

CANDIDA BLANKII: UM ATÓGENO EMERGENTE DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO CLÍNICO

CANDIDA BLANKII: AN EMERGING PATHOGEN DIFFICULT TO DIAGNOSE AND TO TREAT CLINICALLY

Leticia Barrey Becker¹, Daiane Flores Dalla Lana², Adelina Mezzari¹

RESUMO

O gênero *Candida* possui várias espécies conhecidas e que podem tornar-se patogênicas em determinadas situações. *Candida blankii* é uma espécie emergente que, na última década, foi identificada como um agente de doenças sistêmicas. Ainda não existe um protocolo de tratamento específico, apesar de que nos poucos casos registrados na literatura a terapia adotada foi efetiva. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica para coletar informações relevantes sobre este patógeno como um possível agente etiológico em infecções sistêmicas, bem como sua epidemiologia e os aspectos de sua patogenicidade.

Palavras-chave: *Candida blankii*; epidemiologia; diagnóstico; suscetibilidade; resistência; tratamento

ABSTRACT

The genus *Candida* has several known species and may become pathogenic in certain situations. *Candida blankii* is an emerging species that in the past decade has been identified as an agent of systemic diseases. There is no specific treatment protocol yet, although in the few cases reported in the literature the therapy adopted was effective. The objective of this study was to conduct a literature review to collect relevant information about this pathogen as a possible etiological agent in systemic infections, as well as its epidemiology and aspects of pathogenicity.

Keywords: *Candida blankii*; epidemiology; diagnosis; susceptibility; drug resistance; treatment

O gênero *Candida* possui várias espécies conhecidas e que podem tornar-se patogênicas em determinadas situações¹. Indivíduos imunocomprometidos, transplantados, recém-nascidos com baixo peso e pacientes em processos quimioterápicos são os mais suscetíveis a doenças invasivas causadas por *Candida* spp. As espécies de *Candida* não-*albicans* são mais comumente observadas na corrente sanguínea e consequentemente com maior risco de disseminação para diferentes órgãos, como fígado, baço, ossos e coração². *Candida* spp. são agentes etiológicos muito comumente relacionados a infecções nosocomiais³. A espécie mais recorrente nessas situações é a *Candida albicans*, porém o aumento significativo de espécies de *Candida* não-*albicans*, principalmente isoladas a partir de hemoculturas, demonstra que essas espécies são clinicamente importantes, com alto risco de infecção sistêmica e resistência à terapêutica antifúngica³.

Candida blankii passou a ser relatada a nível hospitalar como patógeno oportunista na última década, sendo responsável por inúmeros processos patológicos, principalmente pulmonares⁴. Conhecida há mais de 50 anos, essa espécie é encontrada normalmente na natureza e em mamíferos⁵. Já foi observada também a presença em queijos artesanais⁵ e outros produtos lácteos⁶. Também é descrita como uma espécie capaz de produzir biofilme, sendo esse um fator agravante para a virulência e patogenicidade da espécie⁴.

Clin Biomed Res. 2019;39(4):341-345

¹ Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Adelina Mezzari
mezzari@ufrgs.br
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Av. Ipiranga, 2752.
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

METODOLOGIA

Esse estudo de revisão bibliográfica buscou coletar e reunir informações publicadas principalmente nos últimos dez anos e que sejam relevantes à prática clínica, elucidando aspectos epidemiológicos e patológicos da levedura *C. blankii*. Abordagens sobre o perfil de suscetibilidade aos agentes antifúngicos e possíveis tratamentos que já foram utilizados.

Os artigos foram selecionados a partir das bases de dados do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação (Capes/MEC), da Elsevier Editora (ScienceDirect) e da biblioteca virtual de saúde do National Institute of Health (PubMed), no período de março de 2018 a janeiro de 2019. Os termos utilizados nas buscas eletrônicas foram: “*C. blankii*”, “*blankii*”, “*C. blankii* epidemiology”, “*C. blankii* diagnosis”, “*C. blankii* susceptibility” e “*C. blankii* drug-resistance” e “*C. blankii* treatment”. Os critérios de inclusão contemplaram artigos publicados nos últimos 10 anos, que fossem originais e abordassem temas relevantes e concordantes com o objetivo dessa revisão. Referências bibliográficas que não priorizam a espécie leveduriforme da qual trata o presente estudo e artigos incompletos integraram os critérios de exclusão. Desse modo, o total de 13 estudos foram selecionados e analisados detalhadamente, por atenderem aos critérios acima mencionados.

