BRAZILIAN JOURNAL OF IMPLANTOLOGY AND HEALTH SCIENCES

ISSN 2674-8169

Avaliação do potencial fungicida do alho (*Allium sativum*) e da melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) frente a *Candida albicans*

Luana Gabriela Doerzbacher[1], Alysse Minikoski da Costa[2], Bárbara Sackser Horvath[3], Grazielle Mecabo[4], Anderson Felipe Ferreira[5], Everton Padilha[6]

https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n11p2110-2126
Artigo recebido em 16 de Outubro e publicado em 26 de Novembro de 2025

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: Infecções fúngicas representam um desafio na prática clínica, com destaque para *Candida albicans*, agente oportunista em indivíduos imunocomprometidos. Apesar da eficácia de antifúngicos convencionais, a resistência crescente de cepas fúngicas e os efeitos adversos relacionados ao tratamento buscam por alternativas terapêuticas eficazes. Produtos naturais, como o *Allium sativum* e a *Melaleuca alternifolia*, têm sido estudados devido a propriedades antimicrobianas e potencial atividade antifúngica in vitro. **Objetivo**: avaliar a eficácia antifúngica do fluconazol reconstituído e manipulado, isoladamente ou em associação com óleos vegetais de *A. sativum* e *M. alternifolia*, frente a *C. albicans*, em ensaio laboratorial controlado. **Métodos:** Trata-se de um estudo experimental, quantitativo e *in vitro.* Placas de Petri contendo Ágar Sabouraud Dextrose foram inoculadas com *C. albicans* ATCC 0031. Os compostos testados incluíram fluconazol magistral (50 mg em álcool), fluconazol comercial comprimido (150 mg), óleo vegetal de alho e óleo vegetal de melaleuca. As amostras foram avaliadas individualmente e em combinações, todas em triplicata. **Resultados:** Os testes demonstraram que o fluconazol comercial apresentou a melhor ação antifúngica entre os compostos avaliados, superando significativamente o controle e os demais tratamentos. O fluconazol magistral não mostrou diferença relevante em relação ao controle, indicando menor eficácia. Já os óleos vegetais de melaleuca e alho não apresentaram reposta eficaz contra o crescimento da *C. albicans* e as combinações com o fluconazol comercial não potencializaram o efeito antifúngico. **Conclusão:** conclui -se que o fluconazol comercial demonstrou a melhor ação antifúngica frente à *Candida albicans*. Em contraste, o fluconazol de formulação magistral não apresentou eficácia significativa contra o fungo, e da mesma forma, as preparações manipuladas e os óleos vegetais avaliados não mostraram resultados satisfatórios.

Palavras-chave: *Candida albicans*; fluconazol; melaleuca; alho; antifúngico.

Evaluation of the Fungicidal Potential of Garlic (*Allium sativum*) and Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) Against *Candida albicans*

ABSTRACT

Introduction: Fungal infections represent a challenge in clinical practice, with emphasis on *Candida albicans*, an opportunistic pathogen in immunocompromised individuals. Despite the effectiveness of conventional antifungals, the growing resistance of fungal strains and the adverse effects associated with treatment highlight the need for effective therapeutic alternatives. Natural products such as *Allium sativum* and *Melaleuca alternifolia* have been studied due to their antimicrobial properties and potential in vitro antifungal activity. **Objective:** To evaluate the antifungal effectiveness of reconstituted and compounded fluconazole, alone or in combination with vegetable oils from *A. sativum* and *M. alternifolia*, against *C. albicans* in a controlled laboratory assay. **Methods:** This is an experimental, quantitative, in vitro study. Petri dishes containing Sabouraud Dextrose Agar were inoculated with *C. albicans* ATCC 0031. The tested compounds included compounded fluconazole (50 mg in alcohol), commercial fluconazole tablets (150 mg), garlic oil, and tea tree oil. Samples were evaluated individually and in combinations, all in triplicate. **Results:** The tests demonstrated that commercial fluconazole showed the strongest antifungal activity among the evaluated compounds, significantly surpassing the control and other treatments. Compounded fluconazole did not show a relevant difference compared to the control, indicating lower effectiveness. Tea tree and garlic oils also did not exhibit effective activity against *C. albicans*, and combinations with commercial fluconazole did not potentiate the antifungal effect. **Conclusion:** It is concluded that commercial fluconazole demonstrated the best antifungal activity against *Candida albicans*. In contrast, compounded fluconazole did not show significant effectiveness against the fungus, and likewise, the evaluated compounded preparations and vegetable oils did not produce satisfactory results.

