REVISTA CIENTÍFICA DA FAMINAS

Artigo recebido em 12 de setembro de 2025.
Aceito para publicação em 05 de fevereiro de 2026.

https://doi.org/10.54397/rcfaminas.v21i2.1044

Infecções por *Candida* na cavidade oral e orofaringe: resistência aos medicamentos, virulência e a busca por soluções naturais.

Candida infections of the oral cavity and oropharynx: Drug resistance, virulence and the quest for natural solutions.

Elisa Nassif Montenegro[1], Ana Barbara Polo[1], Gustavo Lucas da Silva Lima[1,2], Luciana Moreira Chedier[3] e Rodrigo Luiz Fabri[1]

[1] Laboratório de Produtos Naturais Bioativos, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora, MG, Brasil.

[2] Departamento de Odontologia - Endodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora, MG, Brasil.

[3] Laboratório de Química Vegetal, Departamento de Botânica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora –MG, Brasil.

Resumo:

Espécies de *Candida* são responsáveis por uma proporção significativa de infecções fúngicas em humanos, especialmente como agentes oportunistas em indivíduos imunocomprometidos. Entre as espécies patogênicas mais relevantes à saúde humana destacam-se *Candida albicans*, *Candida glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*), *Candida auris*, *Candida tropicalis* e *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii*), todas incluídas na lista de patógenos fúngicos prioritários (FPPL) recentemente divulgada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Embora *C. albicans* permaneça como o principal agente etiológico, observa-se um aumento na incidência de espécies de *Candida* não-*albicans* (NCAC), particularmente *C. glabrata*, frequentemente associadas à resistência aos antifúngicos convencionais, o que representa um importante desafio terapêutico. Esta revisão de literatura foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, considerando artigos originais publicados entre 2014 e 2024, selecionados a partir de descritores controlados e palavras-chave relacionadas à candidíase oral e/ou orofaríngea, seus mecanismos de resistência e virulência e abordagens terapêuticas. Os estudos incluídos foram analisados criticamente quanto aos aspectos clínicos, microbiológicos e terapêuticos. A revisão examina as principais espécies de *Candida* associadas à candidíase orofaríngea, seus mecanismos de resistência e virulência, avalia a eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis e os fatores associados às falhas terapêuticas, além de discutir perspectivas para novas abordagens, com ênfase no uso de produtos naturais.

Palavras-chave: *Candida* spp.; Candidíase orofaríngea; Resistência a medicamentos; Fatores de virulência; Produtos naturais.

***Abstract**:*

Candida species are responsible for a significant proportion of fungal infections in humans, particularly as opportunistic pathogens in immunocompromised individuals. Among the species most relevant to human health are Candida albicans, Candida glabrata (Nakaseomyces glabrata), Candida auris, Candida tropicalis, and Candida krusei (Pichia kudriavzevii), all of which are included in the fungal priority pathogens list (FPPL) recently released by the World Health Organization (WHO). Although C. albicans remains the predominant etiological agent, an increasing incidence of non-albicans Candida (NAC) species has been observed, particularly C. glabrata, which is frequently associated with resistance to conventional antifungal agents, representing a major therapeutic challenge. This literature review was conducted using the PubMed, Scopus, and Web of Science databases and included original articles published between 2014 and 2024. Studies were selected based on controlled descriptors and relevant keywords related to oral and/or oropharyngeal candidiasis, resistance and virulence mechanisms, and therapeutic approaches. The included studies were critically analyzed regarding clinical, microbiological, and therapeutic aspects. This review examines the main Candida species associated with oropharyngeal candidiasis and their resistance and virulence mechanisms, evaluates the effectiveness of currently available treatments and the factors contributing to therapeutic failure, and discusses perspectives for new therapeutic approaches, with an emphasis on the use of natural products.

Keywords: *Candida spp.; Oropharyngeal candidiasis; Drug resistance; Virulence factors; Natural products.*

1. **Introdução**

As espécies do gênero *Candida* são responsáveis por grande parte das infecções fúngicas em humanos, predominantemente relacionadas a infecções oportunistas em indivíduos imunocomprometidos. Dentre as espécies patogênicas mais relevantes à saúde humana estão a *Candida albicans*, *Candida glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*), *Candida auris*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei* (*Pichia kudriavzeveii*), sendo todas encontradas na lista de patógenos prioritários fúngicos (FPPL), recentemente divulgada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2022).

Presente nas mucosas do corpo humano e coexistindo de forma comensal predominantemente nas superfícies gastrointestinais, genitais e orais, a *Candida albicans* é um fungo leveduriforme responsável pela maioria das infecções fúngicas em humanos. Entretanto, ainda que seja correlacionada com grande parte das infecções do gênero, atualmente observa-se um aumento nas infecções de espécies não – *Candida albicans* (NCAC) (Bongomin *et al*., 2017).

Estes fungos destacam-se pela capacidade de desenvolver resistência a múltiplas classes de antifúngicos, englobando os azóis, equinocandinas e polienos, sendo este aumento de resistência atribuído, dentre outros fatores, ao uso inadvertido destas classes de fármacos. Adicionalmente, estes microrganismos podem obter mecanismos específicos de resistência em cada isolado, conferindo-lhes proteção contra agentes terapêuticos tradicionais (Bhattacharya; Sae-Tia; Fries, 2020; Pereira *et al*., 2021). Este fato tem se mostrado um problema de ampla relevância médica a nível global, tendo em vista que não se tem terapêuticas alternativas difundidas no mercado desde o início do século XX (WHO, 2022). A candidíase orofaríngea,

que acomete principalmente indivíduos não saudáveis ou imunocomprometidos, possui como principais patógenos os fungos *C. albicans e* NCAC, que afetam majoritariamente a mucosa oral, língua, garganta, gengiva e esôfago, sendo possível avaliar múltiplas manifestações clínicas que dificultam o diagnóstico diferencial. A gravidade e a frequência dessas manifestações aumentam em função de diversos fatores, como o estado imune do hospedeiro, a virulência das cepas presentes e o ambiente da mucosa oral (Netea *et al*., 2015; Taylor; Brizuela; Raja, 2023).

Com o avanço na compreensão da fisiopatologia da doença, somado ao reconhecimento de sua relevância clínica e das limitações encontradas pelos tratamentos usualmente utilizados, novos estudos estão sendo conduzidos explorando o potencial de diferentes ativos, incluindo produtos naturais, como alternativas ou complementos às terapêuticas atuais. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é analisar as principais espécies de *Candida* associadas à candidíase oral e orofaríngea, seus mecanismos de resistência e virulência, além de avaliar a eficácia dos tratamentos atuais e os fatores que contribuem para suas falhas, propondo perspectivas para novas abordagens terapêuticas**,** apresentando como enfoque principal o tratamento a partir de produtos naturais.

2. **Materiais e Métodos**

A presente revisão de literatura sobre candidíase oral e orofaríngea, seus mecanismos de resistência e virulência, bem como potenciais tratamentos alternativos baseados em produtos naturais, foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. A estratégia de busca foi elaborada com base em descritores controlados, como os presentes no *Medical Subject Headings* (MeSH), quando aplicável, além de palavras-chave livres. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, a fim de ampliar a abrangência e assegurar a precisão na recuperação de estudos relevantes relacionados ao tema.

Os seguintes termos de busca foram empregados: *Oral candidiasis*; *Oropharyngeal candidiasis*; *Oral Candidiases*; *Therapeutic*; *Therapy*; *Therapies*; *Treatment*; *Medicinal Plant*; *Medicinal Herbs*; *Pharmaceutical Plants*. A seleção dos artigos ocorreu em duas etapas: inicialmente, realizou-se a triagem dos títulos e resumos, seguida da análise crítica dos textos completos. Foram incluídos apenas artigos originais publicados em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, entre 2014 e 2024, com textos completos disponíveis. Após a leitura dos resumos, foram selecionados para compor a revisão aqueles estudos que apresentavam correlação direta com o tema, critérios metodológicos adequados e descrição clara dos

resultados, abordando aspectos clínicos, microbiológicos, terapêuticos ou inovadores relacionados à candidíase oral e/ou orofaríngea.

Foram excluídos do estudo livros, capítulos de livros, monografias, resumos de congressos, editoriais, cartas ao editor, relatos de caso, estudos com metodologia insuficientemente descrita e materiais que não abordavam diretamente o tema da revisão.

3. **Resultados e Discussão**

Compreendendo aproximadamente 200 espécies, das quais 30 são reconhecidas como patogênicas em humanos, a candidíase é uma infecção fúngica oportunista causada por leveduras do gênero *Candida* (Lass-Flörl; Steixner, 2023). Essas infecções podem se manifestar de diferentes formas clínicas, sendo as mais prevalentes a micose superficial, que acomete principalmente mulheres na forma de candidíase vulvovaginal, e a candidíase orofaríngea (Vila *et al*., 2020), foco central deste estudo. Esta última afeta predominantemente indivíduos imunocomprometidos e representa uma das manifestações iniciais da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo frequentemente observada em estágios avançados da imunossupressão (Ahmed *et al*., 2022; Arastehfar *et al*., 2020; Lass-Flörl; Steixner, 2023).

Em contrapartida, a candidíase invasiva, embora menos prevalente em comparação às micoses superficiais, apresenta uma taxa de mortalidade elevada, sendo responsável por aproximadamente 1,5 milhão de óbitos anuais. (Ahmed *et al*., 2022; Arastehfar *et al*., 2020; Lass-Flörl; Steixner, 2023).

Dentro do cenário epidemiológico, a candidíase oral é a infecção fúngica mais prevalente em indivíduos imunocomprometidos, principalmente pacientes portadores de HIV (Taylor; Brizuela; Raja, 2023). Estudos demonstram que em indivíduos HIV positivos, a colonização por espécies de *Candida* se aproxima de 51,3%, sendo *Candida albicans* a espécie isolada em 80% dos casos (Goulart *et al*., 2018). Dados semelhantes foram observados em um estudo realizado no mesmo ano por Regiane e colaboradores (2018), no qual em 45 isolados clínicos de candidíase pseudomembranosa, cerca de 66,7% correspondiam a mesma espécie (Spalanzani *et al*., 2018).

Em contraste, outros fatores também podem desencadear o aumento da colonização pela levedura na cavidade oral, sendo os principais o uso de próteses dentárias, tabagismo e hipossalivação (Vila *et al*., 2020). De acordo com o Ministério da Saúde, a taxa de incidência de candidemia nos hospitais públicos é 2 a 15 vezes maior do que as taxas observadas em países da Europa e nos Estados Unidos (Brasil, 2025).

Apesar do aumento da prevalência da doença no Brasil, afetando principalmente imunocomprometidos e idosos, a sua vigilância epidemiológica permanece negligenciada, não apresentando métodos diagnósticos e terapêuticos rápidos e suficientes para a saúde pública, destacando assim a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias eficazes de prevenção e tratamento (Ferreira *et al*., 2024). Além disso, após a pandemia de SARS-CoV-2 em 2019, estudos indicaram o surgimento de um novo grupo populacional suscetível ao desenvolvimento da candidíase, devido à crescente tendência de coinfecções, especialmente as de origem fúngica (Ahmed *et al*., 2022; Arastehfar *et al*., 2020).

