



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

**NAEDJA BEATRIZ LIBÂNIO SILVA**

**INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO ÁCIDO  
2-FURANILBORÔNICO FRENTE A FUNGOS DO GÊNERO  
*Candida* E OUTRAS LEVEDURAS**

**CUITÉ-PB**

**2024**

**NAEDJA BEATRIZ LIBÂNIO SILVA**

**INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO ÁCIDO  
2-FURANILBORÔNICO CONTRA FUNGOS DO GÊNERO  
*Candida* E OUTRAS LEVEDURAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande- *Campus* Cuité-PB, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Igara Oliveira Lima

**CUITÉ-PB**

**2024**

S586i Silva, Naedja Beatriz Libânio.

Investigação da atividade antifúngica do ácido 2-furanilborônico contra fungos do gênero *Candida* e outras leveduras. / Naedja Beatriz Libânio Silva. - Cuité, 2024.  
57 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2024.

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

Referências.

1. Fungos. 2. Ácidos 2-furanilborônico. 3. Antifúngicos. 4. Candidíase. 5. Atividade antifúngica. 6. Fungos - gênero *Candida*. 7. Leveduras. 8. Centro de Educação e Saúde. I. Lima, Igara Oliveira. II. Título.

CDU 582.28(043)



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

## DEFESA

**NAEDJA BEATRIZ LIBÂNIO SILVA**

### INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO ÁCIDO 2-FURANILBORÔNICO CONTRA FUNGOS DO GÊNERO *Candida* E OUTRAS LEVEDURAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 29/04/2024.

#### BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Igara Oliveira Lima  
Orientadora

Profa. Dra. Maria Emília da Silva Menezes  
Membro titular

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas  
Membro titular



Documento assinado eletronicamente por **IGARA OLIVEIRA LIMA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 01/05/2024, às 17:31, 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 **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 01/05/2024, às 19:19, 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 **JULIANO CARLO RUFINO DE FREITAS, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 02/05/2024, às 12:15, 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 **4398377** e o código CRC **40D8CCF4**.

**Referência:** Caso responda este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 23096.023831/2024-19

SEI nº 4398377

A Deus, por todo seu amor e por nunca me desamparar; aos meus amados pais, Maria Betânia e Joaquim Neto, que nunca mediram esforços para me ver feliz e se dedicarem sempre por mim e pela nossa família. Ao meu amado irmão, João Neto. Essa realização é nossa. DEDICO.

## AGRADECIMENTOS

Expresso meus primeiros agradecimentos a Deus, pois sei que sem Ele nada sou e toda essa jornada não teria sido escrita e percorrida se não fosse sua graça. Sinto seu amor em cada detalhe, em cada obstáculo ultrapassado, em cada momento de felicidade, em cada conquista e sei que nos momentos que me senti aflita e incapaz, suas mãos estavam sobre mim.

Aos meus pais, Maria Betânia dos Santos Libânio e Joaquim Soares da Silva Neto, por serem os melhores pais que alguém poderia ter, por nunca me deixar faltar amor e zelo, por sempre me apoiarem e me incentivarem em tudo que eu precisasse, por sempre prezarem pela minha educação, por me ensinarem através dos seus exemplos a ser humilde e ser uma boa pessoa e por me criarem com muito amor e dignidade. Obrigada minha mãe, por sempre me dar força, por ser além de mãe minha melhor amiga, me encorajar, por sempre estar ao meu lado e por sempre acreditar em mim quando nem eu mesmo acreditei, amo-te infinitamente. Obrigada meu pai, por ser um pai presente, por sempre estar ao meu lado, por nunca medir esforços pelo meu bem e da nossa família e por sempre acreditar em mim, amo-te infinitamente. Agradeço a Deus, por tê-los como meus pais e os dedico essa conquista.

Ao meu irmão, João Soares da Silva Neto, por me ensinar através do seu jeito pacífico e sereno como se deve levar a vida, por ser um menino tão doce e gentil e por compartilhar comigo essa vida, amo-te infinitamente.

Aos meus avós maternos, Maria Aparecida dos Santos, por todo seu amor e cuidado comigo desde a minha infância e por ter sido sempre tão presente em minha vida, sua doçura e presença ao longo da minha vida é uma dádiva; e Joaquim dos Santos Libânio (*in memorian*), que mesmo com tão pouco tempo que pudemos estar juntos, pude sentir seu amor por mim.

Aos meus avós paternos, Joana Eulália da Silva Soares, pela sua doçura, cuidado, afeto e amor sempre demonstrado por mim; e João da Silva Soares (*in memorian*), o conheci ainda bebê e infelizmente não pude o ter perto de mim fisicamente por mais anos, mas sei do amor que teve por mim mesmo no curto tempo que passamos juntos. Seu exemplo de honestidade, generosidade e bondade serão sempre levados comigo.

Ao meu namorado, Mádson Félix, pelo seu amor, companheirismo, apoio, incentivo e por sempre torcer por mim e vibrar minhas conquistas. Nosso amor me fortalece e me faz feliz. Obrigada por sempre estar ao meu lado, essa vitória será um grande passo para nossa história que estamos trilhando em rumo ao nosso futuro. Amo-te imensamente.

À minha amada tia, Kelly Libânio, que sempre exerceu um papel além do papel de tia na minha vida, sempre estando presente e cuidando de mim com muito amor. Na infância, me ajudava quando eu era criança a estudar e realizar as tarefas escolares, sempre torceu e vibrou por mim em todas as minhas conquistas e hoje se orgulha em me ver concluindo mais esta importante etapa. Meu amor e carinho é imenso. Também expresso meus agradecimentos a todos os meus tios e tias (Ivone Libânio, Andrea Libânio, Mikaelly Libânio, Verônica Soares, Luciana Soares, Josinaldo Soares, Ivanildo Soares), no qual tenho apreço e amor a cada um.

À minha doce e amada bisavó, Amélia Lopes, exemplo de mulher forte, humilde bondosa e honesta que sempre se dedicou a sua família e que nos auge dos seus 99 anos, nos transborda com seu amor e ternura. Sou grata a Deus por tê-la perto de mim, sendo agraciada por seu amor e afeto e por ter a honra de ser sua primeira bisneta a se formar em uma universidade. Essa vitória também é sua.

À todos os meus primos, em especial, às minhas amadas e queridas primas que sempre tive o prazer de carregar boas lembranças e recordações incríveis ao longo da vida, ao lado de cada uma: Gabrielli Lima, Danielli Lima, Layane Abdias, Wisllayne Abdias, Vanessa Soares, Viviane Nathallye e Ingrid Libânio. Com vocês sei que podemos sempre contar umas com as outras e que as risadas, o conforto e boas memórias são garantidas sempre.

Ao meu grupo de amigos, UDC, formado por: Beatriz Maria, Lívia Gouveia, Raylane Bezerra, Alice Alide, Gessymara Cainã, Emanuel Pereira e Julihermes Avelar. Nossa amizade foi um presente concebido por Deus e sou muito grata a Ele por termos compartilhado momentos felizes, por termos nos fortalecido nos momentos de ansiedade, tristeza e acima de tudo, termos construído tantas memórias afetivas juntos, trazendo mais leveza aos nossos dias tanto na universidade, quanto na vida. Irei levar para sempre em meu coração cada um e todas as lembranças construídas. Ao meu amigo Wyllkee Medeiros, que também foi uma amizade fruto da universidade,

se tornando, além de um colega de classe, um verdadeiro amigo. Obrigada por ser um amigo presente, solícito e de grande coração.

Às amizades feitas ao longo da vida, em especial, à Rita de Cássia, que me conhece desde que eu estava no ventre da minha mãe e sempre esteve presente na minha vida, compartilhando muitos momentos juntas; à Paloma Melo, que nos conhecemos no ensino médio e vivenciamos muitos momentos felizes e hoje, independente de distância física, sempre pudemos contar uma com a outra. Vocês são grandiosamente especiais pra mim e tem um lugar especial no meu coração.

À minha orientadora, prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Igara Oliveira Lima, meus agradecimentos pelo apoio, conhecimentos compartilhados e pela oportunidade de ingresso no PIVIC e por ter aceitado meu convite para ser minha orientadora. À minha banca examinadora, composta pela prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Maria Emília da Silva Menezes e pelo prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas, por toda ajuda, paciência, apoio e por terem aceitado meu convite em participar deste momento tão especial e terem contribuído grandiosamente na minha formação acadêmica e neste trabalho tão importante. Tenho apreço e carinho por cada um.

Ressalto também meus agradecimentos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- CNPq, através do Programa de Iniciação Científica, pela importante oportunidade de participar do projeto de iniciação científica, tendo contribuído e enriquecido na minha formação acadêmica.

Por fim, destaco meus agradecimentos a todos que participaram de forma direta ou indiretamente na minha vida e que puderam contribuir de alguma forma nessa trajetória. Parafraseando Cora Coralina, o que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim, terás o que colher. E espero com coração aberto e com fé em Deus os frutos dessa jornada. Obrigada!

*Porque dele e por Ele, e para Ele são todas as coisas; glória, pois, a Ele eternamente.*

Romanos 11:36

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Principais formas morfológicas de <i>Candida</i> spp.....	19
<b>Figura 2</b> - Apresentação clínica da candidíase oral.....	21
<b>Figura 3</b> - Apresentação intra-uterina da candidíase vulvovaginal. ....	22
<b>Figura 4</b> - Apresentação clínica da onicomicose. ....	23
<b>Figura 5</b> - Espécies de <i>Candida</i> spp mais isoladas em casos clínicos de candidíase invasiva de acordo com o programa SENTRY. ....	30
<b>Figura 6</b> - Estrutura do ácido borônico. ....	36
<b>Figura 7</b> - Estrutura química de medicamentos contendo ácido borônico. ....	37
<b>Figura 8</b> - Forma estrutural plana do ácido 2-furanilborônico. ....	38
<b>Figura 9</b> - Esquema ilustrativo do procedimento de Concentração Inibitória Mínima (CIM). ....	40
<b>Figura 10</b> - Esquema ilustrativo do procedimento de Concentração Fungicida Mínima (CFM). ....	41
<b>Figura 11</b> - Estrutura química dos ácidos utilizados no estudo de Adamczyk-Wozniak <i>et al.</i> , 2012.....	43
<b>Figura 12</b> - Estrutura química dos ácidos utilizados no estudo de Borys <i>et al.</i> , 2019. ....	45
<b>Figura 13</b> - Estrutura química do ácido 5-trifluorometil-2-formilfenilborônico.....	45
<b>Figura 14</b> - Estrutura química dos ácidos utilizados no estudo de Adamczyk-Wozniak <i>et al.</i> , 2012.....	47

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Valores da concentração inibitória mínima (CIM) do ácido 2-furanilborônico e da anfotericina B (antifúngico padrão) frente às cepas de Candida spp e outras leveduras. ....	42
<b>Tabela 2</b> - Concentração fungicida mínima (CFM) do ácido 2-furanilborônico frente às cepas de Candida spp e outras leveduras.....	46

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Percentual
°C	Graus Celsius
AmB	Anfotericina B
ASD	Ágar <i>Sabouraud</i> Dextrose
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
CBM	Concentração Bactericida Mínima
CES	Centro de Educação e Saúde
CFM	Concentração Fungicida Mínima
CI	Candidíase Invasiva
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CNA	<i>Candida não-albicans</i>
CSD	Caldo <i>Sabouraud</i> Dextrose
CVV	Candidíase Vulvovaginal
CYP450	Citocromo P450
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
<i>et al.</i>	Colaboradores
g	Gramma
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
mL	Mililitro
PAMPS	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia Polimerase)
PRRs	Receptores de Reconhecimento Padrão
RNA	Ácido Ribonucleico
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastrointestinal
UFC	Unidade Formadora de Colônia

UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
µg	Micrograma

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	17
2.1 Objetivo Geral .....	17
2.2 Objetivos Específicos .....	17
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	18
3.1 <i>Candida</i> spp e Candidíase .....	18
3.2 Espécies de <i>Candida</i> .....	25
3.2.1 <i>Candida albicans</i> .....	26
3.2.2 <i>Candida parapsilosis</i> .....	26
3.2.3 <i>Candida tropicalis</i> .....	27
3.2.4 <i>Pichia kudriavzevii</i> ( <i>Candida krusei</i> ) .....	27
3.2.5 <i>Nakaseomyces glabrata</i> ( <i>Candida glabrata</i> ) .....	28
3.3 Epidemiologia .....	29
3.4 Terapia antifúngica e resistência .....	31
3.4.1 Polienos .....	32
3.4.2 Azóis .....	33
3.4.3 Equinocandinas .....	34
3.4.4 Fluoropirimidinas .....	35
3.5 Ácido Borônico e o ácido 2-furanilborônico .....	36
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	39
4.1 Substância teste .....	39
4.2 Microrganismos .....	39
4.3 Estudos de sensibilidade antifúngica .....	40
4.3.1 Concentração inibitória mínima (CIM) .....	40
4.3.2 Concentração fungicida mínima (CFM) .....	41
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	42
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	49
<b>REFERÊNCIAS</b>	49

## RESUMO

O gênero *Candida* compreende um grupo de espécies que residem como comensais no organismo humano colonizando a pele, mucosa oral, trato gastrointestinal e trato geniturinário. Entretanto, quando acontece algum desequilíbrio da microbiota ou do sistema imunológico, estes microrganismos podem se tornar patogênicos, causando infecções superficiais ou mais severas. As principais espécies de interesse clínico são: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida auris*. Adicionalmente, as infecções fúngicas resistentes à terapia existente têm aumentado significativamente em virtude do uso indiscriminado de antifúngicos para profilaxia e terapia. Na química orgânica, o ácido borônico é um composto amplamente estudado devido suas diversas atividades, dentre elas: anticancerígena, antibacteriana, antifúngica e antiviral, tendo até mesmo medicamentos já sendo comercializados com essa classe de função orgânica. O potencial do ácido 2-furanilborônico, derivado do ácido borônico, ainda é desconhecido e não há estudos no certame da sua atividade biológica. O objetivo do estudo foi determinar a concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração fungicida mínima (CFM) do ácido 2-furanilborônico frente às cepas de *Candida* spp e outras leveduras. A CIM foi baseada na técnica de microdiluição seriada, utilizando 100 µL do meio de cultura duplamente concentrado (ágar *sabouraud* dextrose) e 100 µL da substância teste, em concentrações que variaram de 1024 µg/mL a 0,5 µg/mL. Em seguida, foram adicionados 10 µL do inóculo ajustado a uma escala de 0,5 McFarland. A partir dos resultados obtidos da CIM, foi realizada a CFM, retirando uma alíquota de 10 µL das cavidades que não apresentaram visivelmente crescimento fúngico (em concentrações iguais ou maiores que a CIM), e em seguida, dispostos em placas de Petri contendo ágar *sabouraud* dextrose. Os resultados da CIM do ácido 2-furanilborônico foram equivalentes a 1024 µg/mL para as cepas de *Candida albicans* ATCC-60193, *Candida albicans* ATCC-10231, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) ATCC-6258 e *Candida tropicalis* ATCC-13803. Contudo, nas condições avaliadas o ácido 2-furanilborônico não apresentou CFM contra nenhuma das cepas utilizadas no ensaio. Por fim, este trabalho abordou a atividade do ácido 2-furanilborônico frente às cepas de *Candida* spp e outras leveduras e assim, nas condições avaliadas, o ácido 2-furanilborônico apresentou atividade somente contra quatro das oito cepas utilizadas no ensaio. Entretanto, sabendo do potencial dessa classe de função orgânica, se faz valoroso a realização de mais estudos e testes para avaliar a atividade do ácido 2-furanilborônico contra outros microrganismos, tendo em vista o potencial do ácido borônico em diversos âmbitos e aplicabilidades científicas e médicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** ácidos borônicos; antifúngicos; candidíase; *Candida*.

