Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 48

MECANISMOS MÚLTIPLOS E POTENCIAL ANTIBIOFILME DE EXTRATOS VEGETAIS CONTRA ESPÉCIES DE *CANDIDA*







DIEGO ALVES DE OLIVEIRA[1]
BIANCA MARIA RODRIGUES DE ARAÚJO[2]
NATHANAEL DOS SANTOS ALVES[3]
JUELINA OLIVEIRA DOS SANTOS[3]
LUIZ GABRIEL DA MATA ARAÚJO[2]
EMÍLIA ROCHA VISGUEIRA[2]
GIOVANNA ELEN SOARES MILANEZ[2]
LAUANN RICKELMY CARDIAL DA SILVA[2]
ANA ELIZA SILVEIRA GOMES SABI[2]
NATHALIA LETICIA BEZERRA DOS SANTOS[2]

1. Mestrando – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba /PPGBiotec - UFDPar.
2. Discente – Bacharelado em Biomedicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba/UFDPar.
3. Doutorando – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba /PPGBiotec - UFDPar.

Palavras-chave: *Produtos Naturais; Resistência Antifúngica; Virulência Microbiana.*

DOI 10.59290/0122912652

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas representam uma grave ameaça à saúde pública global, afetando especialmente pacientes hospitalizados, imunocomprometidos ou submetidos a terapias médicas invasivas (BARROS *et al.,* 2022*;* JOVITO *et al*., 2024). Embora espécies de *Candida albicans* permaneçam como o principal agente etiológico isolado em casos de candidíase mucosa e sistêmica, observa-se um aumento epidemiológico expressivo na incidência de infecções causadas por espécies de *Candida* não-albicans (non-albicans *Candida* – NAC), como *Candida glabrata, Candida tropicalis, Candida parapsilosis* e *Candida auris* (BRITO *et al*., 2023; BESSA *et al.*, 2024; COSTA *et al*., 2024*)*. Muitas dessas espécies apresentam menor sensibilidade aos tratamentos convencionais ou até mesmo resistência intrínseca e adquirida aos antifúngicos de primeira linha, o que agrava o prognóstico clínico e eleva as taxas de morbimortalidade (BESSA *et al*., 2024; SIQUEIRA *et al*., 2025).

A patogenicidade das espécies de *Candida* é impulsionada por um complexo arsenal de fatores de virulência, que inclui a capacidade de adesão às superfícies do hospedeiro, a transição dimórfica de levedura para hifa, a secreção de enzimas hidrolíticas (como proteinases, fosfolipases e hemolisinas) e, de forma crítica, a formação de biofilmes (FONSECA *et al.*, 2022; BRITO *et al*., 2023; SANTOS *et al.,* 2024). Os biofilmes são comunidades microbianas altamente organizadas, encerradas em uma matriz extracelular polimérica (EPS) auto-produzida que adere a tecidos biológicos e superfícies abióticas, tais como próteses dentárias, cateteres urinários e venosos (COLOMBARI *et al.,* 2022; BRITO *et al*., 2023; SADANANDAN *et al*., 2023). As células fúngicas organizadas sob a forma de biofilme chegam a ser até mil vezes mais resistentes aos antifúngicos convencionais do que suas contrapartes planctônicas, devido a fatores como a barreira física exercida pela matriz extracelular, o estado metabólico alterado e a ativação de bombas de efluxo (BARROS *et al.,* 2022; FONSECA *et al.*, 2022; OLIVEIRA *et al.,* 2023).

Paralelamente à elevada tolerância apresentada pelos biofilmes, o arsenal farmacológico disponível para o tratamento da candidíase é restrito a poucas classes de medicamentos, como azóis, polienos e equinocandinas (COSTA *et al.,* 2024; SIQUEIRA *et al*., 2025). O uso contínuo desses fármacos pode acarretar sérias limitações clínicas, incluindo o rápido desenvolvimento de cepas fúngicas multirresistentes e o risco de citotoxicidade severa para o hospedeiro, como efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos (COSTA *et al.,* 2024; JOVITO *et al*., 2024). Nesse contexto, a prospecção de produtos naturais e extratos vegetais surge como uma abordagem alternativa e promissora para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (ZIELIŃSKA *et al.,* 2021; JAROŠ *et al*., 2022).

A riqueza fitoquímica das plantas medicinais, caracterizada pela presença de metabólitos secundários como flavonoides, alcaloides, terpenoides, taninos e compostos fenólicos, confere a esses extratos múltiplos mecanismos de ação antifúngica (FONSECA *et al.*, 2022; HRICHI *et al.,* 2022; PEGAH *et al.,* 2025). Entre os principais mecanismos descritos na literatura, destacam-se a desestruturação da parede celular e da membrana plasmática, a inibição da adesão inicial e do crescimento hifal, a redução na expressão de enzimas de virulência e a perturbação das moléculas de sinalização por *quorum sensing* (ASRAOUI *et al.,* 2023; CARVALHO *et al.,* 2025). Adicionalmente, diversos estudos demonstram que a combinação de extratos vegetais com antifúngicos sintéticos pode gerar efeitos sinérgicos, permitindo a redução das do-

ses terapêuticas necessárias, a diminuição da toxicidade e a restauração da eficácia frente a isolados resistentes (HARLEY *et al.,* 2022; DESRINI*,* 2025).

Diante disso, este estudo objetivou realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a atividade antibiofilme de extratos vegetais frente a *Candida* spp., sintetizando as evidências acerca de seus mecanismos de ação, impacto sobre fatores de virulência e aplicabilidade como potenciais agentes ou adjuvantes antifúngicos.

MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, realizada com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas acerca do potencial de extratos vegetais e suas frações na inibição de biofilmes formados por espécies do gênero *Candida*. A busca bibliográfica foi realizada no dia 02 de setembro de 2026 e conduzida nas bases de dados MEDLINE, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed.