The primary etiological agent of infection is *Candida albicans*, a fungus that normally coexists harmlessly within the human body but may become pathogenic when host immunity is compromised. However, in cases of therapeutic resistance, these infections may be caused by non-*albicans* species, including *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, and *Candida krusei*. (Lalla; Patton; Dongari-Bagtzoglou, 2013; Taylor; Brizuela; Raja, 2023; Vila *et al*., 2020).

A quebra da integridade da barreira epitelial e/ou da resposta imune do hospedeiro pode permitir a migração da levedura para o epitélio, facilitando o acesso a nichos anatômicos mais profundos e resultando no estabelecimento da infecção (Romo; Kumamoto, 2020). Contudo, a capacidade de *C. albicans* de transitar entre as formas morfológicas de levedura e hifa desempenha um papel crucial na sua patogenicidade (Lu; Su; Liu, 2014).

A forma leveduriforme, associada ao estado comensal, permite a colonização de superfícies epiteliais sem induzir danos significativos ao hospedeiro (Romo; Kumamoto, 2020), enquanto a forma filamentosa (hifas) é considerada a principal morfologia invasiva, conferindo ao patógeno a capacidade de atravessar barreiras teciduais e invadir estruturas mais profundas (Desai, 2018). Diversos fatores ambientais influenciam essa transição morfológica, incluindo a temperatura do hospedeiro, o pH, a disponibilidade de nutrientes e os mecanismos de detecção de quorum (*quorum sensing*) (Flanagan *et al*., 2017; Lu; Su; Liu, 2014).

A relevância da plasticidade morfológica é evidenciada pelo fato de que cepas de *C. albicans* incapazes de formar hifas demonstram perda significativa de virulência, reforçando a associação entre filamentosidade e patogenicidade, Todas as espécies de *Candida* exibem a capacidade da formar pseudo-hifas, com exceção de *C. glabrata* (Qadir; Bashir; Ahmad, 2023). A candidíase orofaríngea, por sua vez, é frequentemente associada a quadros de imunossupressão, uso prolongado de corticosteroides, quimioterapia, transplante de órgãos e diabetes mellitus. (Martinez *et al*., 2013; Taylor; Brizuela; Raja, 2023). Em contraste, fatores locais como xerostomia, uso de próteses dentárias e má higiene oral favorecem a adesão e

proliferação do fungo na mucosa (Vila *et al*., 2020). Essa condição pode estar presente sob diferentes formas, como explicitado na Tabela 1.0.

3.1 *Candida glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*)

A recente publicação da FPPL pela Organização Mundial da Saúde (OMS) teve como principal fundamento as preocupações relacionadas à resistência a antifúngicos e às dificuldades no manejo terapêutico dessas infecções (WHO, 2022). O relatório destaca o impacto desses microrganismos na saúde pública, especialmente em indivíduos imunocomprometidos ou portadores de condições sistêmicas predisponentes.

Entre os fungos elencados, espécies do gênero *Candida* foram classificadas em categorias de prioridade média, alta e crítica, sendo *Candida albicans* a espécie mais frequentemente associada às manifestações orais e orofaríngeas, respondendo por aproximadamente 80% dos casos de candidíase orofaríngea (Taylor; Brizuela; Raja, 2023). Essa predominância está diretamente relacionada a fatores de virulência relevantes para o contexto clínico oral, como a capacidade de transição morfológica entre formas de levedura e hifa, a formação de biofilmes e a elevada tolerância a estresses ambientais, características que favorecem a adesão e a invasão da mucosa oral (Martínez-Herrera *et al*., 2021).

Além de *C. albicans*, espécies NCAC como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* e *Candida krusei* também podem ser isoladas em quadros de candidíase oral, sobretudo em pacientes com fatores predisponentes, como imunossupressão, uso de próteses dentárias e comorbidades, incluindo diabetes mellitus (Pristov; Ghannoum, 2019). Embora apresentem menor frequência na cavidade oral quando comparadas a *C. albicans*, essas espécies merecem atenção clínica devido ao seu perfil de resistência antifúngica, particularmente *C. glabrata* e *C. krusei* (Pristov; Ghannoum, 2019).

A espécie *C. glabrata* é classificada como patógeno de alta prioridade e figura como o segundo agente etiológico mais comum em candidemias, enquanto *C. albicans* permanece categorizada como patógeno crítico prioritário (Katsipoulaki *et al*., 2024). Apesar das diferenças filogenéticas, ambas são capazes de causar manifestações clínicas que variam desde infecções superficiais até quadros sistêmicos graves, incluindo candidíase orofaríngea (Gómez-Gaviria; Ramírez-Sotelo; Mora-Montes, 2022).

Tabela 1.0 – Classificação das formas clínicas da candidíase oral.

TIPO CLÍNICO	APARÊNCIA E SINTOMAS	SITIOS COMUNS	FATORES ASSOCIADOS	REFERÊNCIAS
Candidíase Pseudomembranosa	Manchas brancas com superfície eritematosa; Pseudomembrana formada de células epiteliais descamadas, fibrina e hifas; Assintomática; Caso sintomático: queimação, sangramento e alteração no paladar	Mucosa vestibular, língua, palato; Tecidos gengivais; orofaringe	Imunossupressão; Uso de esteroides; Xerostomia	(Hellstein; Marek, 2019; Jamiu *et al*., 2021; Lopes; Lionakis, 2022; Taylor; Brizuela; Raja, 2023; Williams; Lewis, 2011)
Candidíase Eritematosa	Máculas vermelhas, sensação de queimação	Palato duro, mucosa vestibular, dorso da língua	Imunossupressão; idiopática; Terapia com antibióticos, xerostomia;	
Candidíase Hiperplásica Crônica	Placas brancas levemente elevadas e circunscritas de difícil remoção; assintomática	Mucosa bucal, comissuras labiais, mucosa vestibular anterior	Tabagismo, Imunossupressão; idiopática;	

Queilite angular	Manchas fissuradas eritematosas, dolorosas, sensação crua	Cantos da boca/ Comissura bucal	Acúmulo de saliva leva ao crescimento do patógeno; deficiência de ferro, ácido fólico, riboflavina e vitamina B12; Imunossupressão; Idiopática; Perda da dimensão vertical	(Hellstein; Marek, 2019; Jamiu *et al*., 2021; Lopes; Lionakis, 2022; Taylor; Brizuela; Raja, 2023; Williams; Lewis, 2011)
Atrofia Papilar Central / Glossite Romboidal Mediana	Mancha eritematosa que resulta em atrofia das papilas filiformes	Dorso da língua, anterior às papilas circunvaladas; Linha Média da língua posterodorsal	Tabagismo; Uso de esteroides; Imunossupressão; idiopática;	
Candidíase Atrófica Crônica/ Estomatite Protética	Vermelha assintomática;	Confinada à mucosa palatina que suporta a dentadura	Frequentemente a prótese é positiva na cultura, mas a mucosa não	

Fonte: Autores

Atualmente, *C. glabrata* encontra-se reclassificada no gênero *Nakaseomyces*, refletindo diferenças genéticas e fenotípicas relevantes em relação a *C. albicans*, como a menor suscetibilidade ao fluconazol e características micológicas específicas (Hassan; Chew; Than, 2021). Ainda assim, ambas compartilham mecanismos patogênicos importantes para a colonização da mucosa oral, incluindo a formação de biofilmes e a expressão de adesinas envolvidas na fixação a superfícies biológicas e protéticas (Hassan; Chew; Than, 2021).

Do ponto de vista da virulência, *C. albicans* destaca-se pela sua plasticidade morfológica, alternando entre leveduras, hifas e pseudo-hifas, um fator diretamente associado à invasão tecidual e à persistência da infecção no ambiente oral (Askari; Kaur, 2025). Em contraste, *C. glabrata* cresce exclusivamente na forma de levedura e não depende de transições morfológicas para estabelecer a infecção, utilizando estratégias alternativas de adesão, evasão imunológica e resistência ao estresse ambiental (Askari; Kaur, 2025; Hassan; Chew; Than, 2021).

Nos últimos anos, *C. glabrata* tem se destacado como um patógeno emergente devido ao aumento de sua incidência e à elevada resistência a múltiplas classes de antifúngicos, o que representa um desafio clínico significativo e está associado a maiores taxas de mortalidade, prolongamento das internações hospitalares e piores desfechos clínicos (Hassan; Chew; Than, 2021; Beardsley *et al*., 2024). O diagnóstico dessas infecções pode ser dificultado pela apresentação clínica inespecífica e pela variabilidade conforme o sítio anatômico acometido, o que pode retardar a implementação de terapias adequadas (Beardsley *et al*., 2024).

Estudos recentes evidenciam a notável capacidade adaptativa de *C. glabrata* no interior do hospedeiro. No trabalho de López-Marmolejo *et al*. (2024), foram analisados cinco isolados clínicos clonais provenientes de um único paciente, sendo quatro isolados de hemoculturas e um de urina. Os autores observaram significativa variabilidade fenotípica entre os isolados, sugerindo um processo de microevolução associado às pressões seletivas do ambiente hospedeiro.

As diferenças incluíram variações na suscetibilidade a antifúngicos, na resistência ao estresse térmico e oxidativo e na porosidade da parede celular, evidenciando a plasticidade adaptativa desse patógeno oportunista (López-Marmolejo *et al*., 2024). O isolado urinário P7-3 apresentou elevada resistência à caspofungina, enquanto os demais isolados foram sensíveis a esse antifúngico. Em contrapartida, P7-3 foi o único suscetível ao fluconazol, ao passo que os isolados provenientes de hemoculturas exibiram resistência ao fármaco, indicando mecanismos distintos de adaptação ao ambiente hospedeiro (López-Marmolejo *et al*., 2024).

A análise molecular revelou que a maioria dos isolados resistentes apresentava a mesma sequência de aminoácidos para o fator de transcrição Pdr1, regulador central da resistência ao fluconazol, enquanto um isolado específico apresentou uma mutação pontual no domínio de transativação desse fator, potencialmente associada a diferenças na regulação da resistência antifúngica (López-Marmolejo *et al.*, 2024). A superexpressão do gene *CDR1*, que codifica uma bomba de efluxo essencial para a resistência ao fluconazol, foi observada apenas nos isolados resistentes, corroborando o papel central de Pdr1 nesse processo adaptativo (López-Marmolejo *et al.*, 2024).

Além disso, os isolados clínicos apresentaram alterações na composição da parede celular, com predominância de manano em comparação às cepas de referência, nas quais o β-glucano constitui a principal fração estrutural. Essa modificação pode influenciar a interação com o sistema imunológico, a adesão tecidual e a resposta aos antifúngicos (López-Marmolejo *et al.*, 2024). A menor porosidade da parede celular observada nos isolados clínicos também pode limitar a difusão de antifúngicos e contribuir para maior resistência em condições adversas do hospedeiro (López-Marmolejo *et al.*, 2024).