## ABSTRACT

The genus *Candida* comprises a group of species that reside as commensals in the human body, colonizing the skin, oral mucosa, gastrointestinal tract and genitourinary tract. However, when there is an imbalance in the microbiota or immune system, these microorganisms can become pathogenic, causing superficial or more severe infections. The main species of clinical interest are: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis*, *Candida auris*. Additionally, fungal infections resistant to existing therapy have increased significantly due to the indiscriminate use of antifungals for prophylaxis and therapy. In organic chemistry, boronic acid is a compound widely studied due to its various activities, including: anticancer, antibacterial, antifungal and antiviral, with even medications already being marketed with this class of organic function. The potential of 2-furanylboronic acid, derived from boronic acid, is still unknown and there are no studies on its biological activity. The objective of the study was to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum fungicidal concentration (MFC) of 2-furanylboronic acid against strains of *Candida* spp and other yeasts. The MIC was based on the serial microdilution technique, using 100  $\mu$ L of doubly concentrated culture medium (sabouraud dextrose agar) and 100  $\mu$ L of the test substance, in concentrations ranging from 1024  $\mu$ g/mL to 0.5  $\mu$ g/mL. Then, 10  $\mu$ L of the inoculum adjusted to a 0.5 McFarland scale were added. Based on the results obtained from the MIC, the CFM was performed, removing an aliquot of 10  $\mu$ L from the cavities that did not visibly show fungal growth (in concentrations equal to or greater than the MIC), and then placed in Petri dishes containing *sabouraud* agar dextrose. The MIC results for 2-furanylboronic acid were equivalent to 1024  $\mu$ g/mL for the strains of *Candida albicans* ATCC-60193, *Candida albicans* ATCC-10231, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) ATCC-6258 and *Candida tropicalis* ATCC-13803. However, under the conditions evaluated, 2-furanylboronic acid did not present CFM against any of the strains used in the test. Finally, this work addressed the activity of 2-furanylboronic acid against strains of *Candida* spp and other yeasts and thus, under the conditions evaluated, 2-furanylboronic acid showed activity only against four of the eight strains used in the test. However, knowing the potential of this class of organic function, it is worthwhile to carry out more studies and tests to evaluate the activity of 2-furanylboronic acid against other microorganisms, taking into account the potential of boronic acid in different areas and scientific and medical applicability. .

**KEYWORDS:** boronic acids; antifungals; candidiasis; *Candida*.

# 1 INTRODUÇÃO

Dentre as espécies de fungos encontradas na natureza, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* e *Cryptococcus* estão entre os mais comuns agentes etiológicos de infecções fúngicas, de relevância clínica, pois representam alto risco, principalmente à indivíduos imunocomprometidos, devido a fragilidade do sistema imunológico no combate à essas infecções (Lopes; Lionakis, 2022).

Especificamente, as espécies do gênero *Candida* residem como comensais no organismo humano, colonizando a pele, a mucosa oral, trato gastrointestinal e o trato geniturinário (McCarty; White; Pappas, 2021). Todavia, quando ocorre algum desequilíbrio da microbiota ou sistema imunológico, estes fungos podem migrar através do epitélio e tendem a causar manifestações mais agressivas, tornando-se patogênicos. Estes fungos são de grande importância pela frequência na qual colonizam e infectam hospedeiros (Colombo; Guimarães, 2003).

Infecções por *Candida* spp podem acometer o hospedeiro de forma mais branda, como por exemplo, nas infecções superficiais de pele, quanto de forma mais severa, quando se trata da contaminação deste fungo na corrente sanguínea. Quando chegam na circulação sanguínea, estes microrganismos podem se disseminar para os órgãos internos do hospedeiro especialmente para órgãos viscerais, vasculatura, ossos e articulações, olhos e sistema nervoso central (McCarty; White; Pappas, 2021).

A manifestação da candidíase está intimamente relacionada aos fatores de virulência, isto é, as estratégias que estes fungos utilizam para se instalarem e causarem a infecção no organismo sendo os mais importantes a adesão às superfícies do hospedeiro, incluindo dispositivos médicos, bomba de efluxo, morfologia, a formação de biofilme e a secreção de enzimas hidrolíticas (Rocha *et al.*, 2021).

As infecções fúngicas resistentes à terapia existente, a destacar azóis, polienos e equinocandinas têm aumentado significativamente em virtude do uso indiscriminado de antifúngicos para profilaxia e terapia. Dessa forma, essa resistência e tolerância vem sendo elucidada pela indução de vias protetoras de resposta desses microrganismos ao estresse, tornando desafiante o tratamento a estas infecções.

Associado a isso, o diagnóstico tardio, atrasos no tratamento, indivíduos imunossuprimidos e transplantados, estado imunológico, pacientes em leito de Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e formação de biofilme pelos fungos conferem mais suscetibilidade à resistência fúngica. Tais fatores também influenciam no aumento de morbidade e mortalidade (Gow *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a busca e desenvolvimento de novos compostos com potencial antifúngico, que sejam mais eficazes e seguros, bem como o desenvolvimento de novos tratamentos estratégicos com melhor tolerância do hospedeiro, tornou-se um objetivo prioritário. Na química medicinal, a descoberta das aplicabilidades e funcionalidades dos compostos de organoboro, em especial, dos ácidos borônicos, tem levado esta classe de função orgânica a promissores alvos de estudos, tendo em vista, as diversas atividades já elucidadas, dentre elas: atividade anticancerígena, antibacteriana, antifúngica e antiviral (Silva *et al.*, 2020).

No mercado farmacêutico, a existência do tavaborol, como medicamento antifúngico derivado do ácido borônico, instiga a comunidade científica a investigar ainda mais o potencial terapêutico de outras moléculas derivadas dessa classe química sobre as infecções fúngicas, em virtude da comprovação da sua ação contra estas infecções. Diante do exposto, novas moléculas contendo a função ácido borônico estão sendo sintetizadas a fim de se descobrir novas ferramentas terapêuticas, que apresentem vantagem no combate às infecções fúngicas. O ácido 2-furanilborônico, embora seja uma substância ainda inédita e sem estudos no que concerne às suas propriedades farmacológicas, pode representar uma nova estratégia promissora para esta finalidade antifúngica.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Verificar a atividade antifúngica do ácido 2-furanilborônico frente a cepas de *Candida* spp e outras leveduras.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Determinar a concentração inibitória mínima (CIM) do ácido 2-furanilborônico frente a cepas de *Candida* spp e outras leveduras.

Determinar a concentração fungicida mínima (CFM) do ácido 2-furanilborônico frente a cepas de *Candida* spp e outras leveduras.

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 *Candida* spp e Candidíase

Leveduras de *Candida* spp pertencem taxonomicamente ao filo *Ascomycota*, à classe *Saccharomycetes* e à família *Debaryomycetaceae*. Estes microrganismos compreendem mais de 300 espécies catalogadas atualmente. As análises filogenéticas, revelaram que as espécies pertencentes ao gênero *Candida* podem ainda ser divididas em mais de dez clados, o que reflete em subdivisões intra-espécies, como à exemplo da *Candida parapsilosis*, que se subdivide em *Candida metapsilosis* e *Candida orthopsilosis*. Essa reclassificação das espécies acontece à medida que a taxonomia progride e com o surgimento de achados clínicos com novas variantes (Takashima; Sugita, 2022).

No que tange a essa reclassificação das espécies, devido ao aprimoramento das tecnologias de base molecular na taxonomia, na última década, muitas espécies de fungos têm passado por uma transição de nomenclatura. Esses estudos moleculares buscam facilitar a identificação e definição das espécies fúngicas, permitindo o refinamento das relações inter e intraespécies e a correção de erros taxonômicos. Para a reclassificação, levou-se em consideração não atender a 3 critérios: a monofilia, ou seja, quando todas as espécies dentro do grupo evoluem de um mesmo ancestral comum; a compacidade razoável no que se diz ao número de espécies que abrange; e ter membros do gênero que compartilhem características comuns entre si, derivadas evolutivamente (Kidd; Abdolrasouli; Hagen, 2023).

Algumas espécies de *Candida* tiveram suas nomenclaturas modificadas, a depender do clado a qual pertencem. *Candida glabrata*, por exemplo, passou a fazer parte do clado *Nakaseomyces* e portanto, fazendo parte do gênero *Nakaseomyces*, e portanto, passando a ser denominada de *Nakaseomyces glabrata*. De modo semelhante, *Candida krusei* também passou por uma transição de nomenclatura, passando a ser chamada de *Pichia kudriavzevii*. Essa mudança de nomenclatura, é recente e gera uma certa preocupação em como será o reconhecimento destas espécies com essa nova nomenclatura (Takashima; Sugita, 2022; Kidd; Abdolrasouli; Hagen, 2023). Por se tratar de uma mudança recente, as espécies que fizeram parte

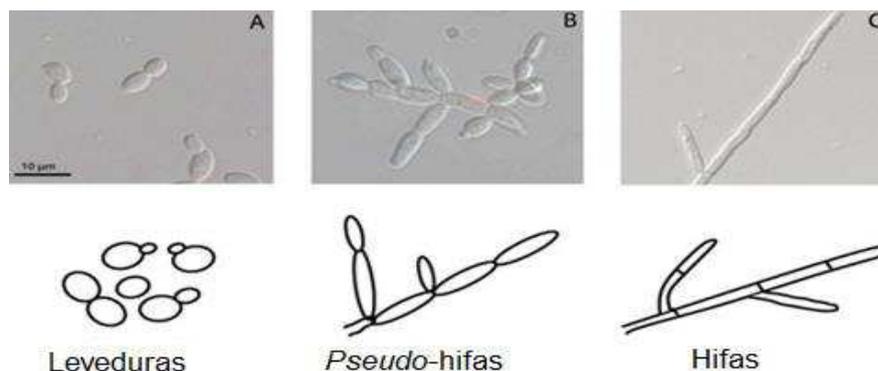
dessa transição, ficam recebendo a nomenclatura nova e antiga para facilitar a compreensão.

O gênero *Candida* é constituído de espécies leveduriformes, tendo como principais espécies: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida parapsilosis* e *Candida auris* (Barantsevich; Barantsevich, 2022). Antes da mudança de gênero, *Candida glabrata*, atualmente, *Nakaseomyces glabrata* e *Candida krusei*, atualmente, *Pichia kudriavzevii*, também se incluíam como uma das principais espécies do gênero *Candida*. Estes microrganismos são de grande importância clínica pois possuem a capacidade de manter uma relação de simbiose no hospedeiro, como também podem causar infecções graves e se tornarem patogênicos (Colombo; Guimarães, 2003; Pristov; Ghannoum, 2019).

A depender das cepas fúngicas de *Candida*, estas podem apresentar-se com três diferentes morfologias: na forma de leveduras, *pseudo*-hifas e hifas verdadeiras (Figura 1). As leveduras são células únicas ovais, que podem apresentar brotamentos axiais e bipolares. Essa forma morfológica, está relacionada com processos de virulência em *Candida não-albicans* (CNA), pois inclui a colonização e rápida disseminação aos tecidos hospedeiros, adesão às superfícies das células hospedeiras e formação de biofilme (Thompson; Carlise; Kadosh, 2011).

As *pseudo*-hifas são formadas a partir de células de levedura ou hifas por brotamento, são elipsoidiais, ou seja, com maior largura no centro e com constrictões nas junções dos septos. Por sua vez, as hifas verdadeiras, são estruturas que se formam a partir do tubo germinativo, sendo de modo uniforme e possuindo septos verdadeiros sem constrictões (Silva *et al.*, 2012). Macroscopicamente, as colônias se apresentam com consistência cremosa, brilhante ou opacas e a coloração pode ser branca a creme, com aparência cremosa e algodonosa em meio *Ágar Sabouraud Dextrose* (ASD) (Henriques; Silva, 2021).

**Figura 1** - Principais formas morfológicas de *Candida* spp.



Fonte: Thompson; Carlisle; Kadosh (2011).

As espécies desse gênero podem ser encontradas colonizando mucosas oral, trato gastrointestinal e geniturinário em torno de 50-70% de indivíduos saudáveis (Hani *et al.*, 2015). No entanto, ao colonizar o organismo humano, estes fungos obtêm o suprimento necessário de nutrientes e limita o desenvolvimento de outros fungos, gerando um equilíbrio da microbiota (Martins *et al.*, 2014).

Entretanto, alterações da imunidade e dos mecanismos de defesa do hospedeiro podem tornar estes fungos patogênicos, dentre os fatores que colaboram para as infecções causadas por *Candida*, cabe destacar: Imunodepressão, imunodeficiência congênita e adquiridas, doenças degenerativas, características fisiológicas associadas a idade, utilização de antibióticos de amplo espectro de forma irracional, reposição hormonal, uso de hormônios esteroides, indivíduos transplantados e cirurgiados (Colombo; Guimarães, 2003; Perloth; Choi; Spellberg, 2007; Martins *et al.*, 2014; Hani *et al.*, 2015; Neufeld, 2020).

Essas espécies possuem importantes atributos de condicionamento físico, sendo facilmente adaptáveis às mudanças do pH ambiental, possuem flexibilidade metabólica, poderosos sistemas de aquisição de nutrientes e mecanismos robustos de resposta ao estresse sofrido no meio ambiente (Suleyman; Alangaden, 2021).

