

**FATORES DE VIRULÊNCIA DESCRITOS PARA *CANDIDA AURIS* EM INFECÇÕES/COLONIZAÇÕES NOSOCOMIAIS - REVISÃO INTEGRATIVA****Edlainny Araújo RIBEIRO<sup>1\*</sup>; Ingrid Mellory F. C. L. de ALMEIDA<sup>1</sup>; Luaana Johnson B. Gomes RIBEIRO<sup>1</sup>; Douglas Mroginski WEBER<sup>1</sup>**

1. Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Redenção, Pará, Brasil

\*Autor Correspondente: Edlainny Araújo Ribeiro - dyy\_araujo77@hotmail.com.

**Recebido em:** 11 de dezembro de 2019 - **Aceito em:** 30 de junho de 2020

**RESUMO:** A *Candida auris* é uma levedura multirresistente emergente amplamente disseminada por diversos países, apresenta alta resistência a antifúngicos e diversos fatores de virulência. Ressalta-se a dificuldade encontrada por profissionais de saúde para detecção fenotípica deste microrganismo, pois ela apresenta características fenotípicas semelhantes a outras espécies patogênicas de *Candida* sp. O objetivo desta pesquisa foi analisar e descrever as evidências científicas a respeito dos fatores de virulência associados à alta patogenicidade de *C. auris* em infecções/colonizações nosocomiais. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A procura dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: *NBCI* (PubMed), *Web of Science* e *BVS/MEDLINE*. Foram analisados 14 artigos, dos quais, sete 50,0% foram publicados em 2017 e sete 50,0% em 2018. No que se refere aos níveis de evidência (NE), sete artigos 50% pertenciam ao NE 1. As populações abordadas nesses estudos incluíam infecções em hospitais de modo geral, UTIs e colonização de superfícies inanimadas. O principal fator de virulência associado a alta patogenicidade da *C. auris* foi a resistência aos antifúngicos 42,8%. Dessa forma, verificou-se que a *C. auris* é um fungo extremamente patogênico e que há evidências científicas demonstrando que a resistência antifúngica é o principal fator de virulência associado. Além disso, há necessidade de realização de estudos de campo e de pesquisas para detecção de métodos diagnósticos sensíveis e específicos, visando o controle e a mitigação das infecções/colonizações causadas por este fungo.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Candida auris*. Virulência. Patogenicidade. Resistência a Múltiplos Medicamentos. Controle de Infecções.

**INTRODUÇÃO**

Os fungos pertencentes ao gênero *Candida* sp. são microrganismos leveduriformes e apresentam mais de 200 espécies, dentre as quais destacam-se principalmente, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. haemulonii*, *C. rugosa*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e recentemente identificada a *Candida auris* (CORTEGIANI *et al.*, 2018). Esses fungos são frequentemente associados a Infecções de Corrente Sanguínea (ICS), candidíase intra-abdominal, candidíase profunda e infecções superficiais. Acomete principalmente pacientes suscetíveis, que incluem imunocomprometidos, indivíduos com doença de base grave e com idades bem avançadas (CASTA-NHEIRA, 2018).

Dentre as espécies pertencentes a esse gênero a *C. auris* merece destaque por se tratar de um fungo emergente, que apresenta

resistência a múltiplos antifúngicos e diversos fatores de virulência (SEARS; SCHWARTZ, 2017). Além disso, há evidências que esse patógeno multirresistente seja disseminado em ambientes hospitalares através de contaminações cruzadas (RUDRAMURTHY *et al.*, 2017).

Com intuito de quebrar o ciclo de disseminação desse microrganismo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, 2017) recomenda que todos os pacientes colonizados/ infectados por *C. auris*, sejam tratados com precauções padrões de contato, limpeza com um agente desinfetante ativo contra esporos de *Clostridium difficile* (SEARS; SCHWARTZ, 2017).

Cabe ressaltar também, que esse microrganismo apresenta altos índices de resistência aos antimicrobianos, incluindo fluconazol e suscetibilidade variável a outras drogas (CHOWDHARY *et al.*, 2017).

Além disso, *C. auris* foi detectada como agente etiológico de infecções da corrente sanguínea, infecção do trato urinário, otite, infecções de ferida cirúrgica, abscessos da pele relacionados à inserção de cateter, endocardite, meningite e infecções ósseas (MAGOBO *et al.*, 2014; EMARA *et al.*, 2015). Ressalta-se também a dificuldade encontrada por profissionais para detecção fenotípica deste microrganismo, pois a *C. auris* apresenta ampla similaridade com outras espécies patogênicas de *Candida* sp. (SARMA; UPADHYAY, 2017).

Dessa forma para detecção laboratorial deste microrganismo a maioria dos laboratórios utilizam testes bioquímicos disponíveis, como tiras de índice de perfis analíticos e automação para identificação de leveduras, porém, ainda há limitações para diferenciar *C. auris* de outras espécies (CDC, 2017). Os laboratórios de diagnóstico não realizam rotineiramente a identificação molecular visto, o alto custo associado, o que leva à subestimação da real prevalência dessa levedura (SARMA; UPADHYAY, 2017).

Portanto, falhas no processo de identificação laboratorial deste microrganismo podem elevar os índices de mortalidade associada. Além disso, o conhecimento sobre a incidência global de doenças fúngicas é prejudicado pela falta de sistemas regulares de vigilância, notificação obrigatória, baixa suspeita clínica fora das unidades especializadas, desempenho deficiente nos testes diagnósticos e poucos estudos publicados bem desenhados (BONGOMIN *et al.*, 2017).