Em conjunto, esses achados reforçam que infecções persistentes por *C. glabrata* favorecem a emergência de variantes clonais com perfis fenotípicos distintos e padrões variados de resistência antifúngica, evidenciando a complexidade do manejo clínico dessas infecções (López-Marmolejo *et al.*, 2024). Tais observações são consistentes com estudos que descrevem mecanismos de resistência, adaptação e sobrevivência dessa espécie, destacando a necessidade de estratégias terapêuticas mais direcionadas e do monitoramento contínuo da evolução da infecção, especialmente em pacientes submetidos a tratamentos antifúngicos prolongados (Askari; Kaur, 2025; Beardsley *et al.*, 2024; Gil *et al.*, 2022; Gómez-Gaviria; Ramírez-Sotelo; Mora-Montes, 2022; Hassan; Chew; Than, 2021; Katsipoulaki *et al.*, 2024; López-Marmolejo *et al.*, 2024; Pristov; Ghannoum, 2019).

3.2 *Candida tropicalis*

Dentre as espécies do gênero *Candida*, *Candida tropicalis* é considerada a segunda mais virulenta, sendo superada apenas por *Candida albicans* (Zuza-Alves; Silva-Rocha; Chaves, 2017). Nos últimos anos, relatórios da OMS têm evidenciado um aumento na incidência de infecções fúngicas causadas por espécies NCAC, refletindo mudanças no perfil epidemiológico dessas infecções (Pristov; Ghannoum, 2019; WHO, 2022; Keighley *et al.*, 2024).

No Brasil, estudos que analisaram isolados obtidos da cavidade oral de receptores de transplante renal demonstraram que *C. tropicalis* figura como a segunda espécie mais prevalente, representando uma parcela significativa dos isolados, especialmente em diferentes regiões do país (Da Silva-Rocha *et al*., 2014). Entre as espécies NCAC, *C. tropicalis* destaca-se como patógeno oportunista relevante, sobretudo em indivíduos imunocomprometidos, incluindo pacientes com neutropenia e neoplasias (Jahanshiri; Manifar; Hatami, 2023).

Os principais mecanismos de virulência de *C. tropicalis* incluem elevada capacidade de adesão às células epiteliais e endoteliais da mucosa oral, fator determinante para o desenvolvimento da candidíase orofaríngea. A produção de enzimas hidrolíticas, como proteinases, fosfolipases e hemolisinas, contribui para a degradação tecidual e para a evasão da resposta imune do hospedeiro (Silva-Rocha; Chaves, 2017; Dos Santos; Ishida, 2023; Jahanshiri; Manifar; Hatami, 2023; Keighley *et al*., 2024; Zuza-Alves *et al*., 2016). Adicionalmente, a comutação fenotípica e a formação de biofilmes altamente estruturados favorecem a persistência da infecção e aumentam a resistência aos antifúngicos (Choi *et al*., 2016).

A formação de biofilmes por *C. tropicalis* é amplamente descrita na literatura e pode ser comparável ou até superior à observada em *C. albicans*, reforçando sua relevância clínica (Lombardi; Ouanounou, 2020). Essa espécie compartilha características patogênicas com *C. albicans*, como a formação de pseudo-hifas, que auxiliam na adesão, penetração tecidual, organização do biofilme e evasão do sistema imunológico (Dos Santos; Ishida, 2023). Estudos indicam que *C. tropicalis* apresenta maior atividade de proteases e maior potencial de dano às células do hospedeiro, fatores associados a elevadas taxas de mortalidade em infecções sistêmicas (Dos Santos; Ishida, 2023).

Do ponto de vista filogenético, *C. tropicalis* apresenta maior similaridade genética com *C. albicans* do que com outras espécies de *Candida* de interesse médico, o que se reflete em semelhanças fenotípicas e bioquímicas. Esse padrão evolutivo é atribuído à predominância da reprodução clonal, intercalada por eventos de recombinação que mantêm características genéticas compartilhadas na população (Wu *et al*., 2014).

Em relação à resistência antifúngica, *C. tropicalis* apresenta elevada resistência ao fluconazol, mediada por mecanismos semelhantes aos descritos para outras espécies do gênero *Candida* (Whaley *et al*., 2017; Zuza-Alves; Silva-Rocha; Chaves, 2017). Estudos recentes relatam a emergência de cepas resistentes não apenas aos azólicos, mas também à anfotericina B e às equinocandinas, o que reforça a necessidade de vigilância epidemiológica contínua e do

desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Choi *et al*., 2016; Seneviratne *et al*., 2016; Pristov; Ghannoum, 2019). Em contraste, a osmotolerância dessa espécie pode favorecer sua sobrevivência em ambientes adversos e influenciar a expressão de fatores de virulência e resistência antifúngica in vitro (Zuza-Alves *et al*., 2016).

Estudos recentes também têm explorado a associação entre a colonização oral por *Candida* e fatores predisponentes, como o tabagismo. Investigações demonstram a predominância de *C. albicans* em indivíduos fumantes, sugerindo que o tabaco cria um ambiente favorável à sua persistência na cavidade oral (El-Sakhawy *et al*., 2023; Silva *et al*., 2024). Embora menos prevalente, a identificação de *C. tropicalis* nesses indivíduos é clinicamente relevante, uma vez que essa espécie apresenta maior virulência e resistência antifúngica quando comparada a *C. albicans* (El-Sakhawy *et al*., 2023).

Os testes de suscetibilidade antifúngica evidenciam variações na resposta terapêutica dos isolados, particularmente em relação à anfotericina B e à nistatina, ressaltando a importância do monitoramento contínuo da resistência antifúngica em populações expostas a fatores de risco, como o tabagismo (El-Sakhawy *et al*., 2023; Silva *et al*., 2024). A emergência de perfis resistentes pode comprometer a eficácia das terapias de primeira linha, exigindo abordagens terapêuticas mais individualizadas (Denning, 2022).

A associação entre tabagismo e colonização oral por *C. albicans* e *C. tropicalis* reforça a necessidade de estratégias preventivas direcionadas, especialmente em indivíduos com fatores de risco adicionais, como diabetes mellitus e anemia (Duggal *et al*., 2021; El-Sakhawy *et al*., 2023). Medidas como programas de cessação do tabagismo, instruções de higiene oral adequada e acompanhamento odontológico regular podem contribuir para a redução da carga fúngica e para o controle da candidíase oral nesse grupo populacional (El-Sakhawy *et al*., 2023; SILVA *et al*., 2024).

3.3 *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii)*

Pichia kudriavzevii (anteriormente *Candida krusei*) é um agente etiológico da candidíase com relevância clínica reconhecida, especialmente devido à sua resistência intrínseca ao fluconazol e à suscetibilidade reduzida à anfotericina B (Gómez-Gaviria; Mora-Montes, 2020; Nguyen *et al*., 2024). Embora menos frequentemente isolada em comparação com outras espécies do gênero *Candida*, essa levedura oportunista mantém importância médica significativa, particularmente em infecções invasivas em pacientes imunocomprometidos (Gómez-Gaviria; Mora-Montes, 2020; Nguyen *et al*., 2024).

Infecções causadas por *P. kudriavzevii* acometem predominantemente indivíduos imunocomprometidos e estão associadas a elevadas taxas de mortalidade, que podem alcançar até 49%, variando entre 44% e 67%, especialmente em pacientes com neoplasias hematológicas e gástricas (Kronen *et al*., 2018; Gómez-Gaviria; Mora-Montes, 2020; Jamiu *et al*., 2021; Nguyen *et al*., 2024). Em razão desse impacto clínico e de seu perfil de resistência antifúngica, essa espécie foi incluída pela Organização Mundial da Saúde na FPPL (WHO, 2022; Nguyen *et al*., 2024).

A patogenicidade de *P. kudriavzevii* está relacionada à sua capacidade de adesão aos tecidos do hospedeiro, formação de biofilmes e secreção de enzimas hidrolíticas, como proteases e fosfolipases, que favorecem a degradação tecidual, a invasividade e a persistência da infecção. Adicionalmente, sua habilidade de evadir a resposta imune e sobreviver em diferentes condições ambientais contribui para o desenvolvimento de infecções graves e refratárias ao tratamento (Nguyen *et al*., 2024).

Entre as espécies do gênero *Candida*, *C. krusei* destaca-se como uma ameaça emergente em saúde pública devido à resistência intrínseca às principais classes de antifúngicos utilizadas na prática clínica, o que limita significativamente as opções terapêuticas disponíveis e dificulta o controle das infecções, conforme descrito por Jamiu *et al.* (2021).

No contexto da candidíase oral, estudos em populações imunocomprometidas demonstram mudanças no perfil das espécies isoladas ao longo do tratamento. Em pacientes vivendo com HIV submetidos à terapia antirretroviral, observou-se redução na incidência de candidíase oral, sem eliminação completa do fungo da microbiota bucal (Ambe *et al*., 2020; Maheshwari; Kaur; Chadha, 2016; Ribeiro Ribeiro *et al*., 2015; Taverne-Ghadwal *et al*., 2022). Embora *C. albicans* permaneça a espécie predominante, o uso prolongado da terapia foi associado ao aumento da frequência de espécies não-*albicans*, incluindo *C. krusei*, especialmente em pacientes com melhora dos níveis de linfócitos T CD4+ (Maheshwari; Kaur; Chadha, 2016; Taverne-Ghadwal *et al*., 2022).

Nesses pacientes, espécies NCAC foram identificadas em todos os subgrupos analisados, sendo *C. krusei* a mais prevalente, seguida por *C. tropicalis* e *C. glabrata*. Importante destacar que a resistência aos antifúngicos da classe dos azólicos foi observada exclusivamente em *C. krusei* e *C. glabrata*, evidenciando o impacto clínico dessas espécies no manejo da candidíase oral (Taverne-Ghadwal *et al*., 2022).

A relevância de *C. krusei* também é observada em infecções orais mistas. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, estudos demonstraram a ocorrência de candidíase oral envolvendo

duas ou mais espécies de *Candida*, incluindo *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, reforçando a diversidade etiológica desse quadro clínico (Araiza *et al.*, 2023). Embora *C. albicans* seja a espécie predominante, a presença concomitante de espécies não-*albicans* representa um desafio terapêutico relevante devido aos diferentes perfis de suscetibilidade antifúngica (Araiza *et al.*, 2023; Duggal *et al.*, 2021).

Os testes de sensibilidade antifúngica nesses casos revelaram elevada variabilidade na resposta aos fármacos, com menor eficácia do itraconazol e perfis de resistência preocupantes, especialmente em infecções mistas. A coexistência de espécies com resistência intrínseca ou adquirida pode comprometer o sucesso terapêutico e limitar as opções de tratamento disponíveis (Araiza *et al.*, 2023).

Dessa forma, a identificação precisa das espécies envolvidas na candidíase oral, associada à realização de testes de sensibilidade antifúngica, mostra-se essencial para o manejo clínico adequado, particularmente em pacientes com condições sistêmicas predisponentes, como HIV e diabetes mellitus. A adoção de protocolos diagnósticos e terapêuticos direcionados é fundamental para reduzir falhas terapêuticas, minimizar o risco de resistência antifúngica e melhorar os desfechos clínicos (Araiza *et al.*, 2023; Duggal *et al.*, 2021).