Logo, esses microrganismos detêm de um arsenal de fatores que contribuem para o potencial patogênico aos hospedeiros, dentre eles: o polimorfismo (ou seja, a capacidade de alternar sua forma entre levedura e hifa); expressão de enzimas hidrolíticas; formação de biofilme; tigmotropismo (ou seja, emissão e invasão de largos filamentos para invadir determinadas áreas do hospedeiro) e adesão de contato (Mayer; Wilson; Hube, 2013; Rocha *et al.*, 2021).

As doenças sistêmicas causadas por *Candida* são a quarta principal causa de infecções nosocomiais da corrente sanguínea. De todas as infecções invasivas, 90% são causadas por *Candida* oportunista. Para invadirem o organismo do hospedeiro, estes fungos ultrapassam por diversas barreiras de resistência, bioquímicas e físico-químicas. A *Candida albicans* é a espécie que apresenta maior prevalência nas infecções, por deter maior adaptação aos diferentes locais do corpo humano, bem como às diferentes características bioquímicas e físico-químicas destes sítios (Calderone; Clancy, 2011; Polke; Jacobsen, 2015; Barantsevich; Barantsevich, 2022).

O gênero *Candida* compreende um grupo de espécies que são associados desde a manifestações mais brandas que podem acometer trato geniturinário, pele e mucosas, assim como infecções de caráter mais severo, como a candidemia. As infecções causadas por estes fungos podem ser classificadas como: superficial, cutânea, mucosa e sistêmica. Em estudos mais recentes, tais infecções evidenciam os desafios no tratamento com a terapêutica atual, destacando taxas de morbidade e mortalidade predominantemente elevadas (Martins *et al.*, 2014; Assress *et al.*, 2021).

A candidíase orofaríngea é frequentemente encontrada em portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) devido a uma redução da imunidade, em razão de uma depleção de células TCD4+, esta forma de candidíase pode se manifestar com placas brancas e as vezes sanguinolentas (Figura 2) (Sawant; Khan, 2017; Telles; Karki; Marshal, 2017).

**Figura 2** - Apresentação clínica da candidíase oral.



Fonte: Pereira (2017).

A candidíase vulvovaginal (CVV), é caracterizada como uma infecção superficial, que acomete primordialmente mulheres na fase reprodutiva e são infecções passíveis de serem reincidentes quando acontecem mais de quatro

episódios em um ano. Estudos mostram que 70 a 75% das mulheres vão apresentar pelo menos um caso de CVV ao longo da vida, com taxa de reincidência correspondente a 40 a 50% (Soares *et al.*, 2018). As principais espécies envolvidas são a *Candida albicans* seguida da *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*). Este tipo de candidíase, é classificado como multifatorial e causas como: fatores genéticos, atividade sexual, desequilíbrio da microbiota vaginal, uso de contraceptivos orais, hábitos de higiene, comorbidades metabólicas como diabetes mellitus, dentre outros fatores idiopáticos influenciam no desenvolvimento da doença (Lima *et al.*, 2018; Sardi *et al.*, 2021).

Os sintomas da candidíase vulvovaginal envolvem eritema vulvar, edema, corrimento vaginal, queimação ou dor (Figura 3). No que se refere a vulvovaginites, a CVV é a segunda causa mais frequente depois da vaginose bacteriana, afetando milhões de mulheres por ano (Rodríguez-Cerdeira *et al.*, 2019; Sanches *et al.*, 2020; Carvalho *et al.*, 2021). No Brasil, segundo Carvalho *et al.* (2021), a prevalência de CVV é de 18%, enquanto que Lima *et al.* (2018), relatam que esta patogenia afeta 39% das mulheres, podendo estes números serem maior devido à subnotificação, visto que, no Brasil a CVV não é uma doença de notificação compulsória, causando defasagem nos dados epidemiológicos (Brandão *et al.*, 2018; Lima *et al.*, 2018; Carvalho *et al.*, 2021; Satora *et al.*, 2023).

**Figura 3** - Apresentação intra-uterina da candidíase vulvovaginal.



Fonte: Richardson *et al.* (2000).

A candidíase cutânea é uma forma de infecção mais rara e acomete especialmente indivíduos com certas doenças congênitas e com imunidade suprimida (Figura 4) (Polke; Hube; Jacobsen, 2015). Ocorre em regiões mais úmidas do corpo

como axilas, espaços interdigitais, mamas, virilhas e unhas (Peixoto *et al.*, 2014). Quando aguda é capaz de se manifestar de distintas formas: intertrigo (encontrada nas dobras da pele como axilas, virilha, sulco interglúteo, prega submamária, prega suprapúbica) causando forte eritema, edema, exsudato purulento e pústulas; erosão interdigital, foliculite (determinada pela infecção do folículo piloso, especialmente em pacientes com HIV), onicomicose e paroníquia (Barbedo *et al.*, 2013).

**Figura 4** - Apresentação clínica da onicomicose.



Fonte: Richardson *et al.* (2000).

A candidemia, é uma das micoses oportunistas mais relevantes no mundo, sendo a *Candida albicans* a levedura patogênica de maior importância clínica e epidemiológica em seres humanos, visto que representa cerca de 22-75% de taxa de mortalidade quando se trata de sepse. Entretanto, estudos recentes destacam outras espécies do gênero sendo encontradas em achados clínicos, como *Candida tropicalis*, *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Candida auris* e *Candida parapsilosis* (Martínez; Ortíz; Patiño, 2022).

A candidemia é classificada como a quarta causa de infecções nosocomiais nos EUA e sétima causa em países europeus. As infecções fúngicas oportunistas deste tipo apresentam maior risco quando acomete indivíduos imunocomprometidos, principalmente portadores de HIV e hospitalizados, indivíduos que fazem uso de antibióticos de amplo espectro, indivíduos transplantados e em indivíduos em tratamento com quimioterapias citotóxicas. Isto se deve pelas alterações no metabolismo, ruptura da barreira cutânea e mucosa, além da idade também ser um

fator que pode influenciar neste tipo de infecção (Sawant; Khan, 2017; Tashiro *et al.*, 2020).

Para ganharem a corrente sanguínea, acredita-se que seja por via endógena, pela translocação do patógeno através do trato gastrointestinal, local onde há rica colonização por *Candida* spp em até 70% da população normal ou através da via exógena, através do contato das mãos de profissionais de saúde, com pacientes portadores de cateteres vasculares em posição central, implante de próteses contaminadas, bem como pela administração parenteral de soluções contaminadas. Quando invadem a corrente sanguínea podem também atingir o sistema nervoso central (SNC), fígado, baço, coração e/ou rins (D'Enfert *et al.*, 2021; McCarty; Branco; Pappas, 2021).

Os métodos de diagnóstico para as infecções fúngicas têm se aprimorado cada vez mais para trazer resultados confiáveis e seguros, afinal, o diagnóstico correto auxilia de forma mais fidedigna na escolha da melhor alternativa terapêutica no combate às infecções. No que se refere às infecções superficiais, os métodos de diagnóstico de escolha são: exame de microscopia direta que são realizados afim de visualizar estruturas fúngicas encontradas nas diferentes espécies de *Candida* spp; teste de cultura morfológica, seja em meio diferencial ou não, para avaliar de acordo com o meio escolhido a característica, coloração e morfologia das colônias; testes de assimilação bioquímica, que analisa a capacidade destes microrganismos de assimilar ou fermentar carboidratos presentes no meio de cultura e assim, detectar as substâncias provenientes das vias de fermentação a partir dos indicadores apropriados; testes de identificação molecular para distinguir as espécies de *Candida* spp a partir do DNA, como por exemplo, reação em cadeia polimerase (PCR), métodos de amplificação de ácidos nucleicos, dentre outros e os métodos não baseados em DNA, como à exemplo da eletroforese enzimática; métodos imunológicos e enzimáticos para detecção de antígenos das diferentes espécies e de enzimas específicas, respectivamente; para um método mais rápido de identificação, tem-se utilizado a espectrometria de massa de tempo de voo (MALDI-TOF MS), que identifica os agentes fúngicos a partir dos picos exibidos pelo espectrofotômetro (Tamo, 2020).

O diagnóstico para os casos de candidíase invasiva é desafiador, visto que os sinais e sintomas deste tipo de candidíase não diferem dos que são provenientes de

outros tipos de infecção, assim como a coleta das amostras dos locais de infecção são de difícil acesso. Por isso, para a confirmação deste tipo de infecção, se tem buscado métodos cada vez mais sensíveis e específicos para o diagnóstico correto. Por muito tempo, os métodos de cultura são uma das principais ferramentas para o diagnóstico, entretanto, devido o tempo de resposta ser extenso (72 à 96h) esse fato leva a atraso no tratamento e pode contribuir para a mortalidade do paciente, além de não ser um método com baixa sensibilidade. Ademais, métodos como histopatologia, hemocultura, macroscopia direta, PCR com subsequenciamento de DNA também podem ser requeridos para o diagnóstico (Perlroth; Choi; Spellberg, 2007; Martins *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, os métodos não culturais vêm ganhando destaque em razão da melhor sensibilidade e especificidade quando comparada com os métodos culturais e histopatológicos. Entre as técnicas utilizadas, inclui-se os testes imunológicos de detecção de antígenos e anticorpos no soro do paciente, afim de detectar os antígenos  $\beta$ -D-glucano,  $\gamma$ -(1,3)-D-glucano, manano e os anticorpos anti-manano. Entretanto, embora o antígeno  $\beta$ -D-glucano seja encontrado em outras espécies fúngicas, a sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo deste método é elevado, sendo útil na exclusão do diagnóstico de candidíase invasiva. Por fim, outro método utilizado para o diagnóstico, é através da detecção do D-arabinitol, um metabólito produzido pelas variadas espécies de *Candida* spp. A determinação deste metabólito no sangue, por exemplo, pode ser determinado pela cromatografia gasosa ou análise enzimática (Barantsevich; Barantsevich, 2022).

No tratamento da candidíase, as principais classes farmacológicas utilizada na terapia antifúngica são: os polienos, os azólicos, as equinocandinas e as fluoropirimidinas. Entretanto, grande é o desafio encontrado no tratamento a partir dessas substâncias devido à resistência fúngica e que por sua vez, acarreta uma maior facilidade de infecção por *Candida* spp. Quanto as espécies de *Candida* não-*albicans*, apesar de serem menos isoladas quando comparadas a *Candida albicans*, apresentam importantes perfis de resistência aos antifúngicos disponíveis para tratamento (Rocha *et al.*, 2021).

### **3.2 Espécies de *Candida***

Dentre as espécies de *Candida* existentes, *Candida albicans* é a mais prevalente nos achados clínicos com uma taxa correspondente a 80% das infecções. Entretanto, o número de infecções por espécies não *albicans* tem aumentado significativamente (McCarty; Branco; Pappas, 2021).

### 3.2.1 *Candida albicans*

É classificada como a espécie mais predominante nas infecções, embora seja um microrganismo comensal de mucosa, trato gastrointestinal e trato geniturinário de indivíduos saudáveis. Sob condições ideais pode induzir infecções sistêmicas agressivas, principalmente nosocomiais, com altos índices de mortalidade, com taxas que variam entre 10 e 47% a depender da região geográfica (Fidel; Yano; Esher; Noverr, 2020; D'Enfert *et al.*, 2021).

O polimorfismo celular permite que *Candida albicans* a se adaptar aos diferentes ambientes e condições a qual está inserida, além de facilitar o processo de disseminação e invasão aos tecidos dos hospedeiros quando estão na forma de leveduras e hifas, respectivamente (McCarty; Branco; Pappas, 2021; Dos Santos *et al.*, 2022).

Outro fator importante de virulência exercido por este patógeno é a secreção de candidalísina, uma toxina peptídica secretada pelas hifas e que é responsável por causar alterações e danificar a membrana epitelial dos hospedeiros, criando poros e causando enfraquecimento do conteúdo citoplasmático. Ademais, fatores como formação de biofilmes, secreção de hidrolases e fosfolipases, detecção de contato e tigmotropismo também fazem parte dos mecanismos de virulência de *Candida albicans* (Jacobsen, 2019; Talapko *et al.*, 2021).

### 3.2.2 *Candida parapsilosis*

*Candida parapsilosis* é um agente que coloniza a pele humana e as mucosas como um microrganismo comensal, entretanto, também são reconhecidos como um importante vetor para infecções nosocomiais, através das mãos dos profissionais de saúde (Branco; Miranda; Rodrigues, 2023). As infecções causadas por *Candida parapsilosis* são um problema significativo entre neonatos, receptores de transplantes e pacientes que recebem nutrição parenteral. Essa espécie possui alta capacidade de

formação de biofilme e adesão em materiais médico-hospitalares e eficiência em secretar enzimas hidrolíticas, este fato impacta diretamente na ocorrência de surtos nosocomiais e em casos de morte (Pristov; Ghannoum, 2019). Essa espécie tem se tornado a terceira causa principal nos casos de candidemia, isso se dá principalmente pela hospitalização prolongada e pelo estado imunológico do indivíduo (Pristov; Ghannoum, 2019; D'Enfert *et al.*, 2021).

### 3.2.3 *Candida tropicalis*

*Candida tropicalis* é classificada como a segunda espécie mais prevalente no Brasil e em países da América Latina, pois se adapta melhor em países de clima tropical (Chai; Denning, 2010; Silva *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2023), sendo considerada a espécie mais virulenta depois da *Candida albicans*. Sua prevalência é maior em pacientes com neutropenia e câncer. Estes patógenos, para se instalarem no hospedeiro e causarem infecção, costumam se aderir às células endoteliais e secretarem proteases, fosfolipases e hemolisinas, além de realizarem a troca fenotípica para formarem biofilme (Pristov; Ghannoum, 2019). As cepas dessa espécie, representam alta taxa de morbimortalidade em pacientes hospitalizados em UTI, devido à resistência com tratamento com Anfotericina B e aos azóis (Sharma; Chakrabarti, 2023).

### 3.2.4 *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*)

*Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), embora seja a espécie menos prevalente quando comparada a outras espécies de *Candida* spp, é geralmente encontrada em pacientes com malignidade hematológica e de órgãos sólidos (Sharma; Chakrabarti, 2023). Essa espécie de levedura também é encontrada em ambientes naturais, sendo amplamente distribuída na natureza, mas pode ser encontrada em mucosas animais e de forma mais rara é encontrada em indivíduos saudáveis (Healey; Perlin, 2018).