Keywords: Candida albicans; fluconazole; melaleuca; garlic; antifungal.

Instituição afiliada – 1 - UNIPAR – Universidade Paranaense, 2 - UNIPAR – Universidade Paranaense

Autor correspondente: *Luana Gabriela Doerzbacher* luana.gabi.d.2004@gmail.com, *Anna Alysse Minikoski da Costa* Annaalysseminikoski@gmail.com

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas invasivas constituem um desafio significativo na medicina atual, especialmente em ambientes hospitalares (Pappas *et al*., 2018). Entre os fungos patogênicos, *C. albicans* é o agente mais prevalente em infecções sistêmicas, sobretudo em pacientes imunocomprometidos. Nesses indivíduos, a resposta imune deficiente favorece a transição da *C. albicans*, normalmente um microrganismo comensal do trato gastrointestinal, da mucosa oral, vaginal e da pele, para um patógeno oportunista. Em situações de desequilíbrio microbiano ou imunossupressão, a levedura pode aderir às células epiteliais, invadir tecidos e desencadear infecções.

A candidíase invasiva, que inclui desde infecções profundas em órgãos até a candidemia, apresenta altas taxas de mortalidade, variando entre 40% e 60%, mesmo com tratamento antifúngico adequado (Nobile; Johnson, 2015). O espectro clínico das infecções por *C. albicans* é amplo, abrangendo desde manifestações superficiais, como candidíase oral, vaginal e esofágica, até quadros invasivos graves, como endocardite, meningite, osteomielite e candidemia. Esta última é uma das principais causas de infecção da corrente sanguínea em unidades de terapia intensiva, estando associada a elevada mortalidade, aumento do tempo de internação e custos hospitalares expressivos (Pfaller; Diekema, 2007).

As condições de imunocomprometimento que predispõem à candidíase invasiva são diversas e incluem indivíduos com HIV/AIDS (especialmente com contagem de CD4+ < 200 células/mm³), pacientes submetidos à quimioterapia ou radioterapia, transplantados em uso de imunossupressores, usuários crônicos de corticosteroides, idosos e prematuros (NUCCI; ANAISSE, 2009). Além disso, fatores adicionais como uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, nutrição parenteral, internações prolongadas e uso de cateteres venosos centrais contribuem significativamente para o risco de infecção. (PFALLER; DIEKEMA, 2007)

Entre os mecanismos de virulência que conferem à *C. albicans* sua relevância clínica, destaca-se o dimorfismo, ou seja, a capacidade de alternar entre formas leveduriformes e filamentosas (hifas e pseudohifas), facilitando a adesão, invasão tecidual e evasão da resposta imune. Essa levedura também produz enzimas hidrolíticas, como proteases, fosfolipases e hemolisinas, que contribuem para a destruição de

tecidos do hospedeiro e disseminação da infecção. A habilidade de aderência às células hospedeiras e a superfícies abióticas, como dispositivos médicos, está diretamente relacionada à formação de biofilmes (Nobile; Johnson, 2015). Os biofilmes são estruturas tridimensionais compostas por células fúngicas envoltas em uma matriz extracelular de polissacarídeos, proteínas, DNA e lipídeos. Essa matriz confere proteção contra a ação do sistema imunológico e dos antifúngicos. Em dispositivos invasivos, como cateteres e próteses, os biofilmes podem se formar rapidamente e apresentar resistência até mil vezes maior que as células planctônicas. Os mecanismos envolvidos incluem a barreira física da matriz, metabolismo reduzido em células dormentes, presença de células persistentes e a superexpressão de bombas de efluxo (Taff *et al*., 2013).

A persistência e resistência da *C. albicans* frente às terapias disponíveis ressaltam a importância de medidas eficazes de prevenção, como a higienização rigorosa de dispositivos médicos, vigilância microbiológica e uso criterioso de antimicrobianos. A importância de a atividade antifúngica dos extratos de óleos essenciais como *Allium sativum* e do óleo essencial de *Malaleuca alterfolia* (individualmente e/ou combinados) contra cepas de *C. albicans* observando a segurança e potencial terapêutico pode ajudar a desenvolver novos tratamentos para cepas resistentes em busca por terapias alternativas, incluindo agentes naturais com potencial antifúngico (Pappas *et al*., 2018; Gulati; Nobile, 2016).