3.4 Tratamentos atuais

Por tratar-se de uma infecção majoritariamente oportunista relacionada à imunossupressão (Vila *et al.*, 2020), o manejo das manifestações orais e orofaríngeas desta condição costuma envolver a modulação do sistema imune com remoção do fator de exposição, bem como a utilização de fármacos antifúngicos tópicos e/ou administrados por via oral (Lyu *et al.*, 2016; Qadir *et al.*, 2023; Taylor *et al.*, 2025). Cabe destacar que a utilização da terapia sistêmica associada normalmente está relacionada à indivíduos com maiores chances de desenvolvimento de infecções sistêmicas, casos recorrentes ou indivíduos que apresentem intolerância à terapia tópica (Taylor *et al.*, 2025).

Para a candidíase oral, o manejo de condições leves está relacionado à adequada higiene oral e administração tópica de nistatina, miconazol, clotrimazol ou cetoconazol, a variar de condições pré-existentes (Quindós *et al.*, 2019; Taylor *et al.*, 2025). A administração tópica do miconazol, apesar de eficaz, está relacionada a quadros de diarreia e vômito. Entretanto, demonstra melhora considerável em quadro de queilite angular e estomatite protética, o que justifica sua utilização, desde que haja monitoramento e manejo adequado dos possíveis efeitos colaterais.

Avaliações e cuidados adicionais também devem ser tomados previamente à prescrição da nistatina ou clotrimazol, haja vista que seus respectivos veículos são ricos em sacarose, podendo tornar seu uso problemático a pacientes portadores de diabetes mellitus ou com alta predisposição ao desenvolvimento de cárie dental, tornando triazóis (como fluconazol ou itraconazol) uma alternativa aos fármacos citados (Lewis *et al*., 2017; Taylor *et al*., 2025). A utilização de clotrimazol ou anfotericina B também são possíveis, entretanto, estas opções estão disponíveis em um número limitado de países (Quindós *et al*., 2019).

Em casos moderados a graves, a administração de fármacos por via oral é frequentemente associada à via tópica, sendo os fármacos mais comuns os antifúngicos azólicos, tendo o fluconazol como seu principal representante, reconhecido por sua eficácia e perfil de segurança, mesmo em pacientes com condições clínicas agravantes (Kaplan *et al*., 2015; Lagman *et al*., 2016; Rajadurai *et al*., 2021).

Em contrapartida, nos casos de candidíase orofaríngea, o tratamento normalmente está relacionado à utilização de fármacos antifúngicos sistêmicos e/ou tópicos associados para paciente saudáveis, especialmente os polienos e azólicos. Entretanto, para pacientes com condições agravantes, como HIV ou câncer, a maior taxa de sucesso está relacionada à utilização da terapêutica exclusivamente sistêmica, haja vista que a utilização destas classes na forma tópica exige múltiplas utilizações ao longo do dia com variadas posologias, o que dificulta a adesão e aumenta as chances de fracasso do tratamento (Mukherjee *et al*., 2017; Rajadurai *et al*., 2021).

Mesmo com a variedade de fármacos antifúngicos disponíveis, observa-se um fomento para desenvolvimento de novas classes correspondentes a este grupo. Isso se deve, em grande parte, ao uso profilático e indiscriminado desses medicamentos nos últimos anos, culminando em um quadro de elevação de mecanismos adaptativos destes fungos frente aos fármacos atualmente comercializados (Lee *et al*., 2020). Este fato pode tornar-se ainda mais preocupante tendo em vista os mecanismos coesivos adaptativos destes microrganismos quando organizados em biofilme, levando à tolerância significativa aos antifúngicos comumente utilizados e fomentando ainda mais a necessidade por novos produtos eficazes (Lee *et al*., 2020; Kaur *et al*., 2023).

3.5 Mecanismos de resistência a antifúngicos

O uso excessivo e indiscriminado de antifúngicos, tanto em situações clínicas não indicadas quanto em situações pós-cirúrgicas onde seu uso prolongado é preconizado, tem

impulsionado o desenvolvimento de mecanismos adaptativos em fungos do gênero *Candida* e em espécies não pertencentes a esse grupo. Esse fenômeno, particularmente preocupante em pacientes imunocomprometidos ou submetidos a procedimentos invasivos e internações prolongadas, é evidenciado pelo aumento das concentrações inibitórias mínimas dos antifúngicos convencionais em comparação aos valores de referência, além de alterações moleculares em suas estruturas (Berman *et al*., 2020; Lee *et al*., 2020).

Por muitos anos, as infecções causadas por espécies de *Candida* foram tratadas majoritariamente com antifúngicos azólicos, a maior classe de antifúngicos disponíveis. Contudo, a resistência a esses medicamentos tem aumentado tanto em ambientes clínicos quanto em estudos *in vitro*. Esses fármacos atuam inibindo a enzima lanosterol 14-α-sterol demetilase, essencial para a biossíntese do ergosterol, que é um dos principais componentes da membrana celular fúngica e, portanto, um alvo eficaz para antifúngicos. Como resultado, a inibição dessa enzima compromete o crescimento do fungo, alterando a estrutura e a função da membrana celular (Chong *et al*., 2018; Nami *et al*., 2019; Pristov *et al*., 2019).

Além disso, os azóis apresentam especificidade para fungos porque os principais alvos na parede celular — quitina, glucana e manana — não estão presentes no organismo humano, bem como devido à diferença estrutural entre ergosterol e colesterol, este último sendo o principal componente das membranas celulares humanas (Chong *et al*., 2018; Nami *et al*., 2019; Pristov *et al*., 2019).

A resistência aos azóis em *Candida* pode ocorrer por mutações ou regulação positiva do gene ERG11, que codifica a enzima-alvo lanosterol desmetilase, resultando em modificações no sítio de ligação da enzima, o que reduz sua afinidade pelos azóis e impede sua ação (Nami *et al*., 2019; Lee *et al*., 2020). Embora mais de 140 substituições de aminoácidos tenham sido identificadas, apenas algumas delas foram confirmadas como responsáveis pela resistência (Wu *et al*., 2017), e essas alterações concentram-se nos resíduos 105–165, 266–287 e 405–488. As mutações podem ocorrer no sítio catalítico, em uma região externa específica ou na superfície próxima ao grupo heme da enzima (Flowers *et al*., 2015; Lee *et al*., 2020).

Embora esse mecanismo tenha impacto limitado na resistência em algumas espécies de *Candida*, estudos indicam que mutações em ERG11 podem contribuir para a resistência em *Candida auris* (Lockhart *et al*., 2016; Lee *et al*., 2020). Além disso, a célula fúngica pode desenvolver vias alternativas por mutações, o que evita o acúmulo de substâncias tóxicas e garante a manutenção da membrana celular, mesmo na presença dos azóis (Nami *et al*., 2019; Lee *et al*., 2020).

Outro mecanismo adaptativo relacionado ao aumento da resistência fúngica aos azólicos é mediado por bombas de efluxo, onde ocorre a superexpressão de transportadores de membrana que removem os fármacos do citoplasma, reduzindo sua concentração intracelular e impedindo a inibição da lanosterol 14α-desmetilase (Erg11). As principais bombas envolvidas pertencem às famílias ABC (Cdr1 e Cdr2) e MFS (Mdr1), sendo reguladas por fatores transcricionais como TAC1, MRR1 e UPC2. Mutações nesses reguladores aumentam a expressão das bombas, favorecendo resistência cruzada a múltiplos azóis e reduzindo a eficácia terapêutica (Bhattacharya *et al*., 2020; Lee *et al*., 2020; Kaur *et al*., 2023).

Os antifúngicos da classe dos polienos apresentam um mecanismo de ação distinto, baseado na sua afinidade pelo ergosterol, e é caracterizado por um efeito fungicida. Ao se ligarem a essa molécula, os polienos promovem a formação de poros na membrana celular, resultando em um rápido extravasamento de íons monovalentes, o que leva à desorganização do equilíbrio osmótico e à morte celular do fungo (Bhattacharya *et al*., 2020).

No entanto, o aumento da resistência a essa classe de antifúngicos tem sido associado a modificações nos genes ERG3 e ERG6, responsáveis pela síntese de componentes da via do ergosterol, e estudos *in vitro* demonstraram que a desativação desses genes reduz significativamente os níveis de ergosterol na membrana celular, conferindo resistência à anfotericina B em espécies como *C. albicans* e *C. glabrata.* Apesar de algum conhecimento sobre esses mecanismos, o entendimento completo da resistência de *Candida* aos polienos ainda não está totalmente elucidado (Bohner *et al*., 2022).

Além disso, a resistência aos polienos não se limita apenas aos genes ERG3 e ERG6, pois mutações de perda de função também foram observadas em outros genes críticos da mesma via biossintética do ergosterol, como ERG2, ERG5 e ERG11. Essas mutações comprometem diferentes etapas da síntese de ergosterol, resultando na redução dos níveis de ergosterol disponível na membrana, interferindo na ação dos antifúngicos. Como consequência, o espectro de resistência se amplia, dificultando ainda mais o tratamento com anfotericina B e outros polienos, além de potencialmente afetar a eficácia de antifúngicos relacionados (Czajka *et al*., 2023).

As equinocandinas, outra classe de antifúngicos, atuam principalmente na inibição da síntese de β-(1,3)-d-glucano, um polissacarídeo essencial para a formação da parede celular dos fungos. Esse mecanismo ocorre por meio de uma competição direta com a enzima fúngica β-(1,3)-d-glucano sintase, responsável pela polimerização do glucano na parede celular. Ao bloquear essa enzima, as equinocandinas comprometem a formação adequada da parede celular,

resultando em uma estrutura celular fragilizada, levando à perda de integridade da célula fúngica e favorecendo sua morte (Szymański *et al*., 2022).

No entanto, estudos recentes identificaram uma correlação entre a menor suscetibilidade de isolados de *Candida* às equinocandinas e alterações genéticas nos genes FKS1 e FKS2, que codificam subunidades da enzima β-(1,3)-d-glucano sintase. Essas modificações genéticas ocorrem principalmente em duas regiões específicas da subunidade FKS1p da enzima, sendo as mais notáveis aquelas que resultam na substituição da serina 645 por aminoácidos como prolina, fenilalanina ou tirosina.

Essas alterações no local de ligação da enzima causam uma modificação no sítio alvo, prejudicando a interação da β-(1,3)-d-glucano sintase com as equinocandinas, o que impede a ação eficaz desses antifúngicos. Como resultado, a parede celular da célula fúngica não é adequadamente afetada, conferindo resistência ao tratamento (Medici *et al*., 2015; Armstrong-James *et al*., 2017; Pristov *et al*., 2019).

Os patógenos fúngicos apresentam plasticidade genômica significativa, permitindo adaptação a estresses ambientais, favorecendo o fenômeno de resistência. Alterações genômicas como aneuploidias, perda de heterozigosidade e rearranjos cromossômicos afetam a expressão de genes relacionados à resistência, como ERG11, TAC1 e MRR1 (Harrison *et al*., 2014; Lee *et al*., 2020). Esse alto grau de adaptabilidade torna a resistência um desafio crescente, exigindo o desenvolvimento de novos antifúngicos com diferentes mecanismos de ação para superar as limitações das terapias atuais.

