

CAPÍTULO 6

DESAFIOS DE SAÚDE GLOBAL: *Candida auris* E A EMERGÊNCIA DO SUPERFUNGO

Data de submissão: 07/10/2024

Data de aceite: 01/11/2024

Maraiza Gregorio de Oliveira

Universidade Regional do Cariri – URCA,
Crato – CE, Brasil

Francisca de Fátima Silva de Sousa

Universidade Regional do Cariri – URCA,
Crato – CE, Brasil

Marcos Aurélio Figueirêdo dos Santos

Universidade Regional do Cariri – URCA,
Crato – CE, Brasil

Maria do Socorro Costa

Universidade Federal do Cariri – UFCA,
Barbalha – CE, Brasil

José Weverton Almeida-Bezerra

Universidade Regional do Cariri – URCA,
Crato – CE, Brasil

Murilo Felipe Felício

Universidade Regional do Cariri – URCA,
Crato – CE, Brasil

Luciene Ferreira de Lima

Universidade Regional do Cariri – URCA,
Crato – CE, Brasil

Yedda Maria Lobo Soares de Matos

Universidade Regional do Cariri – URCA,
Crato – CE, Brasil

Ademar Maia Filho

Universidade Regional do Cariri – URCA,
Crato – CE, Brasil

Lariza Leisla Leandro Nascimento

Universidade Regional do Cariri – URCA,
Crato – CE, Brasil

Cícero Anthonyelson Teixeira Dunes

Hospital das Clínicas da Universidade
Federal de Pernambuco – UFPE,
Recife – PE, Brasil

Damiana Gonçalves de Sousa Freitas

Universidade Regional do Cariri – URCA,
Crato – CE, Brasil

RESUMO: *Candida auris*, um fungo emergente conhecido por sua resistência a múltiplos antifúngicos e sua capacidade de causar infecções invasivas graves. Este superfungo, identificado pela primeira vez no Japão em 2009, se destacou como uma ameaça significativa devido à sua alta taxa de mortalidade e à resistência aos tratamentos convencionais. *Candida auris* possui características que a diferenciam de outras espécies do gênero *Candida*, incluindo sua capacidade de colonizar a pele e formar biofilmes resistentes, o que dificulta a eliminação em ambientes hospitalares.

Sua reprodução ocorre por brotamento, e a levedura pode se manifestar em diferentes formas morfológicas. Além disso, esta espécie apresenta uma resistência notável a temperaturas elevadas e altas concentrações de sal, aumentando sua persistência em superfícies inorgânicas. O fungo é conhecido por ser resistente a várias classes de antifúngicos, como azóis, anfotericina B e equinocandinas. Esses mecanismos de resistência incluem mutações genéticas que afetam a produção de enzimas essenciais e a presença de bombas de efluxo que removem os medicamentos do interior das células. A resistência aos tratamentos é um dos maiores obstáculos no combate a essa infecção. A disseminação global da *Candida auris* é facilitada pela sua capacidade de sobreviver em diferentes regiões do corpo humano e em superfícies hospitalares, tornando-se uma fonte contínua de infecção, especialmente em pacientes com internações prolongadas e com o uso de dispositivos médicos invasivos. A espécie já foi identificada em hospitais de vários continentes, o que destaca a necessidade de vigilância constante. A pesquisa contínua é essencial para entender melhor os mecanismos de virulência, resistência e transmissão da *C. auris*, visando desenvolver estratégias eficazes para prevenir e controlar infecções e minimizar seu impacto na saúde pública global.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções fúngicas, Resistência a antifúngicos, Saúde pública e Virulência.

