



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCCG
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

Beatriz de Medeiros Dantas

**POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA *Candida auris*:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**CUITÉ - PB
2023**

Beatriz de Medeiros Dantas

**POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA *Candida auris*:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – *Campus* Cuité, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia

Orientadora: Prof^ª. Dra. Igara Oliveira Lima

CUITÉ - PB

2023

D192p Dantas, Beatriz de Medeiros.

Potencial antifúngico de óleos essenciais contra *Candida auris*: uma revisão integrativa. / Beatriz de Medeiros Dantas. - Cuité, 2023.
38 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Profa. Dra. Igara Oliveira Lima".

Referências.

1. Candida. 2. *Candida auris*. 3. Farmacorresistência fúngica. 4. Biofilmes. 5. Agentes antifúngicos. 6. Óleos voláteis. 7. Revisão integrativa de literatura. I. Lima, Igara Oliveira. II. Título.

CDU 615.281.9(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - CES
Sítio o Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

BEATRIZ DE MEDEIROS DANTAS

POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA *Candida auris*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito para grau de Bacharel em Farmácia.
Aprovado em: 19/10/2023

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Igara Oliveira Lima

ORIENTADORA- UFCG

Profª. Dra. Vanessa Santos Arruda Barbosa

Examinadora - UFCG

Profº. Dr. Egberto Santos Carmo

Examinador – UFCG



Documento assinado eletronicamente por EGBERTO SANTOS CARMO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR, em 19/10/2023, às 17:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por IGARA OLIVEIRA LIMA, PROFESSOR 3 GRAU, em 19/10/2023, às 18:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por VANESSA SANTOS DE ARRUDA BARBOSA, PROFESSOR 3 GRAU, em 21/10/2023, às 18:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador 3890776 e o código CRC A9BBEC00.

Dedico este trabalho principalmente a minha família, mas também a todos aqueles que me incentivaram e me apoiaram durante a minha trajetória acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Aos meus Pais, Jean Geraldo e Jaqueline Medeiros e a minha irmã, Rafaela Terezinha, que são a minha base e a representação do amor genuíno que habita em mim, minha profunda gratidão por todo o incentivo e o esforço que me dedicaram ao longo dessa jornada. Essa vitória e todas as que decorrerem dela serão por nós. A Luan Azevedo, meu companheiro de vida, agradeço por apoiar e impulsionar as minhas decisões. O seu incentivo constante, a sua compreensão e a sua parceria foram fundamentais para que eu conseguisse chegar até o final.

À minha família paterna, de quem herdei Dantas, não saberia transcrever em palavras o meu amor e a minha gratidão a todos vocês. Quero, entretanto, agradecer pontualmente a minha prima e madrinha, Germana Dantas; a minha tia-avó de coração, Socorro Dantas; e a minha tia Cira Katia Dantas. Lembrarei de tudo o que fizeram por mim. À minha família materna, de quem herdei Medeiros, agradeço pela torcida e pela admiração, especialmente a minha avó Geralda Medeiros.

A minha orientadora, Prof^ª. Dra. Igara Oliveira Lima, agradeço a paciência em me conduzir à escrita deste trabalho, orientando-me com precisão e se mostrando solícita à elucidação das minhas dúvidas. À banca, Prof^ª. Dra. Vanessa Santos de Arruda Barbosa e Prof^º. Dr. Egberto Santos Carmo, agradeço por aceitarem o convite para serem avaliadores do meu trabalho de conclusão de curso, assim como pelas contribuições proferidas.

Aos amigos que fiz nesta caminhada, especialmente a Kelvyn Kennedy, Maíra Costa, Mila Manoela, Letícia de Oliveira, Maria Clara Araújo, Rafaela Maria e Cecília Dantas, certamente com vocês os momentos felizes foram mais intensos e os tristes foram mais suportáveis. A vocês, agradeço a amizade e os momentos juntos.

Aos professores do curso de graduação em Farmácia, do Centro de Educação e Saúde, agradeço por todas as contribuições e pelos ensinamentos repassados.

Por fim, à Universidade Federal de Campina Grande, agradeço a oportunidade de desenvolvimento profissional e o respaldo oferecidos a mim, enquanto aluna desta nobre instituição.

RESUMO

Candida auris emergiu como um patógeno de preocupação global desde a sua primeira descrição e subsequente replicabilidade em todo o mundo. Resistente a medicamentos antifúngicos e à medidas de desinfecção, o fungo apresenta potencial de colonização em superfícies abióticas e na pele humana, o que lhe permite crescer por meio de comunidades aderentes, os biofilmes. Desse modo, objetivou-se avaliar o perfil antifúngico de óleos essenciais no enfrentamento do patógeno resistente *C. auris*, por meio de uma revisão integrativa da literatura. Para tanto, cinco bases de dados foram utilizadas a fim de buscar os artigos, sendo elas *Pubmed*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Google Acadêmico*, *SciELO* e *ScienceDirect* de modo que foi possível obter 1445 trabalhos. Apenas seis estudos permaneceram na análise, quando aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Desta maneira, os óleos essenciais apresentaram potencial atividade antifúngica, comprovada através dos seguintes testes: determinação da concentração inibitória mínima (CIM), determinação da concentração fungicida mínima (CFM), estudo de associação de mais de um composto pela técnica de *checkerboard* e investigação da atividade antibiofilme. Os óleos que apresentaram melhores perfis antifúngicos, demonstrados a partir dos testes, foram *Cinnamomun zeylanicum*, *Coriandrum sativum*, *Cinnamomum cassia*, *Lippia sidoides*, *Melaleuca alternifolia*, *Thymus vulgaris* e *Thymus zygis*, apontando para o potencial dos compostos voláteis na aplicabilidade terapêutica.

Palavras-chave: *Candida auris*; farmacoresistência fúngica; biofilmes; agentes antifúngicos; óleos voláteis.

ABSTRACT

Candida auris has emerged as a pathogen of global concern since its first description and subsequent replicability across the world. Resistant to antifungal drugs and disinfection measures, the fungus has the potential to colonize abiotic surfaces and human skin, which allows it to grow through adherent communities, biofilms. Therefore, the objective was to evaluate the antifungal profile of essential oils in combating the resistant pathogen *C. auris*, through an integrative review of the literature. To this end, five databases were used to search for articles, namely *Pubmed*, *Virtual Health Library (BVS)*, *Google Scholar*, *SciELO* and *ScienceDirect*, so that it was possible to obtain 1445 works. Only six studies remained in the analysis after applying the inclusion and exclusion criteria. In this way, the essential oils showed potential antifungal activity, proven through the following tests: determination of the minimum inhibitory concentration (MIC), determination of the minimum fungicidal concentration (CFM), association study of more than one compound using the checkerboard technique and investigation of antibiofilm activity. The oils that presented the best antifungal profiles, demonstrated from the tests, were *Cinnamomun zeylanicum*, *Coriandrum sativum*, *Cinnamomum cassia*, *Lippia sidoides*, *Melaleuca alternifolia*, *Thymus vulgaris* and *Thymus zygis*, pointing to the potential of volatile compounds in therapeutic applicability.

Keywords: *Candida auris*; drug resistance, fungal; biofilms; antifungal agentes; oils, volatile.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Células vegetativas de <i>Candida auris</i> em escala de 10 µm.....	13
Figura 2 - Linha temporal referente aos surtos de <i>Candida auris</i> no Brasil até agosto de 2023.....	17
Figura 3 - Fluxograma de artigos avaliados e selecionados, após triagem, para compor o estudo.....	22
Figura 4 - Mecanismo de ação do óleo essencial <i>Cinnamomum zeylanicum</i> em associação com fluconazol, em cepas de <i>C. auris</i>	33

LISTA DE GRÁFICOS E QUADROS

Gráfico 1 - Percentual das metodologias aplicadas nos testes de atividade antifúngica de óleos essenciais avaliados em seis trabalhos.....	23
Quadro 1 - Definição da concentração inibitória mínima e concentração fungicida mínima de óleos essenciais contra <i>C. auris</i> pela metodologia de microdiluição em caldo.....	24
Quadro 2 - Atividade antifúngica de óleos essenciais medida pelo teste de disco-difusão contra <i>C. auris</i>	26
Quadro 3 - Avaliação da atividade antibiofilme de óleos essenciais contra cepas de <i>C. auris</i>	29
Quadro 4 - Avaliação de sinergia entre compostos por método <i>Checkerboard</i> em cepas de <i>C. auris</i>	31

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP – Adenosina Trifosfato
BVS – Biblioteca Virtual em Saúde
CDC – Centers for Disease Control and Prevention
CFM – Concentração Fungicida Mínima
CIM – Concentração Inibitória Mínima
EPA – Environmental Protection Agency
EPI's – Equipamentos de Proteção Individual
IFIs – Infecções Fúngicas Invasivas
ITS – Espaçador Transcrito Interno
MALDI-TOF – Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight
OMS – Organização Mundial de Saúde
rDNA – DNA ribossomal
Scielo – *Scientific Eletronic Library Online*
SDA – Ágar Sabouraud Dextrose
UFC – Unidades Formadoras de Colônia
UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo geral.....	12
2.2	Objetivos específicos	12
3	REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1	<i>Candida auris</i> : morfologia, características e doença	13
3.2	Diagnóstico e tratamento	14
3.3	Epidemiologia global de <i>C. auris</i> com ênfase no Brasil	15
3.4	Disseminação de <i>C. auris</i> em ambiente hospitalar e pandemia de COVID-19	17
3.5	Biofilmes de <i>Candida auris</i> como mecanismo de resistência antifúngica	18
3.6	Medidas de controle e investigação de novas alternativas terapêuticas.....	19
4	METODOLOGIA	21
4.1	Delineamento da pesquisa.....	21
4.2	Coleta de dados.....	21
4.3	Critérios de inclusão e exclusão	21
4.4	Estratégia de busca	21
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Candida auris, um fungo recém-descoberto entre as espécies de fungos do gênero *Candida*, foi relatado pela primeira vez em 2009 (Sato *et al.*, 2009). Desde a sua identificação, as entidades de pesquisa, cuidado e prevenção voltaram suas atenções e preocupações para o entendimento do respectivo fungo, com o propósito de elucidar estratégias de enfrentamento ao patógeno.