1. ANTIFÚNGICOS CONVENCIONAIS

O arsenal antifúngico baseia-se em três principais classes: azóis (como fluconazol e itraconazol), polienos (anfotericina B) e equinocandinas (caspofungina). Embora eficazes, a resistência fúngica crescente, especialmente em ambientes hospitalares e em pacientes imunossuprimidos, tem dificultado o tratamento (Arendrup; Patterson, 2017; Cowen *et al*., 2015).

O fluconazol é amplamente utilizado por sua boa biodisponibilidade oral, baixo custo e segurança, sendo indicado para candidíase oral, esofágica e alguns casos de candidemia (Pappas *et al*., 2016). No entanto, o uso indiscriminado tem impulsionado a resistência, inclusive em espécies não-*albicans* como *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. auris*,

algumas naturalmente resistentes (Chowdhary *et al*., 2016). Em certos hospitais, a resistência ao fluconazol já ultrapassa 20%, exigindo antifúngicos mais potentes e tóxicos. Além disso, os antifúngicos convencionais apresentam efeitos adversos significativos. O fluconazol pode causar hepatotoxicidade, reações cutâneas graves, distúrbios gastrointestinais e interações via CYP3A4 (Laniado-Laborín; Cabrales-Vargas, 2009).

O fluconazol é um agente antifúngico do grupo dos triazóis amplamente utilizado no tratamento das infecções por *Candida* spp. Seu mecanismo de ação baseia-se principalmente na inibição da enzima lanosterol 14-α-desmetilase, essencial para a síntese de ergosterol, que é um componente estrutural fundamental da membrana plasmática fúngica (SANGLARD, 2022). A ausência de ergosterol leva ao acúmulo de metabólitos tóxicos (como o 14-metil-ergosterol), gerando aumento da permeabilidade da membrana e consequente comprometimento das funções celulares, como o transporte de nutrientes e manutenção do gradiente iônico (PAULA; COSTA, 2019).

Além da alteração estrutural da membrana, o bloqueio da síntese de ergosterol modifica o funcionamento de diversas proteínas transmembrana e afeta processos metabólicos indispensáveis à sobrevivência do fungo (PERLIN, 2015). Dessa forma, o fluconazol impede o crescimento e a replicação de formas invasivas de *Candida*, atuando como fungistático, o que contribui para que o sistema imune do paciente neutralize o microrganismo (ODDS *et al*., 2003). Por fim, estudos recentes também sugerem que o fluconazol pode interferir na formação de biofilmes, reduzindo a aderência das células de *Candida* às superfícies e inibindo mecanismos de resistência associados a essas estruturas (DA SILVA *et al*., 2021). Na *C. albicans*, a resistência pode ser intrínseca ou adquirida, envolvendo mutações no gene ERG11, superexpressão de bombas de efluxo e alterações na membrana plasmática que reduzem a ação do antifúngico (Perlroth *et al*., 2007; Sanglard; Odds, 2002). A exposição repetida aos polienos favorece resistência e toxicidade elevada. Já as equinocandinas, embora eficazes, apresentam ação limitada em biofilmes maduros e podem sofrer resistência por mutações nos genes FKS1 e FKS2 (Pfaller *et al*., 2011).

2. USO DE PRODUTOS NATURAIS COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA

O uso de produtos naturais no tratamento de doenças é uma prática milenar presente em diversas culturas e continua sendo fonte importante para o desenvolvimento de novos fármacos (Rates, 2001). O aumento da resistência aos antifúngicos convencionais, especialmente entre isolados de *Candida albicans*, tem impulsionado a busca por compostos naturais com menor custo, maior disponibilidade e menor toxicidade. Diversos produtos de origem vegetal e apícola apresentam atividade antifúngica comprovada, atuando por múltiplos mecanismos, como ruptura da membrana celular, inibição da síntese de ergosterol, interferência na produção de quitina e bloqueio da formação de biofilmes. Além disso, alguns desses compostos demonstram potencial sinérgico quando associados a antifúngicos tradicionais, ampliando sua eficácia terapêutica (COWAN, 1999; RAUT; KARUPPAYIL, 2014; SHARMA; JOSHI; BHATTACHARYA, 2017).

