http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=29449)) e verificar a necessidade de aprofundamento, complementação ou de realização de investigação *in loco*.

**ATENÇÃO:** As Coordenações Municipais de Controle de Infecção Hospitalar (CMCIH) devem informar à CECIH do seu estado os comunicados de caso suspeito ou confirmado de *C. auris*, bem como as solicitações de encaminhamento de isolados para o Lacen do Estado. É fundamental que ocorra a comunicação entre as Coordenações Estaduais e Municipais de Controle de Infecção Hospitalar durante todo o processo, desde a comunicação de ocorrência do caso até a conclusão da análise do evento.

É importante que as CECIHs, sempre que possível, pautem em reuniões com as CMCIHs e CCIHs, o contexto epidemiológico dos isolados de *C. auris*, e as recomendações/orientações práticas deste Comunicado.

#### **4. Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENs) dos estados**

Ao receber os isolados com suspeita de *C. auris*, caso os testes de triagem não tenham sido realizados pelo laboratório de origem do isolado, o LACEN do estado \* deve realizar PROVAS DE TRIAGEM para identificação presuntiva de *C. auris* (identificação de leveduras do gênero *Candida* spp. que não são *C. albicans*):

- Prova de filamentação em ágar fubá com Tween 80.
- Análise de cor (pigmentos carotenoides) das colônias em ágar Sabouraud.
- Análise de cor em ágar cromogênico.
- Prova do Tubo Germinativo (PTG).

Todos os isolados que apresentarem pigmentos carotenoides e/ou PTG negativo e/ou formação rudimentar de pseudohifas em ágar fubá e/ou coloração lilás a rosa em ágar cromogênico são considerados indicativos de infecção por *C. auris*.

\*quando o LACEN do estado não tiver capacidade para realizar as PROVAS DE TRIAGEM, os isolados deverão ser encaminhados para o LACEN-DF ou para o Laboratório do HC/FMUSP, de acordo com o esquema disponível no Anexo I, e seguindo as orientações descritas no Anexo II – Orientações para encaminhamento de isolados.

Caso as PROVAS DE TRIAGEM sejam positivas o LACEN do estado deve:

- realizar, quando disponível, provas bioquímicas (assimilação de fontes de carbono e nitrogênio) para triagem de espécies semelhantes, fenotipicamente, a *C. auris* (*Candida haemulonii*, *Candida famata*, *Candida sake* e *Saccharomyces cerevisiae*; *Candida catenulata*);
- determinar a suscetibilidade a antifúngicos, quando disponível, para triagem de isolado resistente com suspeita de *C. auris*;
- realizar, quando disponível, sequenciamento da região D1-D2 ou ITS1-ITS4 e/ou MALDI-TOF para CONFIRMAR isolado de *C. auris*;
- encaminhar isolados NÃO CONFIRMADOS (por MALDI-TOF ou sequenciamento) mas **SUSPEITOS de *C. auris***, para o Laboratório Referência para MALDI-TOF (LACEN-DF ou HC/FMUSP, a depender do estado) conforme Anexo I e seguindo as orientações descritas no Anexo II – Orientações para encaminhamento de isolados.

**ATENÇÃO:** São considerados isolados **SUSPEITOS de serem *C. auris*** aqueles identificados, fenotipicamente, como: *Candida haemulonii*, *Candida famata*, *Candida sake* e *Saccharomyces cerevisiae*; *Candida catenulata*; *Usuários Microscan: Candida lusitanae/ C guilliermondii*; *Usuários API-20C: Rhodotorula glutinis* e para os quais as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) são altas para fluconazol (CIM  $\geq$  32 $\mu$ g/mL), voriconazol (CIM  $\geq$  2 $\mu$ g/mL), anfotericina B (CIM  $\geq$  2 $\mu$ g/mL) e equinocandinas (anidulafungina  $\geq$  2 $\mu$ g/mL).