Para a recuperação dos estudos, foram utilizados descritores controlados indexados nos Medical Subject Headings (MeSH), combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. A estratégia de busca empregou os seguintes termos em língua inglesa: "*Candida*", "*Biofilms*", "*Plant Extracts*", "*Plants, Medicinal*", "*Antifungal Agents*", além dos termos livres "*Candida biofilm*", "plant *extract*", "*phytochemicals*", "*antibiofilm activity*", "*biofilm inhibition*". A estratégia principal foi estruturada da seguinte forma: ("*Candida*" OR "*Candida albicans*") AND ("*Biofilms*") AND ("*Plant Extracts*" OR "*Plants, Medicinal*"). A busca foi limitada aos últimos cinco anos, contemplando artigos publicados entre 2021 e 2026.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão artigos científicos originais disponíveis na íntegra, publicados em língua inglesa entre os anos de 2021 e 2026, que avaliaram experimentalmente a atividade de extratos vegetais sobre biofilmes de *Candida* spp., incluindo estudos que investigaram mecanismos de ação relacionados à inibição da adesão celular, filamentação, formação da matriz extracelular, *quorum sensing*, redução da biomassa ou erradicação de biofilmes maduros.

Os critérios de exclusão compreenderam artigos de revisão, revisões sistemáticas, meta-análises, editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos e literatura cinzenta. Também foram excluídos estudos que avaliaram exclusivamente compostos isolados de origem vegetal, sem a utilização do extrato vegetal propriamente dito, trabalhos que empregaram apenas nanopartículas ou nanoformulações derivadas de extratos vegetais, estudos que investigaram somente a suscetibilidade de células planctônicas sem avaliação da formação ou inibição de biofilmes, artigos que não abordaram espécies do gênero *Candida*, artigos sem acesso ao texto completo e trabalhos que não estavam alinhados com o objetivo de investigar a atividade antibiofilme de extratos vegetais.

A estratégia de busca resultou em 340 registros, sendo 191 provenientes da PubMed, 145 da MEDLINE via BVS e quatro da LILACS. Uma vez identificados os estudos, foram removidos 141 registros duplicados entre as bases de dados e excluídos 132 artigos por não atenderem aos demais critérios de elegibilidade. Adicionalmente, foram excluídos 33 artigos que não estavam disponíveis na íntegra. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 34 estudos foram considerados elegíveis e submetidos à leitura integral para extração dos dados. As informações coletadas foram organizadas em planilhas elaboradas no *Microsoft Ex-*

cel® e incluíram: autor e ano de publicação, extrato vegetal, espécie de *Candida*, metodologia utilizada para avaliação do biofilme, os indicadores quantitativos de avaliação de atividade antibiofilme e mecanismos de ação propostos pelos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da triagem sistemática realizada nas bases de dados bibliográficas, foram analisados estudos focados na avaliação da atividade de extratos vegetais sobre a formação e a erradicação de biofilmes de espécies do gênero *Candida*. As espécies fúngicas avaliadas englobaram *Candida albicans* (cepas de referência ATCC e isolados clínicos de candidíase oral, vulvovaginal e de pacientes oncologicamente comprometidos ou internados em UTI) e espécies de *Candida* não-albicans (NAC), como *Candida glabrata, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida dubliniensis* e a emergente *Candida auris*. Os preparados vegetais testados incluiu extratos brutos obtidos por maceração, percolação, decocção e Soxhlet, empregando solventes de polaridades distintas (água, etanol, metanol, acetona, clorofórmio e acetato de etila), além de frações purificadas ricas em flavonoides, alcaloides, taninos e saponinas.

Os resultados obtidos em condições laboratoriais controladas são expressos por meio de parâmetros quantitativos padronizados que medem tanto a prevenção da adesão inicial quanto a desestruturação do biofilme maduro. A determinação da atividade antibiofilme dos extratos vegetais contra *Candida* spp. fundamenta-se nos seguintes indicadores: $MBIC_{50}$/ $SMIC_{50}$ (Concentração Mínima Inibidora de Biofilme/Células Sésseis); $MBEC_{50}$ ou CFM_b (Concentração de Erradicação do Biofilme); Porcentagem de Inibição da Biomassa Total (%) pelo ensaio de coloração com cristal violeta, mensurando a redução da massa composta por leveduras e pela matriz polimérica extracelular (EPS); Porcentagem de Inibição da Atividade Metabólica (%) quantificada pela conversão enzimática nos ensaios colorimétricos do sal de tetrazólio ou fluorométricos; Redução Logarítmica e Contagem Celular (log_{10} UFC/mL) e Índice de Concentração Inibidora Fracionada (FICI/FIX) empregado em ensaios de associação para mensurar quantitativamente o efeito sinérgico ou aditivo da combinação do extrato vegetal com antifúngicos sintéticos convencionais.

A literatura analisada demonstrou consistente padronização metodológica, de modo geral, os trabalhos combinaram diferentes abordagens experimentais com o objetivo de investigar não apenas a capacidade dos extratos em reduzir a formação do biofilme, mas também seus efeitos sobre a viabilidade celular, a arquitetura estrutural e os componentes da matriz extracelular. O ensaio de cristal violeta (CV), consolidou-se como a ferramenta padrão para quantificar a biomassa aderida e determinar a $MBIC_{50}$. Contudo, como o corante CV cora de forma não específica leveduras viáveis, células mortas e a matriz extracelular, torna-se necessário associá-lo a métodos metabólicos complementares.

Para avaliar a viabilidade funcional e determinar a $SMIC_{50}$ ou $MBEC_{50}$ em biofilmes maduros, predominaram os ensaios colorimétricos baseados na redução dos sais de tetrazólio MTT (conversão a cristais de formazan por desidrogenases mitocondriais) e XTT/menadiona (geração de formazan solúvel), além de indicadores redox como a resazurina. Essa integração de ensaios permite discernir se o efeito do extrato vegetal decorre do bloqueio da adesão inicial, da desintegração física da matriz ou da eliminação fungicida direta das leveduras sésseis.

Complementando essas análises, para a quantificação absoluta da eficácia fungicida,

emprega-se a contagem de Unidades Formadoras de Colônias (UFC/mL) após a desagregação mecânica ou ultrassônica do biofilme e semeio em meio sólido. Essa métrica valida os ensaios espectrofotométricos ao mensurar estritamente as células sésseis viáveis com capacidade de replicação. Por fim, o comprometimento da integridade da matriz extracelular (ECM) foi investigado pela caracterização de seus componentes por espectrofotometria.