3.6 Tratamento alternativo baseado em plantas medicinais

No manejo das infecções por *Candida* spp., os antifúngicos convencionais ainda apresentam eficácia satisfatória na maioria dos casos de candidíase oral, embora haja crescente preocupação com a emergência de cepas resistentes, especialmente em pacientes imunossuprimidos.Em contraste, a elevada toxicidade e efeitos adversos associados reforçam a urgência na busca por novos compostos e alternativas terapêuticas. Com isso, os produtos naturais emergem como fonte promissora, tendo em vista a grande diversidade de bioativos e compostos naturais de atividade antifúngica.

É amplamente reconhecido que, as plantas medicinais têm sido utilizadas por diversas culturas ao longo da história como fonte de substâncias terapêuticas para o tratamento e prevenção de doenças (Nasim; Sandeep; Mohanty, 2022; Yuan *et al*., 2016). Sua importância é atribuída à presença de compostos bioativos, que conferem uma série de propriedades

farmacológicas benéficas, como atividade anti-inflamatória, antioxidante, antidiabética, antitumoral, antimicrobiana, entre outras (Batiha *et al*., 2020). Esses compostos, além de promoverem efeitos benéficos à saúde, também possuem mecanismos moleculares que interagem diretamente com alvos terapêuticos no organismo humano, o que torna as plantas uma fonte importante para o desenvolvimento de novos fármacos.

Luciani G. de Toledo e colaboradores (2020), avaliaram o potencial antifúngico do extrato etanólico de *Cymbopogon nardus* (Citronela) contra diferentes espécies de *Candida*, sendo elas: *C. albicans*; *C. glabrata*; *C. tropicalis*; complexo *C. parapsilosis* - *C. parapsilosis sensu stricto*; *Candida orthopsilosis; Candida metapsilosis* e *C. krusei*, e seus padrões de resistência (De Toledo *et al*., 2020). A fração FrD, obtida do extrato etanólico, apresentou a maior atividade antifúngica contra as cepas de *Candida*. Além disso, sua riqueza em metabólitos secundários pode estar diretamente relacionada à ampla ação antifúngica observada. A caracterização do extrato identificou os compostos fenólicos, incluindo flavonas C – e di – C – glicosiladas e derivados de fenilpropanoides glicosilados.

Os valores de Concentração Inibitória Mínima (MIC) do extrato etanólico de citronela variou de 62,5 a 500 mg ml $^{-1}$, sendo o menor valor observado em isolados clínicos de *C. glabrata* (De Toledo *et al*., 2020). Destaca-se esse resultado pois a espécie é a segunda levedura mais patogênica que afeta humanos e está correlacionada a infecções sistêmicas, sendo o tratamento desafiador devido à escassez terapêutica. Apenas as frações FrC e FrD apresentaram atividade para a maioria das cepas, sendo a FrD com o menor valor de MIC contra *C. glabrata* (De Toledo *et al*., 2020). As frações FrA, FrB, FrE, FrF e FrG não apresentaram potencial antifúngico. A comparação do extrato com cada fração demonstrou que a fração FrD é a mais ativa contra as espécies *C.krusei, C. glabrata, C. tropicalis* e *C. orthopsilosis*.

Ademais, o extrato *C. nardus* de foi capaz de inibir a transição morfológica da *C. albicans* em concentrações que variam de 250 a 1000 mg ml $^{-1}$ após 12 e 24h (De Toledo *et al*., 2020). Esse resultado é relevante pois a mudança morfológica da espécie é um fator essencial para a resistência das infecções. Por fim, o extrato de citronela foi capaz de inibir os biofilmes maduros de *C. albicans, C. krusei* e *C. parapsilosis,* inibindo assim os principais fatores de virulência associados a espécies de *Candida*, como formação de biofilmes e mudanças morfológicas (De Toledo *et al*., 2020).

Uma pesquisa realizada por Preeti Satheesh Kumar (2020), analisou a influência da incorporação do óleo de nim (*Azadirachta indica*), melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) e coco (*Cocos nucifera*) em comparação a terapias antifúngicas contra estomatite dentária induzida por

C. albicans. A partir do método de incorporação de antifúngicos aos condicionadores de tecidos, se tem a liberação gradual dos ativos através dos tecidos até atingir a concentração terapêutica adequada no local infectado, minimizando também o trauma e amortecendo os tecidos infectados subjacentes (Kumar, 2020).

Verificou-se a concentração inibitória mínima contra *C. albicans* com 20% v/v do óleo de coco, 25% v/v do óleo de melaleuca e 15% v/v do óleo de nim. A concentração mais eficaz para o óleo de melaleuca foi de 25%, enquanto o oléo de nim demonstrou maior atividade em 15%. Já a concentração ideal para o óleo de coco foi de 20% (Kumar, 2020). Após realizada a análise de variância (ANOVA) e teste *post hoc*, concluiu-se que os três óleos diferiram significativamente entre si, destacando-se o óleo de nim, que apresentou maior eficácia ao final de 48h e 7 dias de incubação.

Contudo, estudos anteriores já evidenciaram o potencial antifúngico do óleo essencial de melaleuca (*M. alternifolia*) no tratamento de candidíase oral em camundongos imunossuprimidos (De Campos Rasteiro *et al*., 2014). Foram realizados os ensaios de concentração inibitória mínima em cultura de células planctônicas e concentração mínima para erradicação do biofilme (MBEC).

Para realização do estudo, utilizou-se doze camundongos induzidos a imunossupressão e infectados com candidíase oral. Em seguida, receberam o tratamento com aplicações tópicas do óleo de *M. alternifolia* com a MBEC. Após realizado o tratamento, as leveduras foram recuperadas e quantificadas, além da análise morfológica do dorso da língua dos camundongos *post mortem* por microscopia óptica e eletrônica de varredura (De Campos Rasteiro *et al*., 2014).

Neste estudo, foi observado que o óleo essencial de melaleuca na concentração de 12,5% inibiu completamente os biofilmes formados por *C. albicans in vitro* (De Campos Rasteiro *et al*., 2014). Contudo, ainda são necessários novos estudos que possam identificar a eficácia clínica da *M. alternifolia*, assim como ensaios em diferentes modelos experimentais e linhagens celulares para avaliação de citotoxicidade e combinações de antifúngicos convencionais para verificação de sinergismo.

A espécie *Candida tropicalis* é reconhecida pela sua ampla resistência a múltiplos fármacos e capacidade de formação de biofilmes, tornando-se uma preocupação para a saúde pública. No entanto, a escopoletina - uma cumarina natural isolada pela primeira vez na planta *Mitracarpus frigidus* - demonstrou eficácia contra cepas resistentes de *C. tropicalis*, conforme estudo de

Lemos *et al.* (2020), o que contribuiu para uma melhor compreensão sobre seu mecanismo de ação.

A escopoletina exibiu uma atividade antifúngica notável contra *C. tropicalis* multirresistente, com MIC de 50 µg/L, comparada ao fluconazol, que apresentou MIC de 250 µg/L (Lemos *et al.*, 2020). Isso sugere que a escopoletina pode ser mais eficaz do que o fluconazol em inibir o crescimento de *C. tropicalis*. Além disso, a escopoletina induziu uma redução significativa na densidade celular de *C. tropicalis*, com uma diminuição de 91,7% em comparação com o controle (Lemos *et al.*, 2020). A ação da escopoletina pode estar relacionada à alteração da parede celular fúngica, afetando os esteróis da membrana plasmática. Quando combinada com fluconazol, a escopoletina inibiu as bombas de efluxo na membrana plasmática, podendo ser um mecanismo adicional para superar a resistência aos antifúngicos (Lemos *et al.*, 2020). A capacidade da escopoletina de inibir o crescimento de biofilmes pré-formados e prevenir a formação de formas alongadas de fungos é particularmente relevante, pois os biofilmes são difíceis de tratar com antifúngicos convencionais.

A eficácia da escopoletina contra cepas multidroga-resistentes de *C. tropicalis* abre caminho para o desenvolvimento de novos tratamentos antifúngicos baseados em produtos naturais (Lemos *et al.*, 2020). No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a segurança e a eficácia clínica da escopoletina em humanos. Além disso, a investigação sobre a atividade antifúngica da escopoletina contra outras espécies de *Candida* é crucial para ampliar seu potencial terapêutico.

Outra pesquisa realizada pelo mesmo grupo, averiguou o potencial antifúngico do extrato etanólico da *Annona muricata L.* (AME), uma planta de origem brasileira, amplamente conhecida como graviola, contra cepas de *C. albicans* multiressistentes (Campos *et al.*, 2023). A pesquisa se baseia a partir do uso etnofarmacológico da planta no tratamento de diversas doenças, principalmente infecções fúngicas.

A análise fitoquímica revelou a presença de diversos compostos bioativos no AME, incluindo rutina, xi-anomuricina, caempferol-3O-rutinosídeo, nornuciferina, xilopina, ateroesperminina, ácido cafeico, asimilobina, s-norcorydina, loliolida, anoexocina, anomuricina, anopentocina e sacarose. O AME demonstrou um efeito inibitório significativo sobre o crescimento de *C. albicans*, reduzindo o crescimento fúngico em 58% e a densidade celular em 65% (Campos *et al.*, 2023). O extrato afetou a integridade da membrana plasmática e da parede celular, com uma redução significativa da viabilidade celular. Adicionalmente, foi

observada uma despolarização da membrana mitocondrial fúngica após o tratamento (Campos *et al*., 2023).

Os resultados deste estudo fornecem evidências robustas do potencial antifúngico do extrato etanólico de *Annona muricata* L. contra *C. albicans* multirresistente (Campos *et al*., 2023). A identificação de diversos compostos bioativos no AME sugere que sua atividade antifúngica pode ser resultado de uma ação sinérgica de múltiplos componentes.

A redução do crescimento fúngico e da densidade celular, juntamente com a alteração da permeabilidade da membrana celular e a despolarização da membrana mitocondrial, indicam que o AME exerce seu efeito antifúngico através de múltiplos mecanismos de ação, afetando a integridade da membrana celular e a função mitocondrial (Campos *et al*., 2023).

Contudo, uma limitação do estudo é a falta de investigação detalhada sobre a contribuição individual de cada composto bioativo para a atividade antifúngica observada. Além disso, estudos *in vivo* são necessários para confirmar a eficácia e segurança do AME em modelos animais e humanos.

Já Florimar Gil *et al*. (2022), investigou o impacto do extrato de plantas nativas da argentina no que tangem a reversão a resistência ao fluconazol em espécies de *Candida*, inibindo assim o transporte de efluxo Mdr1 e Cdr1. Ademais, um dos mecanismos relacionados a falha na terapêutica na classe dos azóis é a superexpressão de bombas de efluxo, sendo os mais expressos *por C. albicans* os Mdr1 e Cdr1, sendo o ortológo da *C. glabrata* a bomba de efluxo CgCdr1 (Gil *et al*., 2022).