Sabe-se, atualmente, que esta espécie de *Candida* compreende risco à saúde global. Desde o primeiro relato, o fungo em questão apresenta um alto índice de disseminação em todo o mundo, de modo a alcançar diversos países dentre 5 continentes, responsável por causar surtos em ambientes hospitalares. Essa alta replicação se explica por meio da capacidade que *C. auris* possui de colonizar diversos locais do corpo humano, além de permanecer ativo por períodos extensos em superfícies e equipamentos de uso hospitalar, suportando medidas de desinfecção (Ahmad; Alfouzan, 2021; Ribeiro *et al.*, 2021; Bensusan *et al.*, 2022; CDC, 2022).

Ademais, as infecções decorrentes deste microrganismo demonstram um perfil de difícil tratamento, muitas vezes associadas a altas taxas de mortalidade, levando-se em consideração a resistência antifúngica às três classes de medicamentos, característica inerente a esta espécie. Além disso, a identificação do fungo pode ser comumente confundida com outros patógenos, fator de observação que atrasa o diagnóstico preciso e a intervenção promissora (Ademe; Girma, 2020; Bensusan *et al.*, 2022; Sanyaolu *et al.*, 2022).

Com a incidência da resistência antimicrobiana observada em *C. auris*, alternativas terapêuticas são consideradas necessárias, a fim de superar essa característica. Nessa perspectiva, os óleos essenciais podem contribuir com o tratamento das infecções fúngicas, uma vez que os constituintes químicos dos compostos voláteis apresentam potencial comprovado frente a diversos patógenos (Tariq *et al.*, 2019). Posto isso, o presente trabalho objetiva fazer uma revisão integrativa acerca do potencial antifúngico de óleos essenciais frente ao patógeno emergente *Candida auris*.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão integrativa sobre óleos essenciais como compostos antifúngicos em potencial contra *Candida auris*.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar atividade antifúngica *in vitro* e *in vivo* de óleos essenciais frente a cepas de *C. auris*;
- Fazer o levantamento de estudos que determinaram a concentração inibitória mínima e concentração fungicida mínima;
- Destacar as principais técnicas utilizadas nos estudos *in vitro*;
- Avaliar o potencial antifúngico dos óleos essenciais frente à formação de biofilmes de *C. auris*;
- Investigar a ação sinérgica de óleos essenciais com antifúngicos utilizados na clínica médica;
- Estudar possíveis mecanismos de ação dos óleos essenciais.

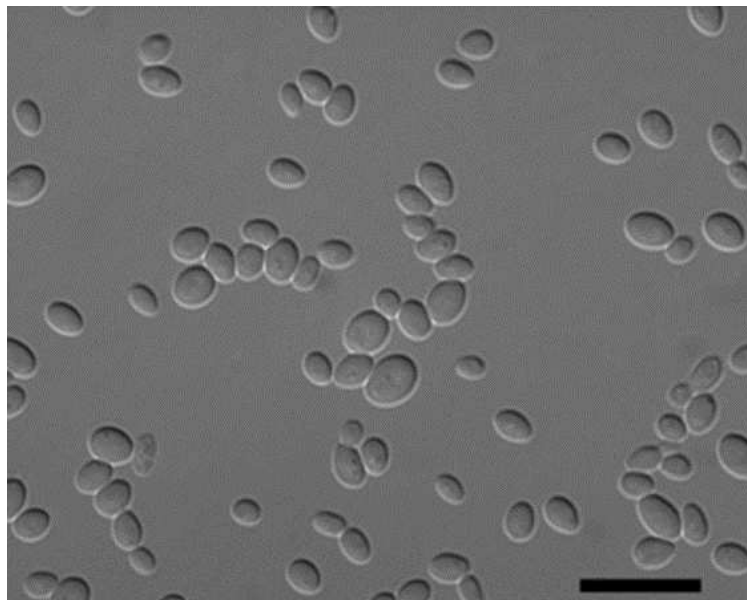
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Candida auris*: morfologia, características e doença

C. auris é um fungo leveduriforme emergente, pertencente ao filo *Ascomycota*. O primeiro isolamento deste microrganismo data de 2009, no continente Asiático, a partir da cultura de material biológico advindo do ouvido de uma paciente geriátrica. Contudo, estudos apontam que, em 1996, na Coreia do Sul, uma infecção fúngica erroneamente identificada se tratava de uma fungemia causal por *C. auris* (Satoh *et al.*, 2009; Chybowska; Childers; Farrer, 2020; Machado; Dalmolin; Brandão, 2021).

Morfologicamente, as células deste patógeno apresentam características variáveis conforme as diferentes condições de cultivo. Wang *et al.* (2018), em seu estudo, constataram que, em um único meio de cultura, o formato das células cultivadas em temperaturas múltiplas varia entre ovais e arredondadas, como mostra a Figura 1. Ademais, quando em meio enriquecido em NaCl, as respectivas células apresentam um formato alongado, além de desenvolverem estruturas tendenciosas às pseudo-hifas.

Figura 1: Células vegetativas de *Candida auris* em escala de 10 µm



Fonte: Satoh *et al.*, 2009

É possível evidenciar que *C. auris* possui uma capacidade de sobreviver a condições ambientais que, para outros fungos, seriam normalmente inóspitas. O respectivo fungo possui um comportamento resiliente em situações de elevadas temperaturas, possuindo a capacidade de colonização entre 37°C a 42°C. Além disso, também é possível constatar que ele resiste em circunstâncias de osmotolerância,

fator que assegura o seu crescimento em diversos ambientes (Ahmad; Alfouzan, 2021; Sanyaolu *et al.*, 2022).

O fungo em evidência apresenta uma maior predileção à colonização na pele, porém relatos apontam que o microrganismo já foi identificado em diferentes sítios corporais, como na corrente sanguínea, na urina, no trato respiratório, no fluido biliar, em feridas, no canal auditivo externo, além de colonizar equipamentos médico-hospitalares. A sua disseminação sistêmica está atrelada a altas taxas de mortalidade, podendo alcançar até 70% de óbitos (Tu *et al.*, 2022; CDC, 2022; Santos *et al.*, 2023).

Em 2022, a OMS publicou uma lista de patógenos fúngicos prioritários, de modo a basear pesquisas e intervenções contra esse problema de nível global. Nesse contexto, *C. auris* foi classificado como um patógeno do grupo de prioridade crítica, juntamente com *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans*, sendo esta categoria a de maior importância para a saúde (WHO, 2022).

Corroborando esta classificação prioritária, o CDC - EUA descreve *C. auris* como uma levedura que causa doenças graves em pacientes hospitalizados, de modo que o fungo apresenta um perfil multirresistente, em que uma das causas de preocupação se deve ao fato de a sua identificação ser dificultosa, utilizando-se dos métodos padrões, podendo ocorrer de forma equivocada na ausência de tecnologias específicas (CDC, 2023).

3.2 Diagnóstico e tratamento

Existem desafios para o diagnóstico do fungo *C. auris* e isso afeta tanto o manejo da infecção nos pacientes acometidos, quanto favorece a persistência e a propagação deste micróbio em ambientes de saúde. Desse modo, a urgência na detecção precoce possibilita a ação de uma terapia antifúngica promissora. Para tanto, é necessário a utilização de métodos e de técnicas específicas para a identificação correta, pois os seus isolados podem ser comumente confundidos com outras espécies fúngicas quando aplicados métodos laboratoriais fenotípicos (Ademe; Girma, 2020; Ahmad; Alfouzan, 2021).