Todos os resultados obtidos pelo LACEN do estado, inclusive os negativos para *C. auris*, devem ser comunicados para a Coordenação Estadual de Controle de Infecção Hospitalar (CECIH). Os contatos das CECIHs podem ser consultados no Anexo V - Contatos das Coordenações Estaduais de Controle de Infecção Hospitalar.

## 5. Laboratório de Referência para MALDI-TOF (LACEN-DF e HC/FMUSP)

Os Laboratório de Referência para MALDI-TOF darão apoio ao monitoramento das infecções por *C. auris* identificadas pelos hospitais brasileiros, incluindo:

- Provas confirmatórias para *C. auris* por método de MALDI-TOF
- Determinação da suscetibilidade a antifúngicos das culturas de *C. auris* com fármacos azólicos, equinocandinas e anfotericina B.

Os Laboratórios de Referência para MALDI-TOF deverão encaminhar os resultados das provas realizadas para a CECIH do estado de origem do isolado (assim que obtiver o resultado) e para a Anvisa (Mensal conforme anexo IV). Nos casos de confirmação de *C. auris*, além da CECIH, os Laboratórios de Referência para MALDI-TOF deverão encaminhar também os resultados para a Anvisa por meio do endereço eletrônico [gvims@anvisa.gov.br](mailto:gvims@anvisa.gov.br). Os contatos das CECIHs podem ser consultados no Anexo V - Contatos das Coordenações Estaduais de Controle de Infecção.

Os Laboratórios de Referência para MALDI-TOF deverão encaminhar os isolados positivos para *C. auris* para o Laboratório Colaborador Referência (LEMI-UNIFESP), até que 100 amostras tenham sido confirmadas. Após análise dos resultados gerados com as primeiras 100 cepas enviadas para confirmação de identificação molecular pelo Laboratório Colaborador Referência na UNIFESP, nova estratégia de confirmação diagnóstica será estabelecida entre os Laboratórios de Referência para MALDI-TOF, o Laboratório Colaborador da UNIFESP e a Anvisa.

O LACEN DF receberá isolados dos LACENs dos seguintes estados: Acre, Amapá, Amazonas, Distrito Federal, Goiás, Pará, Rondônia, Roraima, Alagoas, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte.

O HC/FMUSP receberá isolados dos LACENs dos seguintes estados: São Paulo, Bahia, Sergipe, Tocantins, Espírito Santo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Paraná, Rio Grande do Sul e de Santa Catarina.

## **6. Para o Laboratório de Colaborador Referência para sequenciamento (LEMI - UNIFESP)**

O Laboratório Colaborador Referência para sequenciamento (LEMI - UNIFESP) deve dar apoio ao monitoramento das infecções por *C. auris* realizando:

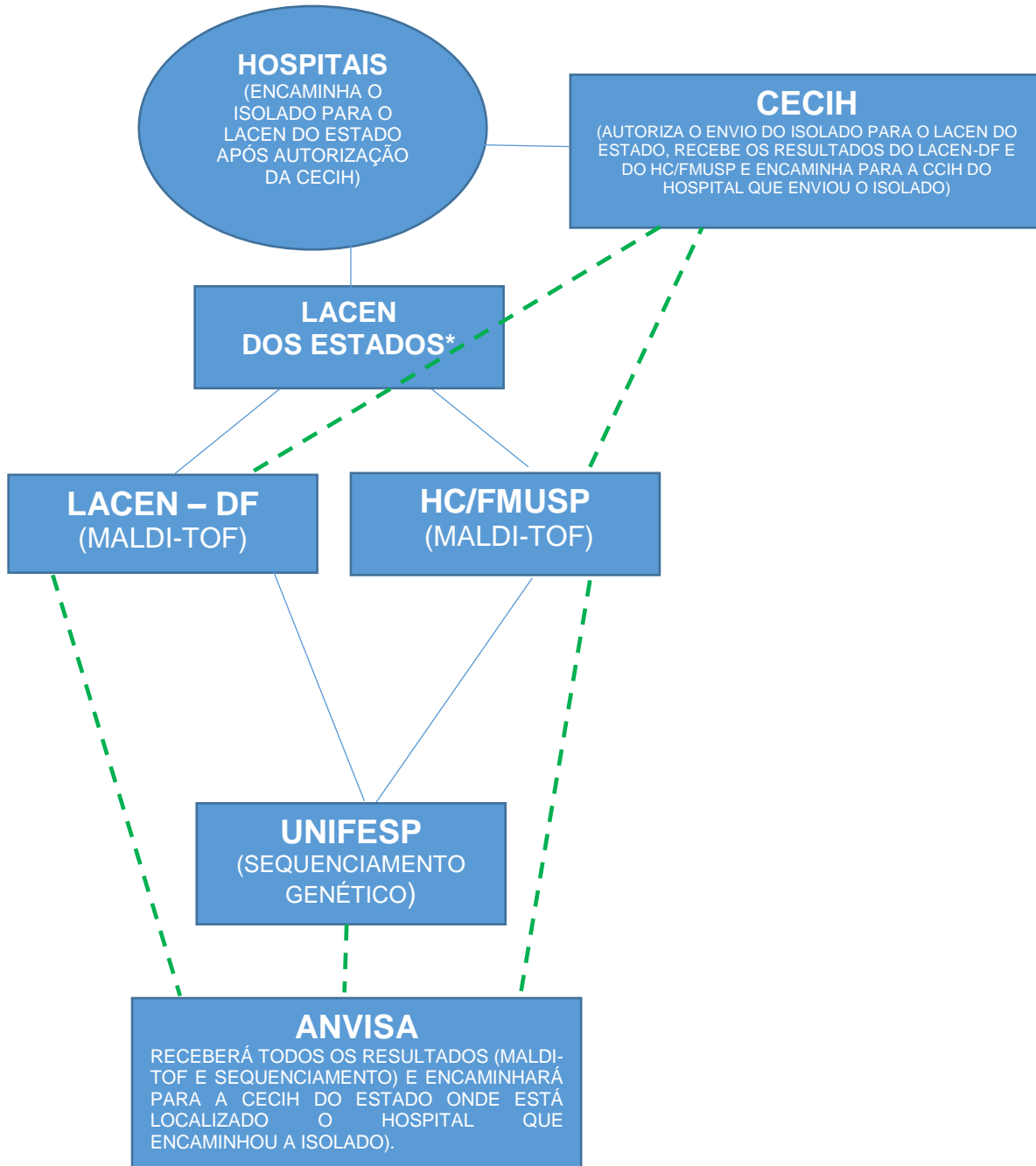
- Confirmação de espécie por sequenciamento da região ITS e/ou D1/D2 do rDNA
- Análise de mecanismos de resistência em todos os isolados, para os quais, a CIM seja maior ou igual a:
  - ✓ 2µg/mL para anidulafungina, que serão submetidos a sequenciamento do gene FKS1.
  - ✓ 8µg/mL para fluconazol, que serão submetidos a sequenciamento do gene ERG11 bem como a quantificação da expressão dos genes ERG11, CDR1 e MDR1.
- Encaminhamento de Relatório Mensal com os resultados de todas as análises realizadas para a GVIMS/GGTES/ANVISA, de acordo com a especificação dada pela ANVISA.