Desse modo, a análise dos estudos selecionados, representados na **Quadro 48.1,** demonstrou que a atividade antibiofilme dos extratos vegetais contra espécies do gênero *Candida* resulta de um mecanismo multifatorial, decorrente da interação sinérgica entre diferentes metabólitos secundários presentes nos fitocomplexos (JOVITO *et al*., 2024). Diferentemente dos antifúngicos convencionais, que geralmente atuam sobre um alvo molecular específico, os extratos vegetais possivelmente exercem efeitos simultâneos sobre múltiplos componentes estruturais e fisiológicos do biofilme, comprometendo desde a integridade celular até os sistemas de regulação da virulência e manutenção da matriz extracelular.

Desestruturação do envelope celular e permeabilização da membrana plasmática

Um dos mecanismos mais frequentemente associados à atividade antibiofilme de extratos vegetais consiste na desestabilização das estruturas que compõem o envoltório celular fúngico, especialmente a membrana plasmática e a parede celular. Diversos estudos demonstram que metabólitos secundários, como saponinas e compostos fenólicos, podem alterar a permeabilidade da membrana, favorecendo o extravasamento de constituintes intracelulares e comprometendo processos essenciais à manutenção da viabilidade celular (COLEMAN *et al.*, 2010; LEE; KIM, 2022).

Nesse contexto, Bessa *et al*. (2024) avaliaram o extrato glicólico de *Quillaja saponaria*, composto predominantemente por saponinas triterpênicas, e observaram promissora atividade contra biofilmes maduros de diferentes espécies de *Candida*. O tratamento promoveu redução significativa da atividade metabólica de biofilmes de 48 horas de *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. dubliniensis* e *C. tropicalis* em concentrações entre 6,25 e 100 mg/mL, tanto após exposições curtas (5 minutos) quanto após contato prolongado (24 horas). Contudo, o efeito variou conforme a espécie e o tempo de exposição: em 5 minutos, *C. tropicalis* não apresentou redução estatisticamente significativa, enquanto em 24 horas as concentrações mais baixas (≤25 mg/mL) não reduziram os biofilmes de *C. krusei*. As diferenças de suscetibilidade observadas sugerem uma influência de características espécie-específicas na resposta ao tratamento, ainda assim, os resultados são compatíveis com o mecanismo de ação descrito para as saponinas, que interagem com esteróis da membrana plasmática, promovendo a formação de poros e o comprometimento da homeostase celular (CHEN *et al*., 2023; GRZYWACZYK *et al*., 2024).

Além das saponinas, flavonoides, taninos e outros compostos fenólicos também têm sido associados a alterações na integridade e permeabilidade da membrana plasmática, favorecendo o extravasamento de constituintes intracelulares e contribuindo para a redução da viabilidade celular. de Carvalho *et al*. (2025) verificaram que o extrato hidroetanólico de folhas jovens de *Psidium guajava* apresentou teores de compostos fenólicos (1,770 ± 1,540 mg/mL) e flavonoides (0,130 ± 0,110 mg/mL), incluindo rutina, quercetina e kaempferol identificados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Na concentração de 8,37 mg/mL, o extrato promoveu redução de 60,90% da atividade

metabólica de biofilmes de 48 horas de *Candida albicans* ATCC 18804 e de 63,27% em um isolado clínico da mesma espécie após apenas 10 minutos de exposição.

Evidências complementares foram descritas por Costa *et al*. (2024) ao investigarem o extrato etanólico bruto das folhas de *Eugenia luschnathiana*. Diferentemente dos estudos anteriores, os autores avaliaram a biomassa do biofilme e observaram redução de 62,78% em biofilmes de *C. albicans* ATCC 90028 na concentração de 19,5 µg/mL, correspondente a dez vezes a concentração inibitória mínima (10× CIM), a atividade observada foi atribuída à elevada concentração de compostos fenólicos presentes no extrato. Embora o mecanismo de ação não tenha sido investigado diretamente pelos autores, estudos têm demonstrado que diferentes classes de fenólicos podem atuar sobre múltiplos determinantes da formação e manutenção dos biofilmes de *Candida*, essas alterações comprometem a organização tridimensional e a estabilidade estrutural do biofilme, contribuindo para a redução da biomassa observada após o tratamento (TUAN; MASAK, 2026).

Em conjunto, esses achados sugerem que a desestruturação do envoltório celular constitui um importante mecanismo de ação antibiofilme dos extratos vegetais. A perda da integridade da membrana plasmática e de estruturas associadas pode resultar tanto na redução da atividade metabólica das células fúngicas quanto na diminuição da biomassa do biofilme, efeitos que refletem diferentes aspectos do comprometimento microbiano após exposição aos compostos bioativos.

Inibição da transição dimórfica e repressão gênica da virulência

Outro mecanismo amplamente descrito na literatura é a interferência na transição dimórfica de *Candida albicans*. A capacidade de alternar entre as formas de levedura e hifa constitui um dos principais fatores de virulência do gênero, estando diretamente associada à adesão celular, invasão tecidual e desenvolvimento de biofilmes maduros, dessa forma, a inibição da filamentação tem sido considerada uma estratégia promissora para o controle da virulência fúngica e para a prevenção da maturação dos biofilmes (JACOBSEN, 2023; VALENTINE *et al*., 2025).

Nesse contexto, Kim *et al.* (2021) demonstraram que o extrato aquoso das folhas de *Adenophora triphylla* var. *japonica* promoveu inibição dose-dependente da formação de biofilmes em todas as espécies avaliadas, apresentando valores de IC_{50} de 6,25 µg/mL para *C. albicans, C. parapsilosis* var. *parapsilosis* e *C. glabrata*, 25 µg/mL para *C. tropicalis* e 50 µg/mL para *C. parapsilosis*. Notavelmente, o extrato não afetou o crescimento das células na fase planctônica mesmo na concentração máxima testada (100 µg/mL), evidenciando um mecanismo de ação direcionado à virulência fúngica. A análise por qRT-PCR revelou ainda repressão dose-dependente de genes envolvidos na adesão (*ALS3* e *HWP1*), na formação do tubo germinativo e morfogênese (*ECE1*), em vias regulatórias centrais da filamentação (*RAS1, CYR1, EFG1, TEC1* e *HST7*), bem como em genes associados à formação do biofilme e à produção da matriz extracelular (*CAN2, EHT1, TPO4, OPT7, GSC1, ADH5, ZAP1* e *CSH1*). Esses resultados sugerem que o extrato interfere simultaneamente em múltiplas etapas do desenvolvimento do biofilme, desde a adesão inicial até sua maturação estrutural.