GLOBAL HEALTH CHALLENGES: *Candida auris* AND THE EMERGENCE OF THE SUPERFUNGUS

ABSTRACT: *Candida auris*, an emerging fungus known for its resistance to multiple antifungals and its ability to cause severe invasive infections. This superfungus, first identified in Japan in 2009, has emerged as a significant threat due to its high mortality rate and resistance to conventional treatments. *Candida auris* has characteristics that differentiate it from other species of the *Candida* genus, including its ability to colonize the skin and form resistant biofilms, which makes it difficult to eliminate in hospital settings. It reproduces by budding, and the yeast can manifest itself in different morphological forms. In addition, this species has remarkable resistance to high temperatures and high salt concentrations, increasing its persistence on inorganic surfaces. The fungus is known to be resistant to several classes of antifungals, such as azoles, amphotericin B, and echinocandins. These resistance mechanisms include genetic mutations that affect the production of essential enzymes and the presence of efflux pumps that remove drugs from inside cells. Resistance to treatments is one of the biggest obstacles in combating this infection. The global spread of *Candida auris* is facilitated by its ability to survive in different regions of the human body and on hospital surfaces, making it a continuous source of infection, especially in patients with prolonged hospitalizations and those using invasive medical devices. The species has already been identified in hospitals on several continents, which highlights the need for constant surveillance. Continued research is essential to better understand the mechanisms of virulence, resistance and transmission of *C. auris*, aiming to develop effective strategies to prevent and control infections and minimize its impact on global public health.

KEYWORDS: Fungal infections, Antifungal resistance, Public health and Virulence.

INTRODUÇÃO

Os fungos são microrganismos cosmopolitas que habitam todos os habitats do planeta Terra, sejam aeróbios ou anaeróbios. Dentro dessa variedade, alguns atuam como parasitas, capazes de infectar seres humanos, embora sejam uma minoria. Calcula-se que existam mais de 100 mil espécies de fungos, porém apenas cerca de 200 são reconhecidas como tendo potencial patogênico. Dentro deste grupo, as espécies pertencentes ao gênero *Candida* são particularmente de importância notável (SILVA et al., 2020; ROCHA et al., 2020).

As espécies pertencentes ao gênero *Candida* são inicialmente microrganismos comensais que podem se tornar patogênicos em situações de deficiência imunológica do hospedeiro, o que as caracteriza como patógenos oportunistas. A espécie *C. albicans* adquiriu a habilidade de colonizar diversas áreas do corpo humano, tornando-se assim a mais prevalente em infecções causadas por este gênero. Essas áreas apresentam diferentes comunidades microbianas, além de distintas condições físico-químicas, ressaltando a capacidade de adaptação desses fungos a ambientes adversos de colonização. Os principais fatores de virulência associados às espécies do gênero *Candida* incluem a produção de enzimas hidrolíticas, a expressão de moléculas adesivas e invasivas, o tigmotropismo, a atividade de bombas de efluxo, a formação de biofilme e a variação morfológica celular. (ROCHA et al., 2021).

Dentro do gênero *Candida*, a espécie mais proeminente historicamente tem sido a *C. albicans*. No entanto, recentemente, a atenção tem se voltado para outra espécie: a *Candida auris*, reconhecida como um fungo extremamente virulento, oportunista e com notável capacidade de resistência. Segundo a literatura, essa levedura foi inicialmente identificada em uma amostra do canal auditivo, daí o nome “auris”, em 2009, no Japão. De forma discreta e persistente, ao longo de mais de uma década, a *C. auris* tem causado infecções com taxas de mortalidade elevadas, e sua presença já foi relatada nos cinco continentes. Devido à sua capacidade de transmissão, resistência aos antifúngicos e gravidade dos desfechos clínicos, este microrganismo recebeu a denominação de “superfungo” (CHEN et al., 2020).

Nesse contexto, apesar das infecções causadas pela *C. auris* estarem associadas a uma taxa de mortalidade consideravelmente elevada, também variam consideravelmente conforme a localização geográfica e o tipo de instalação hospitalar. No final de 2020, foi registrado o primeiro caso desta levedura oportunista no Brasil, especificamente no estado da Bahia, onde a confirmação do caso foi obtida através do uso de técnicas avançadas de sequenciamento genético e espectrometria de massa (PEREZ & CLÍMACO, 2024).

