

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 15

REVISÃO SOBRE BIOFILMES EM INFECCÕES OCASIONADAS POR *CANDIDA ALBICANS*

ANA KARLA SOUSA DA COSTA¹
BRENDA LAVÍNIA DA SILVA OLIVEIRA¹
JENIPHER KENNER MISLEY ANDRE¹
TAMIRES AYMEE DE MOURA SERAFIM¹
THIAGO ÁLEX GERMANO GONÇALVES¹
JONATAS RAFAEL DE OLIVEIRA²

1. Discente - Medicina da Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, SP.
2. Docente - Medicina da Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, SP.

Palavras-chave
Biofilme; *Candida Albicans*; Infecção.

DOI

10.59290/0921251040

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas invasivas e superficiais causadas por *Candida albicans* constituem um problema clínico significativo, sobretudo em pacientes imunocomprometidos, com uso de dispositivos médicos como cateteres, próteses e válvulas, ou em terapia antimicrobiana prolongada (HAMEED *et al.*, 2021). Embora *C. albicans* faça parte da microbiota humana, ela pode transitar de forma comensal para patogênica sob condições que favorecem sua proliferação. A capacidade de formar biofilmes é reconhecida como um dos principais mecanismos de virulência, associado à recalcitrância terapêutica e alta morbidade e mortalidade (DONLAN & COSTERTON, 2002).

Biofilmes são agregados de células fúngicas aderidas a superfícies ou tecidos, envoltas em matriz extracelular (ECM) composta por polisacarídeos (β -1,3-glucanas, β -1,6-glucanas e mananos), proteínas, lipídios e outros polímeros. Essa estrutura confere proteção contra antifúngicos, reduzida penetração de drogas, expressão diferencial de genes de resistência, presença de células persistentes (“*persister cells*”) e plasticidade metabólica (MITCHELL *et al.*, 2015). Estudos demonstram que os estágios do crescimento do biofilme (precoce, intermediário e maduro) apresentam características distintas, e a resistência antifúngica aumenta com o tempo de maturação (FINKEL & MITCHELL, 2011). Por exemplo, em fases intermediárias e maduras, o conteúdo de ergosterol nas membranas celulares diminui significativamente, e as bombas de efluxo (*CDR1*, *CDR2*, *MDR1*) são expressas já nos estágios iniciais de adesão (MUKHERJEE *et al.*, 2003).

A transição morfológica de levedura para hifa é outro fator de virulência crucial regulado na formação do biofilme e está ligada ao mecanismo de comunicação celular, conhecido como

quorum sensing (QS). O farnesol, a principal molécula de QS produzida por *C. albicans*, atua como um inibidor autocrático da formação de hifas e da maturação do biofilme quando atinge uma concentração limite, mantendo a levedura em um estado planctônico não invasivo. Contudo, em condições que favorecem a infecção, a inibição do farnesol é superada, permitindo a formação de hifas, que são essenciais para a invasão tecidual e para a arquitetura tridimensional da matriz madura (VALLE-AREVALO & NOBILE, 2020; SANTOS *et al.*, 2018).

Além da complexidade intrínseca do biofilme, as infecções são frequentemente complicadas por biofilmes multiespécies, nos quais *C. albicans* interage com bactérias, como *Staphylococcus aureus* ou espécies orais (*Streptococcus oralis*). Essas interações podem ser sinérgicas ou antagônicas, dependendo do microambiente e da liberação de moléculas inter-reino de QS (HARRIOTT & NOVERR, 2009; SANTOS *et al.*, 2020). O biofilme misto de *C. albicans* e *S. aureus*, por exemplo, é um achado comum em cateteres, onde a levedura fornece uma estrutura que favorece a adesão bacteriana, aumentando a patogenicidade e complicando o tratamento com regimes antimicrobianos únicos (TRUJILLO *et al.*, 2012).

Apesar do uso crescente de agentes naturais, como extratos vegetais e compostos fitoquímicos, para inibir ou desestruturar biofilmes de *C. albicans*, o boldo (*Peumus boldus* Molina) demonstra ser uma planta de especial interesse (DI MASCIO *et al.*, 2020). Tradicionalmente consumida para distúrbios gastrointestinais, a planta tem demonstrado eficácia contra diversos microrganismos (VILA *et al.*, 1999). Uma investigação recente analisou o efeito do chá de boldo sobre biofilmes de *C. albicans* formados em poliestireno, fornecendo dados concretos sobre seu potencial antibiofilme (COSTA *et al.*, 2024). Dessa forma, este trabalho visa suprir es-

sa lacuna, oferecendo uma revisão crítica e atualizada sobre os mecanismos moleculares e celulares da formação e resistência dos biofilmes de *C. albicans*, sua influência na etiologia, persistência e gravidade das infecções clínicas, e as estratégias terapêuticas emergentes, particularmente de fontes naturais, com foco na avaliação do potencial antibiofilme do *P. boldus*. O objetivo deste estudo é revisar e sintetizar os mecanismos de formação e resistência dos biofilmes de *Candida albicans*, analisar suas implicações clínicas e avaliar criticamente as estratégias terapêuticas emergentes, com foco no potencial antibiofilme de compostos naturais, como os derivados de *Peumus boldus*.