EPIDEMIOLOGIA

Bedout e Gómez (2010)⁷ demonstraram que *C. blankii* pode causar infecção invasiva, entretanto são desconhecidos os mecanismos de patogenicidade da espécie, assim como a forma de contágio. Sabe-se que todos os pacientes diagnosticados com infecção na corrente sanguínea por *C. blankii* eram imunocomprometidos^{4,8,9}. Existem até o momento três relatos de caso em que foi detectado *C. blankii* como agente etiológico, tendo também outros microrganismos associados à infecção fúngica^{4,8,9}. Observou-se que os pacientes mais acometidos por essa infecção são crianças e adolescentes. Outro fato relatado demonstrou que *C. blankii* pode ser um patógeno oportunista relevante em pacientes com fibrose cística e/ou que tenham realizado transplante de pulmão⁴.

Dos relatos de caso encontrados na literatura, que referenciam a patogenicidade de *C. blankii*, dois deles ocorreram na América do Sul, um deles no Brasil⁴ e o outro na Argentina⁸. O terceiro relato foi reportado no Kuwait⁹.

DIAGNÓSTICO

A identificação por métodos não moleculares ainda não é precisa. Os isolados clínicos de *C. blankii* apresentam-se como colônias típicas de levedura,

inicialmente desenvolvem colônias cor-de-rosa em meio cromogênico (BBL CHROMagar, BD, Sparks, EUA)⁴, e tardiamente se transforma em azul metálico escuro semelhante à *Candida tropicalis*⁹.

Nóbrega de Almeida et al. (2018)⁴ e Al-Haqan et al. (2018)⁹ relatam que não foi possível identificar a espécie por espectrometria de massa MALDI-TOF (Vitek MS™, biblioteca IVD, bioMérieux, Marcy-L'Etoile, França). A análise proteômica por espectrometria de massa MALDI-TOF (MS), utilizando os instrumentos Bruker (Microflex™, Bruker Daltonics, Bremen, Alemanha) e bioMérieux (Vitek MS™, bio-Mérieux, Marcy L'Etoile, França), revelou perfis espectrais distintos entre os microrganismos clínicos e aqueles que vivem livres na natureza⁴. Al-Haqan et al. (2018)⁹ reportou que no sistema Vitek, a *C. blankii* foi identificada como *Malassezia furfur*, e em Bruker MS em Standart database não foi identificada. Por mais sensível que seja a técnica utilizada na identificação do patógeno, ainda existe a possibilidade de apresentar um resultado falso positivo para outras espécies.

Um dos métodos de diagnóstico mais fidedignos utilizado em hospitais para fins de diagnóstico clínico é o MALDI-TOF, no entanto uma falha na identificação do patógeno pode vir a comprometer o tratamento do paciente. A utilização de métodos moleculares, como a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido a mais utilizada para a correta identificação dessa levedura^{4,9,10}.

RELATOS DE CASO

O primeiro relato ocorreu na Argentina em 2015 e descreve o isolamento de *C. blankii* em amostras do trato respiratório de um paciente de 14 anos com exacerbações repetidas de infecções respiratórias devido à fibrose cística⁸. No momento em que o paciente começou a apresentar comprometimento clínico e nutricional, foi realizado um lavado bronco alveolar (LBA), que resultou no isolamento da levedura e na identificação a partir de métodos moleculares. Outra cepa isolada posteriormente do mesmo paciente também foi identificada como *C. blankii*¹¹. O paciente foi tratado com itraconazol 200 mg/dia, dose que posteriormente foi reduzida a 100mg/dia, tendo resposta terapêutica adequada⁸.

