



CANDIDA AURIS, E SEUS DESAFIOS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

TAINÁ GRECCO DOS SANTOS; GRAZIELA RODRIGUES DE SOUZA; MARIA LUIZA MENDES; PEDRO AGNEL DIAS MIRANDA NETO

RESUMO

As infecções sistêmicas associadas às espécies de *Candida* ssp. Principalmente *C. auris*, são altamente resistentes aos principais fármacos disponíveis na população e constituem um grave problema de saúde pública mundial, principalmente em ambientes hospitalares. As autoridades mundiais permanecem vigilantes sobre a rápida progressão do quadro patológico causado por essa espécie devido à falta de métodos terapêuticos medicamentosos disponíveis. O objetivo do presente artigo é fornecer uma revisão abrangente da literatura sobre os principais achados de novos tratamentos promissores para *Candida auris*. As bases de dados utilizadas foram o NIH (National Center for Biotechnology Information - PUBMED) e o Scielo (Scientific Electronic Library Online) com a seleção de artigos entre 218-2022.

Palavras-chave: Resistência fúngica, terapias alternativas, antifúngicos, *Candida auris*

1. INTRODUÇÃO

O presente estudo tem como foco principal abordar os principais mecanismos de tratamentos contra infecções sistêmicas de *C. auris*. Sendo assim, utilizou-se de bases de dados mais conhecidas para buscar melhor o norteamto da pesquisa. Espécies do gênero *Candida* são microrganismos comensais derivados da microbiota normal da pele e intestino humanos, presentes em aproximadamente 60% dos indivíduos saudáveis (PAPPAS et al., 2018; MELLINGHOFF et al., 2018). No entanto, um desequilíbrio imunológico individual pode facilmente levar à infecção devido a um aumento anormal da colonização por esse microrganismo.

Numa infecção existente, caso haja uma infecção sistêmica causada por leveduras, o gênero *Candida* é a mais proeminente e está associada a uma variedade de manifestações clínicas, conhecida como candidemia. Pacientes com sistemas imunológicos enfraquecidos são os mais afetados, a mortalidade excede os patógenos bacterianos (CORTIGIANI et al., 2018; WHALEY et al., 2017).

Esta espécie é conhecida por sua resistência intrínseca ou induzida às principais drogas atualmente disponíveis, como triazóis e derivados de polieno. Além disso, alguns isolados apresentam resistência in vitro às duas principais classes de agentes antifúngicos, polienos e equinocandinas, que representam desafios clínicos e científicos. De fato, a resistência de *C. auris* aos principais agentes antifúngicos disponíveis limita severamente as opções de tratamento (CDC, 2017 e SMITH et al., 2017).

Atualmente, as opções de tratamento para infecções fúngicas são limitadas, principalmente tratamentos sistêmicos, que contribuem para a resistência antifúngica. O tratamento repetido no hospital por muito tempo e por muito tempo tem forte correlação com o

aumento da resistência aos medicamentos, o que é ainda mais grave para os pacientes. Além disso, os mecanismos que conferem resistência antifúngica incluem formação de biofilme, filamentação, alterações genômicas e superexpressão de bombas de efluxo de drogas (LARKIN et al., 2017; ZHENG et al., 2018).

Por ser uma espécie nova e responsável por inúmeros surtos em pacientes nosocomiais, a *C. auris* se torna um agravante maior a cada dia, isso se dá pela sua facilidade de transmissão, sobrevivência, colonização rápida, e uma infectividade extremamente alta. Além do mais, a elevada resistência os principais antifúngicos como polienos, azóis equinocandinas, incluindo a caspofungina, fluconazol, e 90% para anfotericina B (ABASTABAR et al., 2019; SEKYERE, 2018; PIEDRAHITA et al., 2017; SCHELENZ et al., 2016). Nesse sentido, o objetivo dessa pesquisa é introduzir sobre o avanço no tratamento de infecções sistêmicas derivadas por *Candida auris*. De forma mais específica, buscou-se relacionar os principais mecanismos de combate a resistência fúngica desse microrganismo.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Para guiar a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão: Quais os principais métodos de tratamento contra infecções decorrentes de *C. auris*? Como o ambiente nosocomial está se preparando para o “superfungo”? Para a seleção dos artigos, foram utilizadas a base de dados: NIH (National Center for Biotechnology Information - PUBMED). As buscas foram guiadas pelos descritores em Ciências da Saúde (DeCS), utilizados isoladamente ou em combinação com os operadores booleanos: "Promissores" e "Tratamento" e "*C. auris*". A coleta de dados ocorreu entre abril de 2023 e maio de 2023.