## Referências Bibliográficas

1. PAHO, Pan American Health Organization; WHO, World Health Organization. Epidemiological Alert. *Candida auris* outbreaks in health care services. published on 3 October 2016. Disponível em: <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=36354&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=36354&lang=en)>
2. CDC, United States Centers for Disease Control and Prevention. *Candida auris*. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris.html>> Acesso em: 20 out. 2016.
3. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, Ryan L, Shackleton J, Trimlett R, Meis JF, Armstrong-James D, Fisher MC. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. Antimicrob Resist Infect Control. 2016 Oct 19;5:35.
4. Public Health England. Guidance for the laboratory investigation, management and infection prevention and control for cases of *Candida auris*. Published June 2016: <[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/532117/Guidance-candida-auris.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/532117/Guidance-candida-auris.pdf).>
5. ANVISA. Nota Técnica No. 1/2013: Medidas para Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Online] 17 de Abr. de 2013. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/>
6. CDC, Healthcare Facilities. United States Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Alert to U.S. published on 17 August 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>
7. Shallu K, Pradeep KS, Cheshta S, Anupam P, Aradhana M, Anil K, Jacques FM, Anuradha C. 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. Journal of Clinical Microbiology. 2015 Jun; Vol 53 N 6: 1823-30.
8. ANVISA. Manual de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde – Anvisa 2013. Disponível em: <<http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/>>.
9. Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, Durante M, Perkins R, Hewitt C, Simner PJ, Carroll KC, Hayden RT, Zhang SX. Can Multidrug-Resistant *Candida auris* Be Reliably Identified in Clinical Microbiology Laboratories? J. Clin. Microbiol. 2017 Feb;55(2):638-640.

10. Prakash, A; Sharma, C; Singh, A; Kumar Singh, P; Kumar, A; Hagen, F; Govender, N P; Colombo, A L; Meis, J F; Chowdhary, A. Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. Clin Microbiol Infect, Volume 22, Issue 3, p.277.e1-9; novembro de 2015.
11. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, Colombo AL, Calvo B, Cuomo CA, Desjardins CA, Berkow EL, Castanheira M, Magobo RE, Jabeen K, Asghar RJ, Meis JF, Jackson B, Chiller T, Litvintseva AP. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. Clin Infect Dis. 2017 Jan 15;64(2):134-140.
12. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, Meis JF, Colombo AL. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. J. Infect. 2016 Oct;73(4):369-74.
13. Prakash A, Sharma C, Singh A, Kumar Singh P, Kumar A, Hagen F, Govender NP, Colombo AL, Meis JF, Chowdhary A. Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. Clin Microbiol Infect. 2016 Mar;22(3):277.e1-9

## ANEXO I: Fluxo de encaminhamento de isolados



<b>LACEN DF</b> receberá isolados dos LACENs dos seguintes estados:	<b>HC/FMUSP</b> receberá isolados dos LACENs dos seguintes estados:
* Acre, Amapá, Amazonas, Distrito Federal, Goiás, Pará, Rondônia, Roraima, Alagoas, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte.	São Paulo, Bahia, Sergipe, Tocantins, Espírito Santo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Paraná, Rio Grande do Sul e de Santa Catarina.

O LACEN -DF e o HC/FMUSP enviarão os resultados das análises realizadas no MALDI TOF para a CECIH do estado onde está localizado o hospital que encaminhou o isolado (assim que obtiver o resultado) e para a ANVISA (Mensal conforme anexo IV). O Laboratório Colaborador Referência encaminhará os resultados para a Anvisa (Mensal conforme anexo IV).



**Observações:**

1. O encaminhamento de isolados sempre deve ser acordado entre a CECIH e o LACEN do Estado e desse com o Laboratório de Referência para MALDI-TOF (LACEN DF ou HC/FMUSP, a depender do estado, de acordo com a tabela disponível acima, nesse Anexo).
2. O LACEN e o Laboratório de Referência para MALDI-TOF devem comunicar à CECIH (do estado de origem do isolado) os resultados das análises, inclusive os resultados negativos.
3. A CECIH deve informar todos os resultados, encaminhados pelos Laboratórios de referência para MALDI-TOF para a CCIH do serviço de saúde de origem do isolado.

