

CANDIDA ALBICANS: FATORES DE VIRULÊNCIA, FISIOPATOLOGIA, MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E CONTROLE DE INFECÇÃO

KEVIN GUSTAVO DOS SANTOS SILVA; GABRIELA OLIVEIRA DO NASCIMENTO;
ERIK ERNANI MARQUES DA SILVA; LUIZA HELENA VIRGILIO CABRAL;
TATIANA MAYRA ROCHA FARIA

RESUMO

O objetivo deste estudo foi apresentar uma revisão da literatura sobre *Candida albicans*, acerca de seus principais fatores de virulência, patogênese e formas de diagnóstico e controle da infecção provocada pelo micro-organismo, conhecida por candidíase. Seus principais fatores de virulência são aderência, polimorfismo e dimorfismo, que auxiliam na invasão tecidual, variabilidade fenotípica, tolerância a toxinas e enzimas como proteases e fosfolipases. Estes fatores irão conferir ao fungo capacidade para colonizar, se estabelecer e, portanto, causar infecções. *C. albicans* pode se proliferar na pele e em mucosas da cavidade orofaríngea, trato gastrointestinal e trato vaginal. O resultado desta colonização é a formação de placas brancas ou nódulos com bordas eritematosas na região infectada. Além disso, pode apresentar dor e queimação ou ser assintomática. O diagnóstico de candidíase é dado com base nos sintomas apresentados pelo hospedeiro. Em adição, podem ser utilizados culturas, exames histopatológicos, hemoculturas e testes séricos de betaglicanos. O tratamento da candidíase é realizado com antifúngicos, como nistatina, clotrimazol, fluconazol, itraconazol e anfotericina B. Entretanto, pesquisas com produtos de plantas medicinais têm sido realizadas no intuito de trazer uma forma integrativa e complementar para o controle deste patógeno. *Thymus vulgaris* L. é um bom exemplo disto. Trata-se de um vegetal com diversos fitocompostos e reconhecidas atividades biológicas, que inclui o efeito antifúngico. Com isso, este estudo demonstrou algumas características morfológicas e patológicas de *C. albicans*. Foi possível também compreender como a candidíase se manifesta, como ela pode ser diagnosticada e tratada de forma convencional como integrativa e complementar.

Palavras-chave: *Candida albicans*; Candidíase; Diagnóstico; Fatores de virulência.

1 INTRODUÇÃO

Candida albicans é o principal agente da candidíase, uma infecção oportunista, embora outras espécies também foram relatadas, tais como *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida metapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida famata*, *Candida guilliermondii* e *Candida lusitania*. Devido aos diversos fatores causais, esta doença pode ser considerada uma síndrome multifatorial. Os sintomas associados ao trato gastrointestinal incluem inchaço, gases, cólicas intestinais, coceira retal e alteração da função intestinal. Os sintomas relacionados ao trato urinário incluem infecções vaginais por fungos e infecções frequentes da bexiga. *C. albicans* pode causar infecções vaginais que afetam cerca de três em cada quatro mulheres pelo menos uma vez na vida, sendo também responsável por infecções profundas relacionadas a ambientes hospitalares que resultam em elevada morbidade e mortalidade. Este fungo também pode agravar certas doenças inflamatórias intestinais crônicas, como a doença de Crohn e a colite hemorrágica (POULAIN, 2015). Além disso, *C. albicans*

possui grande capacidade de formar biofilmes, o que caracteriza sua alta virulência, sendo esta formação resistente à terapia antifúngica usual, ao sistema imunológico e a fatores ambientais (GULATI & NOBILE, 2016).

As propriedades antimicrobianas das plantas medicinais e aromáticas têm sido reconhecidas e utilizadas, desde a antiguidade, na medicina popular para diversos fins (CARRETTOE et al., 2013). *Thymus vulgaris* L. (tomilho) é uma planta da família Lamiaceae, que compreende 150 gêneros e aproximadamente 2.800 espécies distribuídas pelo mundo. Timol e o carvacrol, componentes fenólicos do óleo essencial de tomilho, possuem atividades antimicrobiana, carminativa e expectorante. No Brasil a planta é cultivada no Sul e Sudeste e é utilizada na culinária como condimento e erva aromática (JAKIEMIU et al., 2010). Um estudo experimental mostrou que *T. vulgaris*. O extrato foi eficaz contra biofilmes, promovendo alta viabilidade celular (acima de 50%) para todas as linhagens celulares estudadas, incluindo macrófagos murinos (RAW 264.7), fibroblastos gengivais humanos (FMM-1), células de carcinoma de mama humano (MFC-7) e carcinoma cervical (HeLa), efeito anti-inflamatório e sem apresentar genotoxicidade (OLIVEIRA et al., 2017).

Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre *C. albicans*, incluindo fatores de virulência, patogênese, diagnóstico e controle de doenças usando produtos convencionais e integrativos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa (ROTHER, 2007). Para tanto, os estudos utilizados foram obtidos por meio de buscas na plataforma *PubMed*, na *National Library of Medicine*, e na *Scientific Electronic Library* (SciELO). Para buscas de artigos, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: (i) *Candida*, (ii) *Candida albicans*, (iii) candidíase, (iv) diagnóstico, (v) patogênese, (vi) tratamento, (vii) fatores de virulência, (viii) tratamentos alternativos e (ix) *Thymus vulgaris* L., todos associados por operador booleano ao descritor principal deste estudo, que foi *Candida albicans*. Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: (i) artigos completos; (ii) artigos publicados a partir de 2000; e (iii) artigos na língua inglesa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os fatores de virulência de *C. albicans* estão associados à sua capacidade de oferecer uma transição morfológica da forma leveduriforme, caracterizada por células ovais únicas para forma filamentosa, cujas células são mais alongadas e estão conectadas ponta a ponta. Esses filamentos desempenham um papel importante no estabelecimento de biofilme, penetração de células endoteliais e macrófagos, invasão de leitos de células epiteliais e detecção de contato chamada tigmotropismo. Os fatores de virulência aumentam a eficácia no desenvolvimento de infecções tanto locais em mucosas como sistêmicas, esses processos são favorecidos pelo desequilíbrio entre parasita e hospedeiro. Além disso, *C. albicans* possui outros importantes fatores de virulência relacionados à aderência, invasão tecidual, variabilidade fenotípica e termotolerância a toxinas e enzimas, como proteases e fosfolipases. Todos estes fatores, conferem ao fungo a capacidade de colonizar e estabelecer infecções (COLOMBO et al., 2013). Outro aspecto relevante é a capacidade de realizar filamentação por formação de micélios e à variabilidade antigênica de sua superfície e formato micelial, o que favorece a aderência e dificulta a fagocitose pelo sistema imunológico. Quando fagocitadas, as células de levedura produzem hifas e secretam proteases ao longo das hifas que matam as células fagocíticas. Essas hifas possuem maior potencial de adesão às células epiteliais humanas do que os blastoconídios, e neste formato são consideradas mais invasivas e patogênicas. As evidências apontam para uma associação entre filamentos e patogênese (BRITO et al., 2009).

Convém ressaltar que os biofilmes de *C. albicans* são altamente estruturados, contendo

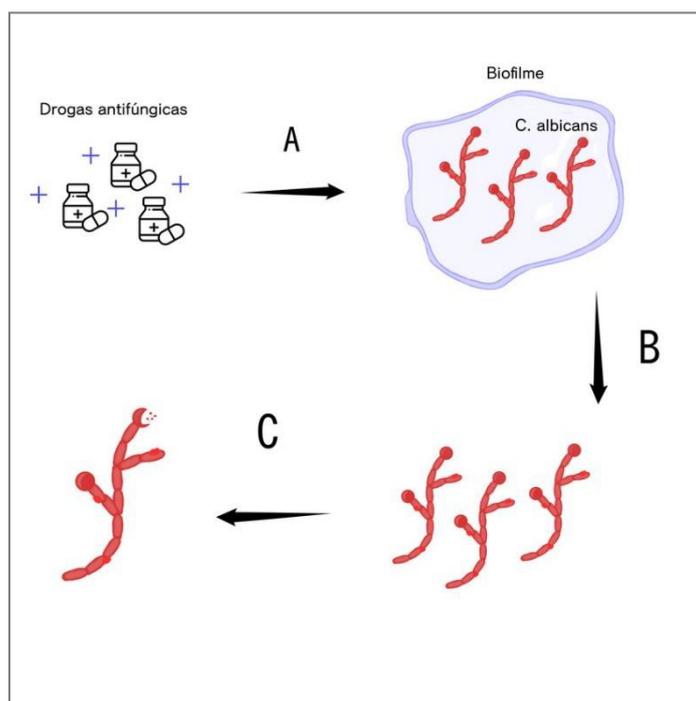
células semelhantes a leveduras, hifas e pseudo-hifas, além da matriz extracelular que as rodeia. Este biofilme atua como um reservatório de células resistentes que podem se espalhar, multiplicar e semear infecções. Uma vez amadurecido, dispersa células predominantemente de levedura que brotam e dispersam suas hifas, espalhando-se pela corrente sanguínea e áreas afetadas, causando grandes infecções resistentes. Estas hifas observadas no biofilme maduro também são usadas para distinguir *C. albicans* de outras espécies como *C. parapsilosis*, que possuem hifas menores e mais curtas contribuindo para menor resistência (LOHSE et al., 2018). Além de formar biofilme nas superfícies do hospedeiro como membranas mucosas células epiteliais e órgãos parenquimatosos também está presente em dispositivos médicos implantados, como cateteres, marca-passos, válvulas cardíacas e próteses e dentaduras articulares, considerando que a maior parte do público-alvo desses implantes são pessoas imunocomprometidas, onde a infecção fúngica está se tornando mais prevalente a cada dia. Medicamentos existentes contra células planctônicas de *C. albicans* são amplamente ineficazes contra *C. albicans* em biofilmes e quando administrado em grandes doses, os efeitos colaterais nos pacientes são muito elevados, tornando o tratamento menos eficiente e arriscado (LOHSE et al., 2018).