Estes agentes fúngicos podem causar endoftalmite, onicólise, endocardite e osteomielite, na qual, essas infecções quando acometem indivíduos imunocomprometidos, podem ser potencialmente fatais. O principal fator de virulência de *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) envolve a mudança fenotípica para *pseudo*-hifas de modo a facilitar a invasão aos tecidos do hospedeiro. Além disso, estes

microrganismos podem também secretar em menor quantidade exoenzimas, fato que reflete na menor capacidade de virulência quando se compara com outras espécies de *Candida* spp (Jamiu *et al.*, 2021).

### 3.2.5 *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*)

A *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*) tem ganhado destaque nos últimos anos devido a crescente presença em achados clínicos, sendo classificada como a segunda espécie mais isolada nos casos de candidíase invasiva, representando taxas de 15-25% nestes casos clínicos. Os fatores que aumentam a suscetibilidade à infecções por esta espécie são: comorbidades como AIDS e tuberculose, pacientes com uso de cateteres ou cirurgiados. Entretanto, segundo Zhang *et al.* (2015), o principal fator que vem sendo relacionado a maior frequência de *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*) nos isolados clínicos está relacionado a pacientes senis (>70 anos) (Healey; Perlin, 2018).

Este patógeno coloniza especialmente epitélio da mucosa oral, trato gastrointestinal (TGI), vagina, pele e sendo também encontrado nas fezes. Seus fatores de virulência ainda são pouco elucidados, porém é sabido que a reação ao sistema imunológico causada por esta espécie não é agressiva. As estratégias desenvolvidas por estes microrganismos como fator de virulência parecem estar relacionado a capacidade de formar biofilmes para se aderirem às superfícies de materiais médico-hospitalares, secreção de enzimas hidrolíticas e proteolíticas para invadirem os tecidos das células hospedeiras, plasticidade genômica e ao desenvolvimento de mecanismos de evasão do sistema imunológico (Kumar *et al.*, 2019; Frias-de-Léon *et al.*, 2021).

Este último mecanismo desempenha uma importante forma de consolidar as infecções, devido a capacidade desenvolvida por estes microrganismos de camuflar os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPS) a partir da secreção de proteases que são responsáveis pela opsonização do complemento, evitando de serem reconhecidas pelos receptores de reconhecimento padrão (PRRs) das células de defesa do sistema imunológico. Portanto, a escassez de informações acerca da sua patogenicidade se mostra limitado, tornando o tratamento desafiador (Frias-de-Léon *et al.*, 2021).

### 3.3 Epidemiologia

A Candidíase é classificada como a quarta infecção nosocomial da corrente sanguínea na América do Norte, em contrapartida em países europeus esse quadro é menos comum (D'Enfert *et al.*, 2021).

Rocha *et al.* (2021), classificam o gênero *Candida* como a terceira causa das septicemias em geral no mundo. A espécie mais prevalente encontrada nas infecções fúngicas por este gênero, é a *Candida albicans* correspondendo a uma taxa de 65,3 % das infecções no mundo. No entanto, as infecções por *Candida não-albicans* (CNA) passaram a ter percentual de incidência superior a 20% nos diagnósticos de candidíase, refletindo uma taxa relevante. No Brasil, o gênero *Candida* foi relatado como o sétimo agente etiológico causador das infecções sanguíneas, sendo *Candida albicans* (34,3%) a espécie mais prevalente dessas infecções, seguida pela *Candida parapsilosis* (24,1%), *Candida tropicalis* (15,3%) e *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*) (10,2%), com uma taxa de mortalidade de 72,2% (Rocha *et al.*, 2021).

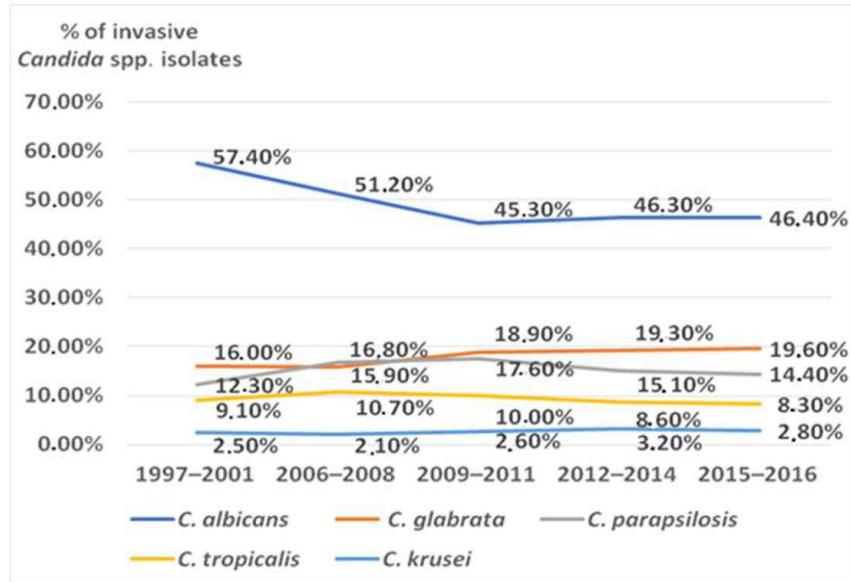
Nos casos de candidemia em países da América Latina, as espécies mais prevalentes foram as espécies de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* e *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*). As espécies de *Candida albicans* ainda continuam sendo a mais presente nos isolados clínicos com taxa superior a 60%. No que se refere a CNA, *Candida parapsilosis* foi a espécie mais predominante nos casos de candidemia, na qual, de 25 dos 40 estudos de Da Matta *et al.* (2017), houve uma taxa de 5 a 49% os episódios de candidemia (Da Matta; Souza; Colombo, 2017).

As espécies de *Candida tropicalis*, por sua vez, estão em segundo lugar no ranking das espécies de CNA mais isoladas nos achados clínicos da América Latina, com taxas entre 9,7 a 39%. Em contrapartida, *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*) foi classificada como a espécie menos encontrada nas infecções da corrente sanguínea causada por *Candida*, demonstrando taxas que variam entre 1 a 13,5%, entretanto, no México essa espécie foi a segunda mais prevalente nos casos de candidemia, ficando atrás da *Candida tropicalis* (Da Matta; Souza; Colombo, 2017).

No que se refere a *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), de acordo com Navarro-Arias *et al.* (2019), esta espécie faz parte do grupo emergente de espécies de *Candida* relacionados à candidíase sistêmica, sendo o agente causador em 2-5% dos casos relatados. Uma diferença entre as infecções associadas a *Candida guilliermondii* e *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) é a taxa de mortalidade, onde a de *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) é maior (20-67%), provavelmente relacionada à sua má resposta ao antifúngico de uso padrão. Em estudo realizado por Jamiu *et al.* (2021), foram observados que a espécie *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) foi considerada mais prevalente na Europa e América do Norte (3,1–3,4%), e a prevalência mais baixa foi registrada na Ásia-Pacífico (1,2%). A distribuição geográfica de *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) entre 2006 e 2016, variou de acordo com os continentes abordados. Na Europa, América Latina, América do Norte e Ásia-Pacífico, as taxas da distribuição das espécies foram equivalentes a 3,0%, 2,0%, 2,9% e 1,8% respectivamente (Navarro-Arias *et al.*, 2019).

Em outro estudo realizado pelo Programa SENTRY de Vigilância Antifúngica, durante um período de 20 anos (1997-2016), em 135 hospitais em 39 países, foram obtidos um total de 20.788 isolados de candidíase invasiva. Nesse estudo, foi visto que *Candida albicans* representou 46,9% dos casos, seguida por *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*) em 18,7%, *Candida parapsilosis* em 15,9%, *Candida tropicalis* em 9,3% e *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) em 2,8% dos casos avaliados (Figura 5) (Barantsevich; Barantsevich, 2022).

**Figura 5** - Espécies de *Candida* spp mais isoladas em casos clínicos de candidíase invasiva de acordo com o programa SENTRY.



Fonte: Barantsevich; Barantsevich (2022).

### 3.4 Terapia antifúngica e resistência

A terapia antifúngica é um desafio marcante no que diz respeito ao enfrentamento das infecções fúngicas, visto que, as classes de medicamentos utilizadas ainda são limitadas e os patógenos fúngicos estão cada vez mais resistentes aos fármacos existentes. O tratamento da candidíase é baseado, principalmente no tipo da infecção, ou seja, se é superficial geralmente os antifúngicos de escolha são tópicos, enquanto que quando são de caráter sistêmico são utilizados os antifúngicos sistêmicos. As principais classes e as mais utilizadas são os polienos, azóis, as equinocandinas e as fluoropirimidinas.

Outro fato desafiador e que impacta diretamente no tratamento das infecções fúngicas, é a limitação medicamentosa advinda das reações adversas provocadas pelos antifúngicos disponíveis no mercado farmacêutico. Tal fato pode ser explicado, pelo mecanismo de ação da maioria dos antifúngicos (com exceção das equinocandinas), que têm como alvo o ergosterol da membrana celular fúngica. Logo, em razão da semelhança entre o ergosterol da membrana celular fúngica e o colesterol humano, a atuação destes medicamentos gera impactos simultaneamente nas células humanas, ocasionando reações adversas que se tornam um dos principais impasses no tratamento antifúngico (Salci *et al.*, 2018).

A resistência microbiológica, por sua vez, envolve mecanismos moleculares e pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é uma característica fenotípica de determinada espécie de microrganismo e confere a ele a resistência inata antes da exposição deste ao antifúngico. Isso ocorre, por exemplo, com a espécie de *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), que possui resistência intrínseca ao fluconazol. Enquanto que a resistência adquirida ocorre em microrganismos que desenvolveram mutações após a exposição ao antifúngico e posteriormente houve a seleção, sobrevivência e proliferação daqueles mutantes resistentes (Vieira; Santos, 2017).

### 3.4.1 Polienos

Na classe dos polienos, os representantes são a nistatina, natamicina e a anfotericina B (AmB), sendo este último reconhecido como antifúngico padrão ouro, embora apresente limitações no uso devido aos efeitos tóxicos principalmente nos rins e em alguns casos, no sangue. Na atuação clínica, a AmB é usada no combate às micoses sistêmicas, nistatina para as infecções de mucosas e natamicina para infecções oftálmicas (Carolus *et al.*, 2020).

Estudos mais recentes, relatam que o mecanismo de ação dos polienos é baseado na formação de agregados extramembranosos com o ergosterol das membranas celulares, contradizendo a afirmativa que estes fármacos se ligam diretamente ao ergosterol. Esse complexo extramembranoso extrai o ergosterol das membranas celulares, fazendo com que se forme poros aquosos que aumentam a permeabilidade da membrana, causando perda dos componentes intracelulares e conseqüentemente morte celular fúngica (Deorukhkar; Saini, 2015; Lee; Robbins; Cowen, 2023).

A resistência aos polienos é rara e ainda pouco conhecida. Acredita-se que a resistência esteja relacionada com mutações em genes reguladores de enzimas formadoras de ergosterol (ERG1, ERG2, ERG3, ERG6 ou ERG11). Assim como, a redução no estresse oxidativo induzido pelo polieno, através do aumento nos níveis de catalase, que estaria ligada a uma neutralização desse efeito oxidativo da substância. Dentre as cepas de *Candida spp* a que parece ter menos suscetibilidade

a AmB, é a *Candida tropicalis*, devido ao baixo teor de ergosterol na membrana (Berto *et al.*, 2018).

### 3.4.2 Azóis

Os azóis correspondem a outra classe de antifúngicos largamente utilizadas na terapêutica. São subdivididos em dois subgrupos, de acordo com o número de nitrogênios presente no anel azol: imidazóis (cetoconazol e miconazol) e triazóis (itraconazol, fluconazol e voriconazol). Esses fármacos se demonstram eficazes, seguros e com toxicidade baixa. Ademais, atuam como fungistáticos e possuem facilidade para atravessarem a barreira hematoencefálica, demonstrando ser promissor para casos de acometimento do sistema nervoso central (SNC) (Pristov; Ghannoum, 2019). São utilizados como primeira linha de tratamento na profilaxia e nos casos de infecções fúngicas invasivas, principalmente em pacientes com malignidades hematológicas ou em indivíduos transplantados (Benítez; Carver, 2019).

A atuação desses compostos acontece através da inibição da enzima fundamental para a biossíntese do ergosterol, a lanosterol 14- $\alpha$ -esterol desmetilase, codificada pelo ERG11. Através da inibição desta enzima, ocorre o acúmulo de intermediários tóxicos de esterol (14- $\alpha$ -metil-3,6-diol), acarretando a perda da estabilidade e integridade da membrana fúngica. Esta classe de antifúngico, embora tenha boa eficácia contra as infecções, sua desvantagem se dá pelo potencial de interações com outros medicamentos que são metabolizados pelo CYP450, visto que esse fármaco inibe as enzimas desse citocromo (Whaley *et al.*, 2017; Lee; Robbins; Cowen, 2023).

A resistência envolvida por esta classe pode ser explicada por 3 mecanismos: O primeiro é a indução de bombas de efluxo, por meio da regulação positiva dos genes CDR1/CDR2 e MDR1, que levam a redução da concentração intracelular necessária para gerar resultado satisfatório na inibição de enzimas e consequentemente as modificações na parede celular fúngica. O segundo mecanismo de resistência, é baseado em alterações no gene ERG11 que codifica a enzima alvo. As mutações nesse gene, interferem diretamente em alterações na enzima alvo, fazendo com que o sítio de ligação aos azóis seja afetada, promovendo baixa afinidade pelo antifúngico. Por fim, o terceiro mecanismo, é determinado pelo desenvolvimento de novas vias metabólicas alternativas, através do ERG3, para se desviar da via do ergosterol.

Através desse mecanismo, o produto tóxico (14- $\alpha$ -metil-3,6-diol) não é formado, havendo então, a formação do 14- $\alpha$ -metil-3,6-diol, que impede que haja os efeitos perturbadores na membrana celular fúngica (Berto *et al.*, 2018; Assress *et al.*, 2021).

Nesta classe de antifúngicos, *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*) e *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) são as espécies que apresentam maior resistência aos antifúngicos azólicos, especialmente para o fluconazol (Pristov; Ghannoum, 2019).

### 3.4.3 Equinocandinas

As equinocandinas são a classe mais recente de antifúngicos desenvolvida, tendo como representantes a caspofungina, anidulafungina e micafungina. A atuação acontece através da inibição não competitiva da enzima  $\beta$ -(1,3)-D-glucano sintase, resultando em lise osmótica e perda dos componentes celulares, tal efeito culmina a morte celular fúngica (Healey; Perlin, 2018).

