

**UNIVERSIDADE TIRADENTES
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDECURSO
DE FARMÁCIA**

**NYCOLLAS FIGUEIREDO AZEVEDO
VICTOR APOLÔNIO GONÇALVES DOS SANTOS**

**ADMINISTRAÇÃO DE ÁCIDO CÁPRICO COMO ANTIFÚNGICO
CONTRA *C. albicans*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**ARACAJU
2021**

**NYCOLLAS FIGUEIREDO AZEVEDO
VICTOR APOLÔNIO GONÇALVES DOS SANTOS**

**ADMINISTRAÇÃO DE ÁCIDO CÁPRICO COMO ANTIFÚNGICO
CONTRA *C. albicans*: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Universidade Tiradentes - Unit como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Mônica Batista de
Almeida

**ARACAJU
2021**

VICTOR APOLÔNIO GONÇALVES DOS SANTOS
NYCOLLAS FIGUEIREDO AZEVEDO

ADMINISTRAÇÃO DE ÁCIDO CÁPRICO COMO ANTIFÚNGICO
CONTRA *C. albicans*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Biomedicina, como pré-requisito
para a obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

**Orientadora: Profª Drª Mônica Batistade
Almeida.**

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora Profª Drª Mônica Batista de Almeida

Universidade Tiradentes

1º Examinador:

Universidade Tiradentes

2º Examinador:

Universidade Tiradentes

Administração de Ácido Cáprico como antifúngico contra *C. albicans*: Uma Revisão Integrativa

Nycollas Figueiredo Azevedo¹

Victor Apolônio Gonçalves dos Santos¹

Mônica Batista de Almeida¹

1. Universidade Tiradentes – UNIT/SE

RESUMO

Introdução: O ácido cáprico, dentre outros ácidos de cadeia média, tem sido administrado a fim de elevar a eficácia de tratamentos com antifúngicos e minimizar toxicidade. A literatura apresenta estudos sobre seus potenciais efeitos antihifas, antibiofilme e alterações gênicas imprescindíveis a disseminação de *C. albicans*. **Objetivos:** Analisar o potencial uso de ácido cáprico e/ou seus análogos associados ou não a outros medicamentos no tratamento de *C. albicans* resistente. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, os artigos foram pesquisados nas bases de dados do *Pubmed*, *Scielo*, *Science Direct*. Após seleção, foram avaliadas seis publicações. **Resultados e Discussão:** Foram encontradas evidências reunidas no presente estudo demonstrando que a administração de ácido cáprico, láurico, heptanóico e nonanóico e o combinado de ácido cáprico com fluconazol e nistatina promoveram desagregação celular, inibição da formação de biofilme, encolhimento citoplasmático e regulação da expressão gênica para *ERG11* e *ERG3*, e não foi identificada toxicidade para o hospedeiro. **Conclusão:** Diante dos achados, os potenciais efeitos dos ácidos graxos de cadeia média (ácido cáprico, láurico, heptanóico e nonanóico) e a combinação de ácido cáprico com fluconazol e nistatina sobre a interrupção do ciclo celular fúngico exprimiram eficácia e atoxicidade.

Palavras-Chaves: *Candida albicans*; Ácido Cáprico; Antifúngico.

ABSTRACT

Introduction: Capric acid, another medium chain acid, has been administered in order to

increase the effectiveness of antifungal treatments and lessen toxicity. The literature presents studies on its potential antihyphae, antibiofilm effects and essential genetic changes to the spread of *C. albicans*. **Objectives:** To analyze the potential use of capric acid and/or its analogues associated or not with other drugs in the treatment of resistant *C. albicans*. **Methodology:** As this is a systematic review, the articles were searched in the databases of Pubmed, Scielo, and Science Direct. After selection, six publications were evaluated. **Results and Discussion:** Evidence gathered in the present study was found demonstrating that the administration of capric, lauric, heptanoic and nonanoic acid and the combination of capric acid with fluconazole and nystatin promoted cell disaggregation, inhibition of biofilm formation, cytoplasmic shrinkage and genesis for *ERG11* and *ERG3*, and host toxicity has not been identified. **Conclusion:** In view of the findings, the potential effects of medium-chain fatty acids (capric, lauric, heptanoic and nonanoic acid) and a combination of capric acid with fluconazole and nystatin on the interruption of the fungal cell cycle expressed and atoxicity.