Outro agente relevante é o óleo essencial da melaleuca (*Melaleuca alternifolia*), rico em terpinen-4-ol, com potente ação fungicida e fungistática, especialmente em infecções cutâneas e mucosas. Seu mecanismo envolve a ruptura da membrana celular, inibição da formação de hifas e biofilmes, além de boa penetração nos tecidos epiteliais (Hammer *et al*., 2003; Carson *et al*., 2006).

3. **ALHO** (***Allium sativum***)

O alho (*Allium sativum*), amplamente conhecido por seu uso culinário, também tem sido objeto de diversos estudos que comprovam suas propriedades antibacterianas, antimicóticas, antivirais, antitumorais, antiflogísticas e fibrinolíticas. Esses efeitos estão principalmente associados à presença da alicina (dialil-tiossulfínico) (Ferreira *et al*., 2016). A alina está presente na composição química do *Allium sativum* e se converte em alicina por meio da ação da enzima alinase. Essa conversão ocorre quando o alho é macerado ou cortado (Silva; Silva; do Carmo, 2016).

Além da alicina, o *A. sativum* possui outros compostos secundários, como alcaloides, saponinas, taninos, terpenos e flavonoides, que também podem apresentar atividade antimicrobiana e antifúngica (Felix; Medeiros; Medeiros, 2018). No organismo, a alicina é capaz de estimular a resposta imune, promovendo a amplificação de

mediadores pró-inflamatórios, como o interferon-gama (IFN-γ), além de aumentar a replicação das células T CD4+ (Lozano; Bagne; Hora, 2015). Segundo Oliveira, Cavalcante e Ribeiro (2021), o extrato oleoso de *A. sativum* provocou danos moleculares em *C. albicans*, atuando por meio da alteração de genes relacionados ao ATP e ao DNA, o que resultou em danos estruturais internos e externos na célula fúngica.

4. MELALEUCA (*Melaleuca alternifolia*)

A Melaleuca alternifolia, da família *Myrtaceae* e popularmente conhecida como "árvore do chá" (*tea tree*), é amplamente utilizada na medicina tradicional por suas propriedades biológicas reconhecidas (Carson *et al*., 2006). Seu óleo essencial, conhecido como *Tea Tree Oil* (TTO), apresenta atividade antibacteriana e antifúngica comprovada, atribuída principalmente ao terpinen-4-ol, seu principal constituinte ativo (Felipe *et al*., 2018). O TTO contém cerca de 100 compostos, sendo o terpinen-4-ol, o **γ**-terpineno e o α-terpineno os mais abundantes e responsáveis por grande parte de sua atividade terapêutica (Carson *et al*., 2006).

Segundo Calo e colaboradores (2015), a ação antimicrobiana do TTO ocorre por meio da interação dos terpenos com a membrana celular dos microrganismos. Esses compostos se infiltram na bicamada fosfolipídica, promovendo sua desorganização, aumento da permeabilidade e vazamento de íons, ATP e macromoléculas, o que compromete o metabolismo celular e leva à morte da célula. O estudo de Tonon *et al.*, (2018), com as cepas *C. albicans* ATCC 90028 e SC 5314, demonstrou que o óleo essencial de *M. alternifolia* é eficaz contra biofilmes fúngicos, reduzindo sua viabilidade e danificando sua estrutura. Complementarmente, Corrêa *et al*., (2020) confirmaram sua atividade antimicrobiana significativa, com destaque para sua ação contra *C. albicans*, levedura oportunista frequentemente associada a infecções mucocutâneas.

METODOLOGIA

O presente trabalho é um estudo original, experimental, quantitativo e realizado em ambiente laboratorial *in vitro*, desenvolvido em uma única etapa metodológica. Considerando este modelo experimental houve a dispensa da análise em comitê de ética.

Para isso, foram utilizadas placas de Petri contendo Ágar Sabouraud Dextrose estéril, onde se aplicou a técnica de espalhamento dos compostos com haste de Drigalski. Os compostos analisados foram: óleo vegetal de melaleuca e alho (Oleoterapia Brasil®), fluconazol magistral 50 mg em álcool (BioMagistral), e fluconazol comercial 150 mg (CIMED®), que foi reconstituído transformando-o em solução líquida.