Embora tenham má absorção por via oral e uso clínico voltado para a administração intravenosa, as equinocandinas apresentam vantagem, pois exibem ótima segurança, menor interação com outros medicamentos e maior seletividade frente a cepas fúngicas, sendo a principal classe antifúngica para tratamento de pacientes com candidíase invasiva (CI) (Berto *et al.*, 2018). Em ensaios clínicos randomizados, a taxa de eficácia para pacientes com CI foi de 70-75% (Berto *et al.*, 2018).

A resistência a esse antifúngico é relatada em casos de pacientes em exposição prolongada ao medicamento, principalmente aqueles com candidíase sistêmica. Essa resistência pode ser explicada por mutações em regiões chamadas de “*hots pots*” dos genes (FKS 1, FKS 2 e FKS 3) que codificam a enzima alvo dessa classe, isto é, a  $\beta$ -(1,3)-D-glucano sintase, resultando em trocas de aminoácidos e consequentemente mudança no sítio alvo das equinocandinas (Lee *et al.*, 2020).

Devido a um polimorfismo em FKS 1 da *Candida parapsilosis*, este fato gera uma resistência inerente dessa espécie a estes fármacos (Berto *et al.*, 2018). Outra espécie que também tem apresentado resistência de forma mais crescente nos últimos anos é a *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*). Nos últimos 10 anos, em um hospital dos EUA, foi evidenciado que a taxa de resistência dessa espécie teve

um aumento de 4,9% para 12,3%. Em contrapartida, para as espécies de *Candida albicans* a suscetibilidade permanece promissora (Lee *et al.*, 2020; McCarty; Branco; Pappas, 2021; Barantsevich; Barantsevich, 2022).

Em um cenário atual, uma nova proposta de equinocandina, chamada de rezafungina, está sendo desenvolvida e está atualmente em fase III. Este fato traz boas expectativas para o mercado de antifúngicos que necessita de fármacos eficazes para o tratamento das infecções fúngicas (Barantsevich; Barantsevich, 2022).

#### **3.4.4 Fluoropirimidinas**

Possui como principal representante a 5-fluorocitosina (5-FC). Seu mecanismo de ação acontece inicialmente pelo transporte para dentro das células por meio da citosina permease. Uma vez dentro da célula, ocorre a conversão da 5-flucitosina em 5-fluorouracil (5FU), através da enzima citosina desaminase. Por sua vez, ocorre a metabolização da 5FU em trifosfato de 5-fluorouridina trifosfato (5FUTP). O 5FUTP, por sua vez, é incorporado no RNA fúngico em vez do trifosfato de uridina (UTP), ocasionando uma inibição da síntese protéica. Outrossim, o 5-fluorouracil (5FU) pode também ser convertido em monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina (5FdUMP) que exibe sua ação através da inibição da timidilato sintase, uma enzima imprescindível na síntese do DNA (Hope *et al.*, 2004; Bhattacharya; Sae-Tia; Fries, 2020).

O uso da flucitosina é comumente aplicada em conjunto com a anfotericina B, em razão da melhor atuação quando essas duas substâncias são usadas de forma associada, visto que a Anfotericina B por ser capaz de formar poros na membrana, permite uma melhor penetração no interior da célula fúngica. Logo, estes dois mecanismos podem contribuir para uma melhor resolução da infecção fúngica, principalmente em casos mais severos de candidíase e até mesmo de meningite criptocócica (Hope *et al.*, 2004; Soares *et al.*, 2021).

Na literatura, estudos apontam que a resistência desenvolvida acerca deste composto, pode ser desencadeada pela diminuição ou inativação das enzimas envolvidas no mecanismo ação, principalmente na enzima responsável pela internalização da flucitosina (citosina permease), ocasionando alterações no mecanismo de ação e conseqüentemente diminuição na eficácia da substância

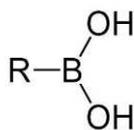
(Soares *et al.*, 2021). Essa resistência é vista principalmente *in vitro* em cepas de *Candida parapsilosis* (Silva; Sanches; Chassot, 2022).

### 3.5 Ácido Borônico e o ácido 2-furanilborônico

O Boro, é um elemento químico amplamente encontrado na natureza, principalmente no solo e em rochas, podendo também ser encontrado na água e até mesmo em vegetais. É um elemento utilizado em diversos setores: metalúrgicos, medicinais e na antiguidade, também foi útil para processos de mumificação (Petasis, 2007). Os compostos orgânicos de boro, como ácidos e ésteres borônicos e organoboranos são exemplos de compostos de boro que compõem o arsenal no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, polímeros funcionais com aplicações biomédicas, processos de catálise, etc (Silva *et al.*, 2020).

Na química orgânica o ácido borônico (Figura 6) é composto de boro mais amplamente estudado. São compostos que apresentam baixa toxicidade, possuem estabilidade considerável e são fáceis de manipular, além de serem compatíveis com alguns grupos funcionais (Matteson, 2011). São considerados ácidos de Lewis e possuem pKa variável na faixa de 4-10, a depender do substituinte escolhido. Quando degradados dão origem ao ácido bórico ( $H_3BO_3$ ) que é um composto facilmente eliminado pelo organismo (Silva *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2021).

**Figura 6** - Estrutura do ácido borônico.

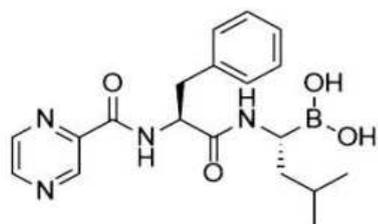


Fonte: Sigma-Aldrich (2024).

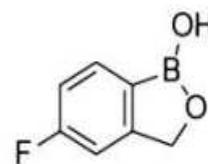
Na indústria farmacêutica, os produtos contendo ácido borônico (Figura 7) foram desenvolvidos após a descoberta do seu potencial para o tratamento do câncer. O bortezomibe foi o medicamento pioneiro em conter o ácido borônico e tendo aplicabilidade no tratamento de mieloma múltiplo, por ser um inibidor de proteassoma (Tan *et al.*, 2021). Além dos medicamentos sintetizados a partir do ácido borônico para o tratamento do câncer, foram também formulados outros fármacos com outras

atividades, dentre eles o antifúngico tavaborol utilizado na terapia da onicomicose, o vaborbactam que atua como inibidor das  $\beta$ -lactamases sendo utilizado em conjunto com antibióticos para tratamento de infecções urinárias, pulmonares e abdominais e o crisaborol que tem sua atuação no tratamento da dermatite atópica (Watanabe; Momose, 2022).

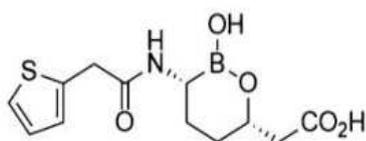
**Figura 7** - Estrutura química de medicamentos contendo ácido borônico.



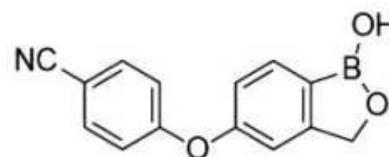
Bortezomibe



Tavaborol



Vaborbactam



Crisaborol

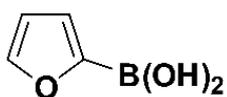
Fonte: Watanabe; Momose (2022).

A indústria química e farmacêutica tem se empenhado cada vez mais no desenvolvimento de medicamentos contendo o ácido borônico devido a diversas vantagens quando é incorporado esse grupo químico na formulação de novas moléculas. Dentre as vantagens observadas pode-se destacar: a melhora do perfil farmacocinético, visto que na presença de algum grupo funcional que contenha o boro, este afeta diretamente o coeficiente de partição ( $\log P$ ) e o coeficiente de distribuição ( $\log D$ ); utilização dos ácidos borônicos como bioisósteres para diferentes grupos funcionais, principalmente para os ácidos carboxílicos; são considerados seguros; podem ser utilizados como pró-fármacos para oxidarem espécies reativas de oxigênio e liberarem espécies químicas desejadas *in vivo*; podem ser incorporados na bicamada lipídica de membranas plasmáticas, facilitando a absorção de lipossomas e macromoléculas; formam ligações iônicas reversíveis com diversos compostos

biológicos, enzimas, ácidos nucleicos ou grupos hidroxila de carboidratos, sendo portanto, agentes interessantes para aplicabilidades terapêuticas (Plescia; Moitessier, 2020; Tan *et al.*, 2021).

O potencial do ácido 2-furanilborônico (Figura 8), derivado do ácido borônico, ainda é desconhecido e não há estudos no certame da sua atividades biológicas. Entretanto, a investigação do seu potencial não deve ser desprezada, visto que o ácido borônico é uma classe química com valorosas atividades já demonstradas.

**Figura 8** - Forma estrutural plana do ácido 2-furanilborônico.



Fonte: Autoria própria (2024).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi conduzida no Laboratório de Microbiologia (J08), situado no Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) na cidade de Cuité-PB.

### 4.1 Substância teste

O ácido 2-furanilborônico foi gentilmente fornecido pelo professor Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas (Unidade Acadêmica de Biologia e Química/ Centro de Educação e Saúde/ Universidade Federal de Campina Grande) em conjunto com o Grupo LASOQUIM (Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal). Por sua vez, o antifúngico padrão, a Anfotericina B, utilizado na presente pesquisa como controle positivo, foi adquirido da Sigma-Aldrich®. Para a preparação da substância, esta foi previamente dissolvida em dimetilsulfóxido (DMSO) e diluída em meio Caldo *Sabouraud* Dextrose (CSD), para alcançar uma concentração inicial de 2048 µg/mL. Vale ressaltar que a concentração máxima de DMSO utilizada não excedeu 1%. A partir dessa concentração inicial, foram realizadas diluições seriadas a fim de alcançar concentrações inferiores.

### 4.2 Microrganismos

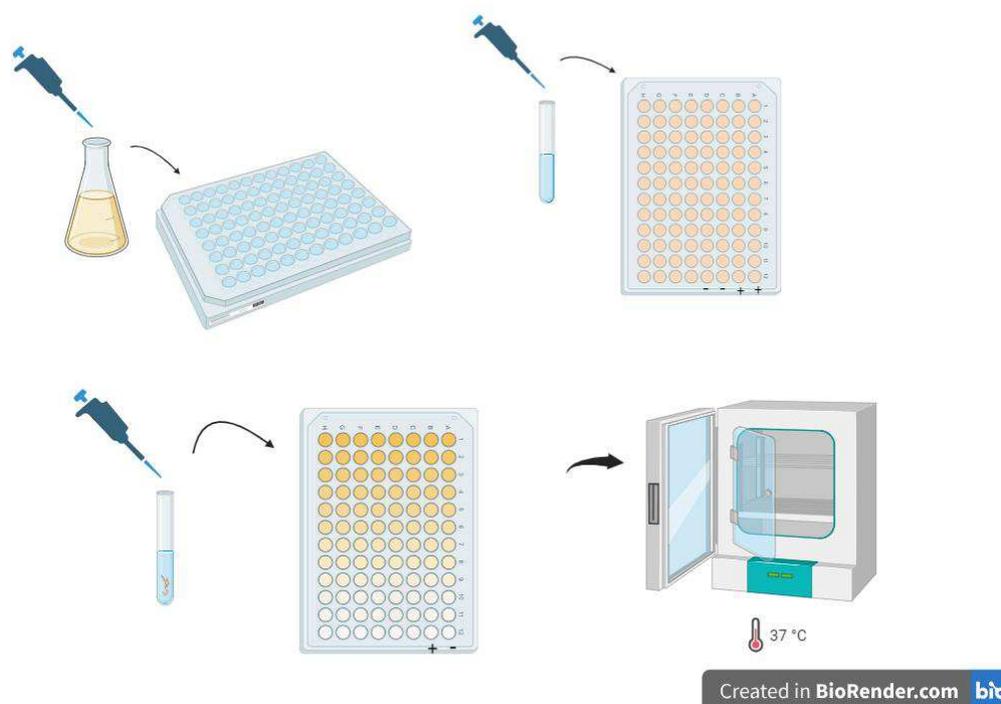
As cepas fúngicas utilizadas foram cepas de *Candida* spp que estavam estocadas em Ágar *Sabouraud* Dextrose (ASD) no laboratório de microbiologia (J11) do Centro de Educação e Saúde/ Universidade Federal de Campina Grande. Foram selecionadas 8 cepas fúngicas, são elas: *Candida albicans* ATCC-60193, *Candida albicans* ATCC-10231, *Candida parapsilosis* ATCC-22019, *Candida tropicalis* ATCC-750, *Candida tropicalis* ATCC-13803, *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*) ATCC-90030, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) ATCC-6258 e *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) CBS-573.

## 4.3 Estudos de sensibilidade antifúngica

### 4.3.1 Concentração inibitória mínima (CIM)

Foram utilizadas placas de microdiluição com 96 cavidades, na qual foram adicionados 100  $\mu\text{L}$  do meio de cultura (caldo *sabouraud* dextrose) duplamente concentrado. A substância-teste foi preparada e solubilizada nas concentrações que variaram de 1024  $\mu\text{g/mL}$  a 0,5  $\mu\text{g/mL}$ , em seguida foi adicionada nas cavidades da microplaca. Por fim, foram adicionados 10  $\mu\text{L}$  do inóculo ajustado de acordo com a escala de 0,5 McFarland, em cada cavidade da placa. Foram realizados o controle positivo (meio de cultura e inóculo) e controle negativo (apenas meio de cultura). O experimento foi realizado em triplicata e incubado a 37  $^{\circ}\text{C}$  por 24 à 48 horas para as espécies de *Candida*. Após o período de incubação, foi realizada a leitura da placa sendo considerada CIM, a primeira cavidade da placa sem crescimento microbiano (Figura 9).