Ademais, a incidência de candidíase nosocomial vem aumentando com o passar dos séculos podendo estar ligada aos fatores descritos acima, a mortalidade por candidemia em geral supera os 40% mesmo após a introdução de novos agentes antifúngicos (BONGOMIN *et al.*, 2017). Na Índia, *C. auris* foi classificada como a quinta causa de candidemia em UTI, representando 5,3% dos casos, também foram relatados surtos maiores (> de

50 casos cada) ocorrendo no Reino Unido durante 2015-2016 e na Espanha durante 2016 e 2017 (LAMOTH; KONTOYIANNIS, 2018).

Ainda não foram relatados casos de *C. auris* no Brasil, isso pode estar relacionado à sua similaridade fenotípica com outras espécies e as várias limitações para elucidação da patogenicidade deste microrganismo. Entretanto, esse fungo apresenta capacidade necessária para infectar humanos e compartilhar traços de virulência encontrados em outras espécies de *Candida* sp. patogênicas (HAGER *et al.*, 2018). Apesar das doenças fúngicas chegarem a matar mais de 1,5 milhões de pessoas a cada ano e afetarem principalmente os indivíduos que vivem em condições socioeconômicas limitadas, ainda são muito negligenciados (RODRIGUES; ALBUQUERQUE, 2018).

Portanto, considerando que a *C. auris* é um microrganismo extremamente patogênico que apresenta diagnóstico dificultado, isolado com frequência em surtos em ambientes hospitalares e que seus fatores de virulência não foram totalmente elucidados. Torna-se necessário a realização deste estudo, pois irá fornecer dados que corroborarão a necessidade de realização de estudos de campo e de pesquisas para detecção de métodos diagnósticos sensíveis e específicos, visando o controle e a mitigação das infecções/colonizações.

O objetivo desta pesquisa foi analisar e descrever as evidências científicas a respeito dos fatores de virulência associados à alta patogenicidade de *C. auris* em infecções/colonizações nosocomiais.

## MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, tal metodologia baseia-se na soma dos resultados de diversas pesquisas do mesmo tema, averiguando evidências

científicas disponíveis sobre o assunto (FRACAROLLI *et al.*, 2017). Para construção da revisão, foram seguidas algumas etapas: elaboração da pergunta de pesquisa, busca nas bases de dados, categorização dos estudos, avaliação, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento (FRACAROLLI *et al.*, 2017). A pergunta norteadora foi formulada inserindo a identificação de palavras-chave com a finalidade de possibilitar a localização dos estudos disponíveis nas bases de dados: “Quais são os fatores de virulência associados à alta patogenicidade descritos para *C. auris*”?

A procura dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), *Science Direct* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/MEDLINE). Os descritores e palavras-chave foram obtidos por consulta nos Descritores de Ciências em Saúde (DECS), *Medical Subject Heading* (MeSH) e artigos validados. No decorrer da busca os descritores foram cruzados entre si com o uso dos *booleans* “or” e “and”. O quadro 1 mostra os descritores que foram utilizados nesse estudo, resumindo a forma como a busca foi elaborada (FRACAROLLI *et al.*, 2017).

Quadro 1. Descritores utilizados nas estratégias de busca dos artigos primários.

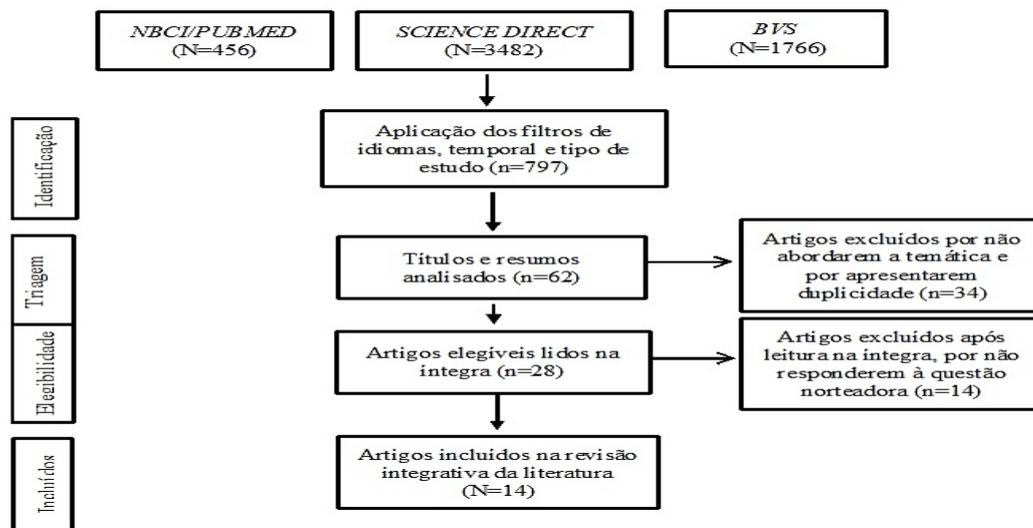
<b>Descritores e palavras-chave</b>
<b>BVS</b>
“ <i>Candida auris</i> ” AND “Virulence” AND “Resistance” OR “Emerging infection”
“ <i>Candida auris</i> ” AND “Virulence” AND “Resistance”
<b>PUBMED E SCIENCE DIRECT</b>
“ <i>Candida auris</i> ” AND “Virulence” AND “Resistance” OR “Emerging infection”

\*Fonte: Própria autoria.