Desse modo, a identificação precisa do fungo se dá mediante técnicas moleculares a partir do sequenciamento dos domínios D1/D2 do rDNA ou na amplificação do espaçador transcrito interno (ITS). Outro método confiável para a confirmação do patógeno é a ionização e dessorção a laser assistida por matriz - MALDI-TOF, método espectrométrico. Ambos métodos permitem a diferenciação de

C. auris em detrimento de outras leveduras (Ahmad; Alfouzan, 2021; ANVISA, 2022; CDC, 2022; Bensusan *et al.*, 2022).

As culturas podem ser úteis à pesquisa do patógeno, embora sozinhas não possam concluir a identificação do mesmo (CDC, 2022). Em meio ágar Sabouraud, suas colônias são lisas e de coloração creme, enquanto em meio CHROMagar Candida podem variar entre rosa e bege (Cortegiani *et al.*, 2018). Outrossim, em meio CHROMagar Candida Plus, as características de *C. auris* são percebidas por meio de colônias de coloração azul-claro com formação de um halo circundante (Mulet *et al.*, 2020).

Com relação à terapia medicamentosa, estudos apontam uma resistência, *in vitro*, de isolados de *C. auris* a fluconazol podendo chegar a 90% (Ademe; Girma, 2020). Os azóis atuam inibindo a enzima lanosterol 14-alfa-desmetilase, principal enzima da biossíntese de ergosterol, a qual é codificada pelo gene ERG11. Contudo, mutações no sítio ativo do gene supracitado relacionam-se à resistência antifúngica da classe farmacológica, assim como a superexpressão de bombas de efluxo (Ruiz; Lorenz, 2021; Tu *et al.*, 2022; Santos *et al.*, 2023).

Além disso, na literatura, relata-se a resistência de alguns isolados de *C. auris* frente à anfotericina B, principal representante dos polienos. O mecanismo de resistência desse patógeno ao polieno em questão se dá através de mutações em genes que sintetizam ergosterol, impedindo que haja a formação de poros na membrana fúngica (Watkins *et al.*, 2022; Santos *et al.*, 2023).

Diante desse perfil de resistência, as equinocandinas tornaram-se a classe de antifúngicos de primeira escolha no tratamento das infecções por *C. auris*, ainda que tenha sido relatado um aumento do valor da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para esta última classe, além dos polienos e dos azóis (Sanyaolu *et al.*, 2022).

3.3 Epidemiologia global de *C. auris* com ênfase no Brasil

Dados epidemiológicos apontam que a disseminação de *C. auris*, desde a sua primeira transcrição, procedeu surtos nos cinco continentes povoados, seja por meio da colonização extensiva ou evoluindo para infecções invasivas (Ribeiro *et al.*, 2021; De Melo *et al.*, 2023). Na Ásia, no mínimo 19 países registraram a presença do fungo, enquanto na Europa ao menos 14 procederam o registro. Na América, no mínimo 11 países identificaram *C. auris*, dentre eles o Brasil, enquanto na África e na Oceania, o

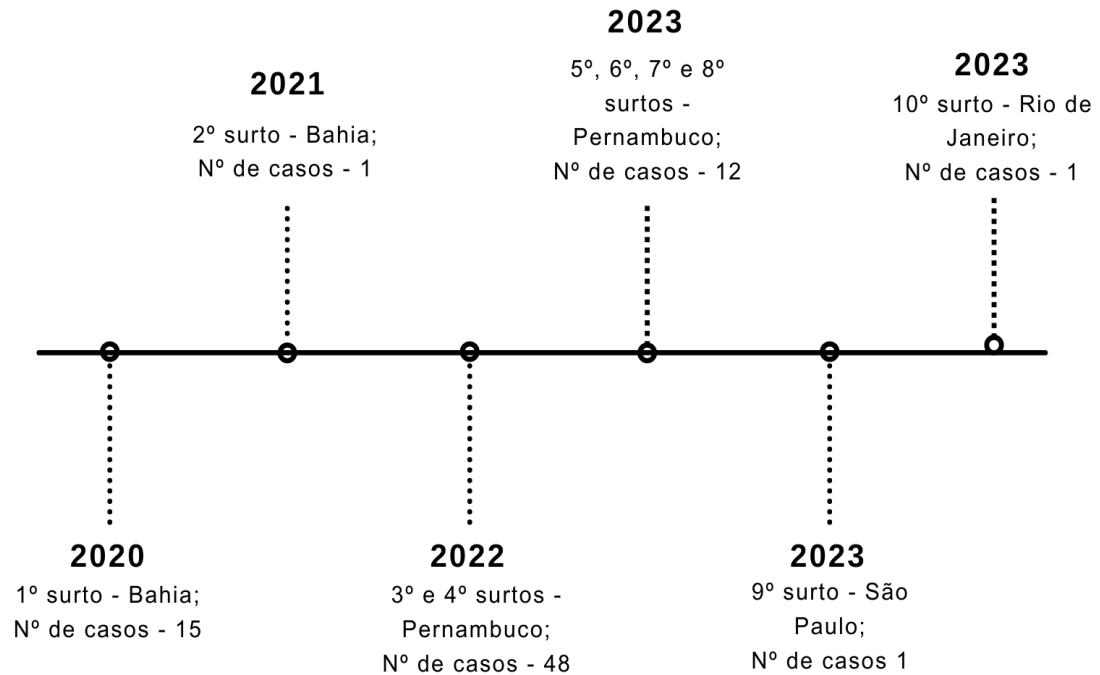
patógeno obteve notificação em 6 países e 1 país, respectivamente (Ahmad; Asadzadeh, 2023).

Estudos moleculares, a partir de isolados distintos geograficamente, confirmaram que o patógeno surgiu independente e possivelmente de forma simultânea em todo o globo (Sarma; Upadhyay, 2017). Desse modo, cinco clados geográficos são descritos atualmente, a saber Sul da Ásia - Clado I; Leste Asiático - Clado II; África do Sul - Clado III; América do Sul - Clado IV; Irã - Clado V (Rabaan *et al.*, 2022). Ao que se sabe, o fungo apresenta características biológicas e perfil de resistência antifúngico distintos a depender do clado de que os isolados provêm (Kordalewska; Perlin, 2019).

No Brasil, o primeiro caso de infecção hospitalar por *C. auris* foi confirmado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o qual ocorreu em dezembro de 2020, no estado da Bahia, acometendo um paciente que estava internado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), em decorrência de uma síndrome respiratória grave, resultante da COVID-19 (ANVISA, 2020; Almeida Júnior *et al.*, 2021).

Desse modo, considerando a urgência da situação, a ANVISA veio a tornar público, com a implementação da nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 11/2020, as orientações para identificação, prevenção e controle de *C. auris* em serviços de saúde, a qual foi atualizada posteriormente pela nota GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 02/2022. Desde então, 10 surtos foram confirmados em diferentes estados brasileiros e a Figura 1 mostra a linha temporal dos casos descritos até agosto de 2023.

Figura 2: Linha temporal referente aos surtos de *Candida auris* no Brasil até agosto de 2023



Fonte: Adaptado de ANVISA (2023)

3.4 Disseminação de *C. auris* em ambiente hospitalar e pandemia de COVID-19

Sabe-se que a colonização em pacientes, por *C. auris*, é mais incidente que as infecções invasivas. Este fator, entretanto, é preocupante, pois os ambientes hospitalares podem favorecer a contaminação e propagação nosocomial. Corroborando esse fato, a levedura possui mecanismos de resistência a medidas de desinfecção, suportando, inclusive, o uso de compostos de amônia quaternária (Tu *et al.*, 2022; Bensusan *et al.*, 2022).

No contexto da pandemia do COVID-19, infecções fúngicas emergiram acometendo principalmente pacientes em estado grave, internados por longos períodos, como aponta a Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021, a qual prevê orientações sobre infecções fúngicas invasivas (IFIs) em pacientes com COVID-19 (ANVISA, 2021).

Em alguns países os primeiros isolados de *C. auris* foram descritos a partir da segunda metade do ano de 2020, quando anteriormente nenhum registro havia sido apontado, dentre eles destaca-se o Brasil. Com isso, a incidência e o aumento no número de casos existem, possivelmente, em detrimento do período em que os

pacientes permanecem internados, do uso de equipamentos invasivos como sondas e cateteres, além de terapias com antibióticos e corticoides. Ademais, a insuficiência de medidas de controle e a carência do uso de EPI's também são fatores contribuintes com a deflagração de infecções em ambientes de cuidado (Almeida Júnior *et al.*, 2021; Santos *et al.*, 2022).

Nessa perspectiva, pacientes sensibilizados imunologicamente, portadores de comorbidades adjacentes além daqueles que permanecem hospitalizados por longos períodos, apresentam uma maior vulnerabilidade à colonização pelo microrganismo. Outro fator que pode contribuir com a suscetibilidade do paciente ao fungo é o uso prévio de antibióticos, considerando o perfil oportunista das infecções fúngicas. Entretanto, o CDC assegura que *C. auris* não compreende uma ameaça a pessoas saudáveis (Horton; Nett, 2020; Ribeiro *et al.*, 2022; Santos *et al.*, 2023; CDC, 2023).