Os efeitos observados por Kim *et al.* (2021) são consistentes com evidências obtidas para outros extratos vegetais, nos quais a inibição da filamentação foi acompanhada por redução significativa da formação de biofilmes. da Fonseca *et al.* (2022) verificaram que a fração de acetato

de etila (EtOAc) das folhas de *Bauhinia holophylla*, rica em flavonol-3-O-glicosídeos derivados de quercetina, miricetina e kaempferol, inibiu entre 72% e 82% a formação do biofilme da cepa *C. albicans* SC5314 em concentrações entre 62,5 e 1.250 µg/mL. Além disso, a fração foi capaz de bloquear a formação de hifas na concentração de 625 µg/mL, reforçando a associação entre a supressão da morfogênese e a redução da capacidade de formação de biofilmes, a ocorrência concomitante desses efeitos sugere que a interferência na morfogênese contribui para a atividade antibiofilme observada, possivelmente em conjunto com outros mecanismos ainda não elucidados.

Desorganização da matriz extracelular (EPS), *quorum sensing* e redução de exoenzimas de virulência

A matriz extracelular também emergiu como um importante alvo dos extratos vegetais avaliados. Considerada um dos principais determinantes da resistência dos biofilmes aos antifúngicos e às defesas do hospedeiro, a matriz de substâncias poliméricas extracelulares (EPS) atua como uma barreira física e química que dificulta a difusão de agentes antimicrobianos e contribui para a estabilidade estrutural do biofilme (SQUITIERI *et al.*, 2025). Evidências diretas desse mecanismo foram observadas por Barros *et al.* (2022), que demonstraram que extratos de própolis verde brasileira promoveram redução de aproximadamente 4 $\log_{10}$ UFC/mL em biofilmes de *Candida albicans* na concentração correspondente à CIM e erradicação completa a 4× CIM. Além da redução da carga fúngica, o tratamento alterou a composição da matriz extracelular, promovendo redução do teor de proteínas e aumento significativo nos níveis de polissacarídeos, eDNA e eRNA extracelulares, decorrente do extravasamento de conteúdo celular por lise, evidenciando a desorganização da arquitetura do biofilme.

Além das alterações estruturais da matriz, alguns extratos demonstraram interferir em mecanismos regulatórios envolvidos na formação e persistência dos biofilmes. Colombari *et al.* (2022) observaram que o extrato da casca de *Punica granatum* reduziu a carga de *Candida* em mais de 70% nas diluições de 1:2 a 1:16 e comprometeu significativamente a biomassa do biofilme até a diluição de 1:32. Os autores verificaram ainda uma modulação expressiva do sistema de *quorum sensing*, com redução de aproximadamente 60% na liberação de tirosol, molécula associada à indução da filamentação, e aumento significativo dos níveis de farnesol, reconhecido por sua capacidade de inibir a formação de hifas. Esses resultados sugerem que a atividade antibiofilme do extrato está relacionada não apenas à redução da viabilidade celular, mas também à interferência nos mecanismos de comunicação que regulam a morfogênese e a maturação do biofilme.

Outro aspecto relevante identificado nos estudos analisados foi a capacidade de determinados extratos vegetais de reduzir a produção de exoenzimas associadas à invasão tecidual e à persistência da infecção. Santos *et al.* (2024) demonstraram que extratos glicólicos de *Hamamelis virginiana*, *Cynara scolymus* e *Stryphnodendron barbatiman* reduziram significativamente a atividade de proteinases, fosfolipases e hemolisinas produzidas por *Candida*. Entre os resultados mais expressivos, o extrato de *C. scolymus* promoveu redução significativa da atividade proteolítica a 100 mg/mL (Pz = 0,78 vs. controle 0,45; p <0,0001) enquanto *S. barbatiman* (100 mg/mL) em 24 horas (Pz = 0,74 vs. controle 0,50; p <0,0001) e *H. virginiana* (12,5 mg/mL) apresentaram maiores efeitos sobre fosfolipases e hemolisinas (Hz = 0,70 em 24 horas; p <0,0001), respectivamente. Resultados compatíveis foram observados por Siqueira *et al.* (2025), que relataram forte atividade antibi-

ofilme para extratos de *Artabotrys brachypetalus*, com $MBIC_{50}$ de 1,46 µg/mL e $MBEC_{50}$ de 16,77 µg/mL para a fração hidrometanólica, acompanhada por redução de 42,7% da atividade hemolítica e atenuação de fosfolipases e proteinases pelo extrato etanólico bruto da raiz.

Potencialização e ação sinérgica com antifúngicos convencionais

Por fim, um aspecto essencial trabalhado entre os estudos analisados foi a capacidade dos extratos vegetais de potencializar a ação de antifúngicos convencionais. A associação entre produtos naturais e fármacos de referência, como fluconazol e nistatina tem sido considerada uma estratégia promissora para superar fenótipos de tolerância associados aos biofilmes e reduzir as concentrações terapêuticas necessárias para seu controle (LI *et al.,* 2024; TUAN; MASAK, 2026). Nesse contexto, Harley *et al.* (2022) verificaram que o extrato hidroetanólico da casca do caule de *Sclerocarya birrea*, rico em epicatequina e proantocianidinas, inibiu biofilmes maduros de isolados vulvovaginais de *C. albicans* resistentes ao fluconazol, apresentando valores de IC_{50} entre 91,50 e 540,80 µg/mL. Quando associado à nistatina, o extrato exibiu efeito sinérgico expressivo, resultando em maior atividade contra os biofilmes do que aquela observada para os tratamentos isolados.

Resultados compatíveis foram igualmente descritos para o extrato metanólico *de Astragalus baba-alliar*, cuja associação à nistatina reduziu o $MBIC_{50}$ contra a formação de biofilmes de *C. albicans* de 64,0 para 0,25 µg/mL (SHAKIB *et al*., 2025). Complementarmente, Harley *et al*. (2022) demonstraram que o extrato da casca de *Erythrina senegalensis* inibiu a formação de biofilmes ($SMIC_{50}$ entre 16 e 64 µg/mL) e apresentou interação sinérgica com fluconazol e nistatina (FICI ≤0,5), permitindo reduzir as doses necessárias dos antifúngicos comerciais.