Os compostos foram analisados sozinhos e também associando-os, todas as placas foram semeadas em triplicata. Foram divididos os seguintes grupos experimentais:

a. Controle positivo – Semeadura de *Cândida Albicans* ATCC 0031 (CTL+);
b. Controle negativo – Semeadura com Fluconazol Comercial (CTL-);
c. Exposição ao fluconazol comercial (FL);
d. Exposição ao fluconazol magistral (FL-MAN);
e. Exposição ao óleo vegetal de alho (TTO-A);
f. Exposição ao óleo vegetal de melaleuca (TTO-M);
g. Exposição ao fluconazol reconstituído e óleo vegetal de alho (TTO - F+A)
h. Exposição ao fluconazol reconstituído e óleo vegetal de melaleuca (TTO – F+M)

Posteriormente, foi realizada a semeadura por esgotamento da cepa *C. albicans* ATCC – 0031 da marca NewProv, em todas as placas dos grupos e incubadas em estufa microbiológica a 37 °C por 48 horas. Após o período de incubação, realizou-se a contagem das colônias isoladas por meio do aplicativo ColonyCount®.

Análise estatística:

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística por meio de análise de variância (ANOVA) unidirecional, seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey, adotando-se um nível de significância $p < 0,05$. As análises foram realizadas utilizando o software *GraphPad Prism*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

EFICÁCIA DO FLUCONAZOL MAGISTRAL E COMERCIAL

No presente estudo foi possivel observar que o Fluconazol magistral não obteve resultados significativos quando comparado a placa de controle positivo de *C. albicans*. Entretanto o Fluconazol comercial obteve diferença significativa quando comparado a placa de controle positivo e também quando comparado ao fluconazol comercial, conforme figura 1.

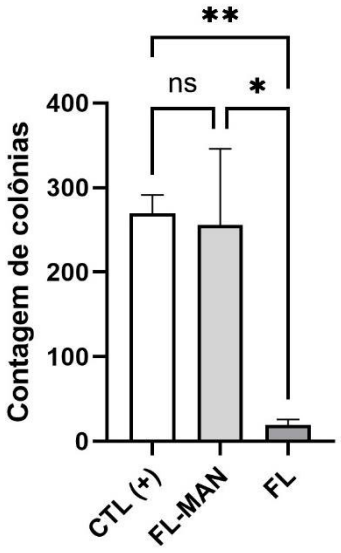


Figura 1 – Comparativo entre o FL-MAN (n= 3), FL (n= 3) e o CTL (n= 3). Onde notou-se diferença significativa entre CTL e FL **(p= 0,0033) e FL e FL-MAN *(p= 0.0273).
Fonte: Os autores, 2025.

De acordo com uma pesquisa realizada por Odds, Brown e Gow no ano de 2003 e por Perlin em 2015, o fluconazol comercial apresenta desempenho antifúngico superior, fato que pode ser atribuído à sua maior pureza, estabilidade química e padronização industrial, fatores que asseguram concentração adequada e adequada biodisponibilidade do fármaco. Em contraste, o fluconazol magistral demonstrou eficácia reduzida, possivelmente em decorrência de variações no processo de manipulação, degradação do princípio ativo e interferência do veículo alcoólico, fatores que comprometem a estabilidade da formulação (LANIADO-LABORÍN; CABRALES-VARGAS, 2009). Conforme descrito por Pappas *et al*. (2016), a efetividade do fluconazol está diretamente relacionada à dose administrada e à integridade estrutural da molécula, cuja atividade farmacológica depende da inibição da enzima lanosterol 14-α-desmetilase, essencial para a síntese de ergosterol na membrana fúngica.

EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS COM ÓLEO VEGETAL DE MELALEUCA E ALHO

Na comparação entre o fluconazol comercial com os óleos vegetais de melaleuca e alho, foi observada diferença estatisticamente significativa ($p < 0.05$). Entretanto, ao comparar diretamente o óleo de melaleuca com o óleo de alho, e comparando-os isoladamente com o controle positivo não foi identificada esta diferença, indicando que ambos apresentaram comportamento semelhante frente ao crescimento de *C. Albicans*. (figura 2).

