



## RESISTÊNCIA DA CANDIDA AURIS AÓS AZÓLICOS

LAEL VITOR DE SOUZA SILVA; RAYANNA MARTINS CHAGAS

### RESUMO

A *C. auris* é caracterizada como uma levedura emergente, patogênica e agressiva, comumente associada a infecções invasivas, apresentando alta taxa de mortalidade e multirresistência, sendo de difícil identificação por métodos convencionais. Atualmente a levedura *C. auris* já encontra-se presente nos cinco continentes. Formam leveduras de brotação ovoide e alongada com um bom crescimento entre as temperaturas de 37°C a 42°C. Podendo ainda sofrer transições morfológicas como pseudo-hifas, e nos fenótipos rosa, branco e roxo. A principal classe utilizada para tratamento antifúngico é a dos azóis que inibem ERG11, o responsável pela biossíntese do ergosterol, a inibição acaba prejudicando a membrana citoplasmática do fungo e levando ao acúmulo de um esteroide tóxico. A resistência da *C. auris* aos azóis baseia-se em mutações no ERG11 e sua superexpressão, ativação de bombas de efluxo, formação de biofilme e agregações celulares. É necessário a constante busca por uma alternativa que consiga ultrapassar as barreiras da resistência da *C. auris*, a opção encontrada como tratamento alternativo é que pode-se utilizar combinações de antifúngicos como a anfotericina B lipossômica ou o voriconazol combinados com a equinocandina, assim como, caspofungina e micafungina, que sejam testados *in vitro* sua eficácia e atividade antifúngica de inibição ou não. Diante disso, fica evidente a necessidade da produção de novos antifúngicos para tratamento da levedura emergente da *Candida auris* e sua utilização em unidades de saúde, assim além do avanço nas pesquisas teremos também, conseqüentemente, uma redução taxa de mortalidade gerada pela levedura em questão

**Palavras-chave:** Epidemiologia; levedura; tratamento; antifúngico; morfológicas.

### 1 INTRODUÇÃO

A *Candida auris* é uma levedura multirresistente, emergente e amplamente disseminada por diversos países, apresenta alta resistência a antifúngicos e diversos fatores de virulência. É um fungo extremamente patogênico e que há evidências científicas demonstrando que a resistência antifúngica é o principal fator de virulência associado (RIBEIRO *et al*, 2020, p. 138). *C. auris* é uma levedura em brotamento ovoide para alongar, que raramente formam pseudo-hifas rudimentares e aparece tipicamente como rosa, mas as vezes em branco ou vermelho, colônias em CHROMagar *Candida* ou meio cromogénico CAN2. Este organismo tem uma elevada tolerância à salinidade e ao calor. A sua capacidade única de crescer a temperaturas até 42°C e de crescer em condições de sal elevado pode ajudar a distinguir *C. auris* de outras espécies de *Candida* e ajudar ao isolamento laboratorial (FORSBERG *et al*, 2018, p. 10).

Esta levedura tem a capacidade de causar infecções invasivas, sendo a sua taxa de mortalidade elevada (ANTUNES *et al*, 2019, p. 1). O fato deste fungo apresentar múltiplas resistências aos fármacos administrados leva a que o desenvolvimento de novos antifúngicos seja fundamental para controlar os surtos (SAMORA, 2019, p. 33). Por se tratar de um micro-

organismo de elevado potencial patogênico e epidêmico, assegurar um correto diagnóstico e, conseqüentemente, nortear um tratamento adequado, são medidas urgentes capazes de controlar a propagação e os danos causais (MACHADO; DALMOLIN; BRANDÃO, 2021, p. 1).

Um estudo realizado em três continentes, contendo 54 amostras de *C. auris* isoladas, demonstraram que cinquenta (93%) eram resistentes ao fluconazol, dezenove (35%) apresentaram resistência à anfotericina B e quatro (7%) eram resistentes às equinocandinas. 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 (resistência multidrogas) (RIBEIRO *et al*, 2020, p. 145).

As opções terapêuticas disponíveis são limitadas e o fato deste fungo apresentar múltiplas resistências aos fármacos administrados implica que a necessidade do desenvolvimento de novos antifúngicos seja fundamental para controlar os surtos que afetam sobretudo doentes imunodeprimidos e com comorbidades (SAMORA, 2019).