Após a busca foram empregados os filtros de idiomas, período e artigos originais disponíveis na íntegra nas bases de dados ou na biblioteca virtual selecionada. Dessa forma, foram incluídos artigos, em acesso aberto, em inglês, publicados nos últimos cinco anos e que tivessem como foco

infecções nosocomiais por *C. auris*. Posteriormente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para verificar se estavam de acordo com temática abordada. Por fim, foi realizada a leitura completa dos artigos, buscando eleger os estudos que respondessem à pergunta norteadora (Fluxograma 1)

**Fluxograma 1. “flowchart” PRISMA do processo de seleção das publicações para revisão integrativa.**



Fonte: Própria autoria.

Os artigos que não se encaixavam dentro dos critérios de seleção já descritos foram excluídos, como aqueles que não responderam à pergunta de investigação e que estavam em duplicata. Foram analisados a identificação da publicação (título, volume, número e ano), autoria, local de realização do estudo, objetivos da pesquisa, método, tipo de estudo e nível de evidência.

Os artigos incluídos foram classificados quanto aos níveis de evidência (NE) em: nível 1- estudos com desenho metodológico de meta-análise ou revisões sistemáticas; nível 2- ensaios clínicos randomizados controlados; nível 3- ensaios clínicos sem randomização; nível 4- estudos de coorte e caso-controle; nível 5- revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; nível 6- estudos descritivos ou qualitativos; nível 7- opinião de especialistas (MELNYK, 2005). A coleta foi realizada em julho de 2019 e a análise dos artigos selecionados foi realizada de forma independente por dois avaliadores.

## RESULTADOS

O presente estudo contou com uma amostra de 14 artigos os quais foram qualificados considerando os títulos, autores, ano, Níveis de Evidência (NE), objetivos e tipos de estudo das publicações implicadas nesta revisão, conforme o quadro 2. Os artigos foram selecionados a partir do filtro dos últimos cinco anos (2014, 2015, 2016, 2017, 2018) sendo sete 50,0% do ano de 2017 e cinco 50% do ano de 2018, todos em inglês.

No que se refere aos níveis de evidência (NE), sete artigos 50% apresentaram estudos com desenho metodológico de meta-análise ou revisões sistemáticas (NE 1), três 21,4% de revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos (NE 5), dois 14,3% de estudos de coorte e caso – controle (NE 4) e dois 14,3% de estudos descritivos ou qualitativos (NE 6). Um levantamento dos locais de realização dos estudos encontrados mostrou que foram realizados nos EUA (n=4), Índia (n=2) e Brasil (n=2). As populações abordadas nos estudos incluíram infecções/colonizações em UTIs, superfícies inanimadas e amostras de pacientes hospitalizados (pontas de cateteres, feridas, sangue, urina, entre outros).

**Quadro 2. Caracterização dos títulos incluídos na revisão.**

Título	Ano	NE	País	Objetivo	Tipo de Estudo	Fatores de virulência
Isolation of <i>Candida auris</i> from 9 patients in Central America: Importance of accurate diagnosis and susceptibility testing (ARAÚZ <i>et al.</i> , 2018).	2018	NE:6	Panamá	Destacar os desafios de identificação e métodos de susceptibilidade precisos.	Estudo descritivo ou qualitativo	Capacidade de transmissão de paciente para paciente em diversas partes de um grande hospital.
First case of <i>Candida auris</i> in Switzerland: discussion about preventive strategies (ARNAUD <i>et al.</i> , 018).	2018	NE:4	Suíça	Atualizar real situação na Suíça e recomendar estratégias preventivas.	Estudo de coorte e caso – controle	Perfil multirresistente e potencial para transmissão nosocomial.
Relative resistance of the emerging fungal pathogen <i>Candida auris</i> and other <i>Candida</i> species to killing by Ultraviolet light (CADNUM <i>et al.</i> , 2017).	2017	NE:5	EUA	Identificar métodos eficazes de reduzir a contaminação por <i>Candida</i> .	Revisão sistemática de estudo descritivo e qualitativo	Infecção devido a contaminação de superfícies inanimadas (persistência em ambientes hostis).
<i>Candida auris</i> : A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally (CHOWDHARY <i>et al.</i> , 2017).	2018	NE:1	Índia	Compreender a emergência global e epidemiológica da <i>Candida auris</i> .	Estudo com desenho metodológico de meta-análise ou revisão sistemática	Resistência à antifúngicos e de infecções invasivas associadas aos cuidados de saúde.
Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections <i>Candida auris</i> (CORTEGANI <i>et al.</i> , 2018).	2018	NE:5	Itália	Fornecer um relatório atualizado e abrangente da disseminação global de <i>Candida auris</i> .	Revisão sistemática de estudo descritivo e qualitativo	Germinação, aderência, formação de biofilmes, produção de fosfolípases e proteases.
Nosocomial fungemia by <i>Candida auris</i> : First four reported cases in continental Europe (RUIZ <i>et al.</i> , 2017).	2017	NE:1	Espanha	Descrever características clínicas e microbiológicas de <i>C. auris</i> no continente europeu.	Estudo com desenho metodológico de meta-análise ou revisão sistemática	Resistência à antifúngicos, como Fluconazol por exemplo.
Are we ready for the global emergence of multidrug-resistant <i>Candida auris</i> in Taiwan? (LU <i>et al.</i> , 2018).	2018	NE:1	China	Fornecer os resultados de um estudo multicêntrico de vigilância de <i>C. auris</i> em Taiwan.	Estudo com desenho metodológico de meta-análise ou revisão sistemática	Resistências as três classes de antifúngicos.

