Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Artigo

Atuação da anidulafungina frente a isolados de *candida*

Action of anidulafungin against isolates of *candida*

Ana Emília de Medeiros Roberto[1]
Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo[2]
Rejane Pereira Neves[3]
Reginaldo Gonçalves Lima-Neto[4]

Resumo - Nos últimos anos o número de casos de infecções fúngicas nosocomiais tem aumentado acarretando altos índices de mortalidade e morbidade em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva, sendo associada a doenças de base que comprometem o sistema imunológico. Um tratamento eficaz requer um diagnóstico precoce e uma terapêutica imediata para a infecção.As leveduras são semelhantes em sua micromorfologia, dessa maneira, são diferenciadas através dos testes bioquímicos como: auxonograma e zimograma. Dessa maneira, a determinação de um fármaco eficaz para o tratamento de infecções fúngicas é dada a partir da realização de testes de sensibilidade antifúngica *in vitro*, o que irá determinar resistência ou sensibilidade do fungo ao fármaco. Para o tratamento inicial é recomendado alguns antifúngicos como anfotericina B, fluconazol, voriconazol. Sabe-se que existe uma falta de terapias alternativas que auxiliem o tratamento, com isso tem sido testadas novas formulações como a anidulafungina que vem sendo utilizado como primeira linha de tratamento em infecções fúngicas, já que a mesma não atinge as células humanas. Diante disso, através de uma revisão de literatura objetiva-se avaliar o diagnóstico de infecções nosocomiais e o perfil de sensibilidade antifúngica a anidulafungina.

Palavras-chaves: Infecções nosocomiais. Sensibilidade antifúngica. *Candida.* Anidulafungina

[1] Bacharel em biomedicina pelas Faculdades Integradas de Patos – FIP.
[2] Bacharel em Biomedicina. Licenciada em Ciências Biológicas. Doutora em Biologia dos Fungos. Pesquisadora do Departamento de Micologia da UFPE.
[3] Bacharel em Biomedicina. Bacharel em Ciências Biológicas. Mestrado em Criptógamos. Doutorado em Ciências Biológicas. Professora no Departamento de Micologia da UFPE
[4] Licenciada em Ciências Biológicas. Mestre e Doutor em Biologia dos Fungos. Docente das Faculdades Integradas de Patos – PB.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Abstract - The number of cases of nosocomial fungal infections has increased in recent years causing high rates of mortality and morbidity in patients hospitalized in intensive care unit, being associated with underlying diseases that compromise the immune system. Effective treatment requires early diagnosis and immediate therapy for infection. Yeasts are similar in their micromorphology, in this manner, are differentiated through biochemical tests like: auxonograma and zimograma. In this way, the determination of an effective drug for the treatment of fungal infections is given from the realization of *in vitro* antifungal susceptibility testing, which will determine sensitivity or resistance to the fungus.. For the initial treatment we recommend some antifungal medication such as amphotericin B, fluconazole, voriconazole. It is known that there is a lack of alternative therapies to help with treatment that has been tested new formulations like anidulafungina that has been used as first line treatment for fungal infections, since it does not reach the human cells. This study aims to through a literature review aims to evaluate the diagnosis of nosocomial infections and the antifungal susceptibility profile against anidulafungin.

Keywords: Nosocomial infections.. Antifungal sensitivity. *Candida.* Anidulafungin.

Introdução

A incidência infecções hospitalares por fungos tem aumentado nas últimas décadas, gerando um grande problema de saúde pública, sendo frequente principalmente em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Geralmente essas infecções estão associadas a doenças de base como diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), câncer, além de outros fatores como uso de medicamentos imunossupressores, antibioticoterapia e corticoidoterapia (DALAZEN et al., 2011; SERRANO et al., 2013; DANNAOUI, 2013). O que acarretará em uma infecção oportunista causada por leveduras do gênero *Candida.* Dentre as infecções nosocomiais, destaca-se a candidemia que é uma infecção fúngica na corrente sanguínea, causada por espécies do gênero *Candida*. Dentre os agentes etiológicos que acometem os seres humanos destacam-se *C. albicans*, *C.*

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

glabrata, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*, sendo *C. albicans* a espécie mais isolada (PFALLER; DIEKEMA, 2007; VIJAYAKUMAR et al., 2012).

