



Candida sp. em placa de Petri: causadora de infecções em quase 3 milhões de pessoas por ano no Brasil

O ATAQUE SILENCIOSO DOS FUNGOS

Espécies de *Candida* e *Aspergillus* causam infecções resistentes a medicamentos e matam mais que malária e tuberculose

TEXTO Carlos Fioravanti FOTOS Léo Ramos

É uma jaula de bichos perigosos. Em caixas metálicas dentro de um freezer a 80° Celsius negativos em um dos laboratórios da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), o infectologista Arnaldo Colombo mantém uma coleção com cerca de 4 mil amostras de leveduras e mil de fungos filamentosos colhidos de pacientes tratados em hospitais de todo o país. Os fungos eram considerados inofensivos até alguns anos atrás, mas – como resultado da redução das defesas naturais das pessoas, causada por doenças ou medicamentos – aos poucos se tornaram agressivos e estão se espalhando em silêncio e causando infecções graves, resistentes a antifúngicos, e fatais.

Quase 4 milhões de pessoas no Brasil devem ter infecções fúngicas a cada ano, de acordo com um levantamento realizado por Juliana Giacomazzi, da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Desse total, 2,8 milhões são infecções causadas por *Candida* e 1 milhão por *Aspergillus*, que avançam principalmente em pessoas com defesas orgânicas enfraquecidas em razão do uso de medicamentos contra rejeição de órgãos transplantados, câncer ou Aids, do uso intensivo de antibióticos ou de procedimentos invasivos como sondas e catéteres em unidades de terapia intensiva (UTI).

No mundo, o número de casos registrados de meningite causadas por *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii* passou de poucas centenas na década de 1950 para o atual 1 milhão por ano, principalmente em pessoas com HIV/Aids. Estima-se que todos os fungos patológicos provoquem 11,5 mi-

lhões de infecções graves e micoses superficiais recorrentes, com 1,5 milhão de mortes por ano, mais que o total de óbitos decorrentes da malária e da tuberculose.

“Sabe o que aconteceu neste caso?”, perguntou Colombo ao mostrar uma placa em que vários fármacos foram aplicados sobre amostras de uma variedade de um fungo recém-chegado ao seu laboratório para identificação e análise. “Nenhum fármaco funcionou e o paciente morreu em decorrência da infecção.” Várias espécies de fungos estão se mostrando resistentes aos poucos medicamentos usados para combatê-los. Em 2013 a equipe da Unifesp indicou a *Candida glabrata* como uma das mais preocupantes entre os casos de infecções hospitalares, por ter se mostrado resistente a quase todos os antifúngicos, começando pelo fluconazol, o mais usado, ocasionando uma taxa de mortalidade próxima a 50% em pessoas internadas em UTI. Duas espécies de fungos, *Aspergillus fumigatus* e *Fusarium solani*, foram isoladas em 36 das 164 amostras de água usada em uma unidade oncológica pediátrica de um hospital da cidade de São Paulo, indicando que o próprio sistema de abastecimento poderia ser uma fonte de contaminação, já que os propágulos – ou esporos, estruturas reprodutivas semelhantes a sementes – dos fungos poderiam ser transmitidos durante o uso das torneiras ou do chuveiro.

Estima-se que uma pessoa comum respire de 200 a 2 mil esporos por dia. Eles não estão apenas dispersos no ar, mas também dentro do corpo humano. “Temos milhões de colônias de *Candida al-*

EM ALERTA

Medidas simples podem ajudar profissionais da saúde a identificar e evitar infecções causadas por fungos

- ✦ Lavar as mãos com mais frequência, antes e depois do contato com pacientes, em especial os expostos a procedimentos médicos invasivos, para evitar a transmissão de fungos que se alojam na pele como *Candida parapsilosis*.
- ✦ Reforçar os cuidados com o manuseio de cateteres e outros dispositivos invasivos usados principalmente em UTI.
- ✦ Investigar a possibilidade de origem fúngica das pneumonias de pacientes com defesas reduzidas, submetidos a transplantes de órgãos ou com leucemias.
- ✦ Incluir testes para diagnóstico de infecções por fungos na avaliação de pneumonias crônicas.
- ✦ Suspeitar que infecções resistentes a antibióticos em pacientes de UTI ou com leucemias por mais de sete dias possam ser causadas por fungos e merecem diagnóstico e tratamento específicos.
- ✦ Familiarizar-se com as diretrizes de sociedades médicas para tratamentos de infecções fúngicas (há documentos brasileiros sobre infecções por *Candida* sp., *Paracoccidioides* sp. e *Cryptococcus* sp.) e fortalecer o treinamento prático das equipes de saúde para promover o diagnóstico precoce e o tratamento adequado desses problemas.
- ✦ Notificar as autoridades da saúde, como os centros de vigilância epidemiológica, em caso de surtos de infecções causadas por fungos.