MÉTODO

Para compor esta revisão narrativa, foram seguidos passos rigorosos de busca e avaliação da literatura. A pesquisa foi conduzida entre julho e outubro de 2025, abrangendo as bases de dados PubMed, Scopus, *Web of Science*, SciELO e LILACS. Para a busca, utilizaram-se termos em inglês e português, combinados com operadores booleanos, para cobrir o patógeno, a estrutura e a estratégia terapêutica. Os descritores empregados foram: “*Candida albicans*” AND “*biofilm*” AND (“*resistance*” OR “*mechanism*” OR “*infections*” OR “*therapy*” OR “*natural products*” OR “*Peumus boldus*”).

Os critérios de inclusão e exclusão abrangem artigos originais, revisões sistemáticas ou meta-análises publicados entre 2000 e 2025, nos idiomas inglês, espanhol ou português, que envolviam biofilmes de *C. albicans* com dados sobre resistência antifúngica, estrutura molecular ou tratamento. Foram excluídos resumos, comunicações curtas ou artigos com *Candida spp.* não especificadas, ou sem distinção entre biofilme e células planctônicas. Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados por

dois revisores independentes, sendo que as discordâncias foram resolvidas por consenso.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada com foco na robustez das técnicas de quantificação e visualização dos biofilmes. Priorizou-se a inclusão de trabalhos que empregaram múltiplos métodos, como a quantificação de biomassa (cristal violeta), viabilidade metabólica (XTT) e análise da morfologia celular (microscopia eletrônica de varredura - MEV), garantindo que os resultados sobre a atividade antibiofilme fossem bem suportados por evidências de diferentes naturezas (SUZUKI, 2009).

O processo de síntese e análise crítica da literatura foi conduzido por meio da extração e catalogação de informações essenciais, incluindo a concentração inibitória mínima (CIM) dos antifúngicos ou agentes naturais, o tipo de ensaio de biofilme (formação ou erradicação de biofilme maduro) e o tempo de incubação. Essa extração estruturada permitiu a comparação de resultados entre diferentes estudos, mesmo diante de variações metodológicas intrínsecas à pesquisa com biofilmes, reforçando a validade das conclusões apresentadas (RAMAGE *et al.*, 2011).

Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, e os dados extraídos incluíram o tipo de estudo, a(s) cepa(s) de *C. albicans* utilizada(s), o estágio do biofilme, as técnicas usadas para quantificar biofilme (como biomassa, viabilidade e microscopia), as medidas de susceptibilidade e o uso de agentes terapêuticos. A análise e a síntese dos resultados foram feitas de forma temática, sendo dividida em três eixos principais: Mecanismos moleculares de resistência (matriz extracelular, efluxo de fármacos, células persistentes e plasticidade metabólica); Relação dos biofilmes com severidade clínica e implicações terapêuticas; e Alternativas tera-

pêuticas emergentes (antifúngicos novos, combinações e agentes naturais/extratos vegetais). Por fim, verificou-se o rigor metodológico dos estudos para a validação e critérios de qualidade, observando a replicação experimental, o uso de controles positivos e negativos, a padronização de estágio do biofilme e o uso de quantificação robusta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Da análise de quase 1200 artigos inicialmente localizados, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 95 artigos para análise crítica aprofundada, resultando nos achados principais e suas interpretações.

Mecanismos moleculares de resistência em biofilmes

A literatura moderna confirma que biofilmes de *C. albicans* exibem resistência multifatorial aos antifúngicos, muito acima daquela observada em células planctônicas (DONLAN & COSTERTON, 2002). A matriz extracelular (ECM) é central para essa resistência (FINKEL & MITCHELL, 2011), sendo a β -1,3-glucana e as mananas identificadas como os principais polímeros sequestradores de fármacos (DI MASCIO *et al.*, 2020). A ECM emerge, portanto, como componente central desse fenômeno: além de barrar fisicamente a penetração de drogas, muitos fármacos são sequestrados por componentes matriciais, reduzindo sua disponibilidade para atingir alvos intracelulares essenciais (RAMAGE *et al.*, 2011).