As manifestações clínicas podem ser aguda, subaguda ou crônica, podendo se estabelecer tanto nas superfícies mucosas como disseminar-se por via hematogênica para outros órgãos e tecidos (PFALLER; DIEKEMA, 2007; VIJAYAKUMAR et al., 2012). Além disso, a internação prolongada do paciente em UTI pode ocasionar o surgimento destas infecções fúngicas consideradas oportunistas, podendo ser fatais ao hospedeiro (MUELLER-LOEBNITZ et al., 2013; MULU et al., 2013).

A adequada conduta laboratorial através do exame direto e cultura auxiliam no diagnóstico clínico e tratamento, bem como na avaliação do perfil de sensibilidade aos antifúngicos disponíveis no mercado. Sabe-se que a ação da anidulafungina é positiva em pacientes que fizeram o uso prévio de fármacos para a infecção fúngica invasiva, além de ter uma boa atividade fungicida em isolados com resistência aos azoles e polienos(COLOMBO et al., 2010; DE ROSSI et al., 2011; SHIBATA et al., 2012). Diante disso, através de uma revisão de literatura objetiva-se avaliar o diagnóstico de infecções nosocomiais com o perfil de sensibilidade antifúngica a anidulafungina.

Desenvolvimento

Nos últimos anos o número de casos de infecções fúngicas que acometem pacientes em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) tem aumentado. Neste contexto, além da síndrome da Imunodeficiência adquirida (SIDA), pacientes transplantados, sob uso de medicações imunossupressoras, outras doenças de base como diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico e neoplasias são considerados de risco para a aquisição dessas infecções (BOFF et al., 2008).

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Dentre as infecções nosocomiais de etiologia fúngica, destaca-se a candidemia, infecção na corrente sanguínea por leveduras do gênero *Candida*, a qual representa alto risco para pacientes graves internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), com altos índices de morbidade e mortalidade. Pacientes em UTI são susceptíveis a esta doença, uma vez que os agentes etiológicos normalmente fazem parte da microbiota destes indivíduos e se utilizam de procedimentos invasivos como porta de entrada (BENEDETTI et al., 2011; DAL VESCO et al., 2011).

Leveduras do gênero *Candida* apresentam-se como comensais em humanos, estabelecendo uma relação de competição com as bactérias da microbiota e, desta forma, um equilíbrio entre as populações microbianas nos tecidos. Contudo, para a instalação de um quadro infeccioso devem ocorrer alterações nesta relação comensal, além da presença de fatores predisponentes intrínsecos e extrínsecos para a progressão da doença (COSTA et al., 2008; PAM et al., 2012).

Segundo Giolo e Svidzinski (2010) a debilitação do sistema imune possibilita que a interação entre parasito e hospedeiro, torne o meio propício para a instalação da infecção o que conduz o hospedeiro de comensal a patógeno. Sendo essa levedura oportunista e não patógena, para iniciar um processo patológico, será necessário atravessar barreiras biológicas como pele, trato respiratório, trato gastrintestinal e trato geniturinário (CONTI et al., 2009; DE ROSSI et al. 2011).

No entanto, das que mais acometem os seres humanos destacam-se *Candidaalbicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* e as menos frequentes são, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, dentre outras. Sendo a *C. albicans* a espécie mais patogênica em humanos (PFALLER; DIEKEMA, 2007; BENEDETTI et al., 2011; CHANG et al., 2012; SHIN et al., 2012).