Embora os mecanismos responsáveis por essas interações não tenham sido completamente elucidados, a atividade sinérgica observada provavelmente está relacionada à ação dos extratos sobre diferentes componentes envolvidos na resistência dos biofilmes e reforça o potencial desses produtos naturais como fontes promissoras para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra infecções associadas a biofilmes de *Candida*.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstram que os extratos vegetais constituem uma fonte promissora de compostos bioativos capazes de interferir em diferentes etapas da formação e persistência dos biofilmes de *Candida* spp. A atividade antibiofilme observada está associada a múltiplos mecanismos de ação, incluindo a desestabilização da membrana e da parede celular, a inibição da filamentação, a desorganização da matriz extracelular, a modulação do *quorum sensing*, a redução de fatores de virulência e a potencialização da ação de antifúngicos convencionais. Em conjunto, esses mecanismos comprometem a integridade estrutural e funcional dos biofilmes, entretanto, a heterogeneidade metodológica dos estudos e a predominância de ensaios *in vitro* evidenciam a necessidade de investigações adicionais voltadas à padronização dos protocolos experimentais, à elucidação dos mecanismos moleculares envolvidos e à validação da eficácia e segurança desses produtos em modelos *in vivo* e estudos clínicos. Ainda assim, as evidências disponíveis reforçam o potencial dos extratos vegetais como alternativas ou adjuvantes terapêuticos no controle de infecções associadas aos biofilmes de *Candida* spp.

Quadro 48.1 Síntese dos principais achados, eficácia e mecanismos antibiofilme dos extratos vegetais avaliados frente a espécies de *Candida*.

Referência	Espécie(s) de *Candida* avaliada(s)	Extrato vegetal / fração utilizada	Modelo e metodologia do biofilme	Indicadores quantitativos antibiofilme	Mecanismos de ação descritos
Jaroš *et al*. (2022)	*C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*	Resina de *Boswellia serrata* (Bioswellix)	*In vitro*; Cristal Violeta (CV) e Ensaio de MTT	MTT: Inibição de 30%–60% (*C. albicans*), 20%-10% (*C. parapsilosis*) e 0% (*C. krusei*) a 1–500 mg/L^{-1}	NR
Meccatti *et al.* (2023)	*C. albicans, C. dubliniensis, C. tropicalis, C. krusei*	Extratos glicólicos de *R. centifolia*, *C. longa*, *R. officinalis*, *P. granatum*	*In vitro*; Ensaio de MTT em placas de microtitulação	*R. centifolia / C. longa:* inibiram *C. albicans, C. dubliniensis, C. tropicalis (30 min;* inativas em *C. krusei). R. officinalis / P. granatum:* inibiram *C. albicans* e *C. krusei* (30 min), *C. dubliniensis* e *C. tropicalis* (24 h)	O ácido clorogênico e polifenóis induzem redução da viabilidade celular, despolarização do potencial de membrana mitocondrial, acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS) e fragmentação do DNA fúngico.
Brito *et al*. (2023)	*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*	Extrato etanólico dos frutos de *Euterpe oleracea* (Açaí)	*In vitro*; Coloração com cristal violeta (CV), 570 nm, em superfícies de poliestireno	CV: Inibição da biomassa a 7,8–1000 µg/mL. Ausência de biofilme em 99% dos campos a ≥250 µg/mL	Ação de polifenóis e Antocianinas (cianidina-3-rutinosídeo) alterando a adesão às superfícies abióticas.
Fonseca *et al*. (2022)	*C. albicans*	Extrato hidroetanólico bruto e frações (DCM, EtOAc, EtOH) de *Bauhinia holophylla*	*In vitro*; Cristal violeta (CV) e análise de morfogênese por microscopia de luz	CV: Fração do extrato EtOAc com 72%–82% de inibição na cepa SC5314 (62,5–1250 µg/mL; ~90% a 125 µg/mL, >60% na ATCC 18804 (até 312,5 µg/mL) e até 75% na ATCC 10231 (625–1250 µg/mL)	Flavonóis-3-O-glicosídeos (derivados de quercetina, miricetina e kaempferol) que bloqueiam a filamentação
Floris *et al.* (2024)	*C. albicans*	Extratos etanólicos de partes diversas de *Asphodelus microcarpus*	*In vitro*; Ensaio de cristal violeta modificado (CV) 620/450 nm	$MBIC_{50}$: 1,3 mg/mL em isolado multirresistente	NR
Jovito *et al.* (2024)	*C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*	Extrato foliar evaporado de *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Baraúna)	*In vitro*; Contagem de UFC/mL e coloração com cristal violeta (CV)	*C. albicans*: 100% de inibição e erradicação (125–250 µg/mL). *C. tropicalis*: Até 89% de redução do biofilme maduro (2.000 µg/mL) Biofilme Misto: 100% de inibição na formação e 96% de redução em 48 h	NR