## **ANEXO II – Orientações para encaminhamento de isolados**

### **Cultura de levedura suspeita de *C. auris*:**

- Realizar o repique da cultura em tubo de meio de cultura (ágar Sabouraud) ou placa de Petri (ágar sangue, ágar chocolate, ágar nutriente, etc.);
- Identificar a placa com o nome do paciente, tipo de material do qual a cultura foi isolada e data do repique;
- Encaminhar o tubo/ placa à temperatura ambiente em caixa rígida ou caixa própria para material perigoso;
- Encaminhar um breve relatório das provas utilizadas na identificação da cultura, caso já tenham sido realizados;
- Quando disponível, cadastrar no Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

**OBSERVAÇÃO:** A cultura enviada deverá ser proveniente de repiques recente (24 horas de incubação) para evitar ressecamento e inviabilização da cultura.

### **Forma de acondicionamento para transporte:**

- Para o transporte de culturas deverão ser observadas as regras internacionais da IATA (*Internacional Air Transport Association*) para o envio aéreo;
- Embalar as culturas em saco plástico individual.

**OBSERVAÇÃO:** Nunca acondicionar formulários no mesmo recipiente que os isolados.

- A cultura deverá ser encaminhada em tubo de meio de cultura com tampa de rosca, à prova de vazamento, bem vedado (recipiente primário); caso seja encaminhada em placa de Petri plástica, esta deverá ser vedada com fita crepe;
- Envolver o tubo em papel absorvente (por exemplo, papel toalha), em quantidade suficiente para absorver o material, em caso de extravasamento;
- Colocar o tubo dentro de um segundo recipiente (secundário) inquebrável (metal ou plástico);

- Acondicionar o recipiente secundário dentro da caixa de transporte (recipiente terciário com certificado do INMETRO) de papelão duplo, plástico, madeira ou isopor;
- Rotular a caixa com as seguintes informações:

Rótulo indicativo de material infeccioso e material frágil;

Indicação da posição da embalagem;

Telefone da autoridade sanitária a ser contatadas em caso de acidente (vazamento, quebra da embalagem, etc.) e o laboratório que está enviando o isolado.

**OBSERVAÇÃO:** Culturas podem ser liofilizada. Máximo de 50 mL de meio de cultura pode ser acondicionado em uma única caixa.

#### **Conservação do isolado até envio:**

Manter a cultura em tubo ou placa de Petri, sob temperatura ambiente.

#### **Dados imprescindíveis que devem CONSTAR NAS FICHAS:**

- Todos os dados de identificação do paciente (nome, idade, data de nascimento, sexo, data da coleta, sintomas e data de início dos sintomas e local de residência);
- Procedência do isolado (unidade de saúde com respectivo número de cadastro no CNES e município de notificação);
- Uso de antifúngico; data do início do antifúngico.

#### **Critérios de rejeição de isolados:**

- Cultura em frasco danificado ou tampa aberta;
- Cultura sem identificação ou com identificação ilegível;
- Cultura sem Formulário de Encaminhamento;
- Falta de correlação entre a identificação do formulário e a identificação da cultura;
- Transporte por tempo prolongado sem condições adequadas para recuperação da cultura.

## **ANEXO III - Medidas de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde por Microrganismos Multirresistentes**

O mecanismo de transmissão da *C. auris* dentro do ambiente de saúde ainda não é conhecido. No entanto, evidências iniciais sugerem que ela se dissemina no serviço de saúde por contato com superfícies ou equipamentos contaminados de quartos de doentes colonizados ou infectados<sup>4</sup>, sendo fundamental reforçar as medidas de prevenção e controle com ênfase na higienização das mãos e limpeza e desinfecção do ambiente<sup>5</sup>.

### **A. Medidas específicas de prevenção e controle**

Para a prevenção e o controle da disseminação/propagação da *C. auris* é recomendado:

- Enfatizar a importância da higienização das mãos para todos os profissionais de saúde, visitantes e acompanhantes <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/category/higienizacao-das-maos>;
- Disponibilizar continuamente insumos para a correta higienização das mãos, conforme a RDC nº 42/2010;
- Disponibilizar continuamente Equipamento de Proteção Individual (luvas e aventais) para o manejo do paciente e suas secreções, além da correta paramentação para lidar com o ambiente em torno do paciente colonizado ou infectado;
- Reforçar a aplicação de precauções de contato, em adição às precauções-padrão para profissionais de saúde, visitantes e acompanhantes, quando do isolamento ou suspeita de *C. auris*, ou, de forma empírica, para pacientes sob risco de colonização, até obtenção de resultados de testes de vigilância microbiológica;