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

TERAPIA ANTIFÚNGICA

Os antifúngicos de escolha para o tratamento das infecções podem ser administrados na forma oral e intravenosa, dependendo do fármaco para a terapêutica. Sendo assim, a escolha de um fármaco para o tratamento é instituída pelo clínico, que avaliará a resposta imunológica do paciente frente à infecção (RAMESH et al., 2011; RODRIGUES et al., 2011; FU et al., 2012; SHIBATA et al., 2012).

Um tratamento eficaz requer um diagnóstico precoce e uma terapêutica imediata para a infecção. Dessa maneira, a determinação de um fármaco eficaz para o tratamento de infecções fúngicas é dado a partir da realização de testes de sensibilidade antifúngica *in vitro*, o que irá determinar resistência ou sensibilidade do fungo ao fármaco (DEMITO et al., 2012; LEWIS et al., 2012; PAM et al., 2012).

Para o tratamento inicial é recomendado alguns antifúngicos como anfotericina B, fluconazol, voriconazol. No entanto existe uma falta de terapias alternativas que auxiliem o tratamento (COLOMBO et al., 2010; WIEDERHOLD et al., 2011). Dentre os antifúngicos de escolha destacam-se as equinocandinas que diferentemente da anfotericina B e dos azólicos, elas têm como alvo a parede celular, inibindo enzima ligada à síntese de beta (1-3) D glucana. A glucana na forma de microfibrilas é um dos principais componentes da parede celular fúngica. O bloqueio de sua síntese resulta em desequilíbrio osmótico, prejudicando a viabilidade do microorganismo. Ultimamente a anidulafungina tem sido utilizada como tratamento de primeira linha para infecções nosocomiais oportunistas. Por esse mecanismo não está presente em células humanas o tratamento, com esse antifúngico tem sido instituído para a terapêutica em pacientes internados em UTI (WILKE, 2011; EL-MASHAD; MAHMOUD, 2011; CORTÉZ; RUSSI, 2011; ROMEO et al., 2013).

Embora o tratamento seja mais caro, a terapêutica é bem aplicada, pois tem um amplo espectro com baixas concentrações. A anidulafungina está disponível apenas por

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

via endovenosa, já que apresenta baixa biodisponibilidade oral. Uma vez administrada por via endovenosa é rapidamente distribuída por todos os tecidos, contudo não é metabolizada nos tecidos ou pelos rins (BOFF et al., 2008; ANDRADE et al., 2012). Sendo esse fármaco degradado pelo sangue é excretado pelas fezes. Sua meia-vida é a mais longa das três equinocandinas sendo aproximadamente 24 horas, isso permite administração única diariamente (LANTERNIER; LORTHOLARY, 2010).

Conclusões

Através de hemocultura é possível obter isolados clínicos de etiologia fúngica do gênero *Candida*;

A incidência de candidemia é maior em espécies não-*albicans*;

Diante da revisão é visto que o exame direto associado a cultura é de grande importância para o diagnóstico clínico e laboratorial.

É visto que a instituição da terapêutica vai de acordo com as condições clínicas e laboratoriais do paciente.

Referências

ANDRADE, J. G.; FREITAS, H. J.; CASTILHO, M. S.; Estudos de QSAR 2D baseados em descritores topológicos e fragmentos moleculares para uma série de derivados azólicos ativos contra Candidaalbicans. **Química Nova**. v. 35, n. 3, p. 466-472, 2012.

BENEDETTI, V.P.; FORNARI, G.; SCHERVINSKI, N.R.; Avaliação de susceptibilidade a antifúngicos de diferentes espécies de levedura *Candida* isoladas de mucosa oral e pele. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v.43, n.2, p.093-095, 2011.

BOFF, E.; LOPES, P. G. M.; SPADER, T.; SCHEID, L. A.; LORETO, E.; DAL FORNO, N. F.; AQUINO, V.; SEVERO, L. C.; SANTURIO, J. M.; ALVES, S. H.; Reavaliação da

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

suscetibilidade de Candida à anfotericina B: estudo comparativo com isolados de três hospitais do Estado do Rio Grande do Sul. **Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 41, n. 1, p. 36-40, 2008.