Outros mecanismos moleculares importantes incluem a expressão de bombas de efluxo (*CDR1*, *CDR2*, *MDR1*), que é induzida nos estágios iniciais de adesão (MUKHERJEE *et al.*, 2003). Este mecanismo é mais proeminente nas fases precoces, tornando-se menos determinan-

te no estágio maduro (MITCHELL *et al.*, 2015). Além disso, as alterações de alvo e composição lipídica são cruciais, pois os níveis de ergosterol e precursores de esteróis nas membranas celulares são significativamente reduzidos em biofilmes maduros (MUKHERJEE *et al.*, 2003), alterando a sensibilidade a azóis. Por fim, as células persistentes (*persistor cells*) mantêm-se em estado de baixa atividade metabólica e a plasticidade metabólica (mudança para vias alternativas como o ciclo da glioxilato) confere tolerância adicional à privação de nutrientes e baixa oxigenação.

O sistema de *quorum sensing* (QS) é um regulador mestre da virulência e da estrutura do biofilme. Moléculas como o farnesol (*autoindutor fúngico*) e o triptofol regulam a transição morfológica essencial (levedura-hifa), que é um pré-requisito para a formação de biofilmes maduros e invasivos (VALLE-AREVALO & NOBILE, 2020; SANTOS *et al.*, 2018). A manipulação desse sistema, seja por inibidores ou por moléculas QS de outros microrganismos (*QS inter-reino*), oferece um alvo promissor para terapias que buscam desarmar o biofilme sem necessariamente matar as células, o que diminui a pressão seletiva para a resistência (MARCO-MINI & NEGRI, 2023).

A resistência do biofilme pode ser modulada por fatores exógenos do hospedeiro e por interações polimicrobianas. Por exemplo, o uso de antimicrobianos antibacterianos de amplo espectro pode não apenas induzir a disbiose e favorecer a colonização por *Candida spp.*, mas também estimular o crescimento do biofilme e a produção de células persistentes de *C. albicans* isoladas de fungemia (PORTELA *et al.*, 2024). Esse achado ressalta a complexidade da etiologia das infecções por biofilme e enfatiza a necessidade de terapias mais direcionadas que minimizem os danos à microbiota comensal.

Implicações clínicas e terapêuticas

Do ponto de vista clínico, a presença de biofilmes muda o paradigma terapêutico. Biofilmes associados a dispositivos médicos dificultam a erradicação de infecções e favorecem recorrência e fungemias (DONLAN & COSTERTON, 2002). As infecções superficiais, como candidíase oral e vulvovaginal, mostram alta taxa de recorrência, correlacionada com a capacidade de formação de biofilme. A presença de biofilmes aumenta a necessidade de doses mais altas ou terapias prolongadas de antifúngicos, o que eleva a toxicidade, os custos e os problemas de resistência (HAMEED *et al.*, 2021), indicando a necessidade de maior vigilância, uso de terapias combinadas, remoção ou substituição de dispositivos médicos e monitoramento rigoroso.

Em unidades de terapia intensiva (UTIs), a associação de biofilmes de *C. albicans* com cateteres venosos centrais (CVC) é uma causa primária de candidemia, a quarta principal causa de infecção da corrente sanguínea em hospitais (SUZUKI, 2009). O biofilme age como um reservatório celular que libera continuamente leveduras planctônicas na corrente sanguínea, levando a infecções persistentes e de difícil resolução (BONILLA-GAMEROS *et al.*, 2020). Nesses casos, a remoção do dispositivo colonizado é frequentemente um pré-requisito indispensável para a cura clínica, o que sublinha a falha dos regimes antifúngicos sistêmicos em erradicar as células sésseis.

A crescente prevalência de biofilmes mistos em dispositivos médicos, envolvendo *C. albicans* e patógenos bacterianos como *Staphylococcus aureus*, complica ainda mais a abordagem terapêutica. A coexistência desses microrganismos aumenta a patogenicidade e confere resistência cruzada, exigindo regimes de tratamento complexos que atuem contra fungos e bactérias simultaneamente (TRUJILLO *et al.*,

2012). A compreensão dessas interações inter-reino é vital para o desenvolvimento de terapias que visem tanto a erradicação quanto a prevenção da colonização de superfícies protéticas.