<i>Candida auris</i> : A worrisome, globally emerging pathogen (NAVALKELE <i>et al.</i> , 2017).	2017	NE:1	EUA	Destacar ficha completa sobre <i>Candida auris</i> .	Estudo com desenho metodológico de meta-análise ou revisão sistemática	Alto mecanismo de resistência antifúngica.
Environmental surfaces in Healthcare facilities are a potential source for transmission of <i>Candida auris</i> and other <i>Candida</i> species (PIEDRAHITA <i>et al.</i> , 2017).	2017	NE:4	EUA	Detectar métodos de descontaminação de superfícies em unidades de saúde.	Estudo de coorte e caso – controle	Capacidade de sobreviver em superfícies inanimadas (úmidas e secas).
<i>Candida auris</i> : Emergence and epidemiology of a highly pathogenic yeast (SANTOS <i>et al.</i> , 2017).	2017	NE:1	Brasil	Abordar aspectos atuais de identificação, epidemiologia, manifestações clínicas, tratamento e prevenção de infecções por <i>C. auris</i>	Estudo com desenho metodológico de meta-análise ou revisão sistemática	Formação de biofilmes, sobrevivência e disseminação em ambientes hospitalares.
<i>Candida auris</i> : Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options (SARDI <i>et al.</i> , 2018).	2018	NE:1	Brasil	Descrever epidemiologia, fatores de risco, resistência e opções terapêuticas em infecções por <i>C. auris</i> .	Estudo com desenho metodológico de meta-análise ou revisão sistemática	Grande agregação de células com alta resistência física (biofilmes variantes).
Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant <i>Candida auris</i> (SHERRY <i>et al.</i> , 2017).	2017	NE:6	Reino Unido	Evidenciar sua capacidade de formar biofilmes e comprovar a eficácia de um desinfetante contra <i>C. auris</i> .	Estudo descritivo ou qualitativo	Capacidade de formar biofilmes resistentes a antifúngicos e sensíveis a clorexidina.
<i>Candida auris</i> colonization in na immunocompetent patient: A new threat in medical ICU (DAS <i>et al.</i> , 2018).	2018	NE:5	Índia	Apresentar um caso de <i>C. auris</i> na Índia e identificar métodos eficazes de combater a colonização.	Revisão sistemática de estudos descritivo e qualitativo	Resistência aos medicamentos e existência clonal em ambientes hospitalares.
<i>Candida auris</i> : a Review of the Literature (JEFFERY-SMITH <i>et al.</i> , 2017).	2017	NE:1	EUA	Destacar incógnitas chave afim de fornecer informações sobre <i>C. auris</i> distribuindo orientações para trabalhos futuros.	Estudo com desenho metodológico de meta-análise ou revisão sistemática	Capacidade de sobreviver em diversas superfícies, incluindo plásticos úmidos e/ou secos.

Continuação Quadro 2. Fonte: Própria autoria.

Com relação a detecção de *C. auris*, métodos com a utilização de técnicas de biologia molecular prevaleceram 64,3%, seguidos por métodos automatizados como *MALDI-TOF* 50% e *VITEK* 42,8%. Com relação aos fatores de virulência 42,8% das literaturas analisadas associaram a resistência aos antifúngicos a alta patogenicidade descrita para *C. auris*, seguida da capacidade de persistir em ambientes hostis como superfícies inanimadas 28,6%, capacidade de formar biofilme 28,4% e produção de enzimas 7,2%. Dos artigos analisados 50% associaram morbimortalidade a detecção deste patógeno.

## DISCUSSÃO

A *C. auris* é um fungo multirresistente emergente que se dissemina rapidamente, já foi identificada em cinco continentes e surtos são associados a presença deste fungo em ambientes hospitalares (JEFFERY-SMITH *et al.*, 2018; LU *et al.*, 2018; NAVALKELE *et al.*, 2017). Um estudo realizado no Panamá em 2017 com 14 pacientes demonstrou que nove (64,3%) deles estavam infectados/colonizados por *C. auris*, todos os pacientes estavam em UTI e foram submetidos a algum procedimento invasivo e/ou estadias longas, desses 7 (78%) vieram a falecer (ARAÚZ *et al.*, 2018).

Esse fungo foi também detectado na Suíça em uma mulher de 74 anos com quadro clínico de pneumonia adquirida que posteriormente precisou de ventilação mecânica, sendo possível detectar a *C. auris* em aspirados traqueais, virilha, canal auditivo e urina, evoluindo para Síndrome da Angústia Respiratória Aguda e choque séptico que a levou ao óbito (ARNAUD *et al.*, 2018). Um surto registrado em uma UTI na Índia revelou que de 1400 casos isolados de candidemia, 74 (5,3%) foram classificados como infecção/colonização causadas por *C. auris* (RUDRAMURTHY *et al.*, 2017).