3.5 Biofilmes de *Candida auris* como mecanismo de resistência antifúngica

A resistência antifúngica observada em *C. auris* está atrelada a fatores adaptativos, em que os mecanismos básicos descritos são: a mutação nos alvos das drogas, a superexpressão dos alvos farmacológicos, efluxo das drogas ou limitação da ingestão do fármaco e formação de biofilmes (Ruiz; Lorenz, 2021; Sanyaolu *et al.*, 2022).

Constatou-se que o patógeno cresce por meio de biofilmes tanto em superfícies abióticas quanto na pele, de modo que essas comunidades celulares, envoltas por matriz extracelular, estão relacionadas à persistência ambiental do microrganismo (Horton; Nett, 2020). Corroborando essa hipótese, Short *et al.* (2019) constataram por meio de pesquisas, que o fungo em discussão permanece viável, em ambiente seco, por pelo menos 14 dias.

A ANVISA, em sua nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 02/2022, sugere que a replicação do patógeno se dá a partir do contato com superfícies e equipamentos médico-hospitalares, uma vez que o reservatório para o fungo pode ser o ambiente. Ademais, os pacientes colonizados por *C. auris* podem não desenvolver a infecção, embora o fungo permaneça resiliente no indivíduo por meses. Essa colonização extensiva, contudo, favorece a transmissão clonal nosocomial (ANVISA, 2022; Tu *et al.*, 2022).

Sob o exposto, é compreensível que equipamentos invasivos, como cateteres, são meios para o desenvolvimento de infecções invasivas pelo respectivo fungo, uma

vez que, por meio da inserção deste dispositivo na pele, o microrganismo pode se disseminar por meio de uma candidemia. Outras superfícies hospitalares, de igual modo, correspondem à fômites para a replicação e transmissão fúngica, como exemplo grades de cama, postes de soro, termômetros, esfigmomanômetro, pisos e outros (Horton; Nett, 2020; ANVISA, 2022).

Ademais, no que se refere à resistência às terapias antimicrobianas, Short *et al.* (2019) constataram que biofilmes de *C. auris* apresentam genes regulados positivamente para resistência antifúngica. Além disso, Kean e Ramage (2019) atestaram em seu estudo que o perfil de suscetibilidade dos biofilmes aos antifúngicos dependiam da maturidade destes, de modo que aqueles com 24h ou mais de existência apresentaram resistência intrínseca às três classes farmacológicas disponíveis.

3.6 Medidas de controle e investigação de novas alternativas terapêuticas

A fim de conter a disseminação do patógeno fúngico em análise, protocolos de controle devem ser adotados pelas entidades sanitárias. Nesta perspectiva, o CDC aponta como medidas de controle primárias, a limpeza das mãos e do ambiente hospitalar, com ênfase na área de atendimento ao paciente, além da triagem de possíveis casos e vigilância laboratorial (CDC, 2023).

Outrossim, o anexo IV da nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 02/2022 reafirma como medidas preventivas, a higiene das mãos, uso de EPI's, além de limpeza e desinfecção do ambiente, os quais devem ser feitos preferencialmente por hipoclorito de sódio (≥ 1.000 ppm) e peróxido de hidrogênio, dois ativos com eficácia comprovada pela Agência de Proteção Ambiental (EPA) e pela OMS (ANVISA, 2022).

Ademais, a suscetibilidade reduzida de *C. auris* aos agentes antimicrobianos disponíveis aponta uma necessidade urgente de buscar compostos terapêuticos alternativos que supram a real necessidade a que se dediquem. Assim, as pesquisas de novas estratégias são constantes e envolvem reaproveitamento de drogas, desenvolvimento de compostos frente à novos alvos terapêuticos, combinação de drogas e outros (Kean; Ramage, 2019; Tu *et al.*, 2022).

Em revisão, Tu *et al.* (2022) descreveram candidatos promissores ao tratamento da levedura patogênica, em fase de pesquisa clínica. São exemplos de estruturas candidatas promissoras a rezafungina e a ibrexafungerp - agentes

inibidores de glucano-sintase; manogepix - inibidor de proteína de parede celular, e outros compostos-teste, os quais demonstraram atividades antifúngica promissoras.

Ademais, os produtos naturais podem contribuir com a terapêutica de infecções resistentes. Os óleos essenciais são substâncias complexas compostas por diferentes constituintes químicos com atividades biológicas. Tais compostos são resultantes do metabolismo das plantas e apresentam um vasto perfil de aplicação, dentre eles a erradicação de microrganismos patogênicos. A exemplo, compostos fenólicos como eugenol, carvacrol e farnesol são tipos de constituintes químicos com potencial fungicida (Tariq *et al.*, 2019; Frías-De-Leon *et al.*, 2020).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento da pesquisa

O estudo foi desenvolvido por meio de revisão integrativa da literatura, a qual prevê a síntese do entendimento acerca de uma temática principal mediante análise sistemática (Mendes; Silveira; Galvão, 2019). Para tanto, o problema de pesquisa foi delimitado por meio da seguinte pergunta central: “Óleos essenciais apresentam atividade antifúngica promissora ao enfrentamento de *Candida auris*?”.

4.2 Coleta de dados

A busca de material ocorreu nos meses de julho de 2023 a outubro de 2023, utilizando como aparato de pesquisa as bases de dados científicos *Pubmed*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Google Acadêmico*, *SciELO* e *ScienceDirect*. Foram selecionados artigos nos idiomas português e inglês com limite temporal de 5 anos de publicação. Desse modo, considerou-se os estudos publicados a partir de 2019 para compor esta revisão.

1445 artigos foram apontados após uma pesquisa ampla sobre a atividade antifúngica de óleos essenciais frente ao fungo *Candida auris*. Destes, 18 artigos foram selecionados para proceder com a leitura dos títulos e dos resumos. Foram excluídos 6 artigos por duplicidade e, posteriormente, mais 6 artigos foram excluídos por não estarem de acordo com os critérios pré-estabelecidos da pesquisa, obtendo-se, portanto, 6 artigos para a revisão integrativa, como mostra a Figura 3.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

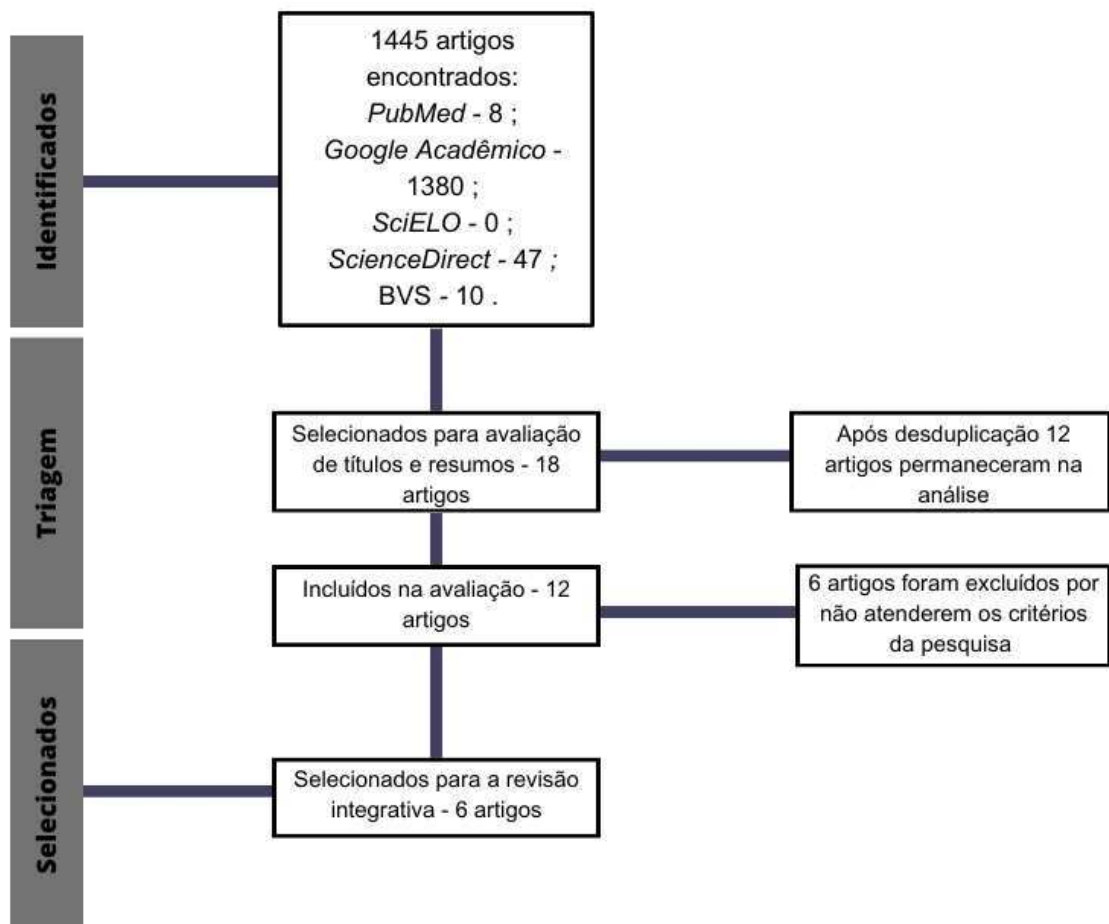
Foram incluídos artigos nas línguas português e inglês, com data de publicação a partir de 2019, além daqueles que avaliaram o potencial antifúngico de óleos essenciais frente às cepas do fungo *Candida auris*, mediante testes laboratoriais, como pesquisa em evidência. Artigos que não possuíam a temática central relacionada semelhante ou equivalente à proposta inicial do respectivo trabalho não foram utilizados como parâmetro de observação, assim como os quais não foram produzidos no mesmo interregno.