Dentre os 137 extratos de cada planta analisados, apenas 15 indicaram resultados significativos contra as cepas de *C. albicans* sensíveis a fluconazol, inibindo consequentemente o efluxo relacionado a Mdr1 (Gil *et al*., 2022). No entanto, de todos os extratos significativos, os que apresentaram maior capacidade de quimiossensibilizar as cepas ao fármaco foram os extratos de *Ricinus communis*, *Arnoglossum atriplicifolium e Pennisetum alopecuroides,* que aumentou o efeito antifúngico do fluconazol nas células com superexpressão de Cdr1 na cepa de *C. glabrata* (Gil *et al*., 2022).

Entre os extratos com atividade antifúngica, apenas os extratos de *R. communis*, *P. alopecuroides* e *A. atriplicifolium* apresentaram atividade inibitória dupla, ou seja, foram capazes de inibir ambas as bombas de efluxo (Gil *et al*., 2022). Contudo, os demais extratos não apresentaram eficácia contra leveduras com superexpressão de Cdr1, indicando uma atividade inibitória mais seletiva. No entanto, a capacidade dos extratos de *R. communis* e *A. atriplicifolium* de atuarem sobre ambos os mecanismos de efluxo, aliada à sua baixa toxicidade,

os destaca como candidatos promissores para a obtenção de fitoterápicos ou bioativos capazes de neutralizar a resistência antifúngica por espécies de *Candida* (Gil *et al*., 2022).

Conhecida popularmente como "Imburana – de – cambão", a *Commiphora leptophloeos,* uma árvore nativa da caatinga é uma planta medicinal brasileira que é geralmente utilizada no tratamento de infecções orais (Dantas-Medeiros *et al*., 2021). Contudo, ainda não há evidências cientificas suficientes que justifiquem a sua eficácia no tratamento destas infecções. Portanto, a pesquisa conduzida pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, obteve como enfoque investigar a atividade citotóxica, antifúngica e antibiofilme do extrato *de C. leptophloeos* contra cepas de *Candida*, além de isolar, identificar e quantificar os bioativos presentes no extrato (Dantas-Medeiros *et al*., 2021).

(Dantas-Medeiros *et al*., 2021)(Dantas-Medeiros *et al*., 2021)(Dantas-Medeiros *et al*., 2021)(Dantas-Medeiros *et al*., 2021)

A caracterização fitoquímica dos extratos identificou a presença de ácido quínico e procianidinas oligoméricas derivadas do flavan-3-ol, com maior concentração de polifenóis na fração BF (383,67 ± 0,02 mg GAE/g) em comparação ao extrato hidroetanólico (350,82 ± 0,05 mg GAE/g). O método de extração líquido-líquido e o fracionamento por cromatografia de partição centrífuga permitiram isolar 25 subfrações, das quais uma foi identificada como procianidina dimérica BDP com pureza superior a 95% (HPLC) (Dantas-Medeiros *et al*., 2021).

A citotoxicidade do BF, BDP e HECL foi avaliada em eritrócitos humanos em diversas concentrações, variando de 19,5 a 625 µg/mL. Nenhuma das amostras analisadas apresentou atividade citotóxica significativa, uma vez que não foi observada lise hemática em nenhuma das concentrações testadas, sendo esse ensaio uma base para determinação da concentração a ser utilizada para análise do potencial antifúngico (Dantas-Medeiros *et al*., 2021).

A análise antifúngica do BF, BDP e HECL foi realizada contra 14 estirpes clínicas e de referência, incluindo cepas resistente a azóis, de *Candida* spp. (Dantas-Medeiros *et al*., 2021). Os três compostos apresentaram atividade antifúngica contra todas as estirpes testadas com as concentrações inibitórias variando entre os isolados, sendo a MIC do HECL e BDP de 156,2 a 2.500 µg/mL, enquanto para o BF variou entre 12,5 e 2.500 µg/mL

A partir dos resultados obtidos, a ação sinérgica do BDP com o fluconazol foi investigado em cepas produtoras de biofilme. Entre as cepas analisadas, as substâncias apresentaram potencial sinérgico para as cepas *C. albicans* (LMMM 92), *C. albicans* (LMMM 100) e *C. tropicalis* (LMMM 195). Contudo, as cepas *C. krusei* (LMMM 249) e *C. tropicalis*

(LMMM 447) não apresentaram ações significativas em relação a terapia combinada (Dantas-Medeiros *et al*., 2021).

A sinergia entre o BDP e o fluconazol, observada na maioria das cepas testadas, representa uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento de infecções fúngicas (Dantas-Medeiros *et al*., 2021). O efeito potencializado do fluconazol —cujo mecanismo de ação principal envolve a inibição da enzima 14α-desmetilase, essencial para a biossíntese do ergosterol — quando associado ao BDP, pode estar relacionado à afinidade estrutural das procianidinas por essa molécula.

Essas substâncias apresentam a capacidade de interagir com o ergosterol da membrana fúngica, formando um complexo tanino-ergosterol, o que pode resultar na redução do conteúdo de ergosterol nas células de *Candida*. Embora esteja comprovado que as procianidinas oligoméricas possuem a capacidade de comprometer a expressão dos fatores de virulência de *Candida* spp., incluindo a formação de biofilme, o mecanismo de ação subjacente ainda não foi completamente elucidado (Dantas-Medeiros *et al*., 2021).

A fração BDP pertence a uma classe de taninos que é investigada devido ao seu efeito promotor a saúde, incluindo seu potencial antiviral, antibacteriano, antioxidante, anti-inflamatório e anti-leishmania. O achado mais relevante deste estudo refere-se ao efeito do BDP sobre o HECL e o BF (Dantas-Medeiros *et al*., 2021). Os resultados obtidos demonstraram que o BDP inibiu significativamente a formação de biofilme na maioria dos isolados clínicos testados, alcançando uma taxa de inibição de até 100% (Dantas-Medeiros *et al*., 2021). Esses dados ressaltam a importância da busca por novos compostos com potencial para a identificação de alvos antifúngicos. Assim, os resultados sugerem que as procianidinas oligoméricas são os principais responsáveis pelo efeito antifúngico observado (Dantas-Medeiros *et al*., 2021).

Vale salientar que as cepas analisadas foram provenientes de isolados clínicos obtidos da corrente sanguínea e da região vulvovaginal, além de cepas de referência utilizadas. Contudo, ainda são necessários maiores estudos utilizando a mesa estratégia em isolados clínicos provenientes da cavidade oral.

O trabalho de Dzia Ulhaq Rohadatul Aisy *et al.* (2023) investigou o potencial antifúngico dos extratos de *Syzygium aromaticum* e *Alpinia purpurata* contra *C. krusei* (Aisy *et al*., 2023). Os resultados mostraram que os extratos dessas plantas têm atividade antifúngica significativa, com valores de MIC50 de 0.031 µg/mL para *S. aromaticum* e 1.435 x 10^{-5} µg/mL para *A. purpurata*. A modelagem molecular revelou que compostos presentes nos extratos interagem com o sítio ativo da enzima lanosterol-14-α-demetilase (Aisy *et al*., 2023). Já os

testes de toxicidade aguda oral e dérmica indicaram que os extratos são seguros, com LD50 superior a 6000 mg/kg e 8000 mg/kg, respectivamente.

Os achados deste estudo são significativos, pois *C. krusei* apresenta resistência intrínseca ao fluconazol, amplamente utilizado (Aisy *et al*., 2023). A identificação de *S. aromaticum* e *A. purpurata* como alternativas promissoras para o tratamento de infecções por *C. krusei* é crucial, especialmente considerando a alta mortalidade associada a essas infecções. Ademais, a atividade antifúngica avaliada revelouo valor de MIC_{50} extremamente elevado para *S. aromaticum*, indicando forte atividade antifúngica. Em contraste, o valor obtido para *A. purpurata* inferior, sugerindo eficácia menor. Esse diferencial pode estar relacionado à presença de compostos bioativos específicos em *S. aromaticum*, como o eugenol, que é reconhecido por suas propriedades antifúngicas e pode desempenhar um papel importante na eficácia contra *C. krusei* (Aisy *et al*., 2023).

A análise de modelagem molecular demonstrou a interação dos compostos com a lanosterol-14-α-demetilase, sugerindo que esses extratos podem inibir a síntese de ergosterol (Aisy *et al*., 2023). As energias de ligação observadas indicam uma forte interação, explicando sua eficácia antifúngica. Em particular, o composto benzotriazol e o 1,3,4-eugenol acetato mostraram energias de ligação significativas, sugerindo um potencial mecanismo de ação contra *C. krusei*.

Estudos anteriores sobre *S. aromaticum* e *A. purpurata* destacam o potencial antifúngico dessas plantas contra várias espécies de fungos (Aisy *et al*., 2023; Yassin; Mostafa; Al-Askar, 2020). Além do eugenol, flavonoides e saponinas presentes em *A. purpurata* também têm sido associados a atividades antifúngicas, embora sua eficácia seja menor em comparação com *S. aromaticum* (Aisy *et al*., 2023). Uma pesquisa conduzida por Tomasz M. Karpińsk *et al*. (2023), analisou o potencial antifúngico e antibiofilme de sete óleos essenciais de plantas da família Lamiaceae contra diversas espécies de *Candida*, incluindo *C. albicans*, *C. glabrata*, *Candida guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (Karpiński *et al*., 2023).

Os óleos essenciais de melissa (*Melissa officinalis*) e orégano (*Origanum vulgare*) apresentaram a melhor atividade anti-*Candida*, com valores de CIM abaixo de 3,125 mg/mL (Karpiński *et al*., 2023). Os óleos essenciais de lavanda (*Lavandula stoechas*), menta (*Mentha piperita*), alecrim (*Salvia rosmarinus*) e tomilho (*Thymus vulgaris*) também demonstraram atividade significativa (0,39 a 12,5 mg/mL), enquanto o óleo essencial de sálvia (*Salvia officinalis*) apresentou a menor atividade, com valores de CIM variando de 3,125 a 100 mg/mL (Karpiński *et al*., 2023).

Nos ensaios antibiofilme, os óleos essenciais de orégano e tomilho foram os mais eficazes, seguidos pelos óleos de lavanda, menta e alecrim (Karpiński *et al*., 2023). Os testes *in silico* de toxicidade sugeriram que a maioria dos principais componentes dos óleos essenciais da família Lamiaceae provavelmente não apresentam carcinogenicidade, mutagenicidade ou citotoxicidade (Karpiński *et al*., 2023). O estudo concluiu que os óleos essenciais da família Lamiaceae possuem atividade anti-*Candida* e antibiofilme promissora. No entanto, os autores ressaltam que mais pesquisas são necessárias para confirmar a segurança e eficácia desses óleos essenciais no tratamento tópico da candidíase.

Os resultados deste estudo fornecem evidências consistentes do potencial terapêutico dos óleos essenciais da família Lamiaceae no combate a infecções por *Candida* (Karpiński *et al*., 2023). A variabilidade na atividade antifúngica observada entre os diferentes óleos essenciais pode ser atribuída às diferenças em suas composições químicas. Por exemplo, o óleo essencial de orégano, conhecido por seu alto teor de carvacrol, exibiu uma das maiores atividades antifúngicas, o que corrobora estudos anteriores que destacam o potencial antifúngico do carvacrol e outros terpenoides (Elansary *et al*., 2018; Mandras *et al*., 2021; Proškovcová *et al*., 2021; Samber *et al*., 2015).