O tratamento convencional é realizado com antifúngicos. A candidíase que afeta pele, vagina e boca é tratada com aplicação tópica deste tipo de medicamento na área afetada. Os antifúngicos mais utilizados são a nistatina com óxido de zinco e o clotrimazol. O médico também pode optar por prescrever fluconazol por via oral (por não existir na forma de cremes ou pomadas) em pacientes clinicamente estáveis. Nas infecções do trato gastrointestinal, como infecções esofágicas, é indicado o uso de fluconazol ou itraconazol oral (PAPPAS et al., 2016). Medicamentos como anidulafungina, caspofungina, micafungina (equinocandinas) ou anfotericina B administrada por via intravenosa; voriconazol administrado por via oral ou intravenosa; isavuconazol administrado por via oral; e posaconazol administrado por via oral são utilizados em casos mais graves de candidíase, como ocorre na forma invasiva, em que os medicamentos de primeira escolha não são eficazes. Em geral, a candidíase requer tratamento durante um período de 14 dias (SHIOZAWA et al., 2007).

Embora o tratamento da candidíase com medicamentos antifúngicos seja altamente eficaz, seu uso pode acarretar em efeitos adversos, como alterações no paladar, sintomas gastrointestinais e alérgicos (BAKHSHI et al., 2012). Além disso, estudos tem demonstrado a resistência da *Candida* spp. aos antifúngicos devido ao seu uso frequente e duradouro (MAUBON et al., 2014; BAILLY et al., 2016). Nesse sentido, *T. vulgaris* L. (tomilho), uma planta aromática e medicinal, tem sido empregada. Seu óleo essencial apresenta características antimicrobianas contra patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* e *C. albicans* (MICUCCI et al., 2020). O papel do biofilme na virulência e patogenicidade de *Candida* spp. consiste em aumentar o nível de resistência e proteção contra o sistema de defesa do hospedeiro (CAVALHEIRO & TEIXEIRA, 2018). Assim, a inibição ou erradicação do biofilme patogênico pré-formado por agentes anti-infecciosos é considerada uma abordagem eficaz para combater infecções (JAFRI & AHMAD, 2020). A membrana celular dos fungos contém ergosterol. O ergosterol é essencial para o seu crescimento e bom funcionamento. O provável mecanismo antifúngico do timol, um importante fitocomposto do tomilho, é a sua capacidade de atuar no metabolismo dos ácidos graxos, incluindo o ergosterol. Em adição, é capaz de reduzir a matriz polimérica extracelular aumentando as espécies reativas de oxigênio e o estresse oxidativo. O tratamento com timol apresentou a capacidade de diminuir o ergosterol nas membranas de *Candida* spp., causando distúrbios enzimáticos na membrana, que acarretou em sua ruptura, bem como danos extensos e morte celular (VASCONCELOS et al., 2014) (Figura 1). Um estudo demonstrou a atividade antifúngica do óleo essencial de *T. vulgaris* contra *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. kefyr* e *C. parapsilosis*, em comparação à anfotericina B, em

concentrações entre 0,5 e 10 mg/mL (AL-SHAHRANI et al., 2017). A atividade antifúngica do extrato de tomilho é provavelmente explicada pela sua propriedade hidrofóbica, que pode se ligar à membrana plasmática fúngica e afeta sua proliferação, interferindo na permeabilidade da membrana ou inibindo a germinação de esporos e a respiração celular (MOHAMMADI et al., 2019).