4.4 Estratégia de busca

Para proceder à pesquisa, as seguintes palavras-chave foram buscadas em associação com o descritor booleano “AND”: *Candida auris* AND óleos essenciais

AND atividade antifúngica AND atividade antibiofilme AND mecanismo de ação. Os mesmos termos foram pesquisados na língua inglesa a qual possibilitou a obtenção da maioria dos resultados, sendo igualmente pesquisadas as seguintes palavras-chave: *Candida auris* AND essential oils AND antifungal activity AND antibiofilm activity AND mechanism of action.

Figura 3. Fluxograma de artigos avaliados e selecionados, após triagem, para compor o estudo

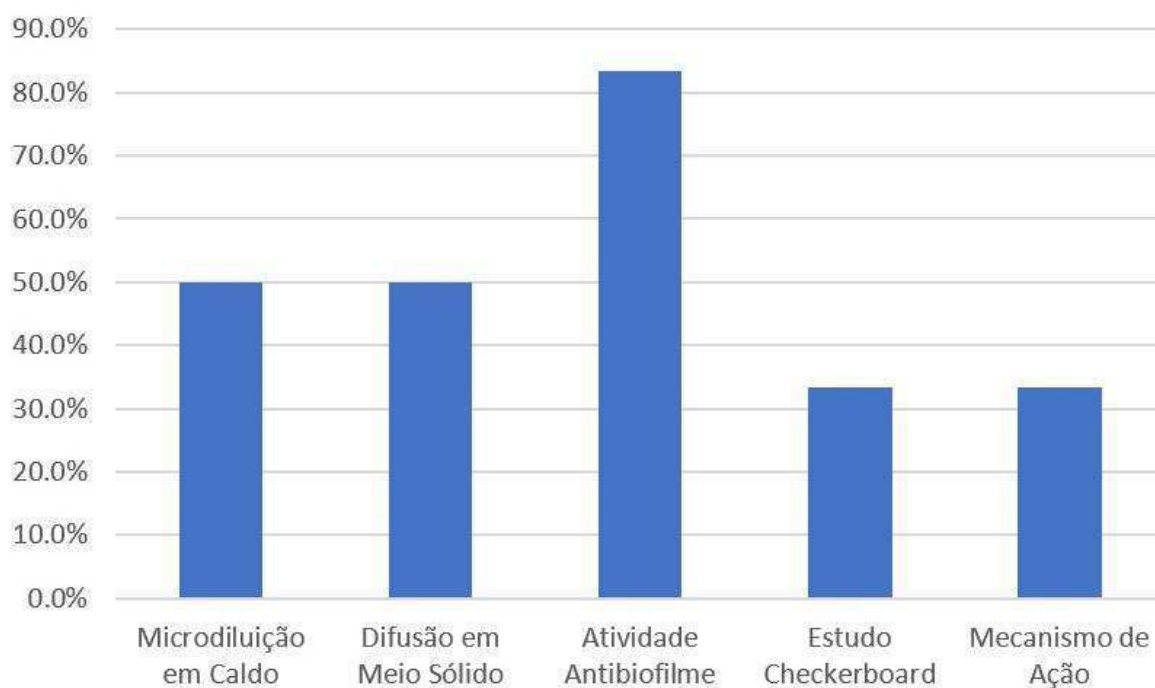


Fonte: Autoria própria, 2023

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados contribuíram com a pesquisa do potencial antimicrobiano dos óleos essenciais, por meio da apresentação de diferentes metodologias para avaliar a atividade dos fitocomplexos (Gráfico 1), sendo elas: as determinações da concentração inibitória mínima (CIM) e concentração fungicida mínima (CFM) pelos métodos de microdiluição em caldo e difusão em meio sólido; atividade antibiofilme; estudo de associação de compostos pela técnica *checkerboard* e avaliação do mecanismo de ação.

Gráfico 1. Percentual das metodologias aplicadas nos testes de atividade antifúngica de óleos essenciais contra *C. auris* avaliados em seis trabalhos



Fonte: Autoria própria, 2023

Constatou-se que em três artigos foi aplicada a metodologia de microdiluição em caldo (Quadro 1) e, igualmente, três estudos avaliaram a atividade antifúngica dos óleos essenciais por meio do método de difusão em meio sólido (Quadro 2). A atividade antibiofilme foi definida em cinco dentre os seis artigos selecionados (Quadro 3) e, por sua vez, em dois artigos foram realizados estudos de associação *checkerboard* (Quadro 4). Por fim, apenas um estudo propôs o mecanismo de ação do composto volátil, evidenciado na Figura 4.

Quadro 1. Definição da concentração inibitória mínima e concentração fungicida mínima de óleos essenciais contra *C. auris* pela metodologia de microdiluição em caldo

Óleo essencial	Tipo de atividade	Identificação da cepa de <i>C. auris</i>	Resultado	Referência
<i>Cymbopogon martinii</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ 1,00 e CFM ₉₀ 1,00 (%v/v); Ativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Cymbopogon citratus</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ > 4,00 e CFM ₉₀ 4,00 (%v/v); Inativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Elettaria cardamomum</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ > 4,00 e CFM ₉₀ > 4,00 (%v/v); Inativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Coriandrum sativum</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ 0,25 e CFM ₉₀ 0,50 (%v/v); Ativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Anethum graveolens</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ > 4,00 e CFM ₉₀ > 4,00 (%v/v); Inativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Cinnamomun zeylanicum</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ 0,06 e CFM ₉₀ 0,06 (%v/v); Ativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Helichrysum italicum</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ > 4,00 e CFM ₉₀ > 4,00 (%v/v); Inativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Cuminum cyminum</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ > 4,00 e CFM ₉₀ > 4,00 (%v/v); Inativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Mentha × piperita</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ 4,00 e CFM ₉₀ 4,00 (%v/v); Ativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ 4,00 e CFM ₉₀ 4,00 (%v/v); Ativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023

	microdiluição em caldo)			
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ 4,00 e CFM ₉₀ 4,00 (%v/v); Ativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Thymus vulgaris</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ 1,00 e CFM ₉₀ 2,00 (%v/v); Ativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Pelargonium graveolens</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ 4,00 e CFM ₉₀ 4,00 (%v/v); Ativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Cinnamomum camphora</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ > 4,00 e CFM ₉₀ > 4,00 (%v/v); Inativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Lavandula angustifolia</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ 1,00 e CFM ₉₀ 1,00 (%v/v); Ativo	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Cinnamomum cassia</i>	Determinação da CIM ₉₀ e CFM ₉₀ (Teste de microdiluição em caldo)	Foram utilizadas 10 cepas de <i>C. auris</i> (CA1 a CA10)	CIM ₉₀ 0,01 ± 0,01; CFM ₉₀ 0,01 ± 0,01 (%v/v); Ativo	Rosato <i>et al.</i> , 2023
<i>Lippia sidoides</i>	Determinação das CIM e CFM (Ensaio de microdiluição em caldo)	CDC B11903	A média geométrica CIM foi equivalente a 0,281 mg/mL; Ativo	Balhim <i>et al.</i> , 2022

Fonte: Dados compilados da pesquisa, 2023

Os testes de diluição em caldo são usualmente bem aceitos e por meio deles é possível determinar de forma quantitativa a atividade contra microrganismos, definindo, portanto, a concentração inibitória mínima (CIM) a qual refere-se à quantidade mínima de um ativo capaz de impedir o crescimento de um microrganismo (Ostrosky *et al.*, 2008; Pereira *et al.*, 2022). Ademais, a concentração fungicida mínima compreende a menor quantidade capaz de promover a morte dos micróbios patogênicos (Tariq *et al.*, 2019).

Nessa perspectiva, os melhores resultados de CIM e CFM foram obtidos dos óleos essenciais *Cinnamomun zeylanicum* e *Coriandrum sativum* do estudo de Di Vito *et al.*, 2023; *Cinnamomum cassia*, do estudo de Rosato *et al.*, 2023 e *Lippia sidoides*, trabalhado por Baldim *et al.*, 2022, também apresentou bons resultados de CIM por intermédio da determinação da média geométrica.