A atividade antibiofilme observada para alguns dos óleos essenciais é particularmente relevante, uma vez que os biofilmes de *Candida* são notoriamente resistentes aos antifúngicos convencionais (Karpiński *et al*., 2023). A capacidade de inibir a formação de biofilmes pode tornar esses óleos essenciais uma alternativa promissora para o tratamento de infecções crônicas ou recorrentes. Os testes *in silico* de toxicidade são um ponto forte do estudo, pois fornecem uma avaliação preliminar da segurança dos óleos essenciais (Karpiński *et al*., 2023). É importante destacar que as evidências disponíveis acerca do uso de produtos naturais no tratamento da candidíase oral apresentam diferentes níveis de robustez científica. Grande parte dos estudos relatados baseia-se em modelos *in vitro*, os quais são fundamentais para a identificação de atividade antifúngica, elucidação de mecanismos de ação e triagem inicial de compostos promissores, mas possuem aplicabilidade clínica limitada. Estudos *in vivo*, conduzidos em modelos animais, fornecem informações adicionais sobre toxicidade, biodisponibilidade e eficácia em sistemas biológicos complexos, embora não reproduzam integralmente as condições clínicas humanas. Em contraste, os dados provenientes de ensaios clínicos ainda são escassos e, quando disponíveis, frequentemente apresentam limitações metodológicas, como tamanho amostral reduzido, heterogeneidade dos protocolos e curta duração do acompanhamento.

Dessa forma, embora os produtos naturais representem uma fonte promissora de novas abordagens terapêuticas, a extrapolação direta desses achados para a prática clínica deve ser realizada com cautela, reforçando a necessidade de estudos clínicos bem delineados que permitam estabelecer sua eficácia, segurança e real aplicabilidade no manejo da candidíase oral.

4. **Conclusões**

A candidíase orofaríngea, predominantemente causada por *Candida albicans*, representa um problema de saúde pública, especialmente para indivíduos imunocomprometidos. Contudo, a ascensão e crescente incidência de espécies NCACs como *Candida glabrata*, *Candida krusei* e *Candida tropicalis* representa um desafio significativo, uma vez que essas estirpes demonstram ampla resistência a antifúngicos disponíveis no mercado, complicando o tratamento da infecção. Esta revisão destaca as limitações das terapias atuais e ressalta a urgente necessidade de novas abordagens, evidenciando as terapias a base de produtos naturais.

A análise das espécies de *Candida* associadas à candidíase orofaríngea revela fatores de virulência chave, mecanismos de resistência e limitações nos tratamentos atuais. Portanto, reconhecendo a compreensão moderna da fisiopatologia da doença, o potencial de produtos naturais como terapias alternativas ou complementares se torna promissor.

Vale ressaltar que tratamentos baseados em plantas medicinais têm demonstrado resultados encorajadores, como os extratos de *Cymbopogon nardus, Annona muricata, Commiphora leptophloeos, Syzygium aromaticum e Alpinia purpurata,* assim como os oléos essenciais de *Azadirachta* indica, *Melaleuca alternifolia, Cocos nucifera* e de plantas da família *Lamiaceae*, além do bioativo escopoletina isolado da planta *Mitracarpus frigidus*, que demonstraram atividade antifúngica *in vitro* e/ou *in vivo*.

Esses produtos naturais podem oferecer uma abordagem terapêutica abrangente, atuando sobre paredes celulares dos fungos, inibindo a formação de biofilmes e modulando a resposta imune do hospedeiro. No entanto, mais pesquisas são necessárias para validar esses achados, além de determinar as dosagens ideais, as formulações mais eficazes e potenciais interações com medicamentos antifúngicos convencionais.

5. **Referências**

AHMED, N. *et al*. COVID-19-Associated Candidiasis: Possible Patho-Mechanism, Predisposing Factors, and Prevention Strategies. **Current Microbiology**, v. 79, n. 5, p. 1–15, 1 maio 2022.

ARMSTRONG-JAMES, D. *et al*. Immunotherapeutic approaches to treatment of fungal diseases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 12, p. e393–e402, dez. 2017.

AISY, D. U. *et al*. The Antifungal Activities of *Syzygium aromaticum* and *Alpinia purpurata* Extracts Against *Candida krusei*: Bioactivity Tests, Molecular Modeling, and Toxicity Tests. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 24, n. 10, p. 3403–3409, 1 out. 2023.

AMBE, N. F. *et al*. The prevalence, risk factors and antifungal sensitivity pattern of oral candidiasis in HIV/AIDS patients in Kumba District Hospital, South West Region, Cameroon. **Pan African Medical Journal**, v. 36, n. 1, 19 maio 2020.

ARAIZA, J. *et al*. Candidiasis oral mixta en pacientes con diabetes de tipo 2: identificación y espectro de sensibilidad. **Biomédica**, v. 43, n. Sp. 1, p. 97–108, 31 ago. 2023.

ARASTEHFAR, A. *et al*. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? **Journal of Fungi** 2020, Vol. 6, Page 211, v. 6, n. 4, p. 211, 8 out. 2020.

ASKARI, F.; KAUR, R. Candida glabrata : A Tale of Stealth and Endurance. **ACS Infectious Diseases**, v. 11, n. 1, p. 4–20, 10 jan. 2025.

BATIHA, G. E.-S. *et al*. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. **Foods**, v. 9, n. 3, p. 374, 23 mar. 2020.

BEARDSLEY, J. *et al*. *Candida glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*): A systematic review of clinical and microbiological data from 2011 to 2021 to inform the World Health Organization Fungal Priority Pathogens List. **Medical Mycology**, v. 62, n. 6, 27 jun. 2024.

BERMAN, J.; KRYSAN, D. J. Drug resistance and tolerance in fungi. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, 11 fev. 2020.

BHATTACHARYA, S.; SAE-TIA, S.; FRIES, B. C. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. **Antibiotics**, v. 9, n. 6, p. 1–19, 1 jun. 2020.

BOHNER, F.; PAPP, C.; GÁCSER, A. The effect of antifungal resistance development on the virulence of *Candida* species. **FEMS Yeast Research**, v. 22, n. 1, 2022.

BONGOMIN, F. *et al*. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 4, p. 57, 1 dez. 2017.

CAMPOS, L. M. *et al*. Antifungal Annona muricata L. (soursop) extract targets the cell envelope of multi-drug resistant *Candida albicans*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 301, 30 jan. 2023.

CHOI, M. J. *et al*. Resistance Mechanisms and Clinical Features of Fluconazole-Nonsusceptible *Candida tropicalis* Isolates Compared with Fluconazole-Less-Susceptible Isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 6, p. 3653–3661, jun. 2016.

CHONG, P. *et al*. Transcriptomic and Genomic Approaches for Unravelling *Candida albicans* Biofilm Formation and Drug Resistance—An Update. **Genes**, v. 9, n. 11, p. 540, 7 nov. 2018.

CZAJKA, K. *et al*. Molecular Mechanisms Associated with Antifungal Resistance in Pathogenic *Candida* Species. **Cells**, v. 12, n. 22, p. 2655–2655, 19 nov. 2023.

HARRISON, B. D. *et al*. A Tetraploid Intermediate Precedes Aneuploid Formation in Yeasts Exposed to Fluconazole. **PLoS Biology**, v. 12, n. 3, p. e1001815, 18 mar. 2014.

DA SILVA-ROCHA, W. P. *et al*. *Candida* species distribution, genotyping and virulence factors of *Candida albicans* isolated from the oral cavity of kidney transplant recipients of two geographic regions of Brazil. **BMC Oral Health**, v. 14, n. 1, p. 20, 15 dez. 2014.

DANTAS-MEDEIROS, R. *et al*. Antifungal and Antibiofilm Activities of B-Type Oligomeric Procyanidins From *Commiphora leptophloeos* Used Alone or in Combination With Fluconazole Against *Candida* spp. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 22 fev. 2021.

DE CAMPOS RASTEIRO, V. M. *et al*. Essential oil of *Melaleuca alternifolia* for the treatment of oral candidiasis induced in an immunosuppressed mouse model. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 489, 15 dez. 2014.

DE TOLEDO, L. G. *et al*. Profiling the *Cymbopogon nardus* Ethanol Extract and Its Antifungal Potential against *Candida* Species with Different Patterns of Resistance. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 9, p. 1926–1938, 1 set. 2020.

DENNING, D. W. Antifungal drug resistance: an update. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 29, n. 2, p. 109, 1 mar. 2022.

DESAI, J. V. *Candida albicans* Hyphae: From Growth Initiation to Invasion. **Journal of Fungi 2018**, Vol. 4, Page 10, v. 4, n. 1, p. 10, 11 jan. 2018.

DOS SANTOS, M. M.; ISHIDA, K. We need to talk about *Candida tropicalis* : Virulence factors and survival mechanisms. **Medical Mycology**, v. 61, n. 8, 2 ago. 2023.

DUGGAL, R. *et al*. Prevalence of Species-Specific Candidiasis and Status of Oral Hygiene and Dentition among Diabetic Patients. **Indian Journal of Dental Research**, v. 32, n. 3, p. 292–298, jul. 2021.

DUTTA, A.; BARKER, C.; KALLARAKAL, A. The HIV Treatment Gap: Estimates of the Financial Resources Needed versus Available for Scale-Up of Antiretroviral Therapy in 97 Countries from 2015 to 2020. **PLoS Medicine**, v. 12, n. 11, 1 nov. 2015.

ELANSARY, Hosam O. *et al*. Effective antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of essential oils of horticultural aromatic crops in northern Egypt. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, 13 jul. 2018.

EL-SAKHAWY, M. A. *et al*. Appraisal and characterization of *candida* load isolated from the oral cavity of smokers. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 30, n. 6, p. 103657, jun. 2023.

FERREIRA, R. L. P. S. *et al*. Mechanisms of action of *Lactobacillus* spp. in the treatment of oral candidiasis. **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, p. e282609, 20 set. 2024.

FLANAGAN, P. R. *et al*. The *Candida albicans* TOR-Activating GTPases Gtr1 and Rhb1 Coregulate Starvation Responses and Biofilm Formation. **mSphere**, v. 2, n. 6, 27 dez. 2017.

FLOWERS, S. A. *et al*. Contribution of Clinically Derived Mutations in ERG11 to Azole Resistance in *Candida albicans*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 1, p. 450–460, jan. 2015.

GIL, F. *et al*. Extracts from Argentinian native plants reverse fluconazole resistance in *Candida* species by inhibiting the efflux transporters Mdr1 and Cdr1. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 22, n. 1, p. 264, 12 out. 2022.

GÓMEZ-GAVIRIA, M.; MORA-MONTES, H. M. Current Aspects in the Biology, Pathogeny, and Treatment of *Candida krusei*, a Neglected Fungal Pathogen. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 1673–1689, jun. 2020.