Em 2016, no Brasil, num paciente de 16 anos com fibrose cística e transplantado de pulmão, foram isoladas 18 espécies de *Candida* spp a partir de LBA, juntamente com *Aspergillus*. O paciente estava em tratamento com itraconazol na dose de 200 mg/dia quando foi coletado o escarro para a cultura e identificação das espécies⁴. O diagnóstico nesse caso foi confirmado pelo isolamento repetido da levedura em hemoculturas e, também, na detecção de seu DNA em amostra de soro por biologia molecular, estabelecendo assim o papel etiológico da *C.*

blankii como agente de fungemia⁴. Micafungina foi adicionada e resultou em boa resposta terapêutica, pois em 14 dias após o início deste tratamento o paciente recebeu alta⁴.

Recentemente, em 2018, foi relatado no Kuwait, foi reportado um caso de paciente recém-nascido, que mesmo após terapia com anfotericina B, fluconazol e caspofungina, e alguns antibacterianos como piperaciclina + tazobactama, anfotericina B lipossomal, meropenem, teicoplanina e amicacina, faleceu na UTI pediátrica. A *causa mortis* foi

confirmada pela septicemia polimicrobiana causada por patógenos entéricos (*Enterococcus faecalis*) originados possivelmente da enterocolite necrosante, patologia primária, juntamente com a presença de *C. blankii*⁹.

Em dois dos três casos relatados, observou-se a coinfeção com outros microrganismos, relatados na Tabela 1. Um fator que chama a atenção nos três relatos é a faixa etária dos pacientes acometidos, um neonato e dois adolescentes, bem como o comprometimento imunológico (Tabela 1).

Tabela 1: Casos clínicos associados à *C. blankii*.

Idade/ Sexo	Microrganismos relacionados	Doenças relacionadas	Identificação	País	Referências
14 anos Masculino	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Exacerbações pulmonares, fibrose cística	Métodos moleculares	Argentina	Zaragoza et al. (2015) ⁸
16 anos Feminino	18 <i>Candida</i> spp.	Exacerbações pulmonares, transplante de pulmão, sepse	Métodos moleculares (PCR)	Brasil	Nóbrega de Almeida et al. (2018) ⁴
27 semanas Masculino	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus Epidermidis</i>	Enterocolite necrosante, septicemia polimicrobiana	Métodos moleculares (PCR)	Kuwait	Al-Haqqa et al. (2018) ⁹

Em todos os três casos foram realizados testes de suscetibilidade aos antifúngicos. No entanto em cada estudo foi utilizada uma metodologia diferente (Tabela 2).

De acordo com Al-Haqqa et al. (2018)⁹ e a CLSI M27-S4, documento que padroniza os testes de sensibilidade a antimicrobianos, ainda não existem breakpoints aprovados para definir resistência e susceptibilidade para essa espécie. No relato do paciente de 27 semanas (tabela 1), foi observada uma resistência intrínseca ao fluconazol⁹, ressaltando

a necessidade de sua identificação precisa para o manejo terapêutico adequado. Nesse mesmo caso, altas concentrações inibitórias mínimas (CIMs) foram registradas frente a fluconazol e voriconazol, enquanto a anfotericina exibiu atividade *in vitro* mais eficaz (menor CIM). Anidulafungina e micafungina demonstraram atividade limitada, revelando uma possível resistência do microrganismo a esses fármacos⁹. Entretanto, fluconazol, anfotericina B, voriconazol, itraconazol, posaconazol, anidulafungina e caspofungina apresentaram baixos valores de CIM para *C. blankii*⁸.

Tabela 2: Suscetibilidade de *C. blankii* frente a diferentes agentes antifúngicos.

Metodologia		CIM	Referências
Microdiluição em caldo (EUCAST E. Def 7.2)	Fluconazol Anfotericina B Voriconazol Itraconazol Posaconazol Anidulafungina Caspofungina	≤ 0,13 µg/mL	Zaragoza et al, 2015 ⁸

Continua...