Desse modo, os dados extraídos dos resultados corroboram o potencial da utilização dos complexos naturais, uma vez que dados científicos apontam que algumas cepas de *C. auris* apresentam sobrevida frente às três classes de antifúngicos, com dados de susceptibilidade demonstrando uma notável elevação na concentração inibitória mínima tanto para azóis, quanto para polienos e equinocandinas (Cortegiani *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que as médias dos valores de CIM podem sofrer alterações dependendo do meio de cultura em que os isolados foram testados. Entretanto, na literatura, aceita-se que a classe dos fármacos azólicos não apresenta grande potencial frente às cepas de *C. auris*, notando-se uma resistência quase global ao fluconazol (Ostrosky *et al.*, 2008; Kordalewska; Perlin, 2019).

O potencial antimicrobiano dos compostos voláteis pode ser determinado e visualizado mediante testes *in vitro* sob diferentes metodologias (Tariq *et al.*, 2019), nessa perspectiva, a técnica de disco-difusão permite a avaliação do potencial antimicrobiano por meio de uma resposta qualitativa, dada pela notável presença ou pela ausência de halos inibitórios (Sejas *et al.*, 2003). O Quadro 2 evidencia os resultados dessa metodologia.

Quadro 2. Atividade antifúngica de óleos essenciais medida pelo teste de disco-difusão contra *C. auris*

Óleo essencial	Descrição da técnica	Identificação da cepa de <i>C. auris</i>	Resultado	Referência
<i>Melaleuca alternifolia</i> (Tea Tree)	Discos de 6mm impregnados com 25µL de óleo essencial em placas SDA* inoculadas com 1×10^8 células/mL	NCPF 8971	Ativo (Zona de inibição $20 \pm 1,9$ mm)	Fernandes <i>et al.</i> , 2022
<i>Melaleuca leucadendron</i> (Cajepu)	Discos de 6mm impregnados com 25µL de óleo essencial em	NCPF 8971	Ativo (Zona de inibição $13,8 \pm 1,1$ mm)	Fernandes <i>et al.</i> , 2022

	placas SDA* inoculadas com 1×10^8 células/mL			
<i>Melaleuca quinquener via</i> (Niaouli)	Discos de 6mm impregnados com 25 μ L de óleo essencial em placas SDA* inoculadas com 1×10^8 células/mL	NCPF 8971	Ativo (Zona de inibição 13,3 \pm 1,1mm)	Fernandes <i>et al.</i> , 2022
<i>Thymus vulgaris</i> (White thyme)	Discos de 6mm impregnados com 25 μ L de óleo essencial em placas SDA* inoculadas com 1×10^8 células/mL	NCPF 8971	Ativo (Zona de inibição 21,4 \pm 0,5mm)	Fernandes <i>et al.</i> , 2022
<i>Thymus vulgaris</i>	Discos de 6mm impregnados com 10 μ L de óleo essencial em placas SDA* inoculadas com 1×10^5 células/mL	NCPF 8971	Apresentou efeito inibitório (Zona de inibição 42,33 \pm 3,77mm)	Ribeiro <i>et al.</i> , 2022
<i>Thymus zygis</i>	Discos de 6mm impregnados com 10 μ L de óleo essencial em placas SDA* inoculadas com 1×10^5 células/mL	NCPF 8971	Apresentou efeito inibitório (Zona de inibição 28,25 \pm 1,09mm)	Ribeiro <i>et al.</i> , 2022
<i>Thymus satureioides</i>	Discos de 6mm impregnados com 10 μ L de óleo essencial em placas SDA* inoculadas com 1×10^5 células/mL	NCPF 8971	Apresentou efeito inibitório (Zona de inibição 20,00 \pm 0,63mm)	Ribeiro <i>et al.</i> , 2022
<i>Thymus mastichina</i>	Discos de 6mm impregnados com 10 μ L de óleo essencial em placas SDA* inoculadas com 1×10^5 células/mL	NCPF 8971	Apresentou efeito inibitório baixo (Zona de inibição 13,60 \pm 1,36mm)	Ribeiro <i>et al.</i> , 2022
<i>Lippia sidoides</i>	5 μ L de óleo essencial foram colocados na superfície da placa SDA* inoculadas com 1×10^6 células/mL	CDC B11903	Zona de inibição presente (sem medida)	Baldirim <i>et al.</i> , 2022

SDA* = Ágar Sabouraud Dextrose

Fonte: Dados compilados da pesquisa, 2023

A maioria dos óleos essenciais testados demonstraram resposta antifúngica por meio da formação de halos inibitórios. Entretanto, aqueles que desempenharam um potencial mais efetivo, com maiores zonas de inibição, foram *Melaleuca alternifolia*, *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis* e *Lippia sidoides*. Sendo assim, a utilização dos compostos voláteis pode ser explorada no combate aos microrganismos patogênicos de modo que a atividade biológica de tais compostos dá-se em razão dos seus constituintes químicos, sendo a maioria terpenos ou terpenóides (Swamy *et al.*, 2016).

Assim como ocorre em demais espécies do gênero *Candida*, *C. auris* possui a capacidade de formar biofilmes, sendo um mecanismo de resistência crucial para o microrganismo. A sua colonização pode ocorrer tanto na pele quanto em superfícies abióticas, característica essa que implica no alto índice de transmissibilidade e na resistência do patógeno ao arsenal de drogas disponíveis para terapia, reforçando a sua permanência intrínseca em ambientes e dispositivos médico-hospitalares (Kean; Ramage, 2019; Horton; Nett, 2020; Bensusan *et al.*, 2022).

O estudo desenvolvido por Dominguez *et al.* (2019) demonstrou que a matriz extracelular dos biofilmes de *C. auris*, constituída por um polissacarídeo complexo de manana-glucano, apresenta um papel proeminente na resistência antifúngica, isso porque a pesquisa evidenciou que a estrutura foi capaz de sequestrar mais de 50% da droga administrada aos biofilmes, sendo o fluconazol radiomarcado.

Com isso, estratégias para combater os biofilmes são necessárias e os óleos essenciais podem contribuir com o manejo da problemática. O Quadro 3 evidencia os resultados dos óleos essenciais com eminente atividade antibiofilme.

Quadro 3. Avaliação da atividade antibiofilme de óleos essenciais contra cepas de *C. auris*

Óleo essencial	Método de avaliação	Identificação da cepa de <i>C. auris</i>	Resultado	Referência
<i>Cinnamomun zeylanicum</i> na CIM 0,06 (v/v)	Quantificação de biomassa após coloração com cristal de violeta e análise de absorvância (560nm)	Cepa CA10	Inibiu biofilmes pré-formados de <i>C. auris</i> com significância p <0,0001	Di Vito <i>et al.</i> 2023
<i>Melaleuca alternifolia</i> (Tea Tree)	Viabilidade determinada por unidades formadoras de colônia (UFC) por mL	NCPF 8971	A aplicação de 25 µL de óleo essencial inibiu o crescimento total do biofilme e reduziu significativamente as células viáveis de biofilmes pré-formados de 24h	Fernandes <i>et al.</i> , 2022
<i>Melaleuca leucadendron</i> (Cajeput)	Viabilidade determinada por unidades formadoras de colônia (UFC) por mL	NCPF 8971	A aplicação de 25 µL de óleo essencial inibiu o crescimento total do biofilme e erradicou completamente os biofilmes pré-formados de 24h	Fernandes <i>et al.</i> , 2022
<i>Melaleuca quinquenervia</i> (Niaouli)	Viabilidade determinada por unidades formadoras de colônia (UFC) por mL	NCPF 8971	A aplicação de 25 µL de óleo essencial inibiu o crescimento total do biofilme e reduziu significativamente as células viáveis de biofilmes pré-formados de 24h	Fernandes <i>et al.</i> , 2022
<i>Thymus vulgaris</i> (White thyme)	Viabilidade determinada por unidades formadoras de colônia (UFC) por mL	NCPF 8971	A aplicação de 25 µL de óleo essencial inibiu o crescimento total do biofilme e erradicou completamente os biofilmes pré-formados de 24h	Fernandes <i>et al.</i> , 2022
<i>Thymus vulgaris</i>	Viabilidade determinada por unidades formadoras	NCPF 8971	Inibiu completamente os biofilmes na concentração de 100% e reduziu	Ribeiro <i>et al.</i> , 2022

	de colônia (UFC) por mL		significativamente na concentração de 50%	
<i>Thymus zygis</i>	Viabilidade determinada por unidades formadoras de colônia (UFC) por mL	NCPF 8971	Inibiu completamente os biofilmes tanto na concentração de 100% quanto 50%.	Ribeiro <i>et al.</i> , 2022
<i>Thymus satureioides</i>	Viabilidade determinada por unidades formadoras de colônia (UFC) por mL	NCPF 8971	Inibiu completamente os biofilmes na concentração de 100%, porém na concentração de 50% não apresentou grande potencial	Ribeiro <i>et al.</i> , 2022
<i>Thymus mastichina</i>	Viabilidade determinada por unidades formadoras de colônia (UFC) por mL	NCPF 8971	Tanto na concentração de 100% quanto em 50% os resultados antibiofilme foram pouco significativos	Ribeiro <i>et al.</i> , 2022
<i>Cinnamomum cassia</i> na CIM 0,02 (v/v)	Quantificação de biomassa após coloração com cristal de violeta e análise de absorbância (560nm)	Cepa CA10	Erradicou biofilmes pré-formados	Rosato <i>et al.</i> , 2023
<i>Lavandula angustifolia</i>	Quantificação de biomassa após coloração com cristal de violeta	DSM 21092	Inibiu biofilmes primários e derivados de persistentes.	De Alteriis <i>et al.</i> , 2021

Fonte: Dados compilados da pesquisa, 2023

Os resultados são importantes, pois os biofilmes além de favorecerem a resistência a fármacos antimicrobianos são descritos amplamente como tolerantes a medidas de desinfecção (Horton; Nett, 2020). Nesse sentido, os óleos podem ser utilizados de modo a sinergizar com drogas antifúngicas ou podem ser utilizados para o desenvolvimento de desinfetantes para as superfícies (Parker *et al.*, 2022).