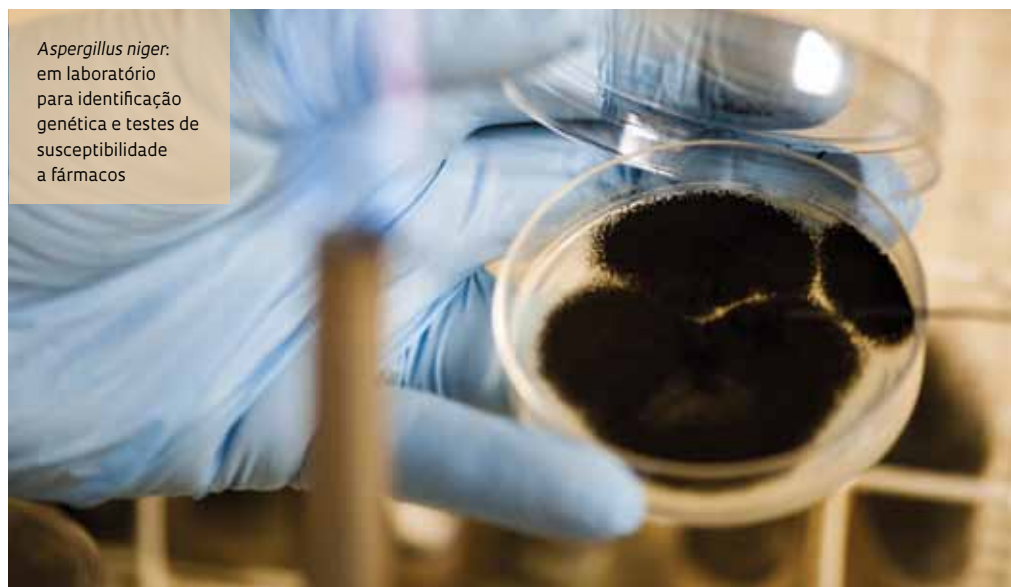
bicans na boca, no intestino e na pele, que só crescem e causam problemas quando as defesas estão debilitadas”, disse o infectologista Márcio Nucci, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Ele participou de um estudo que avaliou a ocorrência de infecções abdominais provocadas principalmente por *C. albicans* e *C. glabrata* em 481 pacientes internados em 13 hospitais da Itália, Espanha, Grécia e do Brasil, de 2011 a 2013. A maioria (85%) dos pacientes apresentou candidíase. A mortalidade foi de 60% e poderia ser explicada, segundo Nucci, porque infecções desse tipo normalmente acometem pessoas com doenças graves em estado terminal e em razão do diagnóstico tardio da origem da infecção, que resulta no atraso do início do tratamento adequado.

Infecções fúngicas são facilmente confundidas com as de origem bacteriana em pessoas que tiveram tuberculose. “Não se dá muita atenção para a possibilidade de diagnóstico de aspergilose crônica pulmonar, que aparece em 10% a 15% dos pacientes que apresentam sequelas da tuberculose, com cavidades no pulmão ou dilatação dos brônquios, e em geral são tratados novamente com antibióticos”, disse Colombo. Em seguida ele mostrou uma radiografia de um homem de 51 anos que perdeu peso, teve tosse crônica e febre durante meses e recebeu o tratamento contra tuberculose até saber que na verdade tinha uma pneumonia crônica associada ao fungo *Histoplasma capsulatum*, causa frequente de pneumonias de tratamento difícil. Outra espé-

cie, *Paracoccidioides brasiliensis*, causa pneumonia mesmo em pessoas com as defesas em ordem, que moram em áreas onde essa micose é comum.

Para complicar, o mesmo fungo pode causar doenças diferentes, dependendo da capacidade de defesa do organismo em que se aloja. *Aspergillus* provoca dois tipos de pneumonia: a aguda e a crônica. Já se tem como certo que não são mais tão raras quanto há algumas décadas – a forma aguda, estima-se, deve se manifestar em até 12% das pessoas com leucemia mieloide aguda, de acordo com um levantamento realizado em oito hospitais públicos do país. Atualmente, um banco de dados internacional de acesso público, o International Society for Human and Animal Mycology (Isham, its.mycologylab.org), reúne 3.200 sequências de trechos de DNA, que permitiram a identificação molecular de 524 espécies causadoras de doenças em seres humanos, entre as mais de 500 mil descritas.