Figura 1: Efeito de *T. vulgaris* L. (tomilho) sobre biofilme de *C. albicans*. Drogas antifúngicas à base de plantas medicinais (A) podem interferir na formação de biofilme (B), uma vez que, tais produtos proporcionam ruptura da membrana celular, causando extravasamento do conteúdo intracelular e conseqüentemente morte do micro-organismo (C) (VASCONCELOS et al., 2014).



Fonte: Autores.

4 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou características morfológicas e patológicas de *C. albicans*. Além disso, foi possível compreender como a candidíase se manifesta, as formas de diagnóstico e tratamento tanto de forma convencional como alternativa com *T. vulgaris* L. (tomilho).

REFERÊNCIAS

AL-SHAHRANI, Mohammed Hamed et al. Evaluation of antifungal activity and cytotoxicity of *Thymus vulgaris* essential oil. *Pharmacognosy Communications*, v. 7, n. 1, 2017.

BAILLY, Sébastien et al. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp.—Trends over 10 years. *Journal of Infection*, v. 72, n. 1, p. 103-111, 2016.

BAKHSHI, Mahin et al. Comparison of therapeutic effect of aqueous extract of garlic and nystatin mouthwash in denture stomatitis. *Gerodontology*, v. 29, n. 2, p. e680-e684, 2012.

BRITO, Erika Helena Salles de et al. Candidose na medicina veterinária: um enfoque

micológico, clínico e terapêutico. *Ciência rural*, v. 39, p. 2655-2664, 2009.

CARRETTO, C. de FP et al. Efeitos do chá de tomilho sobre a aderência in vitro de *Streptococcus mutans* ao esmalte dentário e *Candida albicans* à resina acrílica. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 36, n. 3, p. 281-286, 2013.

CAVALHEIRO, Mafalda; TEIXEIRA, Miguel Cacho. *Candida* biofilms: threats, challenges, and promising strategies. *Frontiers in medicine*, v. 5, p. 28, 2018.

COLOMBO, Arnaldo Lopes et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis—a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 17, n. 3, p. 283-312, 2013.

DE OLIVEIRA, Jonatas Rafael et al. *Thymus vulgaris* L. extract has antimicrobial and anti-inflammatory effects in the absence of cytotoxicity and genotoxicity. *Archives of oral biology*, v. 82, p. 271-279, 2017.

GULATI, Megha; NOBILE, Clarissa J. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes and infection*, v. 18, n. 5, p. 310-321, 2016.

JAFRI, Huma; AHMAD, Iqbal. *Thymus vulgaris* essential oil and thymol inhibit biofilms and interact synergistically with antifungal drugs against drug resistant strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Journal de mycologie Medicale*, v. 30, n. 1, p. 100911, 2020.

JAKIEMIU, Elizabete Aparecida Ruzza et al. Estudo da composição e do rendimento do óleo essencial de tomilho (*Thymus vulgaris* L.). *Semina: Ciências Agrárias*, v. 31, n. 3, p. 683-688, 2010.

LOHSE, Matthew B. et al. Development and regulation of single-and multi-species *Candida albicans* biofilms. *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. 1, p. 19-31, 2018.

MAUBON, Danièle et al. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now?. *Intensive care medicine*, v. 40, p. 1241-1255, 2014.

MICUCCI, Matteo et al. *Thymus vulgaris* L. essential oil solid formulation: Chemical profile and spasmolytic and antimicrobial effects. *Biomolecules*, v. 10, n. 6, p. 860, 2020.

MOHAMMADI, Mohsen et al. Green synthesis of silver nanoparticles using *Zingiber officinale* and *Thymus vulgaris* extracts: characterisation, cell cytotoxicity, and its antifungal activity against *Candida albicans* in comparison to fluconazole. *IET nanobiotechnology*, v. 13, n. 2, p. 114-119, 2019.

PAPPAS, Peter G. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v. 62, n. 4, p. e1-e50, 2016.

POULAIN, Daniel. *Candida albicans*, plasticity and pathogenesis. *Critical reviews in microbiology*, v. 41, n. 2, p. 208-217, 2015.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisión sistemática X Revisión narrativa. Acta paulista de enfermagem, v. 20, p. v-vi, 2007.

SHIOZAWA, Pedro et al. Tratamento da candidíase vaginal recorrente: revisão atualizada. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, p. 48-50, 2007.

VASCONCELOS, Laís César de et al. Cell viability of *Candida albicans* against the antifungal activity of thymol. Brazilian Dental Journal, v. 25, p. 277-281, 2014.