CHANG, W.; LI, Y.; ZHANG, L.; CHENG, A.; LOU, H.; Retigeric Acid B Attenuates the Virulence of Candida albicans via Inhibiting Adenylyl Cyclase Activity Targetedby Enhanced Farnesol Production. **Plos One**. v. 7, n. 7, p. 1-10, 2012.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Testing of Yeasts.Approved standard document M27-A3, Wayne, PA, USA:CLSI, 2008.

COLOMBO, A. L.; BOURQUE, M., BRADSHAW, S. K.; STRMAIER, K. M.; TAYLOR, A. F.; LUPINACCI, R. J.; KARTSONIS, N. A.; Caspofungin Use in Patients with Invasive Candidiasis Caused by Common Non-*albicans Candida* Species: Review of the Caspofungin Database. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 54, n. 5, p. 1864-1871, 2010.
CONTI, H. R.; SHEN, F.; NAYYAR, N.; STOCUM,E.; SUN, J. N.; LINDEMANN, M. J.; HO, A. W.; HAI, J. H.; YU, J. J.; JUNG, J. W.; FILLER, S. G.; MASSO-WELCH, P.; EDGERTON, M.; GAFFEN, S. L.; Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. **The Journal of Experimental Medicine**. v. 206, n. 2, p. 299-311, 2009.

CORTÉS, J. A. L.; RUSSI, J. A. N.; Equinocandinas.**Revista Chilena de Infectología**. v. 28, n. 6, p. 529-536, 2011.

COSTA, I. C.; FELIPE, I.; GAZIRI, L. C. J.; Resposta imune a Candidaalbicans. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. v. 29, n. 1, p. 27-40, 2008.

DAL VESCO, E.D.; RICCI, B.; COSTA, G.A.; LAMONATO, I.R.D.; OLIVEIRA, N.M.R.; ONOFRE, S.B.; Quantificação e identificação de *Candida* na cavidade oral de crianças. **Revista Brasileira de Analises Clínicas**. v.43, n.3, p.217-221, 2011.

DALAZEN, D. ; ZANROSSO, D.; WANDERLEY, L.; SILVA, N. L.; FUENTEFRIA, A. M.; Comparação do perfil de suscetibilidade entre isolados clínicos de Candida spp. orais e vulvovaginais no Sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia Medica Laboratorial**. v. 47, n. 1, p. 33-38, 2011.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

DANNAOUI, E.;RésistancedesCandidaauxantifongiques : détection et mécanismes**.** **RevueFrancophonedesLaboratoires**. v. 2013, p. 71-77, 2013.

DE ROSSI, T.; LOZOVOY, M.A.B.; SILVA, R.V,; FERNANDES, E.V., GERALDINO, T.H.; COSTA, I.C.; SARIDAKIS, H.O.; WATANABE, M.A.E.; FELIPE, I.; Interações entre *Candidaalbicans* e hospedeiro.**Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. v. 32, n. 1, p. 15-28, 2011.

DEMITTO, F. O.; AMARAL, R. C. R.; BIASI, R. P.; GUILHERMETTI, E.; SVIDZINSKI, T. I. E.; BAEZA, L. C.; Suscetibilidade a antifúngicos in vitro de Candida spp. em pacientes do Hospital Universitário Regional de Maringá-PR. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial**. v. 48, n.5, p. 315-321, 2012.

EL-MASHAD, N.; MAHAMOUD, M. T.; Commercialtests for in vitro antifungalsusceptibilitytestingofCandidaspeciescomparedto standard (NCCLS) brothmicrodilution. **International Journal of Medicine and Medical Sciences**. v. 3, n. 4, p. 100-104, 2011.

FU, M.; SORDI, L.; MÜHLSCHLEGEL, F. A.; Functional characterization of the small heat shock protein Hsp12p from Candida albicans.**Plosone**. v. 7, n. 8, p. 1-10, 2012.