Apesar de não haver registros de casos confirmados no Brasil, na Venezuela entre os anos de 2012 e 2013 foi registrado o

primeiro surto de *C. auris* em uma UTI, sendo classificada como a sexta causa de infecções de corrente sanguínea (CALVO *et al.*, 2016). Outro surto foi descrito na Colômbia em uma UTI pediátrica, no qual, foram registrados cinco casos de infecção disseminada por *C. auris* (ESCANDÓN *et al.*, 2017).

É notável a importância da identificação correta e rápida deste fungo pois, se trata de um microrganismo extremamente patogênico que apresenta uma gama de fatores de virulência associados à sua alta patogenicidade (ARAUZ *et al.*, 2017; CORTEGIANI *et al.*, 2018). Além disso, pode ser facilmente disseminada através de contaminação cruzada em ambiente hospitalar (CORTEGIANI *et al.*, 2018).

A colonização por *C. auris* foi relacionada a taxas de morbidade e/ou mortalidade em 50% dos estudos analisados, isso pode estar associado a disseminação desse fungo entre pacientes hospitalizados decorrentes de higienização e assistência inadequadas (SARDI *et al.*, 2018). Cabe ressaltar que a taxa de mortalidade em pacientes internados com longa estadia em UTIs acometidos por *C. auris* é elevada (70%) em outras áreas do hospital essa taxa é de cerca (30% – 60%) (LOCKHART *et al.*, 2017).

A resistência aos antifúngicos tornou-se preocupante, principalmente no que diz respeito as opções terapêuticas e os resultados clínicos. As CIMs das principais classes de agentes antifúngicos aumentaram progressivamente, já foram detectadas cepas resistentes as classes de antifúngicos azóis, anfotericina B e equinocandidas. Dessas, a equinocandida é a classe mais indicada para a terapia empírica de primeira linha para *C. auris* em infecções invasivas (LU *et al.*, 2017).

Essa classe apresenta um inibidor enzimático que tem como ação a destruição da parede celular fúngica (CORTEGIANI *et al.*, 2018). Entretanto, o sítio de infecção pode ser um desafio para a escolha do antifúngico, principalmente em infecções invasivas, pois, a penetração desses medicamentos em alguns locais é limitada, devido seu elevado peso

molecular, por isso pode haver a necessidade de se realizar associações (KOFLA; RUHNKE, 2011; FISHER *et al.*, 2011). Portanto, fica claro a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos, como por exemplo, o *SCY-078*, que atua inibindo o crescimento, a formação de biofilme e aumenta a atividade contra cepas MDRs, incluindo a *C. auris* (JEFFERY-SMITH *et al.*, 2018; CHOWDHARY *et al.*, 2017).

Entretanto, a resistência a antifúngicos foi descrita como um dos fatores de virulência mais frequentes e relevantes para patogenicidade desse microrganismo nas pesquisas incluídas neste estudo 42,8%. Ela ocorre devido uso anárquico de antifúngicos, que exercem pressão seletiva e estimulam a expressão de fatores de virulência que levam a *C. auris* tornar-se multirresistente e limitando a eficácia do tratamento (SANTOS *et al.*, 2017).

Estudos constataram através de testes moleculares que esse fungo apresenta mutações pontuais no gene da *lanosterol 14  $\alpha$ -desmetilase (ERG11)* que pode ser relacionada a resistência azólica, além disso, cada área geográfica possui diversos tipos de mutação no gene, propiciando uma população clonal insigne (LOCKHART *et al.*, 2017). Já com relação a resistência a equinocandidas já foi descrita em um estudo mutação no gene *FKSI HSI*, induzindo a substituição dos aminoácidos serina por fenilalanina. Dessa forma, foi observado um percentual de resistência a essas drogas de (2%) que também foi associado a uma nova mutação *S639F* no “hot spot region” do gene citado (TSAY *et al.*, 2017).

Um estudo realizado em três continentes, contendo 54 isolados de *C. auris*, demonstraram que cinquenta (93%) eram resistentes ao fluconazol, dezenove (35%) apresentaram resistência à anfotericina B e quatro (7%) eram resistentes às equinocandidas. De modo geral, vinte e dois (41%) dos isolados observados possuíam resistência a duas ou três classes de antifúngicos, dessa forma, esse patógeno pode ser considerado MDR (ECDC, 2016).

Além da resistência aos antifúngicos

outros fatores de virulência foram descritos como, a persistência em ambientes hostis 28,6% e a formação de biofilme 28,4% que podem ser associadas ao fato deste fungo apresentar capacidade de aglutinar células grandes que são difíceis de dispersar, contribuindo para sua resistência e persistência em ambientes hospitalares (CORTEGIANNI *et al.*, 2018).

Esses fatores de virulência são extremamente relevantes para a patogenicidade desse fungo, pois, apesar de formar menos biofilme quando comparada com a *C. albicans*. Esta espécie apresenta-se mais virulenta devido a espessura do seu biofilme que é mais delgada apresentando alta capacidade de aderir a alguns tipos de materiais complexos, como por exemplo, um elastômero de silicone, podendo ser umas das causas de candidíase associada a um cateter (CHOWDHARY *et al.*, 2017). Além disso, as enzimas hidrolíticas como as proteinases e fosfolipases no hospedeiro humano contribuem para uma maior adesão e invasão de células (POLKE *et al.*, 2015).