O aumento no número de casos de *C. auris* está ligado à sua forma de propagação. Esse fungo tem a capacidade de se estabelecer em diversas regiões do corpo humano, incluindo a pele, mucosas, corrente sanguínea e feridas, além de persistir em objetos e

equipamentos hospitalares, criando múltiplos focos de infecção no ambiente e resistindo por longos períodos. Isso resulta na elevada ocorrência de infecções por *C. auris* em pacientes com internações prolongadas, frequentemente associadas ao uso de dispositivos médicos invasivos. (SANTOS et al. 2023). Além disso, a disseminação mundial de *C. auris* tem sido apontada como uma ameaça à saúde pública, devido à sua capacidade de resistir ao fluconazol e de apresentar diferentes níveis de sensibilidade a outros tipos de antifúngicos, como os azóis, a anfotericina B e as equinocandinas (LOCKHART et al., 2017).

Nesse contexto, a pesquisa sobre os desafios de saúde global relacionados à *Candida auris* e à emergência dos superfungos é fundamental devido à crescente incidência e disseminação global dessa patologia, que apresenta resistência aos tratamentos convencionais e está associada a altas taxas de mortalidade. Compreender os mecanismos de virulência, os padrões de transmissão e a resistência aos antifúngicos dessa espécie é essencial para desenvolver estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento. Além disso, o estudo desse tema contribui para a identificação de lacunas no conhecimento e para a implementação de medidas de controle de infecção em nível global, visando mitigar o impacto negativo da *Candida auris* na saúde pública.

CARACTERÍSTICAS GERAIS

A *Candida auris* emergiu como uma espécie de levedura patogênica recentemente identificada, se caracteriza pela sua resistência a múltiplos agentes antifúngicos e pela propensão a desencadear infecções invasivas de natureza grave, o que tem resultado em elevadas taxas de mortalidade, sendo importante observar que as taxas de mortalidade variam consideravelmente entre diferentes regiões do mundo e unidades de saúde (MACHADO; DALMOLIN; BRANDÃO, 2021). Embora as diversas espécies de *Candida* sejam normalmente encontradas como comensais no trato gastrointestinal humano, registros também indicam sua presença em outras áreas do corpo, como a pele e as unhas. Parece haver uma inclinação particular da *Candida auris* pela colonização da pele (FORSBERG et al., 2019).

A reprodução da *Candida auris* ocorre através de brotamento, similarmente a outras espécies do mesmo gênero, onde são observados blastoconídios isolados, em pares ou em grupos. Esta levedura é capaz de manifestar uma variedade de fenótipos morfológicos em reação a diferentes condições de cultivo, incluindo formas ovais, elipsoidais ou alongadas, com dimensões variando entre 2,5 e 5,0 micrômetros (PEREZ & CLÍMACO, 2024).

A presença de hifas, pseudo-hifas e tubos germinativos é uma ocorrência incomum na *Candida auris*, ao contrário de outras espécies de *Candida*, que têm a capacidade de desenvolver essas estruturas filamentosas durante o processo patogênico. No entanto, é observado que altas concentrações de cloreto de sódio (NaCl) podem induzir a formação de estruturas semelhantes a pseudo-hifas (CHAVES; COSTA; BRITO, 2021).

No meio Chromagar®*Candida*, as colônias podem exibir tons de branco, rosa ou roxo escuro, enquanto a *C. auris*, ao contrário de outras espécies de *Candida*, demonstra uma maior capacidade de resistência a temperaturas elevadas. Há uma suposição de que essa espécie não apresenta preferência por colonizar as mucosas do hospedeiro, mas sim uma maior afinidade pela colonização da pele ou de outros órgãos (JEFFERY-SMITH et al., 2018). Nesse contexto a observação da morfologia e da coloração das colônias de *C. auris* pode oferecer insights valiosos para a identificação da espécie, porém, esses elementos por si só não são conclusivos. Para distinguir a *Candida auris* de outras espécies do gênero *Candida*, é essencial utilizar métodos complementares (PEREZ & CLÍMACO, 2024).