**Figura 9** - Esquema ilustrativo do procedimento de Concentração Inibitória Mínima (CIM).

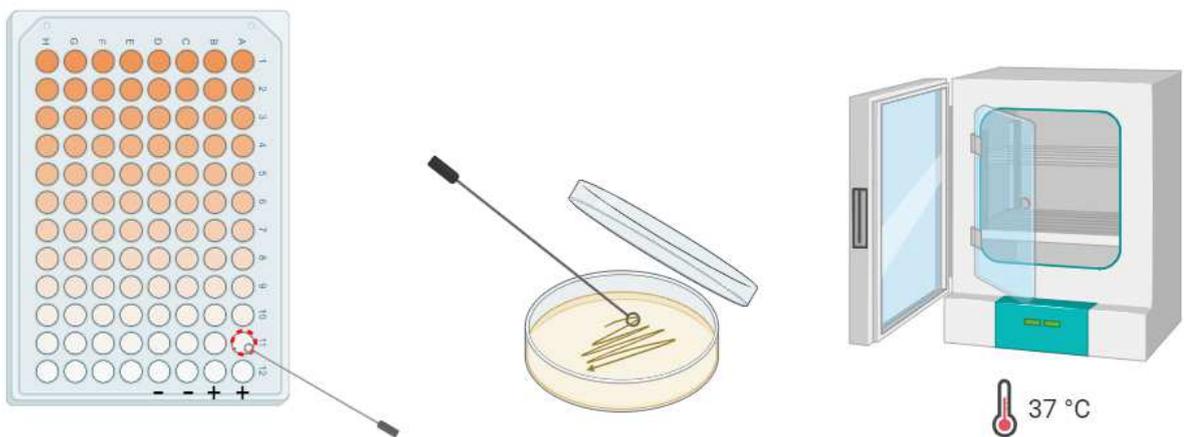


Fonte: Autoria própria (2024).

### 4.3.2 Concentração fungicida mínima (CFM)

Para obter a CFM, alíquotas de 10 µL foram retirados de cada cavidade sem crescimento fúngico (concentrações iguais a CIM ou maiores que a CIM) e em seguida dispostos em placas de Ágar *Sabouraud* Dextrose (ASD) (Figura 10). Para determinar a viabilidade dos fungos, foi realizada a contagem das colônias após incubação das placas a 37°C em estufa microbiológica, após um período de 24h. Para a CFM, foi considerada a menor concentração de droga que resultou em nenhum crescimento ou em menos de três colônias, representando uma taxa de mortalidade de 99,9% (Klepser *et al.*, 1998; Ernst *et al.*, 1999; Nóbrega *et al.*, 2016; Macêdo *et al.*, 2018).

**Figura 10** - Esquema ilustrativo do procedimento de Concentração Fungicida Mínima (CFM).



Fonte: Autoria própria (2024).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da atividade do ácido 2-furanilborônico frente às cepas de *Candida* spp foi realizada pela técnica de microdiluição seriada em caldo *sabouraud* dextrose, segundo as normas de M27-A2 do CLSI (2002). Além disso, é valoroso citar que foram realizados os testes de viabilidade do inóculo e esterilidade do meio de cultura durante todos os experimentos, para avaliar se o inóculo estava viável e o meio de cultura estava estéril para a realização dos experimentos e foi constatado que estavam dentro dos padrões de conformidade.

Os resultados obtidos da concentração inibitória mínima (CIM) do ácido 2-furanilborônico e do antifúngico padrão, a anfotericina B, frente às cepas de *Candida* spp foram expressos na tabela 1. As concentrações da substância utilizada nos testes variaram de 1024 µg/mL a 0,5 µg/mL para o ácido 2-furanilborônico e de 32 µg/mL a 0,25 µg/mL para o antifúngico padrão, ou seja, a anfotericina B.

**Tabela 1** - Valores da concentração inibitória mínima (CIM) do ácido 2-furanilborônico e da anfotericina B (antifúngico padrão) frente às cepas de *Candida* spp e outras leveduras.

CEPAS	CONTROLE	CIM DO ÁCIDO 2-FURANILBORÔNICO (µg/mL)	CIM DA ANFOTERICINA B (µg/mL)
<i>Candida albicans</i> ATCC-60193	+	1024 µg/mL	0,5 µg/mL
<i>Candida albicans</i> ATCC-10231	+	1024 µg/mL	0,5 µg/mL
<i>Nakaseomyces glabrata</i> ( <i>Candida glabrata</i> ) ATCC-90030	+	-	0,25 µg/mL
<i>Pichia kudriavzevii</i> ( <i>Candida krusei</i> ) ATCC-6258	+	1024 µg/mL	0,5 µg/mL
<i>Pichia kudriavzevii</i> ( <i>Candida krusei</i> ) CBS-573	+	-	1 µg/mL
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC-22019	+	-	0,5 µg/mL
<i>Candida tropicalis</i> ATCC-750	+	-	0,25 µg/mL
<i>Candida tropicalis</i> ATCC-13803	+	1024 µg/mL	1 µg/mL

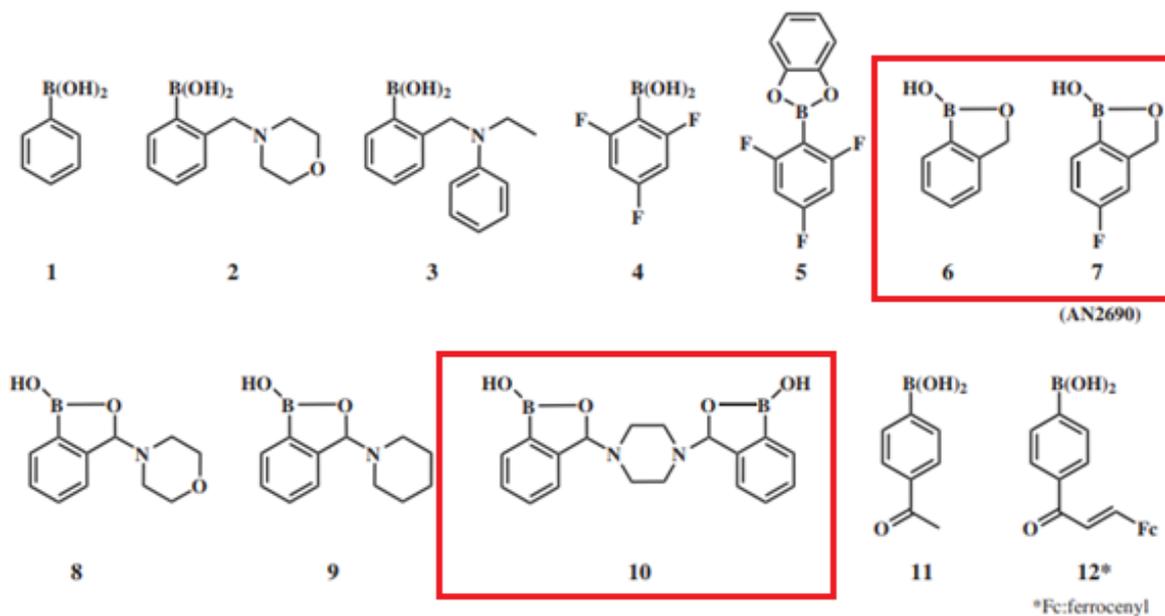
+: Crescimento fúngico no controle;

Fonte: A autoria própria (2024).

Nas condições avaliadas, o ácido 2-furanilborônico, demonstrou atividade somente contra quatro das oito cepas testadas (*Candida albicans* ATCC-60193, *Candida albicans* ATCC-10231, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) ATCC-6258 e *Candida tropicalis* ATCC-13803). A CIM do ácido 2-furanilborônico contra estes microrganismos, foi coincidentemente igual, com valor correspondente a 1024 µg/mL. No que tange, a CIM do antifúngico padrão utilizado no ensaio, os valores variaram entre 0,25 e 1 µg/mL, sendo a menor concentração (0,25 µg/mL) encontrada para as cepas de *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*) ATCC-90030 e *Candida tropicalis* ATCC-750.

Adamczyk-Wozniak *et al.* (2012) também realizou a técnica de microdiluição seriada em caldo para avaliar a atividade microbiana de uma série de ácidos fenilborônicos substituídos e benzoxaboróis (Figura 11) contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger* e *Candida tenuis*. Os valores da CIM variaram de acordo com os compostos testados. Contra a cepa de *Escherichia coli*, a melhor atividade foi observada para o composto **6** e **7**, os quais apresentaram uma CIM de 15,6 µg/mL e 62,5 µg/mL, respectivamente. No que tange a *Staphylococcus aureus*, estes mesmos compostos, respectivamente, também apresentaram boa atividade, com valores de 3,9 µg/mL e 1,9 µg/mL. Em contrapartida, para a cepa de *Mycobacterium luteum*, o composto **10** foi o mais promissor, visto que, a CIM contra este microrganismo foi de 0,9 µg/mL. Para as cepas fúngicas (*Aspergillus niger* e *Candida tenuis*), o composto **7** e **10** apresentaram valores de CIM menor que 0,9 µg/mL.

**Figura 11** - Estrutura química dos ácidos utilizados no estudo de Adamczyk-Wozniak *et al.* (2012).



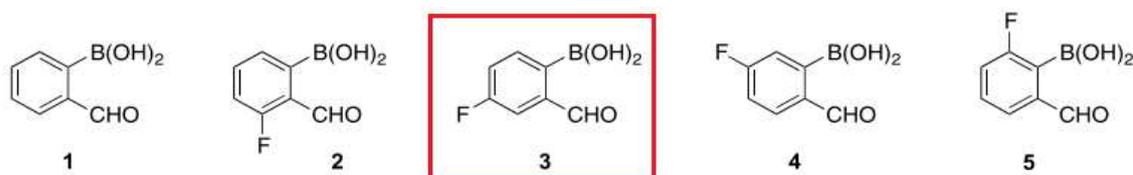
Fonte: Adamczyk-Wozniak *et al.* (2012).

Borys *et al.* (2019) em seus estudos puderam também analisar a atividade antifúngica de ácidos formilfenilborônicos contra cepas de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* e *Candida*. Os ácidos utilizados no estudo foi o ácido 2-formil-fenilborônico (1) e quatro isômeros do ácido fluoro-2-formilborônicos (Figura 12). Os resultados obtidos demonstraram que dos cinco compostos testados, o ácido 4-fluoro-2-formil-fenilborônico (composto 3), análogo do Tavoborol, foi o mais promissor, principalmente contra as cepas de *Aspergillus* spp, com valor de concentração inibitória mínima (CIM) menor ou igual 2 µg/mL para as 2 cepas testadas (*Aspergillus niger* e *Aspergillus terreus*). Enquanto que para as cepas de *Fusarium*, somente contra a cepa de *Fusarium solani*, o composto 3 demonstrou atividade, com valor correspondente a 15 µg/mL. Para a cepa de *Penicillium ochrochloron*, a CIM foi de 7,8 µg/mL, enquanto que para as cepas de *Candida albicans* e *Candida tenuis*, os valores corresponderam a 62,5 µg/mL e 125 µg/mL, respectivamente.

A promissora atividade do composto 3 pareceu estar relacionada com a posição do grupo formil na posição *orto* e do flúor na posição *para* em relação ao grupo borônico, visto que o potencial da atividade antimicrobiana foi superior, em relação aos outros compostos do estudo, que não tiveram a presença desses substituintes nestas posições (Borys *et al.*, 2019). Este fato corroborou com o estudo desenvolvido por Adamczyk-Wozniak *et al.* (2022), na qual foi ressaltado que os ácidos

fenilborônicos que contêm como substituinte o formil na posição *orto* (ou na posição 2), assim como a presença do átomo de flúor na estrutura destes ácidos, exibem propriedades interessantes, principalmente no que diz respeito ao potencial antimicrobiano e antifúngico.

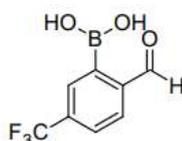
**Figura 12** - Estrutura química dos ácidos utilizados no estudo de Borys *et al.*, 2019.



Fonte: Borys *et al.* (2019).

Em outro estudo desenvolvido por Adamczyk-Wozniak *et al.* (2020), também utilizando os na linha dos ácidos fenilborônicos, foi investigado o potencial do ácido 5-trifluorometil-2-formil-fenilborônico (Figura 13), a partir da técnica de microdiluição em caldo, a fim de se descobrir sua provável atividade antimicrobiana contra 4 microrganismos, sendo eles: *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Escherichia coli* e *Bacillus cereus*. Foi observado que o ácido 5-trifluorometil-2-formil-fenilborônico, foi mais eficaz contra *Bacillus cereus*, com valor de CIM de 8 µg/mL. Enquanto que para a cepa de *Aspergillus niger*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*, os valores de CIM foram consideravelmente maiores: 32 µg/mL, 125 µg/mL e 250 µg/mL, respectivamente.

**Figura 13** - Estrutura química do ácido 5-trifluorometil-2-formilfenilborônico.



Fonte: Adamczyk-Wozniak *et al.* (2020).

Comparando a atividade (CIM) do ácido 2-furanilborônico com os estudos das substâncias derivadas do ácido borônico realizados pelos autores citados anteriormente, é possível verificar que os valores de CIM do ácido 2-furanilborônico foram consideravelmente maiores (equivalente a 1024 µg/mL) em relação às concentrações inibitórias mínimas das substâncias derivadas do ácido borônico que foram testadas por esses autores e que tiveram CIM com valores menores,

especialmente quando se compara as atividades do ácido 2-furanilborônico e dos compostos testados por Adamczyk-Wozniak *et al.* (2012), Borys *et al.* (2019), Adamczyk-Wozniak *et al.* (2020) frente das cepas fúngicas de *Candida* spp, que tiveram CIM em torno de 0,9 a 250 µg/mL. Este fato, pode estar relacionado pela estrutura dos compostos, que embora seja da mesma classe de função orgânica possuem substituintes diferentes, podendo assim influenciar no potencial da atividade antimicrobiana.

Após a determinação da CIM do ácido 2-furanilborônico, foi realizada a análise da concentração fungicida mínima (CFM), que pode ser compreendida como a menor concentração com potencial para reduzir 99,9% das unidades formadoras de colônias (UFC) (Klepser; Wolfe; Pfaller, 1998; Ernst *et al.*, 1999; Nóbrega *et al.*, 2016).

O controle de todas as cepas foi realizado com a finalidade de verificar a viabilidade destes microrganismos em meio sólido (Ágar *Sabouraud* Dextrose- ASD). Entretanto, nas condições testadas, não foi constatada CFM para nenhuma das cepas do estudo (Tabela 2).

**Tabela 2** - Concentração fungicida mínima (CFM) do ácido 2-furanilborônico frente às cepas de *Candida* spp e outras leveduras.

