

PROSPECÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS CONTRA CÉLULAS PLANCTÔNICAS E DE BIOFILME DE *CANDIDA* NÃO-ALBICANS



Thayse Viana de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Meneghello Fuentefria

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, RS

INTRODUÇÃO

Infecções fúngicas são causadas principalmente por leveduras, consideradas oportunistas emergentes, que até pouco tempo não eram patogênicas¹, como espécies de *Candida* não-*albicans* e outras leveduras raras, sua susceptibilidade é imprevisível aos antifúngicos e são grandes formadores de biofilme². Os biofilmes são comunidades de diferentes cepas de microorganismos aprisionadas em uma matriz extracelular que limita a penetração de fármacos³. Esta estrutura facilita o processo de adesão e colonização das cepas constituintes sobre o hospedeiro ou material inerte⁴. Neste contexto, o presente estudo teve como finalidade pesquisar novas substâncias que apresentem atividade antifúngica e também antibiofilme sobre isolados patogênicos e emergentes de *Candida tropicalis* e *C. glabrata*.

METODOLOGIA

O líquido iônico (LI) imidazólico C16MImCl, sintetizado através da metodologia dos haletos livres, no Laboratório de Processos Tecnológicos e Catálise do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), teve sua atividade antifúngica e antibiofilme testada frente a cepas de *C. tropicalis* e *C. glabrata*. Para a determinação da Concentração Mínima Inibitória (MIC), foi utilizada a técnica de microdiluição segundo as recomendações do documento M27-A3 da CLSI, 2008, onde a substância teste é posta em contato com uma suspensão fúngica e após 48h é determinado o MIC como sendo a menor concentração do produto em teste capaz de produzir inibição visível sobre o crescimento das cepas. A atividade antibiofilme do C16MImCl foi avaliada (figura 1), onde após a incubação das placas por 24h foi feita a contagem das UFC/cm² a fim de quantificar a atividade de remoção ou redução do biofilme formado.

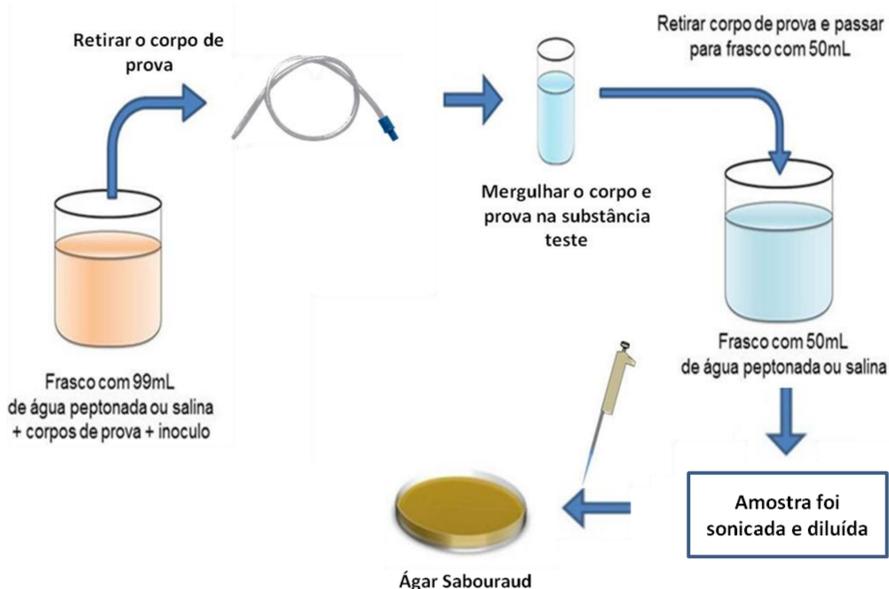


Figura 1: Avaliação da atividade antibiofilme do líquido iônico imidazólico C16MImCl, utilizando o ensaio do corpo de prova (cateteres venosos centrais).

Também foi feito um estudo para confirmação de sua atividade sobre a rota de síntese do ergosterol de membrana, comparada com a atividade do antifúngico imidazólico cetoconazol, tanto na forma livre quanto na nanoencapsulada.

RESULTADOS

O líquido iônico inibiu completamente o crescimento fúngico na concentração 0,9µg/mL, este MIC foi o mesmo para as cinco cepas de *C. tropicalis* e *C. glabrata* testadas. A substância imidazólica reduziu a formação do biofilme sobre três estirpes de *C. tropicalis* (17A, 57A, 72A) e removeu para as estirpes 72A, 102A, 72P, 94P, a *C. glabrata* não formou biofilme (Tabela 1). A ação do C16MImCl sobre a rota de síntese do ergosterol foi comparável aos obtidos pelo cetoconazol livre, embora ainda inferiores que o cetoconazol nanoencapsulado (Tabela 2).

	Formação controle	Formação LI	Remoção LI
17A	1x10 ⁵	1,5x10 ⁴	0
57A	1x10 ⁵	1,5x10 ⁴	0
72A	2,4x10 ⁴	2,5x10 ³	12,5x10 ³
102A	4,5x10 ⁴	7,5x10 ⁴	4,2x10 ⁴
72P	3,7x10 ⁵	8,25x10 ⁵	2,5x10 ³
94P	2,5x10 ³	3,75x10 ⁵	2,5x10 ³

Tabela 1: Resultados de formação e remoção do biofilme pelo líquido iônico imidazólico C16MImCl, em UFC/cm².

Substância	Percentil de inibição do ergosterol
C16MImCl	33 - 89%
Cetoconazol livre	86 - 97%
Cetoconazol Nanoencapsulada	79 - 91%

Tabela 2: Percentil de inibição do ergosterol de membrana pelo líquido iônico imidazólico C16MImCl, cetoconazol na forma livre e nanencapsuada.

CONCLUSÃO

Assim, de acordo com prévios estudos feitos pelo grupo os quais demonstraram a baixa toxicidade dos líquidos iônicos imidazólicos, os resultados até o momento apontam a forte possibilidade de aplicação dos líquidos iônicos como substâncias erradicadoras de biofilme por leveduras patogênicas e emergentes sobre biomateriais de uso hospitalar ou componentes protéticos. Estes resultados são promissores, uma vez que este líquido iônico pode servir, no futuro, como uma alternativa potencial para o tratamento da candidíase, especialmente as causadas por espécies de *C. tropicalis*.

REFERÊNCIAS

1. FISCHBACH, M.A, WALSH, C.T. Antibiotics for emerging pathogens. *Science*. 325: 1089-1093, 2009.
2. SHAO, P.L., HUANG, L.M., HSUEH, P.R. Recent advances and challenges in the treatment of invasive fungal infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 30 (2007) 487-495
3. MICELI, M.H., DÍAZ, J.A., LEE, S.A.. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis*. 11:142-51, 2011.
4. FILLER, S.G. Candida-host cell receptor-ligand interactions. *Curr Opin Microbiol*. 9:333-339, 2006.