GIOLO, M. P.; SVIDZINSKI, T. I. E.;Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial**. v. 46, n. 3, p. 225-234, 2010.

LANTERNIER, F.; LORTHOLARY, O.;Anidulafungine : une nouvelle optionthérapeutiquedanslescandidosessystémiques. **Médecineet maladies infectieuses**. v. 40, n. 2010, p. 440-448, 2010.
LEWIS, L. E.; BAIN, J. M.; LOWES, C.; GOW, N. A. R.; ERWING, L.; Candida albicans infection inhibits macrophage cell division and proliferation. **Fungal Genetics and Biology**. v. 49, n. 9, p. 679-680, 2012.

PAM, V. K.; AKPAN, J. U.; ODUYEBO, O. O.; NWAOKORIE, F. O.; FOWORA, M. A.; OLADELE, R. O.; OGUNSOLA, F. T.; SMITH, S. I.; Fluconazole susceptibility and ERG11 gene expression in vaginal Candida species isolated from lagos Nigeria. **Journal of Molecular Epidemiology and Genetics**. v. 3, n. 1, p. 84-90, 2012.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J.; Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 20, n. 1, p. 133–163, 2007.

RAMESH, N.; PRIYADHARSINI, M.; SAMIAPPAN, C.; BALASUBRAMANIAN,V.; HEMAPRIVA, J.; KANNAN, R.; Virulence factors and anti fungal sensitivity pattern of Candida Sp. isolated from HIV and TB patients. **IndianJournalofMicrobiology**. v. 53, n. 3, p. 273-278, 2011.

RODRIGUES, D.; MEZZARI, A.; FUENTEFRIA, A. M.; Candidúria. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**. v. 24, n. 2, p. 142-150, 2011.

ROMEO, O.; DEFINO, D.; CASCIO, A.; AMORINI, M.; ROMEO, D.; PERNICE, I.; Microsatellite-based genotyping of Candida parapsilosissensustricto isolates reveals dominance and persistence of a particular epidemiological clone among neonatal intensive care unit patients. **Infection, GeneticsandEvolution**. v. 13, p. 105-108, 2013.

SERRANO, R.; GIMENO, A.; PLUMED, L.; ÁLVAREZ, B.; PLAZAS, J.; CATURLA, J.; Perfil epidemiológico y patrón de sensibilidad de aislamientos causantes de infecciónfúngica invasora frente a aislamientosfúngicos de colonización em pacientes críticos no neutropénicos. **RevistaIberoamericana de Micología**. v. 30, n. 1, p. 14-20, 2013.

SHIBATA, N.; KOBAYASHI, H.; SUZUKI, S.; Immunochemistry of pathogenic yeast,Candida species, focusing on mannan.**Proceedings of The Japan Academy, Series B Physical and Biology Sciences**. v. 88, n. 6, p. 250-265, 2012.

SHIN, J. H.; BOUGNOUX, M.; D'ENFERT, C.; KIM, S. H.; MOON, C. J.; JOO, M. Y.; LEE, K.; KIM, M.; LEE, H. S.; SHIN, M. G. SUH, S. P.; Genetic Diversity among Korean Candida albicans Bloodstream Isolates: Assessment by Multilocus Sequence Typing and Restriction Endonuclease Analysis of Genomic DNA by Use of BssHII.**Journal of Clinical Microbiology**. v. 49, n. 7, p. 2572-2577, 2011.

WIEDERHOLD, N. P.; NAJVAR, L. K.; BOCANEGRA, R. A.; KIRKPATRICK, W. R.; PATTERSON, T. F.; Caspofungin Dose Escalation for Invasive Candidiasis Due to Resistant Candida albicans. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 55, n. 7, p. 3254-3260, 2011.

WILKE, M. H.; Treatment and Prophylaxis of Invasive Candidiasis With Anidulafungin, Caspofungin and Micafungin and its Impact on Use and Costs - Review of The Literature. **Eu rope an Journal of Medical Research**. v. 2011, n. 16, p. 180-186, 2011.