- Estabelecer uma área de isolamento do paciente ou *coorte* exclusiva para paciente colonizados/infectados, bem como a identificar a condição de isolamento, inclusive no prontuário e portas de acesso;
- Obter uma série de três amostras negativas, preferencialmente urina, sangue ou secreções respiratórias, para remover o paciente do isolamento; cada amostra deve ter pelo menos 24 horas de intervalo.
- Avaliar a necessidade de implementar medidas de *coorte* em relação a profissionais de saúde e pacientes;
- Enfatizar as medidas gerais de prevenção de IRAS no manuseio de dispositivos invasivos, previstas no manual Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, publicado pela ANVISA <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro4-MedidasPrevencaoIRASaude.pdf>
- Enfatizar as medidas gerais de higiene do ambiente (Segurança do paciente em serviços de saúde: Limpeza e Desinfecção de Superfícies: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/seguranca-do-paciente-em-servicos-de-saude-limpeza-e-desinfeccao-de-superficies>);
- Mantenha o ambiente limpo. A limpeza das superfícies, incluindo equipamentos e mobiliários, deve ser realizada com água e sabão/detergente seguida de desinfecção com água sanitária a 0,1% ou outro saneante que tenha esta finalidade. Uma vez que o paciente é descolonizado, a limpeza das superfícies, piso e parede deve ser com água e sabão, seguido de desinfecção com água sanitária a 0,1%;
- Realizar o processamento dos produtos para saúde, de acordo com o grau de criticidade, após o uso pelo paciente;
- Para o manejo de resíduos, devem ser seguidas as mesmas recomendações para patógenos multirresistentes. No caso de unidades pediátricas, deve ser

dada especial atenção à eliminação de fraldas de pacientes colonizados / infectados.

- O manuseio de roupa suja no quarto deve ser feito cuidadosamente para minimizar a propagação ambiental de microrganismos. Seguir as recomendações do manual de Processamento de Roupas de Serviços de Saúde (<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271892/Manual+Processamento+de+Roupas+de+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde+-+Preven%C3%A7%C3%A3o+e+controle+de+riscos/647b27ae-084c-4e45-a9cf-d0808fffeef2>).
- Aplicar, durante o transporte intra-institucional e interinstitucional, as medidas de precauções de contato, em adição às precauções-padrão, para os profissionais que entram em contato direto com o paciente, incluindo o reforço nas medidas de higiene do ambiente;
- Comunicar, no caso de transferência intra-institucional e interinstitucional, se o paciente é infectado ou colonizado por *C. auris*;
- Não se recomenda a interrupção da assistência em serviços de saúde como medida a ser adotada de forma sistemática no controle de microrganismos multirresistentes. As medidas sanitárias que conduzam à interrupção da assistência em serviços de saúde devem ser avaliadas criteriosamente, em conjunto com as autoridades locais e entre os níveis de gestão do sistema de saúde;
- Manter o sistema de vigilância epidemiológica das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) que permita o monitoramento de patógenos multirresistentes, em parceria com o laboratório de microbiologia.

### **Cultura de Vigilância**

A cultura de vigilância é recomendada em unidades que têm casos de infecção ou colonizações. A triagem também é recomendada para pacientes provenientes de outros hospitais / unidades afetadas no país e no exterior, especialmente os que

fazem fronteira com o Brasil. Atualmente, há surtos de hospitais na Índia, Paquistão, Venezuela e Colômbia<sup>2</sup>.