Keywords: *Candida albicans*; Capric acid; Antifungal.

1. INTRODUÇÃO

A *Candida* é um fungo oportunista que reside como comensal, fazendo parte da microbiota normal dos indivíduos saudáveis, podendo ser encontrada na cavidade oral, no trato gastrointestinal e geniturinário. Todavia, quando há uma ruptura no balanço normal da microbiota ou o sistema imune do hospedeiro encontra-se comprometido, as espécies do gênero *Candida* tendem a manifestações agressivas, tornando-se patogênicas (BARBEDO, L. S; SGARBI, D. BG. 2010).

O tratamento convencional para infecções por *Candida*, é por meio de antifúngicos das classes dos azóis, estes por vez causam alterações nas enzimas responsáveis pela biossíntese da membrana do fungo, além de terem toxicidade baixa, custo benefício e fácil administração. Porém, várias espécies de *Candida* como a *C. albicans* vem desenvolvendo resistência a essa classe por meio de diversos mecanismos (WHALEY *et al.*, 2017).

De forma inovadora, estudos estão sendo feitos para novas terapias antifúngicas. Um caso promissor é o dos ácidos graxos, que já são utilizados como agentes antimicrobianos nos setores alimentício e cosmético e demonstram toxicidade irrelevante nas células humanas. Desta forma, tornando-os uma nova alternativa para tratamento da candidíase (CLITHEROW

et al., 2020).

Rico em ácidos graxos saturados, o óleo de coco tem em sua composição 92% desses triglicerídeos, onde em média 70% é composto de ácidos graxos de cadeia média. O ácido láurico está em maior concentração, com cerca de (45-50%), ácido caprílico (7%) e ácido cáprico (6%). Essas concentrações variam a depender da região e espécie que é extraído o óleo de coco (MENDES, 2017).

Esses ácidos demonstraram atividades antimicrobianas, anti-hifas e antibiofilme, dessa forma, conseguem inibir ou interromper a formação de biofilme da *C. albicans*, este que é responsável pela resistência aos antibióticos e antifúngicos que são prescritos convencionalmente (LEE *et al.*, 2020). Dentre estes ácidos, o ácido cáprico (C10:0) destaca-se, o qual foi demonstrada a capacidade toxicológica de redução do citoplasma e fatores de virulência de *C. albicans*, tornando-o assim uma alternativa tanto isolada como em combinação com outras drogas no combate a candidíase (SUCHODOLSKI *et al.*, 2021, p. 3).

Por conseguinte, o estudo teve como objetivo analisar as principais e mais recentes evidências publicadas na literatura quanto ao potencial uso de ácido cáprico e/ou seus análogos associados ou não a outros medicamentos no tratamento a *C. albicans* resistente.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, onde reunimos os conhecimentos encontrados através de referências teóricas publicadas.

Dessa forma, foi-se necessário seguir algumas etapas:

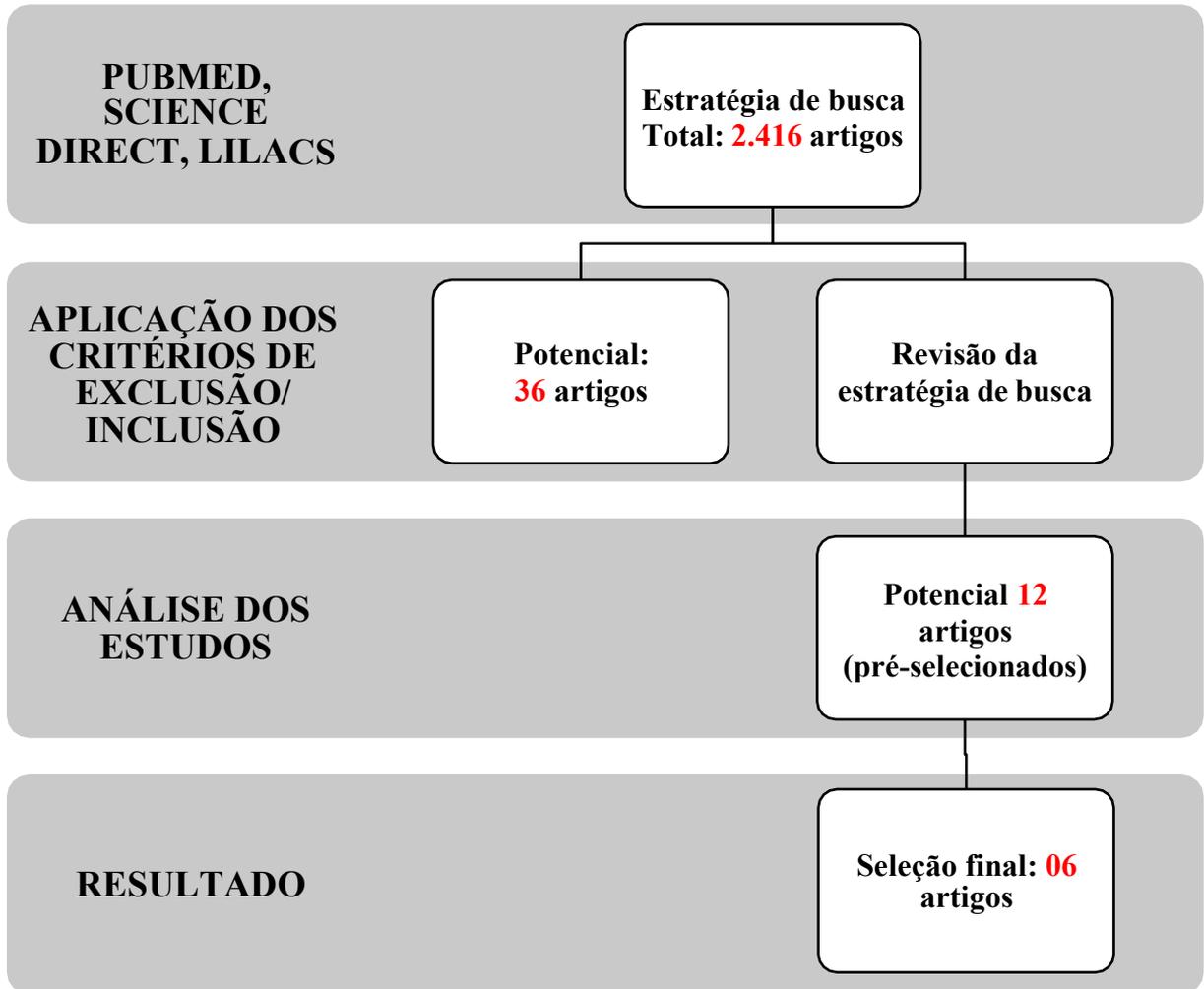
- Identificação do tema e formulação da pergunta norteadora;
- Seleção de descritores que seriam utilizados nas chaves de busca;
- Elaboração da chave de busca e os respectivos operadores booleanos;
- Busca na literatura e seleção dos dados a serem utilizados;
- Estabelecer critérios para inclusão e exclusão;
- Leitura completa e análise dos resultados dispostos nos artigos selecionados, identificando similaridade e eventuais conflitos.

Para a realização da revisão de literatura, ficou estabelecida como pergunta norteadora: “O ácido cáprico ou seus análogos apresentam potencial no tratamento da Candidíase?”

Foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados e indexados no banco de dados eletrônicos, Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a US National Library of Medicine (PubMed) e Science Direct para a realização da busca dos artigos, utilizou-se da estratégia Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes (desfecho), reconhecida pela abreviatura PICO (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007), no qual foram empregados descritores a partir do interesse de abordagem do trabalho. Logo, para a identificação foi utilizada a seguinte chave de busca: ((capric acid)) OR (decanoic acid)) AND (treatment) AND ((candidiasis) OR (candida albicans)) na qual 2.416 artigos foram obtidos. Para estabelecer a amostra, foram usados como critérios de inclusão e exclusão, restringindo-se a 32 artigos científicos indexados nos bancos de dados selecionados.