Ademais, estudos *Checkerboard* são utilizados a fim de avaliar ações sinérgicas, aditivas ou antagônicas decorrentes da análise da interação entre compostos (Ferreira *et al.*, 2023). Nesse sentido, por se objetivar a análise do potencial dos óleos essenciais, dois trabalhos trouxeram essa metodologia, conforme os resultados são apresentados no Quadro 4.

Quadro 4. Avaliação de sinergia entre compostos por método *Checkerboard* em cepas de *C. auris*

Óleo essencial	Tipo de atividade	Resultado	Referência
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Estudo de associação do OE com fluconazol (<i>Checkerboard</i>)	Sinérgico	Di Vito <i>et al.</i> , 2023
<i>Cinnamomum cassia</i>	Estudo de associação do OE com fluconazol (<i>Checkerboard</i>)	Nenhum comportamento sinérgico encontrado	Rosato <i>et al.</i> , 2023
<i>Cinnamomum cassia</i>	Estudo de associação do OE com miconazol (<i>Checkerboard</i>)	Nenhum comportamento sinérgico encontrado	Rosato <i>et al.</i> , 2023

Fonte: Dados compilados da pesquisa, 2023

O estudo de associação conduzido por Di Vito *et al.* (2023) demonstrou que a interação entre o óleo essencial e a droga permitiu que a concentração do fluconazol caísse para dentro da faixa de eficácia farmacológica, o que apresenta possibilidades referente ao potencial sinérgico de *Cinnamomum zeylanicum*. Rosato *et al.* (2023), entretanto, não observaram nenhum efeito sinérgico entre as drogas testadas com o óleo *Cinnamomum cassia*.

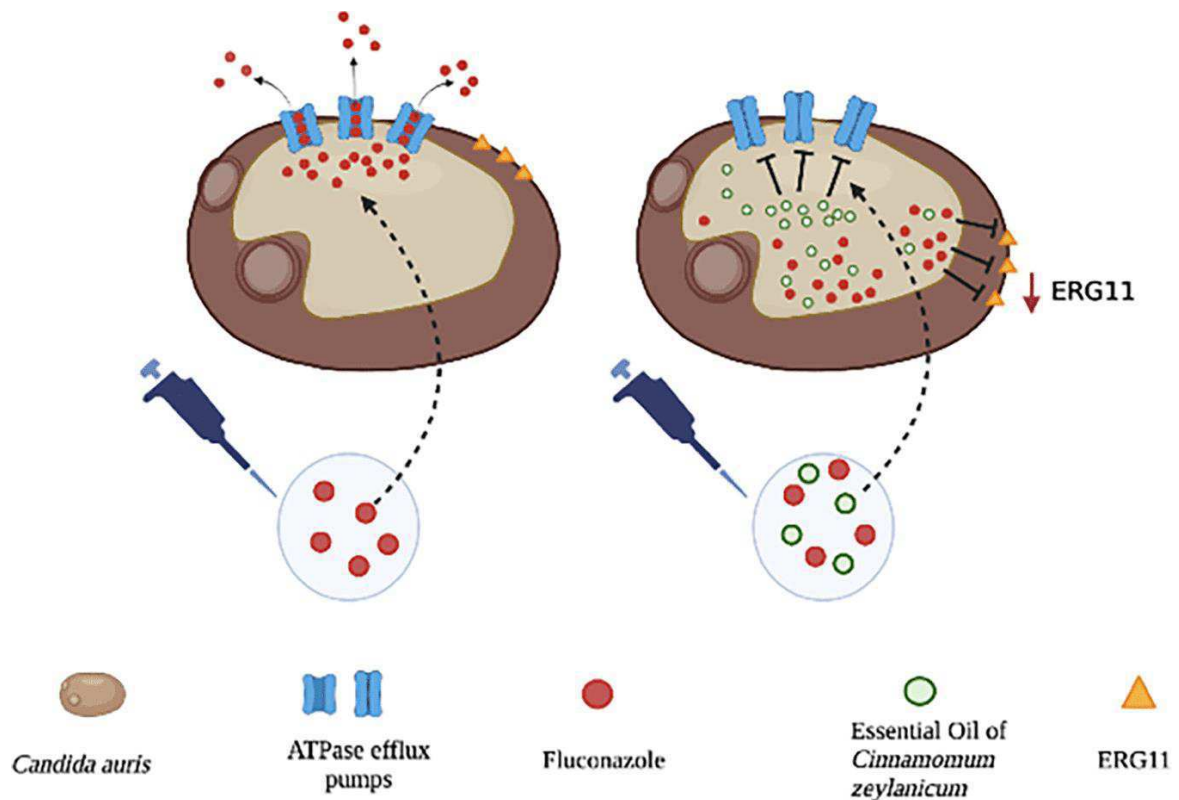
Com o entendimento acerca das características do patógeno *C. auris*, a resistência antifúngica, intrínseca ou adquirida, passou a ser reportada para o respectivo fungo como uma norma (Lockhart, 2019). Nesta perspectiva, justificam-se as pesquisas de novas estratégias para enfrentar a problemática, de modo que os óleos essenciais ou extratos se apresentam como uma alternativa à terapia das

infecções resistentes, em razão do potencial comprovado contra diversos microrganismos, atuando sob diferentes moléculas-alvo ou em concomitância aos medicamentos, influenciando seus efeitos terapêuticos (Silva *et al.*, 2019).

Ademais, os óleos essenciais agem danificando a parede celular fúngica, mediante diferentes processos. A partir da permeabilização, são capazes de penetrar e romper a parede da célula, assim como causam a desagregação das membranas mitocondriais. Além disso, a administração de tais compostos voláteis promove a interrupção na produção de ATP, ocasionando danos funcionais para a célula do fungo (Swamy *et al.*, 2016; Tariq *et al.*, 2019).

Di Vito *et al.* (2023) propuseram ainda o mecanismo de ação de *Cinnamomum zeylanicum* em associação com fluconazol, testados em células fúngicas de *C. auris*. Nesse sentido, os autores atestaram que, na presença do óleo de *Cinnamomum zeylanicum*, as bombas de efluxo dependentes de ATP foram inativadas, causando o aprisionamento do fluconazol dentro da célula, o que resgatou o seu potencial de ação (Figura 4).

Figura 4: Mecanismo de ação do óleo essencial *Cinnamomum zeylanicum* em associação com fluconazol, em cepas de *C. auris*



*ATPase efflux pumps = bomba de efluxo ATPase; *Fluconazole = fluconazol; *Essencial Oil of *Cinnamomum zeylanicum* = óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum*; *ERG11 = gene ERG11

Fonte: Di Vito *et al.*, 2023

Ademais, não foi encontrado na literatura estudos anti-*Candida auris*, *in vivo*, em modelos animais, que avaliassem o potencial antifúngico dos óleos essenciais frente cepas deste patógeno.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, portanto, que a atividade biológica dos óleos essenciais foi avaliada majoritariamente mediante testes *in vitro*, a partir da análise de 6 artigos, demonstrando o perfil promissor dos compostos voláteis na aplicabilidade terapêutica.

As principais técnicas utilizadas para avaliar o potencial bioativo dos compostos, definindo CIM e CFM, foram a microdiluição em caldo e difusão em meio sólido, de modo que os melhores resultados foram observados nos óleos de *Cinnamomun zeylanicum*, *Coriandrum sativum*, *Cinnamomum cassia*, *Lippia sidoides*, *Melaleuca alternifolia*, *Thymus vulgaris* e *Thymus zygis*.

Com relação aos biofilmes, a maioria dos óleos aplicados em teste, com exceção de *Thymus mastichina*, apresentaram resultados promissores quanto a capacidade de erradicação de biofilmes pré-formados, bem como à sua aplicação na inibição dos novos.

Ademais, no que versa a avaliação do potencial sinérgico entre compostos, dois trabalhos propuseram essa metodologia e apenas um óleo essencial apresentou sinergia com antifúngico utilizado na clínica médica. Por fim, apenas um artigo propôs a elucidação de possível mecanismo de ação do óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum*, em associação com Fluconazol, sugerindo papel da inativação de bombas de efluxo mediado pela aplicação de tal composto volátil.