Pesquisas indicaram que a *Candida auris* é frequentemente erroneamente identificada como outras leveduras em testes bioquímicos, como o VITEK, API Candida e Microscan, sendo comumente confundida e identificada como *Candida haemulonii*, *Candida famata*, *Candida guilliermondii* e *Candida sake* (PASQUALOTTO; SUKIENNIK; MEIS, 2019). A correta identificação da *Candida auris* pode ser alcançada por meio de métodos de diagnóstico refinados, como a espectrometria de massa por ionização de matriz tempo de voo (MALDI-Tof) ou o sequenciamento de DNA, embora ambos os métodos enfrentem limitações de disponibilidade no Brasil. Além disso, é crucial ressaltar que laboratórios que empregam a técnica MALDI-Tof devem confirmar com o fabricante se a *Candida auris* está incluída e validada no banco de dados utilizado (MACHADO; DALMOLIN; BRANDÃO, 2021).

AMEAÇA A SAÚDE PÚBLICA

A *Candida auris* representa uma ameaça significativa à saúde global, sendo um fungo emergente com ocorrências relatadas nos cinco continentes. Desde a Oceania, abrangendo países como Austrália, até as Américas, incluindo Panamá, Canadá, Colômbia, Estados Unidos e Venezuela, e passando pela África, com casos registrados no Sudão, África do Sul e Quênia, até a Ásia, com presença observada em nações como Omã, Arábia Saudita, Cingapura, Paquistão, Bangladesh, China, Índia, Israel, Japão, Kuwait, Malásia, Coreia do Sul e Rússia, além da Europa, abrangendo países como Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Reino Unido, Espanha, Holanda e Rússia. A disseminação de *C. auris* tem sido documentada em múltiplas instituições hospitalares em vários desses países, enquanto casos isolados foram observados em outras nações, como Áustria, Bélgica, Chile, Costa Rica, Egito, Grécia, Itália, Irã, México, Noruega, Polônia, Taiwan, Tailândia, Emirados Árabes Unidos e, recentemente, no Brasil (MACHADO et al., 2021).

Nesse contexto, desde sua identificação inicial em 2009, a *Candida auris* tem sido vinculada a surtos graves de infecções de difícil tratamento em estabelecimentos de saúde em seis continentes. Observa-se que a *C. auris* surgiu de maneira relativamente independente em diversas regiões, com os isolados agrupados em pelo menos quatro

clados geográficos distintos (SPRUIJTENBURG et al., 2022). A capacidade da *Candida auris* de se estabelecer na pele de pacientes é significativamente elevada, especialmente entre aqueles que enfrentam internações hospitalares prolongadas e foram previamente expostos a antibióticos ou antifúngicos, assim, esse conjunto de pacientes, em particular, está em risco de desenvolver infecções invasivas, muitas vezes relacionadas a dispositivos médicos permanentes, sondas de alimentação e outros procedimentos cirúrgicos (RUDRAMURTHY et al., 2017).

Os isolados de *Candida auris* frequentemente demonstram uma elevada resistência aos medicamentos utilizados nas classes comuns de antifúngicos, o que muitas vezes limita as escolhas de tratamento disponíveis. Embora as taxas de mortalidade possam variar entre os estudos, relatos indicam números tão altos quanto 60%. Em vista desses fatores, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças classificam a *Candida auris* resistente a medicamentos como uma ameaça urgente, colocando essa espécie na categoria mais grave (LOCKHART et al., 2017).

Embora *Candida auris* tenha uma propensão a se manifestar em surtos epidêmicos, tem havido um aumento geral no número de casos ao longo dos últimos anos. Os relatórios podem incluir casos de infecção, nos quais *C. auris* é isolado de uma área infeciosa, ou casos de colonização, nos quais sua presença é detectada na pele ou em outra região sem causar sintomas de infecção. Nos Estados Unidos, o número de casos de colonização cutânea por *C. auris* quase triplicou, passando de 1.310 em 2020 para 4.041 em 2021 (LYMAN et al., 2023). Enquanto que no Brasil, o registro inicial de *C. auris* foi comunicado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em dezembro de 2020, no estado da Bahia. A detecção ocorreu por meio da técnica MALDI-Tof, a partir de uma cultura obtida da ponta do cateter de um paciente hospitalizado, em decorrência de complicações relacionadas à COVID-19 (MACHADO et al., 2021).