GÓMEZ-GAVIRIA, M.; RAMÍREZ-SOTELO, U.; MORA-MONTES, H. M. Non-*albicans* *Candida* Species: Immune Response, Evasion Mechanisms, and New Plant-Derived Alternative Therapies. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 1, p. 11, 21 dez. 2022.

GOULART, L. S. *et al*. Oral colonization by *Candida* species in HIV-positive patients: association and antifungal susceptibility study. **Einstein** (Sao Paulo, Brazil), v. 16, n. 3, p. eAO4224, 6 ago. 2018.

HASSAN, Y.; CHEW, S. Y.; THAN, L. T. L. *Candida glabrata*: Pathogenicity and Resistance Mechanisms for Adaptation and Survival. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 8, p. 667, 17 ago. 2021.

HELLSTEIN, J. W.; MAREK, C. L. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. **Head and Neck Pathology**, v. 13, n. 1, p. 25–32, 15 mar. 2019.

JAHANSHIRI, Z.; MANIFAR, S.; HATAMI, F. Evaluation of virulence factors and azole resistance mechanisms of *Candida tropicalis* isolates from head and neck cancer patients with OPC. **Iranian Journal of Microbiology**, 13 fev. 2023.

JAMIU, A. T. *et al*. Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. **Medical Mycology**, v. 59, n. 1, p. 14–30, 4 jan. 2021.

KAPLAN, Y. C. *et al*. Fluconazole use during breastfeeding. **Canadian Family Physician**, v. 61, n. 10, p. 875, out. 2015.

KAUR, J.; NOBILE, C. J. Antifungal drug-resistance mechanisms in *Candida* biofilms. **Current Opinion in Microbiology**, v. 71, p. 102237, fev. 2023.

KARPIŃSKI, T. M. *et al*. Anti-*Candida* and Antibiofilm Activity of Selected *Lamiaceae* Essential Oils. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 28, n. 2, 16 fev. 2023.

KATSIPOULAKI, M. *et al*. *Candida albicans* and *Candida glabrata*: global priority pathogens. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 88, n. 2, 27 jun. 2024.

KEIGHLEY, C. *et al*. *Candida tropicalis* —A systematic review to inform the World Health Organization of a fungal priority pathogens list**. Medical Mycology**, v. 62, n. 6, 27 jun. 2024.

KRONEN, R. *et al*. Creation and Assessment of a Clinical Predictive Calculator and Mortality Associated With *Candida krusei* Bloodstream Infections. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. 2, 1 fev. 2018.

KUMAR, P. The influence of *Azadirachta indica*, *Melaleuca alternifolia*, and *Cocos nucifera* on *Candida albicans* strain in tissue conditioner at varying time intervals. **The Journal of Indian Prosthodontic Society**, v. 20, n. 2, p. 171, 2020.

LAGMAN, R. *et al*. Single-Dose Fluconazole Therapy for Oral Thrush in Hospice and Palliative Medicine Patients. **American Journal of Hospice and Palliative Medicine®**, v. 34, n. 7, p. 645–649, 4 maio 2016.

LALLA, R. V.; PATTON, L. L.; DONGARI-BAGTZOGLOU, A. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. **Journal of the California** Dental Association, 2013.

LASS-FLÖRL, C.; STEIXNER, S. The changing epidemiology of fungal infections**. Molecular Aspects of Medicine**, v. 94, p. 101215, 1 dez. 2023.

LEE, Y. *et al*. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 6, 22 maio 2020.

LEMOS, A. S. O. *et al*. Antifungal Activity of the Natural Coumarin Scopoletin Against Planktonic Cells and Biofilms From a Multidrug-Resistant *Candida tropicalis* Strain. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 7 jul. 2020.

LEWIS, M. A. O.; WILLIAMS, D. W. Diagnosis and management of oral candidosis. **British Dental Journal**, v. 223, n. 9, p. 675–681, nov. 2017.

LOCKHART, S. R. *et al*. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 2, p. 134–140, 20 out. 2016.

LOMBARDI, A.; OUANOUNOU, A. Fungal infections in dentistry: Clinical presentations, diagnosis, and treatment alternatives. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 130, n. 5, p. 533–546, nov. 2020.

LOPES, J. P.; LIONAKIS, M. S. **Pathogenesis and virulence of *Candida albicans***. Virulence, Taylor and Francis Ltd.,, 2022.

LÓPEZ-MARMOLEJO, A. L. *et al*. Microevolution of *Candida glabrata* (*Nakaseomyces glabrata*) during an infection. **Fungal Genetics and Biology**, v. 172, p. 103891, jun. 2024.

LU, Y.; SU, C.; LIU, H. *Candida albicans* hyphal initiation and elongation. **Trends in Microbiology**, v. 22, n. 12, p. 707–714, 1 dez. 2014.

LYU, X. *et al*. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 10, p. 1161, mar. 2016.

MAHESHWARI, M.; KAUR, R.; CHADHA, S. *Candida* Species Prevalence Profile in HIV Seropositive Patients from a Major Tertiary Care Hospital in New Delhi, India. **Journal of Pathogens**, v. 2016, p. 6204804, 2016.

MANDRAS, Narcisa *et al*. The Inhibition of Non-*albicans Candida* Species and Uncommon Yeast Pathogens by Selected Essential Oils and Their Major Compounds. **Molecules**, Vol. 26, Page 4937, v. 26, n. 16, p. 4937, 15 ago. 2021.

MARTINEZ, R. F. F. *et al*. Oral *Candida* spp carriers: its prevalence in patients with type 2 Diabetes Mellitus. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 2, p. 222–225, 2013.

MARTÍNEZ-HERRERA, E. *et al*. Antifungal Resistance in Clinical Isolates of *Candida glabrata* in Ibero-America. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 1, p. 14, 1 jan. 2021.

MEDICI, N. P.; DEL POETA, M. New insights on the development of fungal vaccines: from immunity to recent challenges. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 8, p. 966–973, 24 nov. 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Situação Epidemiológica.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/candidiase-sistemica/situacao-epidemiologica?>. Acesso em: 20 jan. 2025.

MUKHERJEE, P. K. *et al*. Topical gentian violet compared with nystatin oral suspension for the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-1-infected participants. **AIDS**, v. 31, n. 1, p. 81–88, jan. 2017.

NAMI, S. *et al*. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: A comprehensive review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 109, p. 333–344, jan. 2019.

NASIM, N.; SANDEEP, I. S.; MOHANTY, S. Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects. **The Nucleus**, v. 65, n. 3, p. 399–411, 18 dez. 2022.

NETEA, M. G. *et al*. Immune defence against *Candida* fungal infections. **Nature Reviews Immunology**. Nature Publishing Group, 29 out. 2015.

NGUYEN, T. A. *et al*. *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*): A systematic review to inform the World Health Organisation priority list of fungal pathogens. **Medical Mycology**, v. 62, n. 6, 27 jun. 2024.

PRISTOV, K. E.; GHANNOUM, M. A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 7, p. 792–798, jul. 2019.

PROŠKOVCOVÁ, Martina *et al*. Antibiofilm activity of selected plant essential oils from the *Lamiaceae* family against *candida albicans* clinical isolates. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 28, n. 2, p. 260–266, 2021

QADIR, M. I.; BASHIR, H.; AHMAD, M. H. Human Oropharyngeal Candidiasis: From Etiology to Current Treatment. **Critical reviews in immunology**, v. 43, n. 3, p. 15–24, 2023.

QUINDÓS, G. *et al*. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 24, n. 2, p. e172–e180, 1 mar. 2019.

RAJADURAI, S. G. *et al*. Comparative Efficacy of Antifungal Agents Used in the Treatment of Oropharyngeal Candidiasis among HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 8, p. 637, 5 ago. 2021.

RIBEIRO RIBEIRO, A. L. *et al*. Oral carriage of *Candida* species in HIV-infected patients during highly active antiretroviral therapy (HAART) in Belém, Brazil. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 120, n. 1, p. 29–33, 1 jul. 2015.

ROMO, J. A.; KUMAMOTO, C. A. On Commensalism of *Candida*. **J. Fungi**, v. 6, n. 16, 2020.

SAMBER, Neha *et al*. Synergistic anti-candidal activity and mode of action of *Mentha piperita* essential oil and its major components. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 10, p. 1496–1504, 2015.

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

SENEVIRATNE, C. J. *et al.* Antifungal Susceptibility in Serum and Virulence Determinants of *Candida* Bloodstream Isolates from Hong Kong. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, 26 fev. 2016.

SILVA, L. A. *et al*. Implicações do uso do cigarro eletrônico "vape" na saúde bucal – síntese de evidências atuais. **REVISA**, p. 661–671, 10 set. 2024.

SPALANZANI, R. N. *et al*. Clinical and laboratorial features of oral candidiasis in HIV-positive patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 3, p. 352–356, 1 abr. 2018.

SZYMAŃSKI, M. *et al*. Echinocandins – structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 1, p. 876–894, 16 mar. 2022.

TAVERNE-GHADWAL, L. *et al*. Epidemiology and Prevalence of Oral Candidiasis in HIV Patients From Chad in the Post-HAART Era. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 844069, 17 fev. 2022.

TAYLOR, M.; BRIZUELA, M.; RAJA, A. Oral candidiasis. In: **STATPEARLS** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: https://www.statpearls.com.

VILA, T. *et al*. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. **Journal of Fungi**, Vol. 6, Page 15, v. 6, n. 1, p. 15, 16 jan. 2020.

WHALEY, S. G. *et al*. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans Candida* Species. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, 12 jan. 2017.

WHO. **WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action.** [s.l: s.n.].

WILLIAMS, D.; LEWIS, M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. **Journal of Oral Microbiology**, 2011.

WU, Y. *et al*. A newly identified amino acid substitution T123I in the 14α-demethylase (Erg11p) of *Candida albicans* confers azole resistance. **FEMS Yeast Research**, v. 17, n. 3, 25 fev. 2017.

WU, Y. *et al*. Multilocus microsatellite markers for molecular typing of *Candida tropicalis* isolates. **BMC Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 245, 20 dez. 2014.

YASSIN, M. T.; MOSTAFA, A. A.-F.; AL-ASKAR, A. A. In vitro anticandidal potency of *Syzygium aromaticum* (clove) extracts against vaginal candidiasis. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 20, n. 1, p. 25, 30 dez. 2020.

YUAN, H. *et al*. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. **Molecules**, v. 21, n. 5, p. 559, 29 abr. 2016.

ZUZA-ALVES, D. L. *et al*. Evaluation of Virulence Factors In vitro, Resistance to Osmotic Stress and Antifungal Susceptibility of *Candida tropicalis* Isolated from the Coastal Environment of Northeast Brazil. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, 15 nov. 2016.

ZUZA-ALVES, D. L.; SILVA-ROCHA, W. P.; CHAVES, G. M. An Update on *Candida tropicalis* Based on Basic and Clinical Approaches. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, 13 out. 2017.

6. **Declaração de conflito de interesses:**

Os autores deste artigo declaram não ter conflitos de interesses financeiros, pessoais, políticos, acadêmicos ou comerciais.