Tabela 2: Continuação

Metodologia		CIM	Referências
Microdiluição em caldo (EUCAST E. Def 7.2)	Fluconazol	16 µg/mL	Nóbrega de Almeida et al., 2018 ⁴
	Anfotericina B	0,25 µg/mL-0,5 µg/mL	
	Voriconazol	0,5 µg/mL	
	Anidulafungina	0,25 µg/mL-1 µg/mL	
	Micafungina	0,25 µg/mL-0,5 µg/mL	
E-test	Fluconazol	12 µg/mL-16 µg/mL*	Al-Haqqaan et al., 2018 ⁹
	Anfotericina B	0,125 µg/mL	
	Voriconazol	0,19 µg/mL-0,38 µg/mL	
	Itraconazol	0,75 µg/mL	

CIM: concentração inibitória mínima; * Resistência intrínseca.

TERAPÊUTICA

As condutas terapêuticas empregadas no tratamento dos pacientes que apresentaram infecções por *C. blankii* diferiram nos três casos apresentados pela tabela 1. No primeiro caso o paciente foi tratado com itraconazol, tendo resposta adequada e apresentando melhora clínica⁸.

No segundo caso, o paciente apresentou hemocultura positiva para leveduras após a terapia com itraconazol. O início de uma terapia antimicrobiana profilática com teicoplanina, meropenem, cotrimoxazol e anfotericina B lipossomal, resultou em hipotensão do paciente e consequente suspensão do tratamento antifúngico antes de realizar transplante bilateral de pulmão, procedimento o qual o paciente foi submetido. A hemocultura do primeiro dia de pós-operatório (momento em que o paciente evoluiu para sepse) foi positiva para leveduras e após três dias do procedimento cirúrgico foi iniciada terapia com micafungina. O tratamento resultou na melhora clínica do paciente. No caso mais recente, em 2018, um arsenal de antimicrobianos foi utilizado, mas não foi obtida melhora clínica, resultando em óbito⁹.

Visto que até o presente momento só foram relatados três casos dessa levedura causando infecção na corrente circulatória, os relatos trazem tentativas de tratamentos inespecíficas e diversas, desde a utilização de itraconazol como terapia única, até a utilização de um arsenal combinado de antimicrobianos. Embora essas tentativas tenham surtido efeito em dois casos, não é preditivo de que seja eficaz em todos os casos da doença. Ainda não existe um protocolo de tratamento específico e não é possível afirmar que a farmacoterapia que foi empregada nesses casos seja, de fato, resolutive.

ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO

Existem estudos relatando a ação antifúngica de algumas substâncias, que não fármacos, contra cepa ATCC19735 de *C. blankii*. Extratos de *Annona reticulata* Linn apresentaram efeito inibitório potente¹². Outro estudo relata que *Lactobacillus paracasei* M3 mostrou efeito antifúngico contra esse microrganismo¹³. Quando avaliada a ação do furfural, composto orgânico presente em farelo de cereais, observou-se que ele apresenta um potente efeito inibitório contra *C. blankii*⁷.

Outra substância que teve seu efeito antifúngico testado contra *C. blankii* foi o óleo de anis, que se mostrou não só efetivo como apresentou a sua maior atividade justamente contra essa levedura¹³. Nesse mesmo estudo verificou-se que o óleo essencial de pimenta da Jamaica também tem forte atividade inibitória no crescimento de *C. blankii*. Os óleos de noz-moscada, cássia e tomilho também demonstraram atividade antifúngica contra essa espécie através de suas atividades inibitória¹³. O potencial inibitório de alguns solventes contra *C. blankii* também foram testados. Frações de n-butanol, clorofórmio e acetona apresentaram potente efeito inibitório¹².

CONCLUSÃO

Os relatos de casos envolvendo *C. blankii* em humanos evidenciam a patogenidade desta espécie, principalmente em pacientes imunocomprometidos.

A problemática da dificuldade de identificação das leveduras a nível de espécie e encontrar informações que se complementem a essa revisão de literatura, pelas restritas publicações minimizam o potencial risco de patogenidade de *C. blankii*.

Uma padronização do diagnóstico molecular nos casos de infecções por *C. blankii* mostra-se fundamental para estabelecer um panorama epidemiológico que reflita a realidade do número de casos deste agente etiológico.