Por tanto visamos mostrar que a principal classe de antifúngico utilizada contra a *C. auris*, como exemplo dessa classe o fluconazol, não tem sua total eficácia contra a levedura. E sendo mais aprofundados e esclarecidos esses mecanismos de resistência, contribuiria para produção de novos antifúngicos para terapêutica mais eficaz contra a *C. auris*. Sendo assim com a disponibilidade de novos antifúngicos com eficácias superiores para a *C. auris*, contribuirá consideravelmente para a diminuição da alta taxa de mortalidade desta levedura.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através de aparelhos eletrônicos em sites de artigos científicos Google Scholar (Google acadêmico) e PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina). Primeiramente foi pesquisado de modo geral o conteúdo bibliográfico disponível, para obter uma visão ampla do conteúdo que irá ser abordado, em seguida foram selecionados artigos que apresentam a *Candida auris*, multirresistência, contexto histórico, epidemiologia, antifúngicos e azóis como pontos abordados em seu conteúdo e que apresentam o ano de publicação atual, nos idiomas da língua portuguesa (12) e inglesa (14). Após a leitura dos artigos foram selecionados 25 artigos para a revisão de literatura que se enquadram nos critérios estabelecidos.

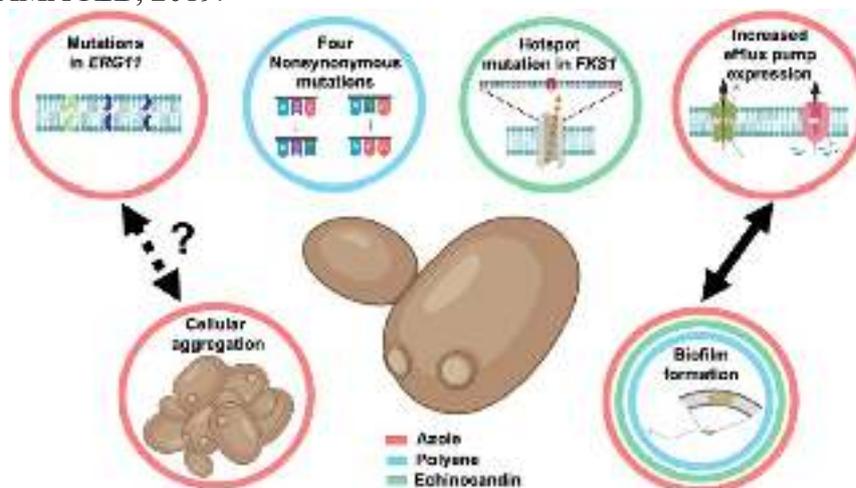
## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre as principais classes de antifúngicos estão a classe dos azóis, sendo compostos por heterociclos sintéticos, subdivididos em imidazóis e triazóis, sendo fármacos totalmente sintéticos (MENOZZI *et al*, 2017; BERGOLD; GEORGIADIS, 2004; VIEIRA; NASCIMENTO, 2017). O mecanismo de ação destes fármacos baseia-se na inibição da esterol-14- $\alpha$ -desmetilase, responsável pela biossíntese do ergosterol, um sistema enzimático microsossomal dependente do citocromo CYP450, codificado pelo gene ERG11, prejudicando a síntese do ergosterol na membrana citoplasmática do fungo e levando ao acúmulo de 14- $\alpha$ -metilesteróis, um esterol tóxico. Esses metilesteróis não possuem a mesma forma e propriedades físicas que o ergosterol e levam à formação da membrana com propriedades alteradas, que não desempenha as funções básicas necessárias ao desenvolvimento do fungo (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004, p. 2; VIEIRA; NASCIMENTO, 2017). Podem ter ação fungistática ou fungicida, sendo que os fungicidas inibem ou atrasam o desenvolvimento de fungos saprófitos não desejados e permitem o crescimento dos fungos alvos. Na ação fungistática ou fungitóxica depende do produto e da concentração da substância acrescida ao meio (NAGATOMO; HENRIQUES, 2020).