Locais para cultura de vigilância sugeridos, com base na predileção de espécies de *Candida* para colonizar a pele e as superfícies mucosas, como o trato geniturinário, a boca e o trato respiratório, são<sup>4</sup>:

- Nariz, garganta, virilha;
- Urina / swab uretral;
- Swab perineal ou vaginal, se apropriado;
- Escarro / secreções endotraqueais;
- Drenar líquido (abdominal / pélvico / mediastinal);
- Locais de entrada da cânula, se clinicamente indicado;
- Feridas.

Podem ser utilizados swabs de rotina para coletar a amostra de vigilância.

**ANEXO IV** – Modelo de Formulário para encaminhamento de resultado das análises dos isolados realizadas pelos Laboratórios de Referência para MALDI-TOF (LACEN-DF e HC/FMUSP) e pelo Laboratório Colaborador para sequenciamento (LEMI - UNIFESP) para a Anvisa. Essa planilha deve ser encaminhada em arquivo Excel.

PROCEDÊNCIA DO ISOLADO							RESULTADO				
Nº da requisição	Data de recebimento do isolado	Município	UF	CNES do Serviço de saúde	Nome do serviço de saúde	Origem do isolado	Data do laudo	Microrganismo identificado	Perfil de sensibilidade	Confirmação molecular/mecanismos de resistência	