Os critérios de inclusão dos artigos originalmente definidos para esta revisão abrangente foram: artigos publicados em texto completo em português e inglês durante o período [2018-2022], com resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas; artigos publicados com métodos para os quais evidências robustas podem ser obtidas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas foram realizadas por acesso online, e utilizando os critérios de inclusão, a amostra final para esta revisão incluiu 12 artigos. As análises dos estudos são apresentadas e organizadas em uma tabela de publicação cronológica, que descreve as características metodológicas dos estudos, conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos na pesquisa, por ordem cronológica de publicação

Ano	Autor	Título	Objetivo
2018	Wall et al.	A triagem de uma biblioteca de reaproveitamento para inibidores de <i>Candida auris</i> resistente a múltiplas drogas identifica Ebselen como um candidato reposicionável para o desenvolvimento de medicamentos antifúngicos	Realizar uma triagem da biblioteca Prestwick Chemical, em busca de medicamentos aprovados sem patente que possuem atividade contra <i>Candida auris</i>
2019	Zheng et al.	Probióticos como agentes antifúngicos: confirmação experimental e perspectivas futuras	Definir atividade antifúngica de probióticos contra <i>Candida spp</i>

2019	Sherin	Síntese de Nanopartículas Superparamagnéticas de Óxido de Ferro Estabilizadas por β -Ciclodextrina Supramolecular Biocompatível para Aplicações Biomédicas	Síntese e atividade de nanopartículas de Fe_2O_3 , por redução de NaBH_4 , estabilizada por inclusão de β -Ciclodextrina.
2020	Gangadoo et al.	Rota fácil de fabricação de clusters de nanopartículas de prata microbiciada de longo prazo contra <i>Escherichia coli</i> produtora de toxina Shiga O157:H7 e <i>Candida auris</i>	Desenvolvimento e atividade microbiciada de revestimentos
2020	Lara et al.	Inibição da Formação de Biofilme <i>Candida auris</i> em Superfícies Médicas e Ambientais por Nanopartículas de Prata	Nanopartículas de prata inibição de biofilme
2020	Cleare et al.	NO <i>Candida auris</i> : Óxido nítrico em nanoterapêutica para combater o patógeno fúngico emergente <i>Candida auris</i>	Investigação de efeitos antifúngicos de uma partícula de óxido nítrico contra <i>Candida auris</i>
2020	Chandrika et al.	Agentes antifúngicos de amplo espectro: hidrazonas substituídas por aril e heteroaril fluorados	Síntese e a atividade biológica de monohidrazonas substituídas por arila e heteroarila fluoradas
2021	Presunto et al.	Rezafungina: um novo antifúngico para o tratamento da candidíase invasiva	Promissor equinocandina estável e com atividade antifúngica extremamente boa
2021	Zheng et al.	Um antifúngico de microbioma marinho visa fungos resistentes a medicamentos de ameaça urgente	Identificação de moléculas de chumbo em microbiomas de animais marinhos e utilização para promissor antifúngico
2022	Simm et al.	A interrupção da homeostase do ferro e do metabolismo mitocondrial são alvos promissores para inibir a <i>Candida auris</i>	Desencadeamento de disfunção metabólica por meio do Pomoato de Pirvinio, e disfunção mitocondrial
2022	Bugli et al.	Desenho e caracterização de peptídeos miristoilados e não miristoilados eficazes contra <i>Candida spp.</i> Isolados Clínicos	Atividade antifúngica in vivo e in vitro de três peptídeos curtos miristoilados e não miristoilados derivados de <i>Chionodracina</i>
2022	Barião et al.	Eficácia fotodinâmica in vitro e in vivo de fotossensibilizadores fenotiazínicos novos e convencionais contra <i>Candida auris</i> multirresistente	Efeitos in vivo e in vitro de quatro sensibilizadores fenotiazínicos, o azul de metileno, azul de toluidina e dois derivados de MB, o novo azul de metileno e o derivado de pentacíclico S137.