Apesar dos riscos inerentes à saúde de pacientes internados decorrentes de colonizações/infecções causadas por este fungo sua detecção laboratorial ainda é um desafio, pois, requer métodos laboratoriais automatizados ou técnicas de biologia molecular por sequenciamento da região genômica D1-D2 de 28s (ARNAUD *et al.*, 2018). Porém, a maioria dos laboratórios de microbiologia médica no Brasil não apresentam estrutura suficiente para realizar o diagnóstico correto deste fungo devido ao alto custo envolvido (CORTEGIANI *et al.*, 2018).

Quando os laboratórios não possuem esses equipamentos precisam fazer testes de triagem para *C. auris*, realizando culturas e caracterização apenas fenotípica que na maioria das vezes são menos sensíveis e específicas (SANTOS *et al.*, 2017). A partir da positividade na triagem para *C. auris* a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) deve ser avisada e então a cultura deverá seguir para confirmação em laboratórios de referência, o que pode ser um processo demorado, atrasando o diagnóstico

(SANTOS *et al.*, 2017).

Cabe ressaltar, que as verbas disponíveis para o controle e prevenção dessas infecções são inferiores quando comparadas com o financiamento disponibilizado para outras doenças infecciosas. A meningite criptocócica por exemplo, mata 20 vezes mais que o patógeno bacteriano *Neisseria meningitidis*, porém, os gastos com a meningite bacteriana são 4,35 vezes maiores do que os gastos com as doenças fúngicas. Isso pode impedir a detecção fidedigna e rápida da *C. auris* (RODRIGUES; ALBUQUERQUE, 2018; (PASQUALOTTO *et al.*, 2019).

Diante disso, é preciso esclarecer que apesar de dois estudos encontrados serem realizados por grupos de pesquisa brasileiros, não há dados sobre a detecção no Brasil (BRASIL, 2017). Nota-se a necessidade da realização de estudos de campo locais, para que seja possível a detecção deste fungo e o conhecimento do seu perfil de suscetibilidade frente aos antifúngicos, contribuindo com mitigação dos casos de colonizações ou infecções associadas e redução da mortalidade (ARNAUD *et al.*, 2018; CORTEGIANI *et al.*, 2018; CHOWDHARY *et al.*, 2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, verificou-se que a *C. auris* é um fungo emergente extremamente patogênico que de acordo com as evidências científicas analisadas apresenta uma gama de fatores de virulência. Dentre eles, a resistência a antifúngicos é o mais frequente e está relacionada a mutações e disseminação clonal de genes que configuram resistência. A formação de biofilme, persistência em ambientes hostis e produção de enzimas também são fatores de virulência relevantes para sua patogenicidade.

Além disso, evidenciou-se a

necessidade de realização de estudos de campo e de novas pesquisas para detecção de métodos diagnósticos sensíveis, específicos e viáveis, visando a detecção correta e a mitigação de infecções ou colonizações causadas por este fungo. Há também necessidade de investimentos semelhantes aos fundos disponíveis para controle da resistência bacteriana e aplicação das boas práticas assistências a fim, de reduzir a disseminação cruzada deste patógeno.

## CONTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DOS AUTORES

**Edlainny Araujo RIBEIRO:** O Autor fez contribuições substanciais para concepção, design, aquisição de dados, análise, interpretação dos dados, participou da redação do artigo, da crítica revisão de conteúdo intelectual importante, deu a aprovação final da versão a ser enviado e qualquer versão revisada.

**Douglas Mroginski WEBER:** O autor fez contribuições substanciais à análise, interpretação dos dados, na crítica revisão de conteúdo intelectual importante.

**Ingrid Mellory F. C. L. de ALMEIDA:** O autor fez contribuições substanciais para concepção, design, aquisição de dados, análise, interpretação dos dados, participou da redação do artigo, da crítica revisão de conteúdo intelectual importante, deu a aprovação final da versão a ser enviado e qualquer versão revisada.

**Luaana Johnson B. Gomes RIBEIRO:** O autor fez contribuições substanciais para concepção, design, aquisição de dados, análise, interpretação dos dados, participou da redação do artigo, da crítica revisão de conteúdo intelectual importante, deu a aprovação final da versão a ser enviado e qualquer versão revisada.

---

**VIRULENCE FACTORS DESCRIBED FOR *CANDIDA AURIS* IN NOSOCOMIAL INFECTIONS / COLONIZATIONS - INTEGRATIVE REVIEW**

**ABSTRACT:** *Candida auris* is an emerging multiresistant yeast that is widespread in many countries and has high antifungal resistance and several virulence factors. It is noteworthy the difficulty encountered by health professionals in phenotypic detection of this microorganism, as it presents phenotypic characteristics similar to other pathogenic species of *Candida* sp. The objective of this research was to analyze and describe the scientific evidence regarding virulence factors associated with the high pathogenicity of *C. auris* in nosocomial infections / colonizations. This is an integrative literature review. The search for the studies was performed in the following databases: NBCI (PubMed), Web of Science and VHL / MEDLINE. Fourteen articles were analyzed, of which nine 64.28% were published in 2017 and five 35.7% in 2018. Regarding the levels of evidence (NE), seven articles 50% belonged to the NE 1. A The population addressed in these studies included infections in general hospitals, ICUs, and inanimate surface colonization. The main virulence factor associated with high pathogenicity of *C. auris* was antifungal resistance 42.8%. Thus, it was possible to verify that *C. auris* is an extremely pathogenic fungus and there is scientific evidence showing that antifungal resistance is the main associated virulence factor. In addition, there is a need for field studies and research to detect sensitive and specific diagnostic methods, aiming at the control and mitigation of infections / colonization's caused by this fungus.