## ANEXO V – Contatos das Coordenações Estaduais de Controle de Infecção

Os contatos atualizados estão disponíveis no link <http://bit.ly/2gIcfRp>

ESTADO	COORDENADOR ESTADUAL	TELEFONE	E-MAIL
ACRE	Rossana Lourdes Macedo Rebello de Souza	(68) 3215-2736	Cecih.saude@ac.gov.br
ALAGOAS	Cristiane Tavares	(82) 33153779	visa.alagoas@gmail.com
AMAPÁ	Kelly Cristina S Dutra	(96) 3212-6258	cecih.cvs@saude.ap.gov.br
AMAZONAS	Tatyana Costa A Ramos	(92) 3182-8913	Ceciha.am@gmail.com
BAHIA	Fátima Maria Nery Fernandes	(71) 3270-5817	<a href="mailto:Divisa.necih@saude.ba.gov.br">Divisa.necih@saude.ba.gov.br</a>
CEARÁ	Silvana Margareth Teixeira Lima	(85) 3219-5051	<a href="mailto:ceciss@saude.ce.gov.br">ceciss@saude.ce.gov.br</a> <a href="mailto:nuvis@saude.ce.gov.br">nuvis@saude.ce.gov.br</a>
DISTRITO FEDERAL	Fabiana de Mattos Rodrigues Mendes	(61) 3327-4901	<a href="mailto:nuiras.geris@gmail.com">nuiras.geris@gmail.com</a>
ESPÍRITO SANTO	Ângela Lourenço L Rodrigues	(27) 3636-8228	Cecih.saude@es.gov.br
GOÍAS	Izabel Cristina Venâncio	(62) 3201-3934	SP.CECIHGO@GMAIL.COM
MARANHÃO	Roselia de Jesus Santos	(98) 3268-4050	<a href="mailto:Cecih.ma@gmail.com">Cecih.ma@gmail.com</a>
MATO GROSSO DO SUL	Aline Schio	(67) 3312-1125	<a href="mailto:gtess@saude.ms.gov.br">gtess@saude.ms.gov.br</a> <a href="mailto:alineschio@gmail.com">alineschio@gmail.com</a>
MATO GROSSO	Rosangela de Oliveira	(65) 3613-5371 ou 5376	<a href="mailto:secih@ses.mt.gov.br">secih@ses.mt.gov.br</a> <a href="mailto:rosangelaoliveira@ses.mt.gov.br">rosangelaoliveira@ses.mt.gov.br</a>
MINAS GERAIS	Nádia Aparecida Campos Dutra	(31) 3916-0416	<a href="mailto:Nadia.aparecida@saude.mg.gov.br">Nadia.aparecida@saude.mg.gov.br</a>
PARANÁ	Patricia Capelo da Fonseca	(41) 3330-4542 ou 4539	<a href="mailto:patricia.fonseca@sesa.pr.gov.br">patricia.fonseca@sesa.pr.gov.br</a> <a href="mailto:carvalhohdias@gmail.com">carvalhohdias@gmail.com</a>
PARAÍBA	Ana Cristina Ferenci Campanile	(83) 3218-7479	<a href="mailto:cecisspb@hotmail.com">cecisspb@hotmail.com</a> <a href="mailto:anacampanile71@hotmail.com">anacampanile71@hotmail.com</a>
PARÁ	Maria das Graças Guerreiro Pereira	(91) 4006-4281	<a href="mailto:dcih.dvs@gmail.com">dcih.dvs@gmail.com</a>
PERNAMBUCO	Ivone Braga Beltrame	(81) 3181-6268	<a href="mailto:ccih@saude.pe.gov.br">ccih@saude.pe.gov.br</a>
PIAUI	Lucima Alves Pereira Lima	(86) 3216-3662	<a href="mailto:cecihpi@yahoo.com.br">cecihpi@yahoo.com.br</a>
RIO DE JANEIRO	Sibelle Nogueira Buonora	(21)2333-3866 2334-2117	<a href="mailto:nvh@saude.rj.gov.br">nvh@saude.rj.gov.br</a> <a href="mailto:cecih@saude.rj.gov.br">cecih@saude.rj.gov.br</a>
RIO GRANDE DO NORTE	Maria Margareth Teixeira Gomes	(84) 3232-2613	<a href="mailto:Cecih.rn@hotmail.com">Cecih.rn@hotmail.com</a> <a href="mailto:cecih@rn.gov.br">cecih@rn.gov.br</a>
RIO GRANDE DO SUL	Ana Carolina Kraemer	(51) 3901-1135	<a href="mailto:Scies-dvs@saude.rs.gov.br">Scies-dvs@saude.rs.gov.br</a>
RONDONIA	Eunice R S Pasin	(69) 3216-5354	<a href="mailto:nucleoservicosaudefro@hotmail.com">nucleoservicosaudefro@hotmail.com</a>
RORAIMA	Celso David Malafaia	(95) 3623-2800	<a href="mailto:Ncih.rr@hotmail.com">Ncih.rr@hotmail.com</a>
SANTA CATARINA	Ida Zoz de Souza	(48) 3251-7811 3665-4503	<a href="mailto:ceciss@saude.sc.gov.br">ceciss@saude.sc.gov.br</a>
SÃO PAULO	Denise Brandão de Assis	(11) 3066-8759	<a href="mailto:dvhosp@saude.sp.gov.br">dvhosp@saude.sp.gov.br</a>
SERGIPE	Nirley M C Borges	(79)3225-3802	<a href="mailto:ceciras@saude.se.gov.br">ceciras@saude.se.gov.br</a>
TOCANTINS	Fabiola de Alvim Costa Lemos	(63) 3218-6272	<a href="mailto:cci.visa@saude.to.gov.br">cci.visa@saude.to.gov.br</a>

## ANEXO VI: Sugestões de referências bibliográficas sobre teste de susceptibilidade in vitro a antifúngicos – metodologia de microdiluição em caldo

- **Rodriguez-Tudela, J.L., Arendrup, M.C., Barchiesi, F., Bille, J., Chryssanthou, E., Cuenca-Estrella, M., Dannaoui, E., Denning, D.W., Donnelly, J.P., Dromer, F., Fegeler, W., Lass-Flörl, C., Moore, C., Richardson, M., Sandven, P., Vengrak, A., Verweij, P.** 2008. EUCAST definitive document EDef7. 1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin. Microbiol. Infect.* 14, 398–405.
- **Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W;** EUCAST-AFST. 2012. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST). *Clin Microbiol Infect.* 18(7):E246-7.
- **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2012. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Fourth Informational Supplement M27-S4., CLSI, Wayne, PA, USA.
- **Clinical and Laboratory Standards Institute.** 2008. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts—Third Edition: Approved Standard M27-A3. CLSI, Wayne, PA, USA.