CEPAS	CONTROLE	CFM DO ÁCIDO 2-FURANILBORÔNICO
<i>Candida albicans</i> ATCC-60193	+	ND
<i>Candida albicans</i> ATCC-10231	+	ND
<i>Nakaseomyces glabrata</i> ( <i>Candida glabrata</i> ) ATCC-90030	+	ND
<i>Pichia kudriavzevii</i> ( <i>Candida krusei</i> ) ATCC-6258	+	ND
<i>Pichia kudriavzevii</i> ( <i>Candida krusei</i> ) CBS-573	+	ND
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC-22019	+	ND
<i>Candida tropicalis</i> ATCC-750	+	ND
<i>Candida tropicalis</i> ATCC-13803	+	ND

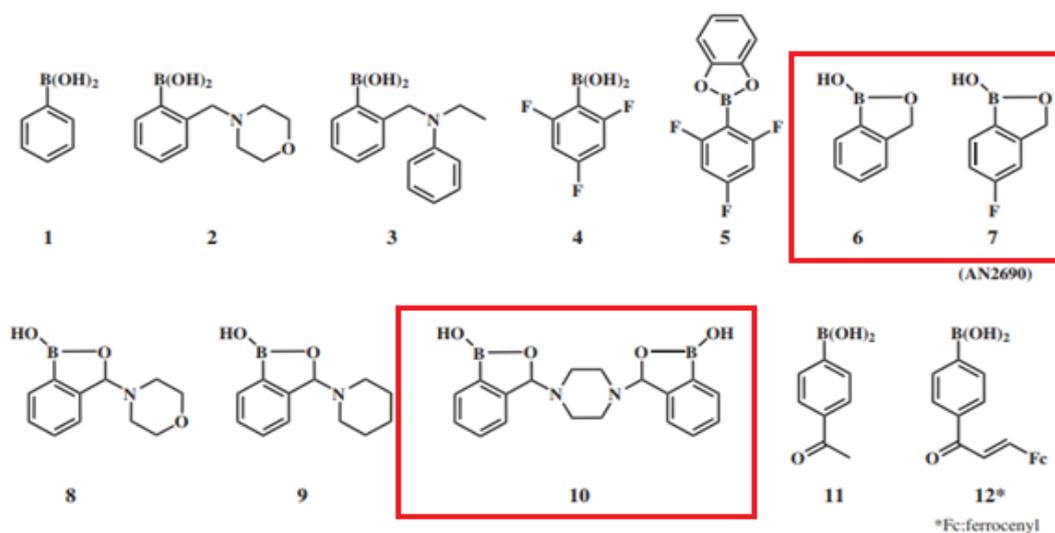
ND- não determinada.

Fonte: Autoria própria (2024).

Em seus testes de concentração fungicida mínima (CFM) e concentração bactericida mínima (CBC), Adamczyk-Wozniak *et al.* (2012), constataram que os compostos que melhor apresentaram atividade foram os denominados de **6,7** e **10** (Figura 14). Os valores da CFM dos compostos variaram de acordo com os microrganismos testados. Para as cepas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Mycobacterium luteum* o composto 6 demonstrou concentração bactericida mínima (CBC) de 31,2 µg/mL, 15,6 µg/mL e 31,2 µg/mL, respectivamente. O composto 7, por sua vez, para estas mesmas cepas, teve concentração bactericida mínima (CBM) correspondente a 62,5 µg/mL, 15,6 µg/mL e para *Mycobacterium luteum*, o valor foi de 3,9 µg/mL. No que diz respeito ao composto 10, este apresentou uma melhor atividade para *Mycobacterium luteum*, com uma concentração equivalente a 0,9 µg/mL, sendo considerada uma atividade interessante, em razão da baixa concentração, em comparação as outras cepas bacterianas.

No que tange às cepas fúngicas do estudo de Adamczyk-Wozniak *et al.* (2012), semelhante aos resultados obtidos com as cepas bacterianas, os compostos **6,7** e **10** também tiveram bons resultados. Para *Candida tenuis*, a CFM dos 3 compostos teve resultados coincidentemente iguais, com valor de 0,9 µg/mL. Por sua vez, contra a cepa de *Aspergillus niger*, a CFM obtida foi de 3,9 µg/mL, 0,9 µg/mL e 0,9 µg/mL para compostos **6,7** e **10**.

**Figura 14** - Estrutura química dos ácidos utilizados no estudo de Adamczyk-Wozniak *et al.*, 2012.



Fonte: Adamczyk-Wozniak *et al.* (2012).

O ácido 2-furanilborônico nas condições testadas não apresentou CFM contra nenhuma das cepas utilizadas no ensaio. Contudo, em estudos realizados pelos autores citados anteriormente, com substâncias da classe do ácido borônico, é possível notar que a mudança na estrutura desses ácidos favorece uma melhor atividade.

## 6 CONCLUSÃO

Este trabalho abordou a atividade do ácido 2-furanilborônico frente às cepas de *Candida* spp e outras leveduras, através de estudos de sensibilidade antifúngica (CIM e CFM).

Dentro das condições avaliadas, o ácido 2-furanilborônico demonstrou CIM, contra quatro das oito cepas que foram selecionadas para o estudo: *Candida albicans* ATCC-60193, *Candida albicans* ATCC-10231, *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) ATCC-6258 e *Candida tropicalis* ATCC-13803, com valores coincidentemente iguais de 1024 µg/mL. Por sua vez, nas condições avaliadas não foram encontrados resultados para os testes de CFM contra nenhuma das cepas fúngicas utilizadas nos ensaios.

Contudo, a realização de mais estudos envolvendo ácido 2-furanilborônico contra outros microrganismos é interessante, tendo em vista os vários estudos que descreveram a promissora atividade de diferentes ácidos borônicos com aplicações nos mais diversos âmbitos e aplicabilidades científicas e médicas.

## REFERÊNCIAS

ADAMCZYK-WOŹNIAK, A.; GOZDALIK, J. T.; WIECZOREK, D.; MADURA, I. D.; KACZOROWSKA, E.; BRZEZIŃSKA, E.; SPORZYNSKI, A.; LIPOK, J. Synthesis,

properties and antimicrobial activity of 5-trifluoromethyl-2-formylphenylboronic acid. **Molecules**, v. 25, n. 4, p. 799, 2020.

ADAMCZYK-WOŹNIAK, A.; KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O.; MISTERKIEWICZ, B.; NOVIKOV, V. P.; SPORZYŃSKI, A. Biological activity of selected boronic acids and their derivatives. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 26, n. 7, p. 390-393, 2012.

ADAMCZYK-WOŹNIAK, A.; TARKOWSKA, M.; LAZAR, Z.; KACZOROWSKA, E.; MADURA, I. D.; DĄBROWSKA, A. M.; LIPOK, J.; WIECZOREK, D. Synthesis, structure, properties and antimicrobial activity of para trifluoromethyl phenylboronic derivatives. **Bioorganic Chemistry**, v. 119, p. 105560, 2022.

ASSRESS, H. A.; SELVARAJAN, R.; NYONI, H.; MAMBA, B. B.; MSAGATI, T. A. Azóis antifúngicos e resistência aos azóis no meio ambiente: situação atual e perspectivas futuras – uma revisão. **Resenhas em Ciência Ambiental e Bio/Tecnologia**, v. 20, p. 1011-1041, 2021.

BARANTSEVICH, N.; BARANTSEVICH, E. Diagnóstico e tratamento da candidíase invasiva. **Antibióticos**, v. 11, n. 6, p. 718, 2022.

BARBEDO, L. S.; BRITO, S. C. P.; DE OLIVEIRA K. F. C.; CORDEIRO, J. A.; DE OLIVEIRA, J. C.; DA GRAÇA SGARBI, D. B. Etiologia dos casos de candidíase cutânea atendidos no serviço de micologia da Universidade Federal Fluminense, Brasil. **Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología**, v. 33, n. 1, p. 53-59, 2013.

BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010.

BENITEZ, L. L.; CARVER, P. L. Adverse effects associated with long-term administration of azole antifungal agents. **Drugs**, v. 79, n. 8, p. 833-853, 2019.

BERTO, C.; WIRTH, F.; BARTH, N.; HERMES, D. M. Bases da resistência antifúngica: uma revisão comentada. **Revista Uningá**, v. 55, n. 3, p. 52-71, 2018.

BHATTACHARYA, S.; SAE-TIA, S.; FRIES, B. C. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. **Antibiotics**, v. 9, n. 6, p. 312, 2020.

BORYS, K. M.; WIECZOREK, D.; PECURA, K.; LIPOK, J.; ADAMCZYK-WOŹNIAK, A. Antifungal activity and tautomeric cyclization equilibria of formylphenylboronic acids. **Química Bioorgânica**, v. 91, p. 103081, 2019.

BRANCO, J; MIRANDA, I.M.; RODRIGUES, A.G. Virulência de Candida parapsilosis e mecanismos de resistência antifúngica: Uma revisão abrangente dos principais determinantes. **Revista de Fungos** , v. 1, pág. 80, 2023.

BRANDÃO, L. D. S.; BONIEK, D.; RESENDE STOIANOFF, M. A.; DA MATA, F. M. R.; DE AZEVEDO, P. R. M.; FERNANDES, J. V.; ANDRADE, V. S. Prevalence and antifungal susceptibility of Candida species among pregnant women attending a school maternity at Natal, Brazil. **Letters in applied microbiology**, v. 67, n. 3, p. 285-291, 2018.

- BUITRAGO, E. M.; HERNÁNDEZ, C.; PALLARES, C.; PACHECO, R.; HURTADO, K.; RECALDE, M. Frequency and antibiotic resistance profiles of microbiological isolates at 13 clinics and referral hospitals in Santiago de Cali-Colombia. **Infectio**, v. 18, n.1, p. 3-11, 2014.
- CALDERONE, R. A.; CLANCY, C. J. *Candida* and candidiasis. **American Society for Microbiology Press**. 2. ed. Washington: ASM Press, 2011.
- CAROLUS, H.; PIERSON, S.; LAGROU, K. E.; VAN DIJCK, P. Anfotericina B e outros polienos – descoberta, uso clínico, modo de ação e resistência aos medicamentos. **Revista de Fungos**, v. 4, p. 321, 2020.
- CARVALHO, G. C.; DE OLIVEIRA, R. A. P.; ARAUJO, V. H. S.; SÁBIO, R. M.; DE CARVALHO, L. R.; BAUAB, T. M.; CORRÊA, I.; CHORILLI, M. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in Brazil: a systematic review. **Medical Mycology**, v. 59, n. 10, p. 946-957, 2021.
- CHAI, L. Y. A.; DENNING, D. W.; AVISAR, P. *Candida tropicalis* em doenças humanas. **Resenhas críticas em microbiologia**, v. 36, n. 4, p. 282-298, 2010.
- COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. **Revista da sociedade brasileira de medicina tropical**, v. 36, p. 599-607, 2003.
- D'ENFERT, C.; KAUNE, A. K.; ALABAN, L. R.; CHAKRABORTY, S.; COLE, N.; DELAVI, M.; KOSMALA, D.; MARSAUX, B.; FRÓIS-MARTINS, R.; MORELLI, M.; ROSATI, D.; VALENTIM, M.; XIE, Z.; EMRITLOLL, Y.; UM AVISO, P.; BEQUET, F.; BOUGNOUX, M. E.; BORNES, S.; GRESNIGT, M. S.; HUBE, B.; JACOBSEN, I. D.; LEGRAND, M.; LEIBUNDGUT-LANDMANN, S.; MANICHANH, C.; MUNRO, C. A.; NETEA, M. G.; QUEIROZ, K.; ROGET, K.; TOMÁS, V.; THORAL, C.; ABBEELE, P. V. D.; WALKER, A. W.; BROWN, A. J. P. The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 45, n. 3, p. 1-55, 2021.
- DA MATTA, D. A.; SOUZA, A. C. R.; COLOMBO, A. L. Revisiting species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates from Latin American medical centers. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 2, p. 24, 2017.
- DEORUKHKAR, S. C.; SAINI, S. Non albicans *Candida* species: a review of epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **Pravara Medical Review**, v. 7, n. 3, p. 7-15, 2015.
- DOS SANTOS, J. G.; PACHECO, L. D.; DE BARROS, N. B.; ALVES, E. R. D. S. Incidence of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* in hospitals and the drug resistance mechanism. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 40872-40886, 2022.
- ERNST, E. J.; KLEPSE, M. E.; ERNST, M. E.; MESSER, S. A.; PFALLER, M. A. In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v.33, p. 75-80, 1999.

- FIDEL, P. L.; YANO, J.; ESHER, S. K.; NOVERR, M. C. Aplicando a estrutura de resposta aos danos do micróbio hospedeiro à patogênese da *Candida*: estratégias atuais e prospectivas para reduzir os danos. **Revista de Fungos**, v. 1, p. 35, 2020.
- FRIAS-DE-LEÓN, M. G.; HERNÁNDEZ-CASTRO, R.; CUEVAS, E. C.; GARCIA-CORONEL, I. H.; VÁSQUEZ-ACEITUNO, V. A.; SORIANO-URSÚA, M. A.; FARFÁN-GARCIA, E. D.; OCHARÁN-HERNÁNDEZ, E.; RODRÍGUEZ-CERDEIRA, C.; ARENAS, R.; CAYETANO, M. R.; RARÍMEZ-LOZADA, T.; MEZA-MENEZES, P.; PINTO-ALMAZÁN, R.; MARTÍNEZ-HERRERA, E. *Candida glabrata* antifungal resistance and virulence factors, a perfect pathogenic combination. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 10, p. 1529, 2021.
- GÖRKEM, A.G; SAV, H KAAN, O; EREN, E Coronavirus disease and candidemia infection: A case report. **Journal of Medical Mycology**, v. 3, p. 101155, 2021.
- GOVENDER, N. P.; TODD, J.; NEL, J.; MER, M.; KARSTAEDT, A.; COHEN, C. HIV infection as a risk factor for death among people hospitalized with candidemia, South Africa, 2012–2017. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 6, p. 1607, 2021.
- GOW, N.A.; JOHNSON, C.; BERMANN, J.; COSTE, A. T.; CUOMO, C. A.; PERLIN, D. S.; BICÂNIA, T.; HARRISON, T. S.; WIEDERHOLD, N.; BROMLEY, M.; CHILLER, T.; EDGAR, K. The importance of antimicrobial resistance in medical mycology. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 5352, 2022.
- HANI, U.; SHIVAKUMAR, G.; VAGHELA, R.; OSMANI, A. M.; ATUL, S. Candidiasis: A fungal infection - current challenges and progress in prevention and treatment. **Infectious Disorders- Drug Targets**, v. 1, p. 42-52, 2015.
- HEALEY, K. R.; PERLIN, D. S. Fungal resistance to echinocandins and the MDR phenomenon in *Candida glabrata*. **Fungi magazine**, v.4, n. 3, p. 105, 2018.
- HENRIQUES, M; SILVA, S. Fatores de virulência de *Candida albicans* e sua patogenicidade. **Microrganismos** , v. 9, n. 4, p. 704, 2021.
- HOPE, W. W.; TABERNERO, L.; DENNING, D. W.; ANDERSON, M. J. Molecular mechanisms of primary resistance to flucytosine in *Candida albicans*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 48, n. 11, p. 4377-4386, 2004.
- JACOBSEN, I. D. Fungal infection strategies. **Virulence**, v. 10, n. 1, p. 835-838, 2019.
- JAMIU, A. T.; ALBERTYN, J.; SEBOLAI, O. M.; POHL, C. H. Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. **Medical mycology**, v. 59, n. 1, p. 14-30, 2021.
- KIDD, S. E.; ABDOLRASOULI, A.; HAGEN, F. Fungal nomenclature: managing change is the name of the game. **Open forum infectious diseases**, v. 10, n. 1, p. 559, 2023.
- KLEPSE, M. E.; WOLFE, E. J.; PFALLER, M. A. Antifungal pharmacodynamic characteristics of fluconazole and amphotericin B against *Cryptococcus neoformans*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 41, p. 397-401, 1998.