Os critérios de inclusão aplicados para a seleção dos artigos foram: artigos científicos completos, disponíveis em inglês ou português, publicados no período de 2001-2021 e que tratassem sobre a temática. Dessa forma, após identificar os artigos que apresentam as informações de interesse, analisou-se os objetivos e as conclusões desses para excluir os que não se adequavam ao perfil de interesse bem como os que apresentavam duplicidade. Em seguida realizou-se uma etapa de análise e interpretação dos dados, através de um processo de leitura, a fim de identificar a contribuição de cada estudo para corroborar com o objetivo desejado. A amostra final resultou em um quantitativo de seis artigos (figura 1). Adicionalmente, adotamos como estratégia, a seleção de outras fontes bibliográficas de referência como teses de doutorado e dissertação de mestrado, incluídas nos bancos de dados, sites oficiais, bem como, artigos científicos complementares relacionados à temática desenvolvida nesse trabalho.

Figura 1. Fluxograma representando a seleção dos artigos incluídos na revisão.



3. RESULTADOS

A estratégia de busca desta revisão possibilitou a obtenção de 2.416 artigos, mas apenas 64 respondiam à questão norteadora do presente estudo. Destes, 36 se encaixavam nos critérios de inclusão desta revisão integrativa. As publicações repetidas em mais de uma base de dados foram analisadas em uma única vez, restando, assim, 12 artigos, após as análises foram realizadas as leituras dos resumos e selecionados na íntegra 6 artigos sem repetições (Quadro 1).

Quadro 1. Síntese dos resultados com base nos artigos incluídos da revisão integrativa.

TÍTULO	AUTORES	PERIÓDICO/ ANO DE PUBLICAÇÃO	MÉTODO APLICADO
In Vitro Killing of <i>Candida albicans</i> by Fatty Acids and Monoglycerides	Bergsson; Arnfinnsson; Steingrímsson; Thormar	Antimicrobial Agents and Chemotherapy/ 2001	Estudos por microscopia eletrônica de transmissão, a suscetibilidade de <i>Candida</i> a ácidos graxos
Antifungal Activity of Capric Acid, Nystatin, and Fluconazole and Their <i>In Vitro</i> Interactions Against <i>Candida</i> Isolates from Neonatal Oral Thrush	Khalandi et al	Iran University of Medical Sciences/2020	Método CLSI M27-A3/M60, analisou a atividade antifúngica do ácido cáprico comparado com nistatina e fluconazol. E a interação <i>in vitro</i> entre o ácido cáprico com fluconazol e nistatina por método de tabuleiro de xadrez.
Capric acid secreted by <i>Saccharomyces boulardii</i> influences the susceptibility of <i>Candida albicans</i> to	Suchodolski; Derkacz; Bernat; Krasowska	Scientific reports/2021	Co-administração de ácido cáprico com fluconazol e anfotericina B, na ação antifúngica para <i>Candida</i>

fluconazole and amphotericin B			
Antibiofilm and antifungal activities of medium-chain fatty acids against <i>Candida albicans</i> via mimicking of the quorum-sensing molecule farnesol	Lee, J. et al.	Microbial Biotechnology/2021	Uso de microscopia confocal de varredura a laser e microscopia eletrônica de varredura, para verificar como os ácidos graxos moderam o crescimento de hifas, agregação celular e formação de biofilme.
Candidíase	Barbedo, L. S; Sgarbi, D. BG	Instituto Biomédico, Universidade Federal Fluminense. 2010	Revisão bibliográfica sobre candidíase e suas espécies.
Azole Antifungal Resistance in <i>Candida albicans</i> and Emerging Non- <i>albicans Candida</i> Species	Wharley et al	Frontiers in Microbiology/2017	Revisão sobre a resistência da azólica as infecções ocasionadas por <i>C. albicans</i> e espécies emergentes.

Fonte: Autores da pesquisa.