Zielińska *et al.* (2021)	*C. albicans*	Extratos de espécies de *Papaveraceae* (*C. majus*, *C. cava*, *C. cheilanthifolia*)	*In vitro*; Ensaio de redução de TTC (580 nm) e coloração com cristal violeta (CV)	TTC: Inibição ~92% na viabilidade metabólica do biofilme. CV: ~54-74% de inibição de biomassa	NR
Zoccolotti *et al.* (2021)	*C. albicans*	Extratos etanólicos de folhas e frutos de *Cryptocarya moschata* e *C. mandioccana*	*In vitro* em resina acrílica; AlamarBlue, contagem de UFC/mL e CLSM	$MBEC_{50}$: 0,045 g/mL. UFC/mL: Eliminação total (100%) em resina acrílica pós 1 h	NR
D'Angeli *et al.* (2021)	*C. albicans*	Extrato foliar de *Orobanche crenata* Forssk. (OCLE)	*In vitro*; Cristal violeta (CV), ensaio de MTT e tubo germinativo em SDB	$MBIC_{50}$: 146,77 µg/mL (*C. albicans*)	Polifenóis alteram hidrofobicidade de membrana e bloqueiam a transição dimórfica e a adesão tecidual
Colombari *et al*. (2022)	*C. albicans*	Extrato da casca de *Punica granatum* (PomeGr)	*In vitro*; Leitura de fluorescência (RFU) e cristal violeta (CV), OD 540 nm	RFU: Redução >70% na carga fúngica (1:16). CV: Inibição de 51,3% da biomassa (1:16)	Alteração em filamentação por regulação de tirosol e farnesol e consumo de granatina e ácido elágico-hexosídeo na ação antibiofilme
Amêndola *et al.* (2024)	*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. tropicalis*	Extrato foliar comercial de *Hamamelis virginiana* L.	*In vitro*; Contagem de UFC/mL após exposição de 5 min e 24 h	UFC/mL: Eliminação de até 100% pós 5 min (12.5- 200 mg/ml) e 24 h (3,13–25 mg/mL), conforme a espécie	NR
Hrichi *et al.* (2022)	*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*	Frações voláteis (n-hexano VF1 e clorofórmio VF2) de *Convolvulus althaeoides* L.	*In vitro*; Cristal violeta (CV), Espectrofotometria (570 nm)	CV: ≤80% (0,21–0,43 mg/mL); 50% (C. glabrata, 3,5 mg/mL). $MBIC_{50}$: 0,87–3,5 mg/mL. Filamentação: 100% de inibição (0,87–1,75 mg/mL)	Ação de compostos lipídicos e voláteis inibindo a adesão em superfícies
Barros *et al.* (2022)	*C. albicans*	Extrato de Própolis Verde Brasileira (PE) e Resíduo da Extração (WPE)	*In vitro*; Ensaio de Resazurina, contagem de UFC/mL e dosagem de ECM por NanoDrop	UFC/mL: PE reduziu 4 logs de UFC a 1x CIM e eliminou o biofilme a 4x CIM	Alteração estrutural da matriz (ECM), provocando redução de polissacarídeos e liberação de eDNA/eRNA
Asraoui *et al.* (2023)	*C. albicans*, *C. glabrata*	Extratos foliares de *Inula viscosa* e *Globularia alypum* (EtOAc, MetOH, $CHCl_3$)	*In vitro* ($MBIC_{50}$)	$MBIC_{50}$: 100,71–380,84 µg/mL. Inibição de até 90% a 512 µg/mL	Flavonoides (quercetina, apigenina) perturbam a membrana citoplasmática e bloqueiam a fixação
Oliveira *et al.* (2023)	*C. albicans*	Extratos foliares/galhos de *Senna macranthera*, *S. splendida*, *S. alata*	*In vitro*; Terapia Fotodinâmica	UFC/mL (aPDT LED 450 nm):	Antraquinonas atuam como fotosensibilizadores gerando ROS Tipo I e II

			Antimicrobiana (aPDT com LED azul 450 nm) e UFC/mL	Erradicação total (7,7 log_{10} UFC/mL) a 0,05–0,5 mg/mL (p <0,0001)	
Harley *et al.* (2022)	*C. albicans*	Extratos hidroetanólicos de folhas (SBL) e casca do caule (SBB) de *Sclerocarya birrea*	*In vitro*; Ensaio colorimétrico de XTT/ menadiona (490 nm)	XTT (IC_{50} formação): 12,49–164,42 µg/mL. IC_{50} (biofilme maduro): 91,50–685,20 µg/mL. Sinergismo com nistatina (SBB)	Proantocianidinas e derivados galoilados atuam inibindo a ativação da via NF-κB p65 e a fosforilação de quinases intracelulares de sinalização
Harley *et al.* (2022)	*C. albicans*, *C. glabrata*	Extrato etanólico da casca de *Erythrina senegalensis* (ESB)	*In vitro*; Ensaio colorimétrico do sal de tetrazólio XTT/menadiona	$SMIC_{50}$: 16–64 µg/mL (prevenção). $MBEC_{50}$: 128 a >512 µg/mL. FICI: <0,5 (sinergismo com azóis/ nistatina)	NR
Cota *et al.* (2021)	*C. albicans*	Fração hexânica do extrato de rizoma de *Chamaecostus cuspidatus*	*In vitro*; Ensaio de redução de MTT em microplaca	$MBIC_{50}$: 250 µg/mL (prevenção). $MBEC_{50}$: 15,62 µg/mL (biofilme maduro pelas saponinas dioscina e aferosídeo A)	Saponinas (dioscina e aferosídeo A) comprometem viabilidade e integridade celular
Kim & Kim (2021)	*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*	Extrato aquoso das folhas de *Adenophora triphylla* var. *japonica*	*In vitro*; Cristal violeta 1%, adesão a HaCaT e quantificação por RT-qPCR	CV: 6,25 µg/mL (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*) e 25–50 µg/mL (*C. tropicalis*)	Supressão de genes de morfogênese (*ALS3, ECE1, HWP1*), via Ras1-cAMP-PKA e genes da matriz (*GSC1, ZAP1*)
Desrini (2025)	*C. albicans*	Extratos etanólicos dos frutos e folhas de *Clidemia hirta*	*In vitro*; Ensaio de redução do sal de tetrazólio MTT (550 nm) e MEV	MTT: Extrato dos frutos inibiu >50% do biofilme maduro a 31,25 µg/mL	Dodecil sulfato e erucamida induzem despolarização da membrana mitocondrial e alteração da expressão de genes associados à formação de hifas
Hariri *et al*. (2022)	*C. albicans*	Extrato metanólico de *Eremostachys binalodensis* (Soxhlet)	*In vitro*; Coloração por cristal violeta (CV) e microdiluição em microplaca	CV: Prevenção total da formação do biofilme nas concentrações de 2,048 e 4,096 mg/mL	NR
Costa *et al.* (2024)	*C. albicans*	Extrato etanólico bruto (CEE) das folhas de *Eugenia luschnathiana*	*In vitro*; Cristal violeta (CV) 0,4% em placas de 24 poços	CV: Redução da biomassa de 13% (1,95 µg/mL), 56,67% (7,8 µg/mL) e 62,78% (19,5 µg/mL)	NR
Sadanandan *et al*. (2023)	*C. albicans*	Extratos aquosos de alho (*A. sativum*), cravo (*S. aromaticum*) e amla	*In vitro*; Ensaio de MTT, microscopia óptica, contraste de fase e fluorescência	MTT: O extrato de alho reduziu a viabilidade celular para 24,4%–26,9% na MIC_{50} e ~49%–56% em biofilmes de 24h/48h	NR