O isolamento de mais cepas de *C. blankii* permitirá que mais testes de suscetibilidade sejam realizados, de forma a caracterizar a resistência intrínseca ou adquirida por este microrganismo, facilitando uma primeira abordagem antifúngica mais eficaz.

REFERÊNCIAS

- Radi N, Abdelmonem A. A study on the antifungal effects of *Lactobacillus* Spp. on *Candida* species. *Egypt J Med Microbiol.* [online] 2017 [citado 2020 jan 6];13(1):122-5. Disponível em: <http://www.aamj.eg.net/journals/pdf/2509.pdf>
- Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* [online] 2010 [citado 2020 jan 6];16(5):445-52. Disponível em: https://journals.lww.com/cocriticalcare/Abstract/2010/10000/Epidemiology_of_invasive_candidiasis.9.aspx
- Colombo AL, Guimarães T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp. *Rev Soc Bras Med Trop.* [online] 2003 [citado 2020 jan 6];36(5):599-607. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000500010&lng=pt&tlng=pt
- Almeida JN Jr, Campos SV, Thomaz DY, Thomaz L, Almeida RKG, Del Negro GMB, et al. *Candida blankii*: an emergent opportunistic yeast with reduced susceptibility to antifungals. *Emerg Microbes Infect.* [online] 2018 [citado 2020 jan 6];7(1):24. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5841406/>
- Grizales CL, Duarte D, Escobar J, Perez P, Patiño JA, Fernandez L, et al. Fatal outcome in a patient with cystic fibrosis and *Candida blankii* infection: a case report. *Am J Respir Crit Care Med.* [online] 2018 [citado 2020 jan 6];197:A5594. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A5594
- Kavas G, Kinik O, Uysal H, Kilic S, Kavas N, Akbulut N. Characterisation of yeasts isolated from artisanal Turkish dairy products. *Int J Dairy Sci.* [online] 2010 [citado 2020 jan 6];1(1):44-50. Disponível em: <https://scialert.net/fulltextmobile/?doi=ijsds.2006.44.50>
- Bedout C, Gómez B. *Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio.* [online] 2010 [citado 2020 jan 6];14(S2):S159-71. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v14s2/v14s2a08.pdf>
- Zaragoza S, Galanternik L, Vázquez M, Teper A, Córdoba S, Finkelievich J. 318 *Candida blankii*: new agent in cystic fibrosis airways? *J Cyst Fibros.* [online] 2015 [citado 2020 jan 6];14(S2):S140. Disponível em: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(15\)30492-6/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(15)30492-6/pdf)
- Al-Haqqaan U, Al-Sweih N, Ahmad S, Khan S, Joseph G, Varghese S, et al. Azole-resistant *Candida blankii* as a newly recognized cause of bloodstream infection. *New Microbes New Infect.* [online] 2018 [citado 2020 jan 6];26:25-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6141729/>
- Mancini N, De Carolis E, Infurnari L, Vella A, Clementi N, Vaccaro L, et al. Comparative evaluation of the Bruker Biotyper and Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry systems for identification of yeasts of medical importance. *J Clin Microbiol.* [online] 2013 [citado 2020 jan 6];51(7):2453-7. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697679/
- Jamkhande P, Wattamwar A, Kankudte A, Tidke P, Kalaskar M. Assessment of *Annona reticulata* Linn. Leaves fractions for in-vitro antioxidative effect and antimicrobial potential against standard human pathogenic strains. *Alexandria J Med.* [online] 2016 [citado 2020 jan 6];52(1):19-25. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090506814001201>
- Kamble V, Patil S. Spice-derived essential oils: effective antifungal and possible therapeutic agents. *J Herbs Spices Med Plants.* [online] 2008 [citado 2020 jan 6];14(3-4):129-43. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10496470802598677>
- Atanassova M, Choiset Y, Dalgarrondo M, Chobert JM, Dousset X, Ivanova I, et al. Isolation and partial biochemical characterization of a proteinaceous anti-bacteria and anti-yeast compound produced by *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* strain M3. *Int J Food Microbiol.* [online] 2003 [citado 2020 jan 6];87(1-2):63-73. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168160503000540?via%3Dihub>

Recebido: 21 jun, 2019

Aceito: 29 out, 2019