4. DISCUSSÃO

As infecções por *C. albicans* apresentam como principal fator virulento a formação de biofilme estável, derivado de transições entre as alterações de fases, ou seja, de morfologia arredondada (leveduriforme), facilitando disseminação, para a de morfologia filamentosa (hifas), culminando em maior possibilidade de permear barreiras. Sendo essa alternância, etapa chave do processo infeccioso, pois as hifas se desenvolvem quando existem ambientes propícios, podendo ser, dentre tantas variáveis, mudanças de temperatura e pH. Enquanto os biofilmes, responsáveis pela patogênese, é que contribuem para resistência a terapêutica

antifúngica implicando na manutenção e/ou ampliação da infecção, segundo Sgarbi e Barbedo, 2010.

Os antifúngicos atualmente comercializados, em especial os azólicos, como imidazóis (butoconazol, clotrimazol, miconazol e cetoconazol) e triazóis (fluconazol e terconazol), enfrentam defasagem, mesmo com evidências de sensibilidade ao tratamento. Todavia, as implicações são pertinentes ao uso prolongado e consequente resistência ao tratamento com diversas espécies. Em se tratando da *C. albicans*, os mecanismos das mutações gênicas que deflagram resistência aos azóis foram descritas por Whaley *et al.*, (2017) como sendo decorrente do aumento da expressão do gene *ERG11*, resultando em baixa afinidade de ligação com a droga, e da *ERG3*, elevando codificação da enzima de biossíntese do ergosterol, e por consequência, regulação positiva das bombas de efluxo de *ERG*, ou seja, ampla rede de supra regulação de genes transcricionais com baixa suscetibilidade ao Fluconazol (FLC).

Diante disso, Silva (2010) e Lee *et al.*, (2021) elucidaram que devido potencial de reinfecção é essencial o desenvolvimento de inibidores de biofilme comprometidos com o crescimento das células planctônicas e ativação da molécula quorum sensing farnesol, considerando que as comunidades microbianas estão mais tolerantes a antifúngicos com mecanismos de ação convencionais. Por consequência, os estudos atuais estão debruçados em tratamentos com ácidos graxos naturais ou sintéticos, especificamente os de cadeia média, pois apontamentos não completamente esclarecidos avaliaram efeito antifúngico em alterações nas expressões gênicas das células. Portanto, desempenham maior eficácia frente a outros fármacos no combate a vários patógenos, incluindo o fungo *C. albicans*, por inibir crescimento das hifas, agregação celular e formação de biofilme além de apresentar baixa ou nenhuma citotoxicidade.

Bergsson *et al.*, (2001) avaliou eficácia e agilidade com administração do C10:0 que desintegrou a membrana plasmática da célula e encolheu o citoplasma, resultado da pressão de turgescência hidrostática alta. As dosagens estabelecidas foram 5 mM, por 10 min e 2,5 mM, por 30 min com ausência de dados para toxicidade. Em concentrações menores ($100 \mu\text{l de } 10^{-1}$) o C10:0 obteve a maior redução do quadro infeccioso, comparado ao ácido láurico (C12:0) e a monocaprina, embora todos foram responsivos ao minimizar infecção. Sobretudo, o C12:0 foi o mais responsivo em concentrações entre 2,5 mM e 5 mM.

Em contrapartida, em avaliação com o ácido heptanóico (C7:0), ácido nonanóico (C9:0) e C12:0, também foram observados efeitos antibiofilme de 85% com dose em concentrações de $2 \mu\text{g/ml}^{-1}$. Lee *et al.*, (2021) analisou que esses nutrientes são, em doses menores ($\sim 2 \mu\text{g/ml}^{-1}$),

inibidores de biofilme, e antimicrobianos em doses elevadas ($\sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$). O efeito das altas concentrações é sugerido devido controle da produção de esteróis, por meio de modificações transcricionais de *ERG11*, que é responsável por provocar decomposição da parede celular, evidências que corroboram com Kumar *et al.*, (2020). Tais achados demonstram eficácia, em concentrações subinibitórias de poucos $\mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$, para controle em motilidade, hifas, fímbrias, biofilmes, características virulentas, os quais contestam todos os métodos antifúngicos existentes, acrescido do fator baixa ou nenhuma citotoxicidade.