Carvalho *et al.* (2025)	*C. albicans*	Extrato hidroetanólico de folhas jovens de *Psidium guajava* L.	*In vitro*; Ensaio metabólico de MTT pós-exposição de 10 minutos	MTT: Redução de 50,14% a 63,27% na viabilidade de biofilmes de 48 h pós 10 min de contato (4,18-8,37 mg/mL)	Riqueza em compostos fenólicos (rutina, quercetina e kaempferol) que podem promover rápida desintegração celular
Meccatti *et al*. (2021)	*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*	Extrato de *Rosmarinus officinalis* L. (Alecrim) em propilenoglicol	*In vitro*; Desagregação por ultrassom e contagem de UFC/mL (5 min e 24 h)	UFC/mL: Atividade em 5 espécies de *Candida*: 100–200 mg/mL reduziram até 100% do biofilme em *C. albicans* (a partir de 5 min) e nas demais espécies em 24 h	Presença de derivados do ácido clorogênico e flavonoides que podem desestabilizar a parede e a membrana citoplasmática
Sadanandan *et al.* (2025)	*C. albicans*	Extratos aquosos de alho, cravo e amla	*In vitro* em segmentos de cateter de Foley; MTT, UFC/mL e MEV	UFC/mL: Alho (extrato mais ativo): reduziu ~82,4%-99,7% das UFC (24h; viabilidade MTT: 45–48%). Cravo e Amla: reduziram ~95,5% das UFC em S470 (viabilidade MTT: 57–69% e ~62%, respectivamente)	Os efeitos são atribuídos possivelmente à alicina, eugenol/ácido elágico e ácido gálico envolvendo ROS, dano celular/mitocondrial, extravasamento celular e dano em síntese de RNA
Siqueira *et al.* (2025)	*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*	Extrato etanólico da raiz e frações (DF, EAF, BF, HMF) de *Artabotrys brachypetalus*	*In vitro*; Cristal violeta (CV-$MBIC_{50}$) e MTT ($MBEC_{50}$)	$MBIC_{50}$: Fração hidrometanólica 1,46 µg/mL (*C. albicans* e *C. glabrata*). Fração acetato de etila: 0,056 µg/mL e $MBEC_{50}$ de 16,77, 4,46 e 0,00028 µg/mL em *C. albicans*, *C. glabrata e C. tropicalis* respectivamente	Alcaloides inibem a viabilidade celular séssil e reduzem em até 42,7% exoenzimas de virulência
Zabad *et al.* (2026)	*C. albicans*	Extrato aquoso de Miswak (*Salvadora persica*) por decocção e maceração	*In vitro*; Imersão por 10 min, agitação vortex e contagem de UFC/mL	UFC/mL: Redução de 1,43 log_{10} (96%) por decocção e 1,26 log_{10} (94,5%) por maceração em PMMA pós 10 min	Isotiocianato de benzila, salvadorina e taninos promovem rompimento de membranas celulares e comprometem processos enzimáticos e metabolismo
Pegah *et al.* (2025)	*C. albicans*	Extrato metanólico de *Astragalus baba-alliar*	*In vitro*; Quantificação de biofilme por cristal violeta (CV- $MBIC_{50}$) em microplaca (630 nm)	$MBIC_{50}$: 4,6 µg/mL (extrato isolado) e 0,25 µg/mL (associado à nistatina em combinação sinérgica)	NR
Costa *et al.* (2025)	*C. albicans,* *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*	Fração diclorometânica de *Sideroxylon obtusifolium* T.D. Penn	*In vitro*; Ensaio metabólico por MTT em biofilmes de 48 h	MTT: Redução significativa na formação e viabilidade de biofilmes monomicrobianos e mistos	Saponinas, flavonoides e taninos interagem com o ergosterol da membrana, gerando poros e lise osmótica

Zhang *et al.* (2026)	*C. albicans*	Extrato aquoso das sementes de *Camellia oleifera*	*In vitro* em PMMA; Curva de crescimento e ensaio de biofilme pós 8 h	Redução de biofilmes em PMMA após 8 h de exposição (21,25–42,73%; p <0,05)	NR
Váczi *et al.* (2024)	25 isolados clínicos de *C. albicans*	Extrato de *Origanum vulgare*	*In vitro*; Quantificação por cristal violeta (CV) na fase inicial (0 h) e madura (48 h)	CV: Desintegração de biofilme de 0h a 12.5 mg/mL e 48 h a 12.5-25 mg/mL	NR
Bessa *et al.* (2024)	*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*	Extrato glicólico de *Quillaja saponaria* (Quilaia)	*In vitro*; Ensaio de viabilidade metabólica por MTT pós 5 min e 24 h	MTT: Redução da viabilidade metabólica nas 5 espécies (6,25–100 mg/mL) pós 5 min e 24 h	NR
Santos *et al.* (2024)	*C. albicans*	Extratos glicólicos de *H. virginiana*, *P. americana*, *C. scolymus* e *S. barbatiman*	*In vitro*; Quantificação com Cristal Violeta (CV); Biofilme de 48 h em placa de 24 poços e ensaio de exoenzimas	CV: Redução de 55.17%- 90% da biomassa de biofilme de 48 h após 24 h de exposição aos extratos glicólicos em 6.25, 12.5, 25 e 100 mg/ml	NR

Legenda: NR: Não relatado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASRAOUI, F. *et al.* Biofilm inhibition of Inula viscosa (L.) Aiton and Globularia alypum L. extracts against Candida infectious pathogens and in vivo action on Galleria mellonella model. Advanced Biology, v. 7, e2300081, 2023. doi: 10.1002/adbi.202300081.

BARROS, I.L.E. *et al.* Promising effect of propolis and a by-product on planktonic cells and biofilm formation by the main agents of human fungal infections. Anais da Academia Brasileira de Ciencias, v. 94, e20210189, 2022. doi: 10.1590/0001-3765202220210189.

BESSA, E.R.L. *et al.* Antifungal effect of Quillaja saponaria plant extract on biofilms of five Candida species of dental interest. Brazilian Dental Science, v. 27, e4233, 2024. doi: 10.4322/bds.2024.e4233.

BRITO, L.L. *et al.* Effects of Euterpe oleracea Mart. extract on Candida spp. biofilms. Brazilian Journal of Microbiology, v. 54, p. 29, 2023. doi: 10.1007/s42770-023-00919-1.

CARVALHO, L.S. *et al.* Psidium guajava L. hydroethanolic extract as endodontic irrigant: phytochemical analysis, antioxidant activity, antimicrobial action and biocompatibility. PeerJ, v. 13, e19301, 2025. doi: 10.7717/peerj.19301.