**KEYWORDS:** *Candida auris*. Virulence. Pathogenicity. Drug Resistance Multiple. Infection Control.

---

**REFERÊNCIAS**

ARAÚZ, A. B. et al. Isolation of *Candida auris* from 9 patients in Central America: Importance of accurate diagnosis and susceptibility testing. **Mycoses**, v. 61, n.1, 44–47, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/myc.12709>. Acesso em: 12 jul. 2019.

ARNAUD, R. et al. First case of *Candida auris* in Switzerland: discussion about preventive strategies. **Swiss Med. Wkly**, v. 148, n.1, 1–4, 2018. Disponível em: <https://smw.ch/article/doi/smw.2018.14622>. Acesso em: 06 jul. 2019.

BONGOMIN, F. et al. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases Estimate Precision. **J Fungi (Basel)**, v. 3, n. 4, 57 -86, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5753159/pdf/jof-03-00057.pdf>. Acesso em: 14 jul. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). COMUNICADO DE RISCO Nº 01/2017 – GVIMS/GGTES/ANVISA - **Relatos de surtos de *Candida auris* em serviços de saúde da América Latina**. Comun. RISCO Nº 01/2017 – GVIMS/GGTES/ANVISA 1–26. 2017. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/alertas/item/comunicado-de-risco-01-2017-candida-auris>. Acesso em: 06 jul. 2019.

CADNUM, J. L., et al. Relative Resistance of the Emerging Fungal Pathogen *Candida auris* and Other *Candida* Species to Killing by Ultraviolet Light. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 39, n. 1, 94–96, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2017.239>. Acesso em 14 de julho de 2019.

CALVO, B. et al. First report of *Candida auris* in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. **J Infect**, v. 73, n. 4, 369–74, 2016. Disponível em: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)30172-4/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)30172-4/fulltext). Acesso em 12 de

julho de 2019.

CASTANHEIRA, M. Fungemia Surveillance in Denmark Demonstrates Emergence of Non-*albicans* *Candida* Species and Higher Antifungal Usage and Resistance Rates than in Other Nations. **J. Clin. Microbiol.**, v. 56, n. 4, 1–4, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5869818/>. Acesso em 10 de julho de 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). *Candida auris* interim recommendations for healthcare facilities and laboratories. Atlanta, GA: US. **Department of Health and Human Services, CDC**, 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html#infection>. Acesso em 14 de julho de 2019.

CHOWDHARY, A., SHARMA, C., MEIS, J. F. *Candida auris*: A Rapidly Emerging Cause of Hospital-Acquired Multidrug-Resistant Fungal Infections Globally. **PLoS Pathog.** v. 13, n. 5, 1–10, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436850/pdf/ppat.1006290.pdf>. Acesso em 12 de julho de 2019.

CORTEGIANI, A. et al. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. **J. Intensive Care**, v. 6, n. 69, 1–13. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0342-4>. Acesso em 10 de julho de 2019.

DAS, S. et al. *Candida auris* colonization in an immunocompetent patient: A new threat in medical ICU. **Medical mycology case reports**, v. 21, n. 1, 54–56, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30013897/>. Acesso em 12 de julho de 2019.

EMARA, M. et al. *Candida auris* candidemia in Kuwait, 2014. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 6, 1091–2, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451886/pdf/15-0270.pdf>. Acesso em 14 de julho de 2019.

ESCANDÓN, P. et al. Notes from the Field: surveillance for *Candida auris* - Colombia, September 2016-May 2017. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 67, n. 15, 459-460. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191104/>. Acesso em 10 de julho de 2019.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). *Candida auris* in healthcare settings – Europe – 19 December 2016. Stockholm: ECDC; 2016. Disponível em: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Candida-in-healthcare-settings\\_19-Dec-2016.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Candida-in-healthcare-settings_19-Dec-2016.pdf). Acesso em 06 de julho de 2019.

FISHER, J. F. et al. *Candida* urinary tract infections—treatment. **Clin Infect Dis**, v. 52 (Supl 6), 457-466, 2011. Disponível em: [https://academic.oup.com/cid/article/52/suppl\\_6/S457/285164](https://academic.oup.com/cid/article/52/suppl_6/S457/285164). Acesso em 14 de julho de 2019.

FRACAROLLI, I.F.L., OLIVEIRA, S.A. DE, MARZIALE, M.H.P. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. **Acta Paul. Enferm.**, v. 30, n. 6, 651–657, 2017. Disponível em:

---

[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002017000600651&lng=pt&tlng=p](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002017000600651&lng=pt&tlng=p). Acesso em 14 de julho de 2019.

HAGER, C.L. et al. *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation of the Antifungal Activity of APX001A/APX001 against *Candida auris*. **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 62, n. 3, 1-7, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311065/>. Acesso em 06 de julho de 2019.

JEFFERY-SMITH, A. et al. *Candida Auris*: A Review of the Literature. **Clin. Microbiol. Ver**, v. 31, n. 1, 1–18, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740969/>. Acesso em 10 de julho de 2019.