REFERÊNCIAS

ADEME, M.; GIRMA, F. *Candida auris*: From multidrug resistance to pan-resistant strains. **Infection and Drug Resistance**, p. 1287-1294, 2020.

AHMAD, S.; ALFOUZAN, W. *Candida auris*: Epidemiology, diagnosis, pathogenesis, antifungal susceptibility, and infection control measures to combat the spread of infections in healthcare facilities. **Microorganisms**, v. 9, n. 4, p. 807, 2021.

AHMAD, S.; ASADZADEH, M. Strategies to Prevent Transmission of *Candida auris* in Healthcare Settings. **Current Fungal Infection Reports**, v. 17, n. 1, p. 36-48, 2023.

ALMEIDA JÚNIOR, J. N. *et al.* Emergence of *Candida auris* in Brazil in a COVID-19 intensive care unit. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 3, p. 220, 2021.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/paineis-analiticos/surtos-em-servicos-de-saude>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

ANVISA. Brasil confirma primeiro caso de *Candida auris*. Gov.br, 11 dez. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/brasil-confirma-primeiro-caso-de-candida-auris>. Acesso em: 26 maio 2023.

ANVISA. **Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 02/2022 - PRIMEIRA VERSÃO**. Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2020/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-02-2022/view>. Acesso em: 26 maio 2023.

ANVISA. **NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021**. Brasília, DF, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-04-2021-infeccoes-fungicas-e-covid19.pdf/view>. Acesso em: 02 outubro 2023.

BALDIM, I. *et al.* Nanostructured lipid carriers loaded with *Lippia sidoides* essential oil as a strategy to combat the multidrug-resistant *Candida auris*. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 1, p. 180, 2022.

BENSUSAN, E. C.; SOARES, J. A.; GIORGETTI, L.; MACÊDO-SALES, P. A. *Candida auris*: Multidrug resistance and new treatment strategies. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. E0682022 – 1, 2022.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About *Candida auris*. 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/candida-auris-qanda.html>. Acesso em: 05 outubro 2023.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for Detection of Colonization of *Candida auris*. 2022. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-guidance.html>. Acesso em: 31 maio 2023.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infection Prevention and Control for *Candida auris*. 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html#>. Acesso em: 05 outubro 2023.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for *Candida auris*. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-surveillance.html>. Acesso em: 26 maio 2023.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment and Management of *C. auris* Infections and Colonization. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-treatment.html>. Acesso em: 31 maio 2023.

CHYBOWSKA, A. D.; CHILDERS, D. S.; FARRER, R. A. Nine things genomics can tell us about *Candida auris*. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 351, 2020.

CORTEGIANI, A. *et al.* Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. **Journal of intensive care**, v. 6, p. 1-13, 2018.

DE ALTERIIS, E. *et al.* Activity of free and liposome-encapsulated essential oil from *Lavandula angustifolia* against persister-derived biofilm of *Candida auris*. **Antibiotics**, v. 11, n. 1, p. 26, 2021.

DE MELO, C. C. *et al.* Colonized patients by *Candida auris*: Third and largest outbreak in Brazil and impact of biofilm formation. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, p. 1033707, 2023.

DI VITO, M. *et al.* A New Potential Resource in the Fight against *Candida auris*: the *Cinnamomum zeylanicum* Essential Oil in Synergy with Antifungal Drug. **Microbiology Spectrum**, v. 11, n. 2, p. e04385-22, 2023.

DOMINGUEZ, E. G. *et al.* Conserved role for biofilm matrix polysaccharides in *Candida auris* drug resistance. **MSphere**, v. 4, n. 1, p. e00680-18, 2019.

FERNANDES, L. *et al.* Essential oils as a good weapon against drug-resistant *Candida auris*. **Antibiotics**, v. 11, n. 7, p. 977, 2022.

FERREIRA, N.S. *et al.* Sinergismo antimicrobiano e atividades antibiofilme dos óleos essenciais de *Mentha piperita* L. e *Eucalyptus globulus* contra cocos Gram-positivos. **Scientia Plena**, v. 19, n. 8, 2023.

FRÍAS-DE-LEÓN, M. G. *et al.* Antifungal resistance in *Candida auris*: Molecular determinants. **Antibiotics**, v. 9, n. 9, p. 568, 2020

HORTON, M. V.; NETT, J. E. *Candida auris* infection and biofilm formation: going beyond the surface. **Current Clinical Microbiology Reports**, v. 7, p. 51-56, 2020.

- KEAN, R.; RAMAGE, G. Combined antifungal resistance and biofilm tolerance: the global threat of *Candida auris*. **Mosphere**, v. 4, n. 4, p. e00458-19, 2019.
- KORDALEWSKA, M.; PERLIN, D. S. Identification of drug resistant *Candida auris*. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 1918, 2019.
- LOCKHART, S. R. *Candida auris* and multidrug resistance: Defining the new normal. **Fungal Genetics and Biology**, v. 131, p. 103243, 2019.
- MACHADO, G. S.; DALMOLIN, T. V.; BRANDÃO, F. *Candida auris*—fungo emergente que ameaça a saúde global. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 9673-9681, 2021.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 28, p. e20170204, 2019.
- MULET, B. J. V. *et al.* Evaluation of a novel chromogenic medium for *Candida* spp. identification and comparison with CHROMagar™ *Candida* for the detection of *Candida auris* in surveillance samples. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 98, n. 4, p. 115168-115168, 2020.
- OSTROSKY, E. A. *et al.* Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 301-307, 2008.
- PARKER, R. A. *et al.* Antifungal activity of select essential oils against *Candida auris* and their interactions with antifungal drugs. **Pathogens**, v. 11, n. 8, p. 821, 2022.
- PEREIRA, M. S. V. *et al.* Estudo sobre métodos utilizados para a determinação da atividade antimicrobiana de extratos de plantas medicinais: elucidações e limitações das técnicas. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 26085-26104, 2022.
- RABAAN, A. A. *et al.* Psychogenetic, genetic and epigenetic mechanisms in *Candida auris*: Role in drug resistance. **Journal of Infection and Public Health**, 2022.
- RIBEIRO, E. A. *et al.* Fatores de virulência descritos para *candida auris* em infecções/colonizações nosocomiais. **Saber Científico** (1982-792X), v. 9, n. 1, p. 138-151, 2021.
- RIBEIRO, R. *et al.* Comparing the effect of *Thymus* spp. essential oils on *Candida auris*. **Industrial Crops and Products**, v. 178, p. 114667, 2022.
- ROSATO, R. *et al.* Study of the Chemical Profile and Anti-Fungal Activity against *Candida auris* of *Cinnamomum cassia* Essential Oil and of Its Nano-Formulations Based on Polycaprolactone. **Plants**, v. 12, n. 2, p. 358, 2023.
- RUIZ, G. B.; LORENZ, A. What do we know about the biology of the emerging fungal pathogen of humans *Candida auris*?. **Microbiological Research**, v. 242, p. 126621, 2021.

SANTOS, J. D. S. *et al.* *Candida auris* x pandemia da COVID-19: uma relação perigosa. **REVISTA SAÚDE MULTIDISCIPLINAR**, v. 11, n. 1, 2022.

SANTOS, L. S.; MURILLO, N. P.; DOTTI, C. E.; GIBOTTI, A. Manejo Clínico da infecção por *Candida auris*: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. E1722023 - 1, 2023.

SANYAOLU, A. *et al.* *Candida auris*: An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection. **Infection & Chemotherapy**, v. 54, n. 2, p. 236, 2022.

SARMA, S.; UPADHYAY, S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. **Infection and Drug Resistance**, p. 155-165, 2017.

SATOH, K. *et al.* *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. **Microbiology and Immunology**, v. 53, n. 1, p. 41-44, 2009.

SEJAS, L. M. *et al.* Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, p. 27-35, 2003.

SHORT, B. *et al.* *Candida auris* exhibits resilient biofilm characteristics *in vitro*: implications for environmental persistence. **Journal of Hospital Infection**, v. 103, n. 1, p. 92-96, 2019.

SILVA, A. J. *et al.* Avaliação da atividade antimicrobiana de óleos essenciais obtidos de diferentes fabricantes. **Sinapse Múltipla**, v. 8, n. 1, p. 33-40, 2019.

SWAMY, M. K. *et al.* Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: an updated review. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, 2016.

TARIQ, S. *et al.* A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. **Microbial Pathogenesis**, v. 134, p. 103580, 2019.

TU, J. *et al.* Small molecules for combating multidrug-resistant superbug *Candida auris* infections. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, 2022.

WANG, X. *et al.* The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2018.

WATKINS, Richard R. *et al.* Update on the Pathogenesis, Virulence, and Treatment of *Candida auris*. **Pathogens and Immunity**, v. 7, n. 2, p. 46-65, 2022.

WHO. Fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: **World Health Organization**; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>. Acesso em: 26 maio 2023.