## RESISTÊNCIA

Os isolados de *C. auris* têm mostrado multirresistência aos antifúngicos com uma frequência muito superior à das outras espécies de *Candida* (ANTUNES; VERÍSSIMO; PEREIRA, 2020, p. 3). Já se sabe que *C. auris* é, em sua maioria, resistente a pelo menos uma das três principais classes de antifúngicos disponíveis atualmente para uso: azóis, polienos e equinocandinas (NAGATOMO; HENRIQUES, 2020, p. 12). Um estudo realizado em três continentes, contendo 54 amostras de *C. auris* isoladas, demonstraram que cinquenta (93%) eram resistentes ao fluconazol (RIBEIRO et al, 2020, p. 145). Essa resistência a antifúngicos foi descrita como um dos fatores de virulência mais frequentes e relevantes para a patogenicidade desse microrganismo (RIBEIRO; ALMEIDA; RIBEIRO; WEBER, 2020). A resistência associada ao micro-organismo pode ser do tipo intrínseca, quando é uma característica de todos ou quase todos os representantes da espécie ou resistência do tipo adquirida (SAMORA, 2019). Independentemente, o cenário emergente de *C. auris* resistente à antifúngicos e o desenvolvimento de fenótipos multirresistentes, impulsionados por exposição prévia e falhas sequenciais no tratamento com antifúngico (KEAN; RAMAGEB, 2019, p. 5).

**Figura 1** – Mecanismos de resistência genéticos e fenótipos de *Candida auris*. Círculos (vermelhos) indicam resistência aos azóis, (azul) polienos e (verde) equinocandinas. Fonte: KEAN; RAMAGEB, 2019.



Um dos mecanismos de resistência aos azóis está na capacidade de ativação de bombas de efluxo (BE) que provocam a exocitose do fármaco, expulsa o fármaco do meio intracelular para o extracelular, fazendo com que diminua a concentração na (anosterol-14- $\alpha$ -desmetilase) enzima-alvo (VIEIRA; NASCIMENTO, 2017). As bombas são o resultado da regulação dos genes através de mutações pontuais (CDR1/CDR2 e MDR1) e fatores de transcrição (TAC1 e MDR1), que codificam para atuação das bombas de efluxo, que tem sido vista em cepas de *C. glabrata* que são resistentes aos azóis (PRISTOV; GHANNOUM, 2019, p. 796). Um estudo recente RYBAK et al, teve como objetivo caracterizar funcionalmente o papel das bombas de efluxo na resistência ao triazol em *C. auris*. Eles demonstraram que os níveis de transcrição dos genes CDR1 e MDR1 eram aumentados em isolados resistentes ao triazol em comparação com um isolado sensível ao fluconazol. Utilizando um sistema de transformação Cas9-ribonucleoproteína (Cas9-RNP), foram capazes de demonstrar que uma mutação CDR1 num isolado resistente foi capaz de aumentar a susceptibilidade ao fluconazol e itraconazol por 64 e 128 vezes, respectivamente, com reduções notáveis no MIC, também demonstrado em outros azólicos (KEAN; RAMAGEB, 2019, p. 7).

Biofilmes são comunidades microbianas estruturadas que se forma em superfícies bióticas e abióticas alocadas em uma matriz extracelular, atuando como uma barreira física entre os microrganismos e a droga e/ou a resposta imune do hospedeiro, sendo o estado

preferido para microrganismos, pois fornece abrigo e a oportunidade de suportar concentrações elevadas de agente antifúngicos em nichos ecológicos naturais. No ambiente clínico, um biofilme formado em tecido humano (por exemplo, em uma camada de mucosa) ou em um dispositivo médico (por exemplo, um cateter venoso central) pode servir como uma fonte de infecção que pode se espalhar para outras partes do corpo (DU et al, 2020, p. 17; PRISTOV; GHANNOUM, 2019, p. 795; TORTORANO et al, 2021, p. 5547). Na *C. auris* esse biofilme pode ocorrer sobre as superfícies, apresentando níveis elevados de resistência a antifúngicos, sendo essa formação variada nos isolados e clades da espécie, sendo tanto no grupo celular agregado como nos não agregados, onde esse último é capaz de formar biofilmes mais robustos.

A resistência associada aos azóis, principalmente ao fluconazol, é em grande parte envolvendo mutações no gene ERG11 e superexpressão do mesmo. Esse gene tem relação com a biossíntese do ergosterol e sua mutação reduz a quantidade deste elemento na membrana da célula fúngica, ainda mantendo a viabilidade celular, no entanto impedindo a ligação do fármaco na proteína-alvo, diminuindo a quantidade do fármaco (NAGATOMO; HENRIQUES, 2020; CHAVES; COSTA; BRITO, 2021). A resistência mediada por mutações pontuais no gene da lanosterol-14- $\alpha$ -desmetilase (ERG11) foi evidenciada através substituições de aminoácidos que foram diferentes, consoante as regiões geográficas: F126 T na África do Sul, Y132F na Venezuela e Y132F ou K143F na Índia e Paquistão. Essa associação entre cada mutação e a origem geográfica dos isolados pode sugerir que a resistência antifúngica ao fluconazol possa ser adquirida e não intrínseca (SAMORA, 2019, p. 31).