As análises genéticas indicaram que, às vezes, as amostras do que se acreditava ser uma única espécie podem incluir espécies distintas, com diferentes níveis de resistência a medicamentos. É o caso de *Candida parapsilosis*, reclassificada em três espécies: *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*. As três espécies podem ser encontradas nas mãos das equipes de atendimento médico em hospitais, resultando em infecções associadas à manipulação de cateteres e outros dispositivos de uso comum em unidades de terapia intensiva.



Aspergillus niger: em laboratório para identificação genética e testes de susceptibilidade a fármacos



Micoteca:
fungos coletados de
pessoas tratadas de
hospitais, imersos
em óleo mineral

Não é simples descobrir como os fungos adquirem a capacidade de causar infecções – a chamada virulência – e resistência a medicamentos. Em seu laboratório na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) de Ribeirão Preto, Gustavo Goldman, biólogo de formação, verificou que *Aspergillus fumigatus* pode proliferar nos pulmões por meio de estratégias distintas, por causa da capacidade de escapar das defesas do organismo e dos principais antifúngicos, os azoles. Segundo ele, uma hipótese para explicar a resistência aos azoles é o uso de fungicidas para eliminar espécies danosas à agricultura em áreas próximas à cidade, que favoreceu a seleção e a disseminação de variedades nocivas às pessoas. “Fungos são organismos essencialmente oportunistas”, diz ele. “Variedades importantes para a reciclagem de carbono na natureza podem causar doenças se encontrarem hospedeiros debilitados. Além disso, têm muita plasticidade genotípica e grande poder de adaptação a diferentes ambientes.”

Unidos, os fungos conseguem ser mais resistentes e virulentos, diz Maria José Giannini, professora de micologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista (Unesp) de Araraquara. Com sua equipe, ela verificou *in vitro* e *in vivo* que os aglomerados de fungos chama-

dos biofilmes de *Cryptococcus* são mais virulentos e resistentes a drogas que as formas isoladas, como já havia sido visto em outros gêneros como *Paracoccidioides brasiliensis* e *Histoplasma capsulatum*. A formação de biofilmes poderia explicar a dificuldade em eliminar a onicomiose – ou micose de unha, provocada por *Candida* e *Cryptococcus* –, verificada pela equipe de Araraquara, e a resistência de *Trichosporon* a dois medicamentos bastante usados contra infecções superficiais ou internas, o triazole e a anfoterina B, observada pelo grupo da Unifesp.

Em políticas públicas para se dimensionar e deter as infecções fúngicas os avanços não são tão consistentes quanto em pesquisa básica, observa Maria José. “Em consequência, podemos ter sérios problemas, relacionados ao aumento das doenças causadas por fungos”, diz ela. “Cresceu a população de risco – principalmente os imunodeprimidos –, e o uso de procedimentos médicos invasivos – como sondas e cateteres –, que podem facilitar a transmissão de fungos, mas não aumentou a capacidade de resposta do sistema de saúde, que deveria estar atento e articulado para bloquear esse fenômeno”, reforça Colombo. Como exemplo, ele lembra que não há um sistema de diagnóstico específico para pneumonias fúngicas pós-tuberculose, algo relativamente fácil de fazer.

Preocupados com a situação, os pesquisadores oferecem recomendações para outros profissionais da área (*ver quadro ao lado*) e procuram agir em conjunto de modo a disseminar informações sobre esses problemas de saúde. A Unifesp está trabalhando com uma equipe da Universidade de Manchester, Inglaterra, e com centros médicos dos estados de São Paulo, Paraná, Rio de Janeiro e Espírito Santo para definir o alcance na população e as melhores formas de diagnóstico e de tratamento das pneumonias agudas e crônicas de origem fúngica. Outra iniciativa foi a instalação, em 2015, da unidade brasileira do Global Action Fund for Fungal Infections (Gaffi, gaffi.org), para atualização contínua de profissionais da saúde responsáveis pela identificação ou tratamento dessas doenças. ■

Projeto

Aspergilose pulmonar e correlação entre as formas clínicas e a expressão diferencial de atributos de virulência em *Aspergillus fumigatus* (nº 2014/50294-3); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Pesquisador responsável Arnaldo L. Colombo (Unifesp); Investimento R\$ 42.905,00.

Artigos científicos

BENADUCCI, T. *et al.* Virulence of *Cryptococcus* sp biofilms *in vitro* and *in vivo* using *Galleria mellonella* as an alternative model. *Frontiers in Microbiology*. v. 7, p. 290. 2016.
COLOMBO, A. L. *et al.* *Candida glabrata*: An emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Medical Mycology*. v. 51, n. 1, p. 38-44. 2013.
GIACOMAZZI, J. *et al.* The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses*. v. 59, n. 3, p. 145-50. 2016.