ELEMETOS DE VIRULÊNCIA

A transição do estado de colonização por *Candida* spp. para o estado de espoliação e infecção no hospedeiro não é exclusivamente determinada pela imunidade, mas também é influenciada por características virulentas do fungo, como sua habilidade de aderir a tecidos ou dispositivos médicos, a capacidade de mudar de forma de levedura para hifa, a formação de biofilme e a produção de moléculas pró-inflamatórias (RAMOS et al., 2022).

O conceito de plasticidade morfológica descreve a habilidade dos microrganismos de se ajustarem rapidamente ao ambiente circundante. O gênero *Candida* demonstra essa capacidade, adaptando suas estruturas morfológicas em resposta às mudanças ambientais. Essa flexibilidade morfológica desempenha um papel crucial no desenvolvimento de doenças. A *C. auris* é capaz de formar grupos de pseudohifas, nos quais as células mãe e filha permanecem unidas, criando aglomerados que conferem resistência ao fungo e

reduzem sua sensibilidade aos tratamentos antifúngicos (SANTOS, et al., 2023).

Assim, os elementos de virulência são descritos como atributos que aumentam a capacidade de um microrganismo causar doenças no hospedeiro, contribuindo assim para sua patogenicidade. Entre os fatores de virulência associados à *Candida auris*, estão a capacidade de formar biofilmes, a tolerância à temperatura, a liberação de enzimas hidrolíticas, o funcionamento das bombas de efluxo e a expressão de adesinas (MACHADO et al., 2021).

Nesse contexto, especificamente, *C. auris* é capaz de crescer de maneira ideal a 37°C e manter sua viabilidade até 42°C, mostrando uma notável termotolerância. Além disso, este patógeno possui uma tolerância ao sal e tende a formar grandes aglomerados que são difíceis de dispersar, o que pode contribuir para sua persistência em ambientes hospitalares (SCHELENZ et al., 2016).

Assim, a capacidade de *C. auris* para sintetizar enzimas hidrolíticas desempenha um papel essencial em sua virulência. Essas enzimas englobam proteases, lipases e fosfolipases, que degradam elementos vitais dos tecidos e das defesas do hospedeiro, facilitando a invasão do fungo no ambiente hospedeiro, fomentando seu crescimento e permanência (ROCHA et al., 2021).

As bombas de expulsão operam como um sistema de transporte, capaz de eliminar substâncias indesejadas para fora da célula fúngica, desempenhando um papel essencial na capacidade de resistência da *C. auris* aos agentes antifúngicos. Esses sistemas têm a capacidade de remover o fármaco do interior da célula do fungo, diminuindo sua concentração para níveis não prejudiciais (PRISTOV; GHANNOUM, 2019).

O biofilme, outro elemento de virulência intrínseco a este fungo, é uma agregação de microrganismos interligados e firmemente ancorados a uma superfície por meio de uma matriz extracelular de polímeros. A fixação à superfície é o primeiro passo para a formação do biofilme, e a *C. auris* demonstra uma alta capacidade de colonizar superfícies não biológicas e construir um biofilme robusto, o que desempenha um papel crucial em sua persistência em ambientes hospitalares. Esse biofilme pode ser estabelecido tanto em tecido humano quanto em dispositivos invasivos, servindo como uma fonte potencial de infecção. A *C. auris* demonstra resistência a desinfetantes de alto espectro germicida, à dessecção, a temperaturas elevadas e a ambientes com alta salinidade (RAMOS et al., 2022).