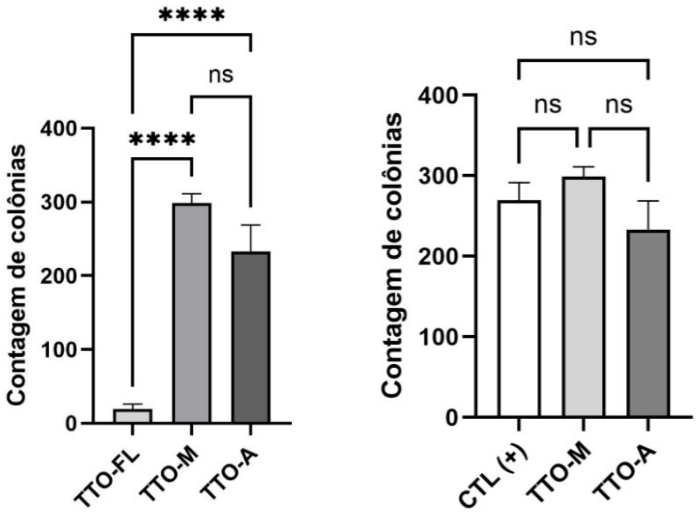


Fig 2.A ***Fig. 2.B***

Figura 2 – Comparação de tratamento de TTO-FL (n= 3) CTL (n= 3), TTO-M (n= 3) e TTO-A (n= 3). Observou-se diferença significativa entre TTO-FL e TTO-M e TTO-FL e TTO-A ****($p < 0.0001$).
Fonte: Os autores, 2025.

Em relação à média de crescimento de colônias, verificou-se que o fluconazol comercial apresentou a menor média (19,33 colônias), enquanto o controle positivo apresentou uma média de 269,3 colônias, já o óleo vegetal de melaleuca apresentou média de 298,7 colônias e o óleo vegetal de alho média de 233,0 colônias. Esses valores reforçam que, ambos os óleos não apresentaram potencial antifúngico significativo, o fluconazol comercial foi consideravelmente mais eficaz na inibição do crescimento fúngico.

A ausência de eficácia pode ser explicada pela baixa concentração dos princípios ativos, pela natureza vegetal (óleo em vez de óleo essencial puro) e pela dificuldade de

difusão dos compostos lipofílicos no meio sólido (Carson *et al*., 2006; Calo *et al.,* 2015). A volatilidade e a instabilidade química de componentes como o terpinen-4-ol da melaleuca e a alicina do alho também reduzem a disponibilidade desses compostos durante o período de incubação, limitando sua ação antifúngica (Oliveira; Cavalcante; Ribeiro, 2021).

TRATAMENTO COM ASSOCIAÇÕES

A análise comparativa de TTO-(F+M) e TTO-(F+A) em relação ao CTL demonstraram eficácia ($P < 0,05$) demonstrando eficácia quando associado ao fármaco comercial. Entretando não obtiveram diferenças entre sí, e nem quando comparadas ao TTO-FL ($p > 0,05$) indicando que não ocorre mudança de perfil de crescimento microbiano entre as diferentes associações.

Quanto às associações entre o fluconazol e os óleos vegetais, observou-se ausência de sinergismo, sugerindo possível interação físico-química capaz de reduzir a disponibilidade dos compostos ativos. Estudos realizados por Da Silva, Morais e Freitas (2021) e Pereira *et al*. (2020) demonstram sinergia entre antifúngicos e fitoterápicos; entretanto, esses trabalhos empregam metodologias específicas, como o teste de microdiluição e o método *checkerboard*, que permitem avaliar de forma quantitativa a interação entre duas substâncias. O teste de microdiluição consiste na determinação da concentração inibitória mínima (CIM) em placas de microtitulação, enquanto o método *checkerboard* avalia combinações de diferentes concentrações de dois agentes para determinar se há efeito sinérgico, aditivo, indiferente ou antagonista entre eles.

Os resultados obtidos em nossa pesquisa indicam que, sob as condições testadas, o fluconazol comercial permanece como o agente de maior eficácia antifúngica, enquanto os óleos vegetais de melaleuca e alho apresentaram efeito limitado.