Em consonância, Suchodolski *et al.*, (2021) também verificou redução da agregação celular, inibição de proliferação de células tumorais, e ausência de toxicidade para *C. albicans* com administração de C10:0 associado a FLC e Anfoterecina B (AMB). Os resultados da combinação entre C10:0 (45,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e FLC (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) aplacou a resistência ao FLC pelos isolados clínicos, minimizou o crescimento de *C. albicans* por CAF2-1 e significativa resposta para Cdr1p (proteína inibidora de *C. albicans*), além de redução de ergosterol. Enquanto na combinação com AMB não foram encontradas efeito inibitórios, o qual observou menor vazamento do citoplasma, sugerindo administração apenas solo para AMB.

Corroborando aos achados, Khalandi *et al.*, (2020) também apresentou, in vitro, o potente efeito da administração isolada de C10:0 para candidíase oral. Quando combinado com FLC e nistatina encontrou efeito sobre inibição da alteração morfológica de levedura para hifa e interrompimento do ciclo celular. Todavia a nistatina demonstrou maiores efeitos, embora dependente da dose, para candidíase vulvovaginal no uso a longo prazo (~ 6 meses).

5. CONCLUSÃO

Logo, foi possível observar que novos métodos medicamentosos para tratamento de infecções devido à *C. albicans* além de necessárias, mostraram ser eficazes, remodelando as expectativas de melhores condutas e desfechos clínicos. O ácido cáprico, assim como outros ácidos de cadeia média foram eficientes seja em uso solo ou combinado para inibir proliferação e modificações genéticas de *C. albicans*. Quando associado a nistatina e fluconazol teve efeitos ampliados para inibição das alterações morfológicas e ciclo celular para candidíase oral e vulvovaginal. Para tanto, também são necessários mais estudos para melhor compreensão dos mecanismos de expressões gênicas e assim formular antifúngicos com propriedades resistentes ao ataque de comunidades microbianas.

6. REFERÊNCIAS

BARBEDO, L.S; SGARBI, D.B.G. Candidíase. **J bras Doenças Sex Transm**, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010.

CLITHEROW, K.H.; BINALJADM, T.M.; HANSEN, J., *et al.* Medium-Chain Fatty Acids Released from Polymeric Electrospun Patches Inhibit *Candida albicans* Growth and Reduce the Biofilm Viability. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 6, n. 7, p. 4087–4095, 13 jul. 2020.

KUMAR, P.; LEE, J.H.; BEYENAL H.; LEE J. Fatty acids as antibiofilm and antivirulence agents. **Trends Microbiol.**, v. 28, n. 9, p. 753-768, 28 abr, 2020.

LEE, J.; KIM, Y.G.; KHADKE, S.K; LEE, J. Antibiofilm and antifungal activities of medium-chain fatty acids against *Candida albicans* via mimicking of the quorum-sensing molecule farnesol. **Microbial Biotechnology**, v. 14, n. 4, p. 1353–1366, 30 nov. 2020.

MENDES, M.L.T. **Avaliação in vitro da atividade antifúngica do óleo de coco ozonizado contra *Candida spp.*** 2017. 61 f.: il. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, 2017.

SILVA, C.M.S. **Efeitos do farnesol, uma molécula de quorum-sensing de *Candida albicans*, em diferentes isolados de *Paracoccidioides brasiliensis*.** 2009. 81 f.: il. Dissertação (Mestrado em Biologia Molecular) - Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

SUCHODOLSKI, J.; DERKACZ, D.; BERNAT, P.; KRASOWSKA, A. Capric acid secreted by *Saccharomyces boulardii* influences the susceptibility of *Candida albicans* to fluconazole and amphotericin B. **Scientific Reports**, v. 11, p. 6519, 22 mar. 2021.

WHALEY, S.G.; BERKOW, E.L.; RYBAK, J.M. *et al.* Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 2173, 12 jan. 2017.

PICOSANTOS, C. M. DA C.; PIMENTA, C. A. DE M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508–511, jun. 2007.