- KUMAR, K.; ASKARI, F.; SAHU, M. S.; KAUR, R. *Candida glabrata*: A lot more than meets the eye. **Microorganisms**, v. 7, n. 2, p. 39, 2019.
- LEE, Y. J.; PUUMALA, E.; ROBBINS, N.; COWEN, L. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. **Chemical reviews**, v. 121, n. 6, p. 3390-3411, 2020.
- LEE, Y.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Molecular mechanisms governing antifungal drug resistance. **npj Antimicrobials and Resistance**, v. 1, n. 1, p. 5, 2023.
- LIMA, J. S.; BRAGA, K. R. G.; VIEIRA, C. A.; SOUZA, W. W. R.; CHÁVEZ-PAVONI, J. H.; ARAÚJO, C. D.; GOULART, L. S. Genotypic analysis of secreted aspartyl proteinases in vaginal *Candida albicans* isolates. **Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 54, p. 28-33, 2018.
- LOPES, J. P.; LIONAKIS, M. S. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. **Virulence**, v. 13, n. 1, p. 89-121, 2022.
- MACÊDO, D. G.; SOUZA, M. M. A.; MORAIS-BRAGA, M. F. B.; COUTINHO, H. D. M.; DOS SANTOS, A. T. L.; DA CRUZ, R. P.; COSTA, J. G. M.; RODRIGUES, F. F. G.; QUINTANAS-JÚNIOR, L. J.; ALMEIDA, J. R. G. S.; DE MENEZES, I. R. A. Effect of seasonality on chemical profile and antifungal activity of essential oil isolated from leaves *Psidium salutare* (Kunth) O. Berg. **PeerJ**, v. 6, p. 5476, 2018.
- MACIAS-PAZ, I. U.; HERNÁNDEZ, S. P.; TAPIA, A. T.; ÁRIAS, J. P.; CÁRDENAS, J. E. G.; BELTRÁN, E. R. *Candida albicans* is the main opportunistic pathogen in humans. **Argentine microbiology journal**, v. 2, p. 189-198, 2023.
- MARTÍNEZ, O. I. C.; ORTÍZ, A. A.; PATIÑO, G. S. Potencial antifúngico do isoespintanol extraído de *Oxandra xilopioides* diels (Annonaceae) contra isolamentos intra-hospitalares de *Candida* spp. **Heliyon**, v. 10, p.11110, 2022.
- MARTINS, N.; FERREIRA, I. C.; BARROS, L.; SILVA, S.; HENRIQUES, M. Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. **Mycopathology**, v. 177, p. 223-240, 2014.
- MATTESON, D. S. Preparation and Properties of (Hydroxymethyl) boronic Acid and its Pinanediol Ester. **Australian Journal of Chemistry**, v. 64, n.11, p. 1425-1429, 2011.
- MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 119-128, 2013.
- MCCARTY, T. P.; BRANCO, C. M.; PAPPAS, P. G. Candidemia and invasive candidiasis. **Infectious Disease Clinics**, v. 35, n. 2, p. 389-413, 2021.
- MOIN, S.; FAROOQI, J.; RATTANI, S.; NASIR, N.; ZAKA, S.; JABEEN, K. *Candida auris* and non-*Candida auris* candidemia in hospitalized adult and pediatric COVID-19 single center data from Pakistan. **Medical Mycology**, v. 59, n. 12, p. 1238-1242, 2021.
- NAVARRO-ARIAS, M. J.; HERNÁNDEZ-CHÁVEZ, M. J.; GARCIA-CARNERO, L. C.; AMEZCUA-HERNÁNDEZ, D. G.; LOZOYA-PÉREZ, N.E.; ESTRADA-MATA, E.;

- MARTÍNEZ-DUNKER, I.; FRANCO, B.; MORA-MONTES, H.M. Differential recognition of *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei* and *Candida auris* by human innate immune cells. **Infection and drug resistance**, p. 783-794, 2019.
- NEUFELD, P. M. COVID-19 and the invasive pulmonary aspergillosis diagnosis. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**, v. 52, n. 2, p. 173-85, 2020.
- NÓBREGA, R. O.; TEIXEIRA, A. P. C.; OLIVEIRA, W. A.; LIMA, E. O.; LIMA, I. O. Investigation of the antifungal activity of carvacrol against strains of *Cryptococcus neoformans*. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 11, p. 2591-2596, 2016.
- PEIXOTO, J. V.; ROCHA, M. G.; NASCIMENTO, R. T. L.; MOREIRA, V. V.; KASHIWABARA, T. G. B. Candidiasis- A review of the literature. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*. v. 8, n. 2, p. 75-82, 2014.
- PEMÁN, J.; SALAVERT, M. General epidemiology of invasive fungal disease. **Infectious diseases and clinical microbiology**, v. 30, n. 2, p. 90-98, 2012.
- PEREIRA, L. D. C. Candidíase oral: apresentações clínicas diversas e casos clínicos. Trabalho de conclusão de curso. 2017.
- PERLROTH, J.; CHOI, B.; SPELLBERG, B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis and treatment. **Medical mycology**, v. 45, n. 4, p. 321-346, 2007.
- PETASIS, N. A. Expanding roles for organoboron compounds – Versatile and valuable molecules for synthetic, biological and medicinal chemistry. **Australian Journal of Chemistry**, v. 11, p. 795-798, 2007.
- 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.
- PLESCIA, J.; MOITESSIER, N. Design and discovery of boronic acid drugs. **European journal of medicinal chemistry**, v. 195, p. 112270, 2020.
- POLKE, M.; HUBE, B.; JACOBSEN, I. D. *Candida* survival strategies. **Advances in Applied Microbiology**, v. 91, p. 139-235, 2015.
- PRISTOV, K. E.; GHANNOUM, M. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 7, p. 792-798, 2019.
- RICHARDSON, M. D.; JOHNSON, E. M. The pocket guide to fungal infection. Ed.Oxford. 2000.
- ROCHA, W. R. V.; NUNES, L. E.; NEVES, M. L. R.; DE AZEVEDO XIMENES, E. C. P.; DE AZEVEDO ALBUQUERQUE, M. C. P. *Candida* genus-Virulence factors, epidemiology, candidiasis and resistance mechanisms. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e43910414283-e43910414283, 2021.
- RODRÍGUEZ-CERDEIRA, C.; GREGÓRIO, M. C.; MOLARES-VILA, A.; LÓPEZ-BARCENAS, A.; FABBROCINI, G.; BARDHI, B.; SINANI, A.; SÁNCHEZ-BLANCO,

- E.; ARENAS-GUZMÁN, R.; HERNANDEZ-CASTRO, R. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 174, p. 110-125, 2019.
- SALCI, T. P.; NEGRI, M.; ABADIO, A. K.; SVIDZINSKI, T. I.; KIOSHIMA, É. S. Targeting *Candida* spp. to develop antifungal agents. **Drug discovery today**, v. 23, n. 4, p. 802-814, 2018.
- SANCHES, J. M.; GIRALDO, P. C.; BARDIN, M. G.; AMARAL, R.; DISCACCIATI, M. G.; ROSSATO, L. Laboratorial aspects of cytolytic vaginosis and vulvovaginal candidiasis as a key for accurate diagnosis: a pilot study. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 42, n. 10, p. 634-641, 2020.
- SANTANA, R. S.; VIANA, A. D. C.; SANTIAGO, J. D. S.; MENEZES, M. S.; LOBO, F. M. I.; MARCELLINI, P. S. The cost of excessive postoperative use of antimicrobials: the context of a public hospital. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 41, p. 149-154, 2014.
- SARDI, J. D. C. O.; SILVA, D. R.; ANIBAL, P. C.; BALDIN, J. J. C. M. D. C.; RAMALHO, S. R.; ROSALEN, P. L.; MACEDO, M. L. R.; HOFLING, J. F. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology and risk factors, pathogenesis, resistance, and new therapeutic options. **Current Fungal Infection Reports**, v. 15, p. 32-40, 2021.
- SATORA, M.; GRUNWALD, A.; ZAREMBA, B.; FRANKOWSKA, K.; ŽAK, K.; TARKOWSKI, R.; KUŁAK, K. Treatment of vulvovaginal candidiasis- An overview of guidelines and the latest treatment methods. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 16, p. 5376, 2023.
- SAWANT, B.; KHAN, T. Recent advances in delivery of antifungal agents for therapeutic management of candidiasis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 96, p. 1478-1490, 2017.
- SHARMA, M.; CHAKRABARTI, A. Candidiasis and other emerging yeasts. **Current Fungal Infection Reports**, v. 17, n. 1, p. 15-24, 2023.
- SILVA, C. D. G.; SANCHES, C. G. S.; CHASSOT, F. *Candida parapsilosis*: resistência aos antifúngicos. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 17, p. 1-16, 2022.
- SILVA, M. P.; SARAIVA, L.; PINTO, M.; SOUSA, M. E. Boronic acids and their derivatives in medicinal chemistry: synthesis and biological applications. **Molecules**, v. 25, n. 18, p. 4323, 2020.
- SILVA, S.; NEGRI, M.; HENRIQUES, M.; OLIVEIRA, R.; WILLIAMS, D.W.; AZEREDO, J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **FEMS microbiology reviews**, v. 2, p. 288-305, 2012.
- SOARES, C. V. D.; DUARTE, A. B. S.; DE ANDRADE JÚNIOR, F. P.; FIRMINO, L.; SOARES, G. V. D.; BEZERRA, A. S. Irrational use of antifungals: Resistance and

toxicity. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 2, p. 492-513, 2021.

SOARES, D. M.; DE OLIVEIRA LIMA, E.; SOARES, D.; MERCADO, M.; DA SILVA, N. F.; COSTA, N. G. M.; FARIA, F. S. E. D. V.; RODRIGUEZ, A. F. R. Vulvovaginal candidiasis: a literature review with a approach to *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 25, n. 1, p. 28-34, 2018.

SOUZA, C. M.; SANTOS, M. M.; FURLANETO-MAIA, L.; FURLANETO, M. C. Adhesion and biofilm formation by the opportunistic pathogen *Candida tropicalis*: what do we know?. **Canadian journal of microbiology**, v. 6, p. 207-218, 2023.

SULEYMAN, GEEHAN.; ALANGADEN, G. J. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. **Infectious Disease Clinics**, v. 35, n. 4, p. 1027-1053, 2021.

TAKASHIMA, M.; SUGITA, T. Taxonomy of pathogenic yeasts *Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*, and *Trichosporon* current status, future perspectives, and proposal for transfer of six *Candida* species to the genus *Nakaseomyces*. **Medical mycology journal**, v. 63, n. 4, p. 119-132, 2022.

TALAPKO, J.; JUZBAŠIĆ, M.; MATIJEVIĆ, T.; PUSTIJANAC, E.; BEKIĆ, S.; KOTRIS, I.; ŠKRLEC, I. *Candida albicans*-the virulence factors and clinical manifestations of infection. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 79, 2021.

TAMO, S. B. *Candida* Infections: Clinical features, diagnosis and treatment. **Infectious diseases clinical microbiology**, v. 2, p. 91-103, 2020.

TAN, Y.; WU, J.; LULU, C.; ZHANG, M. M.; HIPÓLITO, C. J.; WU, C. S.; WANG, S. Y.; ZHANG, Y.; YIN, Y. Merging the versatile functionalities of boronic acid with peptides. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 23, p. 12958, 2021.

TASHIRO, S.; OSA, S.; IGARASHI, Y.; WATANABE, Y.; LIU, X.; ENOKI, Y.; TAGUCHI, K.; MAYUMI, T.; MIYAZAKI, Y.; TAKESUE, Y.; MATSUMOTO, K. Echinocandins versus non-echinocandins for the treatment of invasive candidiasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 26, n. 11, p. 1164-1176, 2020.

TELLES, D. R.; KARKI, N.; MARSHALL, M. W. Oral fungal infections: diagnosis and management. **Dental Clinics**, v. 61, n. 2, p. 319-349, 2017.

THOMPSON, D. S.; CARLISLE, P. L.; KADOSH, D. Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. **Eukaryotic cell**, v. 10, n. 9, p. 1173-1182, 2011.

TÓTH, R.; NOSEK, J.; MORA-MONTES, H. M.; GABALDON, T.; BLISS, J. M.; NOSANCHUK, J. D.; TURNER, S. A.; BUTLER, G.; VAGVOLGYI, C.; GÁCSEK, A. *Candida parapsilosis*: from genes to the bedside. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 2, p. 111-118, 2019.

VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. Mechanisms of resistance of *Candida albicans* to the antifungals fluconazole, amphotericin B and caspofungin. **Brazilian Journal of Clinical Analyses- RBAC**, v. 49, n. 3, p. 235-239, 2017.

WATANABE, T.; MOMOSE, I. Boronic acid as a promising class of chemical entity for development of clinical medicine for targeted therapy of cancer. **Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 2, p. 145-153, 2022.

WHALEY, S. G.; BERKOW, E. L.; RYBAK, J. M.; NISHIMOTO, A. T.; BARKER, K. S.; ROGERS, . D. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-albicans *Candida* species. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 231851, 2017.

ZHANG, L.; ZHOU, S.; PAN, A.; LI, J.; LIU, B. Surveillance of antifungal susceptibilities in clinical isolates of *Candida* species at 36 hospitals in China from 2009 to 2013. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 33, p. 1-4, 2015.