Assim, este estudo reforça a necessidade de novas investigações in vitro utilizando óleos essenciais puros, análise da concentração inibitória mínima (MIC) e caracterização química detalhada dos compostos, de modo a elucidar o real potencial antifúngico e as possíveis interações sinérgicas com antifúngicos convencionais.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que o fluconazol comercial apresentou a maior eficácia antifúngica frente à *C. albicans*, desempenho que pode estar relacionado à pureza, estabilidade química e padronização industrial do fármaco, fatores que garantem concentração adequada e maior biodisponibilidade. Em contraste, o fluconazol magistral não mostrou atividade significativa, possivelmente devido a variações no processo de manipulação, degradação do princípio ativo e interferência do veículo alcoólico, elementos que comprometem a estabilidade da formulação.

Os óleos vegetais de melaleuca e alho também não demonstraram efeito antifúngico relevante nas condições testadas. Esse resultado pode estar associado à menor concentração de compostos bioativos e limitações de difusão no meio sólido, além da volatilidade natural dessas substâncias. As combinações entre fluconazol e óleos vegetais não apresentaram sinergismo, sugerindo possível interação físico-química que reduziu a disponibilidade dos compostos ativos — observação coerente com estudos que destacam a importância de metodologias específicas, como microdiluição e *checkerboard*, para avaliação de interação entre agentes.

O presente estudo revelou resultados controversos com alguns dados relatados na literatura, tal condição pode estar atrelada a uma limitação do teste pois o número de placas analisados foi menor em relação a trabalhos anteriormente realizados, desta forma sugerimos estudos complementares futuros a fim de aprofundar o entendimento sobre o potencial terapêutico dessas substâncias.

REFERÊNCIAS

ARENDRUP, M. C.; PATTERSON, T. F. Multidrug-resistant Candida: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. **Journal of Infectious Diseases**, v. 216, supl. 3, p. S445–S451, 2017.

BIZZO, H. R.; HOVELL, A. M. C.; REZENDE, C. M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 588–594, 2009.

CALO, J. R. CRANDALL, P. G.; O'BRYAN, C. A.; RICKE, S. C. Essential oils as antimicrobials in food systems – a review. **Food Control**, v. 54, p. 111–119, 2015.

CARSON, C. F.; HAMMER, K. A.; RILEY, T. V. Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 1, p. 50–62, 2006.

CASTALDO, S.; CAPASSO, F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. **Fitoterapia**, v. 73, p. S1–S6, 2002.

CHOWDHARY, A.; VOSS, A.; MEIS, J. F. Multidrug-resistant Candida auris: "new kid on the block" in hospital-associated infections? **Journal of Hospital Infection**, v. 94, n. 3, p. 209–212, 2016.

CORRÊA, L. T.; NICOLETTI, M. A.; AMORIM, C. S.; COSTA, A. R.; LEONI, L. A. B.; MUNÕZ, J. W. P.; FUKUSHIMA, A. R. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de Melaleuca e sua incorporação em um creme mucocutâneo. **Revista Fitos**, v. 14, n. 2, p. 133–144, 2020.

COWAN, M. M. Plant products as antimicrobial agents. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 4, p. 564–582, 1999.

COWEN, L. E.; STEINBACH, W. J.; PAULUS, J. K.; CHAN, T.; DAVIS, M. J.; NGUYEN, M. T.; WOZNIAK, K. L. Mechanisms of antifungal drug resistance. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine,** p. a019752, **1 jul. 2015**.

DA SILVA, R. A.; MORAIS, M. H.; FREITAS, P. F. Interferência de antifúngicos na formação e viabilidade de biofilmes de Candida albicans. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 19, n. 2, p. 117–124, 2021.

FELIPE, L. O.; SILVA JÚNIOR, W. F.; ARAÚJO, K. C.; FABRINO, D. L. Lactoferrin, chitosan and Melaleuca alternifolia – natural products that show promise in candidiasis treatment. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 49, n. 2, p. 232–239, 2018.

FERREIRA, J. A.; FERREIRA, D. N.; LIMA, C. L. B.; FERNANDES, I. S.; SOUSA JÚNIOR, L. P.; SWERTS, M. C.; SOUZA, S. C. A.; RESENDE, J. C. P. Eficiência da ação antimicrobiana do óleo essencial de alho (Allium sativum). **PUC Minas**, v. 5, p. 102, 2016 .

FISHER, M. C.; HAWKINS, N. J.; SANGLARD, D.; GURR, S. J. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security**.** ***Science***, v. 360, n. 6390, p. 739–742, 18 maio 2018.

GULATI, M.; NOBILE, C. J. Candida albicans biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. **Microbes and Infection**, v. 18, n. 5, p. 310–321, 2016.

