

TÍTULO: ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS COMPOSTOS FENÓLICOS ÁCIDO ELÁGICO E ÁCIDO CAFEICO FENETIL ÉSTER CONTRA *Candida auris*.

AUTORES: ROSSATTO, F.C.P.; THARMALINGAM, N.; ESCOBAR, E.E.; d'AZEVEDO, P.A.; ZIMMER, K.R.; MYLONAKIS, E.

INSTITUIÇÃO: LABORATÓRIO DE BIOFILMES E MODELOS ALTERNATIVOS, UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE (RUA SARMENTO LEITE, 245, PORTO ALEGRE, RS, BRASIL); DIVISÃO DE DOENÇAS INFECCIOSAS, BROWN UNIVERSITY (RHODE ISLAND HOSPITAL, PROVIDENCE, RI, ESTADOS UNIDOS)

RESUMO:

Candida é um patógeno humano versátil responsável por altas taxas de mortalidade. Embora *Candida albicans* seja o principal agente etiológico associado a candidíase, a emergência de *Candida auris* representa uma ameaça à saúde pública pela resistência aumentada aos antifúngicos. Há uma necessidade urgente por novas opções terapêuticas para o controle de infecções causadas por *Candida* spp. Neste sentido, compostos fenólicos derivados de plantas são estratégias promissoras em virtude de sua diversidade estrutural e amplo espectro de propriedades biológicas. Neste estudo, os polifenóis ácido elágico (EA) e ácido cafeico fenetil éster (CAPE) foram avaliados quanto às suas atividades antifúngicas contra *Candida* spp. A atividade antifúngica de *C. albicans* SC5314 e de um painel de 10 isolados de *C. auris* multirresistentes foi avaliada pela microdiluição em caldo e pelo ensaio do time-kill. O mecanismo de ação dos compostos foi investigado pelo ensaio de proteção do sorbitol e pelo ensaio de ligação ao ergosterol. Eritrócitos humanos e o inseto *Galleria mellonella* foram utilizados para testar a toxicidade dos compostos. Além disso, o efeito protetivo dos compostos contra infecção por *C. albicans* ou *C. auris* foi testado nos modelos invertebrados de *G. mellonella* e *Caenorhabditis elegans*, pelo ensaio de sobrevivência. EA e CAPE apresentaram valores de concentração inibitória mínima (MIC) $\leq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$ e entre 1 a 64 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. EA apresentou efeito fungistático e CAPE fungicida, a partir de 4 horas de incubação, para ambas as espécies de *Candida*. Ambos compostos causaram um aumento da MIC quando sorbitol estava presente no ensaio, o que indica provável ação sobre a parede celular fúngica. A presença de ergosterol não causou aumento na MIC, indicando que ambos compostos provavelmente não se complexam ao ergosterol. EA e CAPE não foram tóxicos a hemácias em todas concentrações testadas (até 64 $\mu\text{g/mL}$), nem ao modelo *in vivo* (até 128 mg/kg). Quando *G. mellonella* foi pré-tratada com EA ou CAPE (32 mg/kg) antes da infecção por *C. albicans* ou *C. auris*, a taxa de sobrevivência da larva foi significativamente prolongada, com uma taxa de sobrevivência de 44% para ambos os compostos. Além disso, EA, a 4 $\mu\text{g/mL}$, prolongou em 40% a sobrevivência do nematoide *C. elegans* infectado com *C. albicans*. Estes resultados demonstram o potencial antifúngico dos compostos fenólicos EA e CAPE contra *Candida* spp, com ênfase na atividade contra a espécie emergente *C. auris*.

PALAVRAS-CHAVE: *Candida* spp. *Candida auris*. Ácido elágico. CAPE. Atividade antifúngica.

AGÊNCIA FINANCIADORA: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).