Devido a esses elementos de virulência, várias instâncias de propagação hospitalar foram registradas globalmente, com alguns desses eventos persistindo por até 16 meses, desempenhando assim um papel significativo na permanência e na viabilidade prolongada da *Candida auris* em várias superfícies, tanto orgânicas quanto inorgânicas, tornando sua erradicação desafiadora (MACHADO et al., 2021).

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA E ANTIFUNGICOS

Uma das principais preocupações associadas à *Candida auris* é sua resistência múltipla às principais categorias de antimicrobianos empregados no tratamento de infecções fúngicas. De maneira geral, *C. auris* demonstra resistência ao fluconazol, às equinocandinas (anidulafungina, caspofungina, micafungina) e à anfotericina B (PEREZ; CLÍMACO, 2024).

A origem dessa resistência múltipla pode ser atribuída, primeiramente, a mecanismos intrínsecos inerentes ao fungo, como sua habilidade natural de produzir biofilme. Além disso, a resistência também pode ser adquirida devido a alterações genéticas que são selecionadas pelo uso repetido e inadequado de antifúngicos (ANTUNES et al., 2020).

Assim, existem três mecanismos pelos quais a resistência aos medicamentos da classe dos azóis, como o fluconazol, pode ser conferida: mutações no gene ERG11, responsável pela codificação da enzima alvo lanosterol 14- α -esterol demetilase; duplicação genética do gene ERG11; e mutações nos fatores de transcrição TAC1 e MDR1, que codificam bombas de efluxo (ANTUNES et al., 2020).

Os compostos derivados azólicos atuam perturbando e causando disfunção na membrana plasmática do fungo, principalmente através da inibição da enzima essencial para a conversão do ergosterol, a lanosterol 14-alfa-desmetilase, resultando em um efeito fungistático. Entretanto, a resistência aos fármacos azólicos em algumas cepas de *C. auris* é frequentemente observada devido à superexpressão de bombas de efluxo e alterações na síntese de ergosterol, o que compromete a eficácia desses medicamentos que costumavam ser amplamente empregados no tratamento de infecções fúngicas invasivas (BANDARA; SAMARANAYAKE, 2022).

Já a anfotericina B, um polieno, desestabiliza a membrana fúngica ao criar poros na camada de ergosterol, permitindo o vazamento de moléculas e eletrólitos, resultando em um efeito fungicida. No entanto, a resistência a esse medicamento ocorre devido a alterações nos genes envolvidos na síntese do ergosterol, que modificam os aminoácidos dessa estrutura, dificultando o reconhecimento eficaz do ergosterol pela anfotericina B (SANTOS, et al., 2013).

Por fim, as equinocandinas são a classe de antifúngicos mais eficazes contra *C. auris*. Elas atuam interferindo na síntese da parede celular fúngica ao inibir a produção de beta-(1,3)-D-glicano, um componente essencial, resultando em instabilidade osmótica e lise celular. Apesar de serem consideradas medicamentos de primeira linha, a resistência a essa classe tem surgido devido a mutações no gene FKS1, que codifica a subunidade da enzima Beta-D-glucan sintase (Gómez-Gaviria, 2022).

CONCLUSÕES

Assim, a *Candida auris* apresenta-se como um desafio significativo para a saúde pública global devido à sua resistência a múltiplos antifúngicos e capacidade de causar infecções invasivas severas. Com uma forte propensão a colonizar a pele e formar biofilmes, *C. auris* resiste a tratamentos convencionais e desinfetantes, complicando seu controle em ambientes hospitalares. A identificação precisa dessa levedura, essencial para o manejo adequado, enfrenta dificuldades devido à sua semelhança com outras espécies de *Candida*, exigindo técnicas avançadas como a espectrometria de massa MALDI-Tof e o sequenciamento de DNA. A compreensão dos mecanismos de virulência e resistência dessa espécie é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento, ressaltando a necessidade de vigilância constante e inovação terapêutica para mitigar os riscos associados a esse patógeno emergente.