CHEN, Y. *et al.* Anti-Candida albicans effects and mechanisms of theasaponin E1 and assamsaponin A. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, p. 9350, 2023. doi: 10.3390/ijms24119350.

COLEMAN, J.J. *et al.* Characterization of plant-derived saponin natural products against Candida albicans. ACS Chemical Biology, v. 5, p. 321, 2010. doi: 10.1021/cb900243b.

COLOMBARI, B. *et al.* Pomegranate extract affects fungal biofilm production: consumption of phenolic compounds and alteration of fungal autoinducers release. International Journal of Environmental Research and Public Health, v. 19, 2022. doi: 10.3390/ijerph192114146.

COSTA, P.C.Q.G. *et al.* Bioactive potential of Eugenia luschnathiana essential oil and extract: antifungal activity against Candida species isolated from oncological patients. Brazilian Journal of Biology, v. 84, e286419, 2024. doi: 10.1590/1519-6984.286419.

DESRINI, S. The antibiofilm potential of Clidemia hirta against Candida albicans: preliminary study. BMC Research Notes, v. 18, p. 143, 2025. doi: 10.1186/s13104-025-07209-z.

FONSECA, S.T.D. *et al.* Flavonoid-rich fractions of Bauhinia holophylla leaves inhibit Candida albicans biofilm formation and hyphae growth. Plants, v. 11, p. 1796, 2022. doi: 10.3390/plants11141796.

GRZYWACZYK, Adam *et al*. Saponaria officinalis saponins as a factor increasing permeability of Candida yeasts' biomembrane. World Journal of Microbiology & Biotechnology, v. 40, p. 152, 2024. doi: 10.1007/s11274-024-03961-9.

HARLEY, B.K. *et al.* Antifungal activities of phytochemically characterized hydroethanolic extracts of Sclerocarya birrea leaves and stem bark against fluconazole-resistant candida albicans strains. BioMed Research International, v. 2022, p. 4261741, 2022a. doi: 10.1155/2022/4261741.

HARLEY, B.K. *et al.* Metabolite profiling, antifungal, biofilm formation prevention and disruption of mature biofilm activities of Erythrina senegalensis stem bark extract against Candida albicans and Candida glabrata. PloS One, v. 17, e0278096, 2022b. doi: 10.1371/journal.pone.0278096.

HRICHI, S. *et al.* Chemical composition, antifungal and anti-biofilm activities of volatile fractions of Convolvulus althaeoides L. roots from Tunisia. Molecules, v. 27, p. 6834, 2022. doi: 10.3390/molecules27206834.

JACOBSEN, I.D. The role of host and fungal factors in the commensal-to-pathogen transition of Candida albicans. Current Clinical Microbiology Reports, v. 10, p. 55, 2023. doi: 10.1007/s40588-023-00190-w.

JAROŠ, P. *et al.* Boswellia serrata extract as an antibiofilm agent against Candida spp. Microorganisms, v. 10, p. 171, 2022. doi: 10.3390/microorganisms10010171.

JOVITO, V.C. *et al.* Anticandida and antibiofilm activities of extract from Schinopsis brasiliensis Engl. against Candida spp. Brazilian Oral Research, v. 38, e016, 2024. doi: 10.1590/1807-3107bor-2024.vol38.0016.

KIM, D.; KIM, K.Y. Adenophora var. japonica inhibits Candida biofilm formation, increases susceptibility to antifungal agents and reduces infection. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, p. 12523, 2021. doi: 10.3390/ijms222212523.

LI, H. *et al.* Combination of fluconazole with natural compounds: a promising strategy to manage resistant Candida albicans infections. Fungal Biology Reviews, v. 50, p. 100398, 2024. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.009.

MECCATTI, V.M. *et al.* Antifungal action of herbal plants' glycolic extracts against Candida species. Molecules, v. 28, p. 2857, 2023. doi: 10.3390/molecules28062857.

OLIVEIRA, A.B. *et al.* In vitro evaluation of photodynamic activity of plant extracts from Senna species against microorganisms of medical and dental interest. Pharmaceutics, v. 15, p. 181, 2023. doi: 10.3390/pharmaceutics15010181.

PEGAH, S. *et al.* Antibacterial, antifungal, antibiofilm, and cytotoxicity activity of Astragalus Baba-alliar extract against main causes of dental root canal infections. Archives of Razi Institute, v. 80, p. 907, 2025. doi: 10.32592/ARI.2025.80.4.907.

SADANANDAN, B. *et al.* Aqueous spice extracts as alternative antimycotics to control highly drug resistant extensive biofilm forming clinical isolates of Candida albicans. PloS One, v. 18, e0281035, 2023. doi: 10.1371/journal.pone.0281035.

SANTOS, J.G. *et al.* Effect of Hamamelis virginiana, Persea americana, Cynara scolymus L and Stryphnodendron barbatiman M plant extracts on the phenotypic expression of virulence factors in biofilms of the Candida albicans. Brazilian Dental Science, v. 27, e4039, 2024. doi: 10.4322/bds.2024.e4039.

SIQUEIRA, C.P. *et al.* Exploring and evaluating the in vitro antifungal, antibiofilm and antitoxin efficacy of Artabotrys brachypetalus Benth. against Candida spp. and its toxicity in vivo assays. BMC Complementary Medicine and Therapies, v. 25, p. 258, 2025. doi: 10.1186/s12906-025-04877-z.

SQUITIERI, D. *et al.* Studying Candida biofilms across species: experimental models, structural diversity, and clinical implications. Pharmaceuticals, v. 19, p. 8, 2025. doi: 10.3390/ph19010008.

TUAN, D.A.; MASAK, J. Natural-compound adjuvants dismantle Candida biofilms: Mechanisms, design rules, and biofilm-aware pharmacology. Current Microbiology, v. 83, p. 131, 2026. doi: 10.1007/s00284-025-04713-0.

VALENTINE, M. *et al.* Vaginal Candida albicans infections: host-pathogen-microbiome interactions. FEMS Microbiology Reviews, v. 49, 2025. doi: 10.1093/femsre/fuaf013.

ZIELIŃSKA, S. *et al.* Screening Papaveraceae as novel antibiofilm natural-based agents. Molecules, v. 26, p. 4778, 2021. doi: 10.3390/molecules26164778.