HAMMER, K. A.; DRY, L.; JOHNSON, M.; MICHALAK, E. M.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V.et al. Antimicrobial activity of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil against oral microorganisms. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 18, n. 4, p. 268–273, 2003.

KUJUMGIEV, A.; TSVETKOVA, I.; SERKEDJIEVA, Y.; BANKOVA, V.; CHRISTOV, R.; POPOV, S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 64, n. 3, p. 235–240, 1999.

LANIADO-LABORÍN, R.; CABRALES-VARGAS, Y. Effects of fluconazole on the liver. **Drug Safety**, v. 32, n. 11, p. 1017–1028, 2009.

LEITE, A. S.; SANTOS, J. S. Potencial antimicrobiano de Allium sativum L.: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, e21699, 2021.

MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. Candida albicans pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 119–128, 2013.

NOBILE, C. J.; JOHNSON, A. D. Candida albicans biofilms and human disease. **Annual Review of Microbiology**, v. 69, p. 71–92, 2015.

NUCCI, M.; ANAISSE, M. Candidemia in immunocompromised patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 8, p. 1122–1128, 2009.

ODDS, F. C.; BROWN, A. J.; GOW, N. A. Antifungal agents: mechanisms of action. **Trends in Microbiology**, v. 11, n. 6, p. 272–279, 2003.

OLIVEIRA, E. B. J.; CAVALCANTE, L. B. S.; RIBEIRO, D. L. R. Atividade antimicrobiana do Allium sativum em combate a Candida albicans e Staphylococcus aureus: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, 2021.

PAPPAS, P. G ; KAUFFMAN, C. A.; ANDES, D. R.; CLANCY, C. J.; MARR, K. A.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; REBOLI, A. C.; SCHUSTER, M. G.; VAZQUEZ, J. A.; WALSH, T. J.; ZAOUTIS, T. E.; SOBEL, J. D.Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 4, p. e1–e50, 2016.

PAPPAS, P. G**.; LIONAKIS, M. S.; ARENDRUP, M. C.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; KULLBERG, B. J.** Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 18026, 2018.

PERLIN, D. S. Mechanisms of echinocandin antifungal drug resistance. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1354, p. 1–11, 2015.

PAULA, G. R.; COSTA, M. I. Antifúngicos: mecanismos de ação e resistência. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 40, p. 1–9, 2019.

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.

PEREIRA, A. A.; CARDOSO, M. G.; ABREU, L. R. A.; MORAIS, A. R.; GUIMARÃES, L. G. L.; SALGADO, A. P. S. Caracterização química e efeito inibitório de óleos essenciais sobre o crescimento de Staphylococcus aureus e Escherichia coli. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 32, n. 3, p. 887–893, 2008.

PERLROTH, J.; CHOI, B.; SPELLBERG, B. Candida infections: an overview of treatment and resistance. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 10, p. 134–144, 2007.

RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v. 39, n. 5, p. 603–613, 2001.

RAUT, J. S.; KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 62, p. 250–264, 2014.

SANGLARD, D.; ODDS, F. C. Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 2, p. 73–85, 2002.

SANGLOUX, L. et al. Fluconazole: mechanisms of action and resistance in Candida species. Journal of Fungi, v. 8, n. 4, p. 332, 2022.

SHARMA, M.; JOSHI, S.; BHATTACHARYA, S**.** Antifungal properties of plant-derived essential oils and their constituents. **Journal of Applied Microbiology**, v. 123, n. 5, p. 1134–1151, 2017.

SILVA, L. L.; ALMEIDA, R.; VERÍCIMO, M. A.; MACEDO, H. W.; CASTRO, H. C**.** Atividades terapêuticas do óleo essencial de melaleuca (Melaleuca alternifolia): uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 6011–6021, 2019.

SILVA, P. L.; SILVA, E. M.; DO CARMO, M. D. G. T.; DE SOUZA CARDOSO, F. Fitoterapia, Allium sativum e hipercolesterolemia: uma revisão. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 14, n. 49, p. 78–83, 2016.

SOLL, D. R. Candida biofilms: is adhesion sexy? **Current Opinion in Microbiology**, v. 12, n. 4, p. 350–357, 2009.

TAFF, H. T. et al. Mechanisms of antifungal resistance in Candida biofilms. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, p. 123, 2013.