REFERÊNCIAS

- ANTUNES, F. et al. *Candida auris*: Emergência Recente de um Fungo Patogênico Multirresistente. **Acta médica portuguesa**. v. 33, n. 10, p. 680-684, 2020.
- BANDARA, N.; SAMARANAYAKE, L. Emerging and future strategies in the management of recalcitrant *Candida auris*. **Medical Mycology**. V.60, n. 4, 2022.
- CHAVES, Á. G.; COSTA, V. M. D.; BRITO, M. D. V. *Candida auris*: Iminência de uma nova pandemia? RECIMA21: **Revista Científica Multidisciplinar**. v. 4, p. e24287, 2021.
- CHEN J, et al. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. **BMC Infectious Diseases**. v. 20, n. 1, p. 827, 2020.
- FORSBERG, K. et al. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. **Med Mycol**. v. 1; n. 57, p. 1-12, 2019.
- GÓMEZ-GAVIRIA, M.; RAMÍREZ-SOTELO, U.; MORA-MONTES H. M. Non-*albicans Candida* Species: Immune Response, Evasion Mechanisms, and New Plant-Derived Alternative Therapies. **Journal of Fungi (Basel, Switzerland)**. v. 9, n. 1, p.11, 2022.
- JEFFERY-SMITH, A. et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 1, jan. 2018.
- LOCKHART, S. R. et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 2, p. 134-140, 2017.
- LYMAN, M. et al. Piora da propagação de *Candida auris* nos Estados Unidos, 2019 a 2021. **Ann Intern Med**. v. 176, n. 4, p.489–495, 2023.
- MACHADO, G.S.; DALMOLIN, T.V; BRANDÃO, F. *Candida auris* – fungo emergente que ameaça a saúde global / *Candida auris* – fungo emergente que ameaça a saúde global. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**. v. 1, pág. 9673–9681, 2021.

PASQUALOTTO, A. C.; SUKIENNIK T. C.T.; MEIS, J. F. Brazil is so far free from *Candida auris*. Are we missing something? *Braz J Infect Dis.* v. 23, n. 3, p.149-150, 2019.

PEREZ, C. B. C.; CLÍMACO, E. C. *Candida auris*: um novo patógeno globalmente emergente. *Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação*, v. 4, n. 2, p. 171-202, 2024.

PRISTOV, K. E.; GHANNOUM, M. A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clinical microbiology and infection*, v. 25, n. 7, p. 792-798, 2019.

RAMOS L. D. S. et al. Prospective Medicines against the Widespread, Emergent, and Multidrug resistant Opportunistic Fungal Pathogen *Candida auris*: A Breath of Hope. *CTMC*.v. 22, n. 16 p.1297–305, 2022.

ROCHA, A. P. S. et al. Perfil epidemiológico das leveduras sistêmicas em Unidades de Terapia Intensiva de hospitais públicos da cidade do Recife – PE, Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 6, p. 19098-19111, 2020.

ROCHA W. R. V. et al. *Candida* genus: Virulence factors, Epidemiology, Candidiasis and Resistance mechanisms. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 4, p. 1-14, 2021.

RUDRAMURTHY, S. M. et al. *Candida auris* candidemia em UTIs indianas: análise de fatores de risco. *J Quimioterapia Antimicrobiana*. v. 7, n. 6, p.1794–1801, 2017.

SPRUIJTENBURG, B. et al. Confirmação do quinto clado *Candida auris* por sequenciamento completo do genoma. *Infecção de Micróbios Emergentes*. v. 11, n. 1, p. 2405–2411, 2022.

SCHELENZ S. et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. v. 19, p. 5-35, 2016.

SILVA, S. L. et al. Onicomicoses por fungos do gênero *Candida*: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 8, 2020.

SANTOS, L. S.; NEUFELD, P. M.; CONSOLO, E. D.; GIBOTTI, A. Manejo Clínico da infecção por *Candida auris*: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Natural Sciences*.v. 5, n. 1, p. E1722023 - 1, 2023.