Fonte: autoras

Uma das grandes preocupações que rondam os sistemas de saúde mundial, é a multirresistência às principais classes de antifúngicos disponíveis no mercado. Essa resistência deriva de mutações em genes específicos, que são responsáveis por alterar fenotipicamente a

resistência a cada antifúngico (MACHADO, DALMOLIN, BRANDÃO, 2020).

Wall e colaboradores em 2018 realizaram uma triagem da biblioteca de Prestwick Chemical, que possui cerca de 1.280 pequenas moléculas, com o intuito de localizar algo com atividade antifúngica ou antisséptica contra o *C. auris*. Encontraram o Ebselen, uma molécula de nome 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H) que possui uma baixa toxicidade, boa disponibilidade e boa permeabilidade, e uma ótima atividade antioxidante (NASCIMENTO et al; 2019). Essa molécula teve a capacidade de inibir 100% do crescimento detectado, em concentrações estritamente baixas como 2,5µg/ml, e uma capacidade ainda melhor de inibir o crescimento e formação do biofilme sendo de 5,864 a 9,7815µg/ml, assim a molécula Ebselen possui uma capacidade de tratamento promissora para a candidemias (WALL et al; 2018).

Em 2019 Philip Sherin e Sunny Kuriakos, utilizaram o encapsulamento de partículas de óxido de ferro com β-ciclodextrina para realizarem testes antimicrobiana contra *Vibrio cholerae* e *Clostridium botulinum* e atividade antifúngica contra *C. auris*, *Trichophyton rubrum* e *Cryptococcus gattii*. A inibição de crescimento da *C. auris* foi estabelecida em 500µg/ml em células planctônicas, sendo essa a concentração inibitória mínima (CIM).

Um outro achado na literatura, utilizou nanopartículas de prata desenvolvidos a partir do cobre, em atividade antimicrobiana contra *Escherichia coli* e *Candida auris*. Após, exposições graduais das nanopartículas em períodos de 1-7 dias, as cepas apresentaram cerca de menos 90% crescimento, em comparação com o controle de crescimento (GANGADOO et al; 2020). Em contrapartida, um outro trabalho utilizou as AgNPs e obtiveram uma excelente atividade contra biofilmes formados e em formação com concentrações a 2,3mg/L, e também carregaram curativos com soluções de AgNPs a fim de testar a proteção duradoura do mesmo (LARA et al; 2020). Contudo ambos, apresentaram uma ótima atividade, a fim de proporcionar tratamentos antifúngicos de maior eficiência e também para futuras aplicações biomédicas.

Muito já se sabe que o óxido nítrico (NO) possui inúmeros efeitos, desde interações entre o sistema nervoso, regulação da pressão arterial, sinalização celular e atividade antimicrobiana. O NO é um gás endógeno (SANTOS, 2022). Assim, Cleare e colaboradores utilizaram uma nanopartícula (NAC-SNO-np) que libera o óxido nítrico em ensaios antimicrobianos para verificar a eficácia, ele apresentou uma ótima atividade erradicando efetivamente por completo a *C. auris* e demonstrou uma diminuição de 70% do biofilme apresentando um promissor futuro terapêutico (CLEARE et al; 2020).