Além disso foi demonstrado que a exposição à fluconazol pode aumentar a expressão do ERG11 até 7 vezes, e que um aumento no número de cópias do ERG11 contribui para a resistência a classe dos azóis.

#### TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Um estudo *in vitro* combinando tratamentos com equinocandinas e azóis, observou interação sinérgica entre micafungina e fluconazol e não encontrou nenhuma interação antagônica entre micafungina ou caspofungina e fluconazol ou voriconazol (FORSBERG et al, 2018; GARCÍA et al, 2020). No entanto as equinocandinas foram ineficazes contra o biofilme formado pela *C. auris* embora as células planctônicas fossem suscetíveis (SMITH et al, 2017). Segundo SHABAN citado por LUCIA et al, o carvacrol composto fenólico mais ativo, apresentou tanto atividade antifúngica como baixa MIC para isolados clínicos de *C. auris* e um efeito sinérgico em combinação com fluconazol, anfotericina B, caspofungina e micafungina, reduzindo também o valor da MIC dessas drogas. O carvacrol inibiu fortemente a aderência e a atividade enzimática, especificamente com a proteinase como um fator de virulência potencial que desenvolve patogênese (C ERNÁKOVÁ et al, 2021, p. 15).

#### 4 CONCLUSÃO

Diante do resultado da pesquisa em questão fica evidente a utilização e produção de novos antifúngicos para tratamento da levedura emergente da *Candida auris*. Sendo uma levedura altamente patogênica que requer atenção dos órgãos e novos estudos e pesquisas por parte da classe científica pela rápida disseminação global dessa nova espécie, onde a pouco tempo foi identificada de fato. Diante disso, destacando-se a primeira notificação da espécie no Brasil, outro fator não menos importante correlaciona-se diante dos meios de identificação, sendo realizada principalmente por técnicas moleculares como PCR e Maldi-tof, onde outros métodos de identificação mais comumente empregados não são considerados aptos na identificação da *C. auris* por apresentarem fatores erroneamente confundidos com espécies de *Candida* intimamente relacionadas.

## REFERÊNCIAS

- ANTUNES, Francisco et al. Candida auris: Emergência Recente de um Fungo Patogénico Multirresistente. *Acta medica portuguesa*, [S. l.], ano 2020, v. 33, n. 10, p. 1-5, 1 out. 2020. DOI <https://doi.org/10.20344/amp.12419>. Disponível em: [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/44504/1/Candida\\_auris.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/44504/1/Candida_auris.pdf). Acesso em: 3 fev. 2023.
- BERGOLD, Ana Maria; GEORGIADIS, Sofia. NOVIDADES EM FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS: UMA REVISÃO. *Visão Acadêmica*, [S.l.], dez. 2004. ISSN 1518-8361. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/562/470>>. Acesso em: 26 fev. 2023. doi:<http://dx.doi.org/10.5380/acd.v5i2.562>.
- ČERNÁKOVÁ, Lucia et al. Candida auris: A Quick Review on Identification, Current Treatments, and Challenges. *Pub Med*, [S. l.], ano 2021, v. 22, n. 9, p. 1-16, 25 abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms22094470>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922907/>. Acesso em: 19 mar. 2023.
- CHAVES, Ábila et al. CANDIDA AURIS: IMINÊNCIA DE UMA NOVA PANDEMIA?. *RECIMA21 -REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR*, [S. l.], ano 2021, v. 2, n. 4, p. 1-12, 20 maio 2021. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/287/261>. Acesso em: 12 mar. 2023.
- DU, Han et al. Candida auris: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *Pub Med*, [S. l.], ano 2020, 22 out. 2020. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008921>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091071/>. Acesso em: 17 mar. 2023.
- FORSBERG, Kaitlin et al. Candida auris: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Medical Mycology*, [S. l.], ano 2019, v. 57, n. 1, p. 1-12, 31 jul. 2018. DOI <https://doi.org/10.1093/mmy/myy054>. Disponível em: <https://academic.oup.com/mmy/article/57/1/1/5062854?login=false>. Acesso em: 25 fev. 2023.
- GARCÍA, Carme et al. Candida auris: report of an outbreak. *Science Direct*, [S. l.], ano 2020, v. 38, n. 1, p. 39-44, 1 jan. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X20300379?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mar. 2023.
- JEFFERY-SMITH, Anna et al. Candida auris: a Review of the Literature. *Clinical Microbiology Reviews*, [S. l.], ano 2018, v. 31, n. 1, p. 1-18, 15 nov. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740969/pdf/e00029-17.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2023.
- KEAN, Ryan et al. Combined Antifungal Resistance and Biofilm Tolerance: the Global Threat of Candida auris. *Applied and Environmental Microbiology*, [S. l.], ano 2019, v. 4, n. 4, p. 1-10, 31 jul. 2019. DOI <https://doi.org/10.1128/msphere.00458-19>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/msphere.00458-19>. Acesso em: 20 abr. 2023.
- MACHADO, Gabrielly et al. Candida auris – fungo emergente que ameaça a saúde global. *Brazilian Journals Publicações de Periódicos*, [S. l.], ano 2021, v. 7, n. 1, p. 1-9, 25 jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-656>. Disponível em: <https://>

[ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/23743/19075](https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/23743/19075). Acesso em: 2 fev. 2023.

MENOZZI, Cheyene et al. Optimization of Fluconazol Synthesis: An Important Azole Antifungal Drug. *Revista Virtual de Química*, [S. l.], ano 2017, v. 9, n. 3, p. 1216-1234, 24 mar. 2017. DOI <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20170071>. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Jorge-Luiz-Domingos/publication/317865548\\_Optimization\\_of\\_Fluconazol\\_Synthesis\\_An\\_Important\\_Azole\\_Antifungal\\_Drug/](https://www.researchgate.net/profile/Jorge-Luiz-Domingos/publication/317865548_Optimization_of_Fluconazol_Synthesis_An_Important_Azole_Antifungal_Drug/)

links/599ee68f0f7e9b892bb92cab/Optimization-of-Fluconazol-Synthesis-An-Important-Azole-Antifungal-Drug.pdf. Acesso em: 26 fev. 2023.

NAGATOMO , Priscila; HENRIQUES , Dyana. Cândida auris: o novo inimigo dos antifúngicos. *Consolidação do potencial científico e tecnológico das ciências biológicas* , [s. l.], ano 2020, p. 8-18, 2020. DOI 10.22533/at.ed.4702003081. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/catalogo/download-post/36620>. Acesso em: 2 fev. 2023.

PRISTOV, KE et al. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. *Microbiologia Clínica e Infecção*, [S. l.], ano 2019, v. 25, n. 7, p. 792-798, 1 maio 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.028>. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(19\)30149-1/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(19)30149-1/fulltext). Acesso em: 20 abr. 2023.

RIBEIRO, Edlainny et al. FATORES DE VIRULÊNCIA DESCRITOS PARA CANDIDA AURISEM INFEC-ÇÕES/COLONIZAÇÕES NOSOCOMIAIS -REVISÃO INTEGRATIVA. *Revista saber científico*, [S. l.], ano 2020, v. 9, n. 1, p. 138-151, 30 jun. 2020. Disponível em: <https://periodicos.saolucas.edu.br/index.php/resc/article/view/1469/1180>. Acesso em: 4 fev. 2023.

SAMORA, Marta. A emergência de Candida auris como agente patogénico multirresistente responsável por surtos de infeção nosocomial. Orientador: Professor Doutor Carlos São-José. 2019. 41 p. 1-41. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Lisboa Faculdade de Farmácia, [S. l.], 2019. Disponível em: [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43394/1/MICF\\_Marta\\_Samora.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43394/1/MICF_Marta_Samora.pdf). Acesso em: 10 fev. 2023.

TORTORANO, Anna et al. Candidemia: Evolution of Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches. Dovepress, [S. l.], p. 5543–5553, 29 dez. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8702982/pdf/idr-14-5543.pdf>. Acesso em: 29 abr. 2023.

VIEIRA, Francisca et al. Resistência a Fármacos Antifúngicos por Candida e Abordagem Terapêutica. *Port Farmacoter* , [S. l.], ano 2017, v. 9, p. 161-168, 4 jul. 2017. Disponível em: [https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/33791/1/Artigo\\_TNascimento\\_2017\\_01.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/33791/1/Artigo_TNascimento_2017_01.pdf). Acesso em: 26 fev. 2023.