KOFLA, L., RUHNKE M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis - review of the literature. **Eur J Med Res**, v. 16, n. 4, 159-166, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740969/>. Acesso em 10 de julho de 2019.

LAMOTH, F., KONTOYIANNIS, D. P. The *Candida auris* Alert: Facts and Perspectives. **J Infect Dis**, v. 217, n. 4, 516–520. 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/217/4/516/4641737>. Acesso em 14 de julho de 2019.

LOCKHART, S. R. et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. **Clin Infect Dis**, v. 64, n. 2, 134–40, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5215215/>. Acesso em 12 de julho de 2019.

LU, P.L. et al. Are we ready for the global emergence of multidrug-resistant *Candida auris* in Taiwan? **J. Formos. Med. Assoc**, v. 117, n. 6, 462–470. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664617307039?via%3Dihub>. Acesso em 12 de julho de 2019.

MAGOBO, R. E. et al. *Candida auris* associated candidemia, South Africa. **Emerg Infect Dis**, v. 20, n. 7, 1250–1. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073876/>. Acesso em 06 de julho de 2019.

MELNYK, B. M. Making the case for evidence-based practice. In: editor. **Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

NAVALKELE, B.D., REVANKAR, S., CHANDRASEKAR, P. *Candida auris*: a worrisome, globally emerging pathogen. **Expert Rev. Anti. Infect. Ther**, v. 15, n. 9, 819–827. 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2017.1364992>. Acesso em 08 de julho de 2019.

PASQUALOTTO, A.C., SUKIENNIK, T.C.T., MEIS, J.F. Brazil is so far free from *Candida auris*. Are we missing something? **Brazilian J. Infect. Dis**, v. 23, n. 3, 149–150. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/bjid/v23n3/1413-8670-bjid-23-03-0149.pdf>. Acesso em 12 de julho de 2019.

PIEDRAHITA, C. T. et al. Environmental Surfaces in Healthcare Facilities are a Potential

Source for Transmission of *Candida auris* and Other *Candida* Species. **Infection control and hospital epidemiology**, v.38, n. 9, 1107–1109, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2017.127>. Acesso em 14 de julho de 2019.

POLKE, M., HUBE, B., JACOBSEN, I. D. *Candida* survival strategies. **Advances in Applied Microbiology**, v, 91, n. 1, 139–235, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065216414000537?via%3Dihub>. Acesso em 08 de julho de 2019.

RODRIGUES, M.L., ALBUQUERQUE, P.C. Searching for a change: The need for increased support for public health and research on fungal diseases. **PLoS Negl. Trop. Dis**, v. 12, n, 6, 1–5, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001980/pdf/pntd.0006479.pdf>. Acesso em 06 de julho de 2019.

RUDRAMURTHY, S.M. et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: Analysis of risk factors. **J. Antimicrob. Chemother**, v, 72, n, 6, 1794–1801, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/72/6/1794/3037996>. Acesso em 14 de julho de 2019.

RUIZ GAITÁN, A. C. et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe. **Revista iberoamericana de micologia**, v. 34, n. 1, 23–27, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140616300870?via%3Dihub>. Acesso em 11 de julho de 2019.

SANTOS, A. U. G. et al. Avaliação do potencial de virulência expresso pela produção de enzimas por leveduras do gênero *Candida* isoladas de amostras hospitalares. **XI Encontro Lat. Am. Iniciação Científica e VII Encontro Lat. Am. Pós-Graduação – Univ. do Val. do Paraíba**, 347–350. 2017. Disponível em: [http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC\\_2007/trabalhos/biologicas/inic/INICG00868\\_01C.pdf](http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2007/trabalhos/biologicas/inic/INICG00868_01C.pdf). Acesso em 11 de julho de 2019.

SANTOS, P. S; LANA, D. F. D; MEZZARI, A. *Candida auris*: emergence and epidemiology of a highly pathogenic yeast. **Clinical & Biomedical Research**, v. 37, n. 3, 247-254, 2017. ISSN 2357-9730. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/73982>. Acesso em: 10 julho 2019.

SARDI, J. DE C. O. et al. *Candida auris*: Epidemiology, risk factors, virulence, resistance, and therapeutic options. **Microb. Pathog**, v. 125, n, 1, 116–121, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S088240101830891X?via%3Dihub>. Acesso em 11 de julho de 2019.

SARMA, S., UPADHYAY, S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. **Infect. Drug Resist**, v.10, n, 1, 155–165, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476417/>. Acesso em 08 de julho de 2019.

SEARS, D., SCHWARTZ, B.S. *Candida auris*: An emerging multidrug-resistant pathogen. **Int. J. Infect. Dis**, v. 63, n.1, 95–98, 2017. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(17\)30223-0/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(17)30223-0/fulltext). Acesso em 10 de julho de 2019.

---

2019.

SHERRY, L. et al. Capacidade de formação de biofilme de *Candida auris* altamente virulenta e resistente a múltiplas drogas. **Doenças infecciosas emergentes**, v.23, n. 2, 328–331, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2302.161320>. Acesso em 14 de julho de 2019.

TSAY, S. et al. Notes From the Field: Ongoing Transmission of *Candida Auris* in Health Care Facilities - United States, June 2016-May 2017. **Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 66, n, 19 514–515. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5657645/>. Acesso em 08 de julho de 2019.