A rezafungina é uma equinocandina nova, com estudos em fase III, onde demonstrou uma ótima atividade contra cepas de *Aspergillus spp*, *Candida spp* incluindo a *Candida auris*, a mesma possui estabilidade e solubilidade excepcionais, o que permite a exposição do paciente ao medicamento com dosagens de até uma vez por semana. Os dados demonstram uma eficácia excelente para o tratamento de candidemias invasivas ou não, e até mesmo prevenir infecções futuras decorrentes de transplante de sangue e medula óssea. A rezafungina atua inibindo a enzima 1,3-beta-D-glucano, essencial para a síntese da parede celular fúngica, com isso ocorre o enfraquecimento da parede celular fúngica, levando a lise osmótica, ruptura da parede celular e em seguida a morte (PRESUNTO et al; 2021).

Outra propensa terapia futura são as monohidrazonas, substituídas por aril e heteroaril fluorado que possuíram uma excelente atividade em células planctônicas e também impediram a formação do biofilme, além do mais os compostos exibiram uma hemólise de glóbulos vermelhos bem menor (CHANDRIKA et al; 2021).

Com urgência em abordar um tratamento eficaz contra o *C. auris*, Zheng et al. (2021) decidiu aproveitar os microbiomas marinhos, a fim de identificar moléculas com atividades antifúngicas. A turbinmicina apresentou excelentes achados, com capacidade de apresentar ótima atividade mesmo em baixas concentrações, e em modelos in vivo de camundongos a atividade foi extremamente potente, expressando uma ampla segurança e ação específica antifúngica. Apesar de ser um microorganismo relativamente novo, pouco se sabe sobre suas

necessidades metabólicas e possíveis adaptações para combater as defesas do organismo.

No entanto, Simm e seus colegas (2022), alcançaram disfunção metabólica usando pamoato de pirvinio (PP), onde ocorreu reprogramação metabólica e disfunção mitocondrial. No entanto, o PP lutou contra a replicação em macrófagos (estes são extremamente importantes para sua multiplicação) e, portanto, mostrou-se uma excelente promessa capaz de desencadear inibição antifúngica (SIMM et al; 2022).

Com um desafio de saúde crescente, a busca por novos fármacos eficazes para o tratamento de *C. auris* é de suma importância. Portanto, analisaram as atividades in vivo e in vitro de três peptídeos curtos miristoilados e não miristoilados para atividade antifúngica contra *C. auris*, *C. albicans* e *C. tropicalis*. Três deles apresentaram excelente atividade em várias concentrações de 5 a 21 µg/mL, tornando-os excelentes candidatos para futura regulamentação antifúngica (BUGLI et al; 2022).

Uma alternativa que pode combater a hipermicose é a terapia fotodinâmica (APDT). Ele usa fotossensibilizadores para destruir biomoléculas microbianas. No presente estudo, *C. auris* foi inibido por todos os fotossensibilizadores (i) azul de metileno (MB), (ii) azul de toluidina (TBO) e dois derivados MB, (iii) novo cerúleo de metileno (NMBN) e (iv) o pentacíclico derivado S137), mas quando testado in vivo modelos de *Galleria mellonella*, apenas APDT contendo S137 permitiu a sobrevivência larval, mostrando baixa citotoxicidade (BARIÃO et al; 2022).

Quanto à ocorrência do fungo no Brasil, sabemos que se trata de uma infecção nova, mas preocupa os profissionais de saúde devido ao alto índice de resistência aos antifúngicos e à rapidez necessária para o diagnóstico para evitar o desenvolvimento progressivo dos antifúngicos. fungo da morte (AHMADA et al., 2020).

4. CONCLUSÃO

A coleta de dados mostra, portanto, que a luta contra *C. auris* está aumentando ano a ano. Ainda não foi encontrada uma cura perfeita para erradicar a infecção mas a literatura mostra que temos inúmeros tratamentos promissores, sejam remédios, química orgânica ou inorgânica, ou mesmo produtos naturais. Mas a limpeza está se tornando cada vez mais importante em hospitais, asilos e superfícies contaminadas, pois a descontaminação e um ambiente limpo são as melhores maneiras de prevenir o fermento. No entanto, alguns trabalhos promissores estão sendo feitos, mas tratamentos capazes de suprimir completamente o *C. auris* ainda são necessários com urgência.

REFERÊNCIAS

ABASTABAR, M.; Haghani, I.; Ahangarkani, F.; Rezai, M. S.; Armani, M. T.; Roodgari, S.; Kiakojuri, K.; AL-Hatmi, A. M. S.; Meis, J. F.; Badali, H. *Candida auris* otomycosis in Iran and review of recent literature. *Mycoses*, v. 62, n. 2, p. 101-105, 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL OF PREVENTION (CDC). A inesperada e perturbadora ascensão de *Candida auris* - Medscape, 24 de agosto de 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candidauris/index.html>.

CHANDRIKA NT, et al. Broad-Spectrum Antifungal Agents: Fluorinated Aryl- and Heteroaryl-Substituted Hydrazones. *Chem Med Chem*. 2021 Jan 8;16(1):124-133. doi: 10.1002/cmdc.202000626. Epub 2020 Oct 16.

CLEARE LG, et al. NO *Candida auris*: Nitric Oxide in Nanotherapeutics to Combat

Emerging Fungal Pathogen *Candida auris*. *Journal Fungi* (Basel). 2020 Jun 12;6(2):85. doi: 10.3390/jof6020085.

CORTIGIANI, A.; et al. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *Journal of Intensive Care*, v. 6, p. 69, 2018.

GANGADOO, S.; et al. Rota fácil de fabricar clusters de nanopartículas de prata microbicida de longo prazo contra *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga O157:H7 e *Candida auris*. *Coatings* 2020, 10, 28. <https://doi.org/10.3390/coatings10010028>.

LARA HH, et al. Inhibition of *Candida auris* Biofilm Formation on Medical and Environmental Surfaces by Silver Nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020 May 13;12(19):21183-21191. doi: 10.1021/acsami.9b20708. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31944650; PMCID: PMC8243355.

LARKIN E., et al. The Emerging *Candida auris*: Characterization of Growth Phenotype, Virulence Factors, Antifungal Activity, and Effect of SCY-078, a Novel Glucan Synthesis inhibitor, on Growth Morphology and Biofilm Formation. *Antimicrob. Agents Chemother*, v. 5, p.2396-2412, 2017.

MACHADO, G. S., DALMOLIN, T. V., BRANDÃO, F. *Candida auris* - fungo emergente que ameaça a saúde global/ *Candida auris* - emerging fungus that threatens global health. *Brazilian Journal of Development*, 7(1), 9673-9681. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-656>
MELLINGHOFF SC. et al. A novel approach to candidemia ? The potential role of checkpoint inhibition. *Medical Mycology*, v. 57, n. 2, p. 151 - 154, 2018.

NASCIMENTO, I. R., Sena, T. L., Castro, F. F. S., Souza, P. P. C., Figueiredo, F. N., *Biofilmes Bacterianos: colonização e identificação de microorganismos causadores de infecção de cateter venoso central*. *Rev. Lépidos Tecnologia*. v. 27, n. 3, p. 159- 171, 2016.

PAPPAS PG, et al. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. May, p. 1–20, 2018.

SMITH AJ, et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clinical Microbiology Review*, v. 31, 2017.

WALL G, et al. Screening a Repurposing Library for Inhibitors of Multidrug-Resistant *Candida auris* Identifies Ebselen as a Repositionable Candidate for Antifungal Drug Development. *Antimicrob Agents Chemother*. Sept 2018 doi: 10.1128/AAC.01084-18.

WHALEY SG, et al. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans Candida* Species. *Frontiers in Microbiology*, v. 7, p. 1–12, JAN 2017.

ZHENG YH, et al. An insight into new strategies to combat antifungal drug resistance. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 12, n. 5, p. 3807 - 3816, 2018.