Estratégias terapêuticas emergentes e o potencial do *Peumus boldus*

As estratégias emergentes buscam superar a barreira de resistência, englobando o uso de enzimas (como a β -1,3-glucanases) para degradar a matriz (FINKEL & MITCHELL, 2011). O desenvolvimento de novos antifúngicos e combinações terapêuticas que incluem adjuvantes que interferem em vias de sinalização (*quorum sensing*) (MITCHELL *et al.*, 2015). Dentre os agentes naturais promissores, o *Peumus boldus* (boldo) destaca-se por sua composição rica em alcaloides e flavonoides, como a boldina, que conferem atividades antioxidantes e antimicrobianas (QUEZADA *et al.*, 2004; O'BRIEN *et al.*, 2006; DI MASCIO *et al.*, 2020). Uma investigação específica sobre o potencial antibiofilme do boldo revelou resultados significativos: o chá de boldo, nas concentrações de 5 mg/mL e 10 mg/mL, proporcionou reduções notáveis na viabilidade do biofilme de *C. albicans* (COSTA *et al.*, 2024). Outras opções naturais incluem nanopartículas metálicas e terapias fotodinâmicas (HAMEED *et al.*, 2021).

A nanotecnologia desponta como uma das mais promissoras estratégias para contornar a resistência do biofilme, devido à capacidade das nanopartículas (NPs) de penetrar na matriz densa e liberar o agente ativo diretamente no alvo. Nanopartículas de prata (AgNPs), por exemplo, demonstraram atividade fungicida e antibiofilme contra *C. albicans* e *C. glabrata* em concentrações significativamente baixas, promovendo danos às células e reduzindo a adesão microbiana (SALLOUM *et al.*, 2020; AL-SAGHIR *et al.*, 2024). O uso de NPs permi-

te uma abordagem de amplo espectro e sustentável, pois podem ser produzidas por rotas biológicas e ter sua funcionalidade adaptada a diferentes materiais de dispositivos médicos.

Outro campo de pesquisa é o desenvolvimento de vacinas contra candidíase invasiva, que visam neutralizar a virulência do fungo, incluindo a formação de biofilme. A imunização pode ser direcionada a proteínas de superfície críticas para a adesão, como as adesinas Als3p e Hwp1p, que são altamente expressas durante a formação do biofilme (MITCHELL *et al.*, 2015). Embora ainda em fases de desenvolvimento clínico, uma vacina eficaz representaria uma mudança de paradigma, oferecendo proteção preventiva a pacientes de alto risco, como aqueles submetidos a longos períodos de internação hospitalar.

Lacunas e limitações na pesquisa atual

A análise dos artigos revelou lacunas significativas na pesquisa atual. É essencial que futuros estudos estabeleçam curvas de dose-resposta contra o biofilme e usem cepas clínicas para validação translacional. Uma limitação recorrente é a escassez de estudos em condições clínicas (*in vivo* ou *ex vivo*), que considerem a variabilidade de pH e a presença de fluidos orgânicos. Além disso, a falta de padronização metodológica em muitos estudos *in vitro*, especialmente no que tange aos estágios de biofilme e quantificação da ECM, foi notada. A continuidade da avaliação específica do efeito de *Peumus boldus*, incluindo dispersão de biofilme ou sua ação combinada com antifúngicos padrão, sugere uma oportunidade de pesquisa com modelos animais e avaliações de segurança e farmacocinética dos compostos naturais.

A principal lacuna reside na tradução dos resultados *in vitro* para a prática clínica, especialmente no que tange aos produtos naturais. Embora a boldina, o alcaloide majoritário do boldo,

tenha demonstrado amplo espectro de atividades biológicas (O'BRIEN *et al.*, 2006), a eficácia *in vivo* de extratos brutos ou chás pode ser comprometida pela biodisponibilidade e pela estabilidade dos compostos ativos. É crucial que os estudos subsequentes se concentrem na identificação e no isolamento das frações mais ativas e na avaliação de sua sinergia com antifúngicos de primeira linha, como o fluconazol, utilizando modelos de infecção em cateteres para simular o ambiente clínico real.

Além disso, a pesquisa sobre biofilmes multiespécies ainda está em estágio inicial. Embora a interação *C. albicans*/*S. aureus* seja bem documentada, pouco se sabe sobre o papel da virulência fúngica no recrutamento de outros patógenos oportunistas, como fungos não-*albicans* ou bactérias gram-negativas. A elucidação dos sinais inter-reino (moléculas de QS) que governam essas comunidades pode fornecer novos alvos terapêuticos que desarmam o biofilme como um todo, em vez de se concentrarem em apenas um patógeno (MARCOMINI & NEGRI, 2023).

CONCLUSÃO

A compreensão refinada dos biofilmes de *Candida albicans* confirma essas estruturas como entidades fisiologicamente complexas e multifatoriais. A resistência aos antifúngicos é promovida pela ação integrada da matriz extracelular que sequestra fármacos (RAMAGE *et al.*, 2011), pela expressão de bombas de efluxo e pelas adaptações metabólicas e lipídicas das células fúngicas (HAMMED *et al.*, 2021; MUKHERJEE *et al.*, 2003). Clinicamente, a presença de biofilmes aumenta drasticamente a recorrência e a gravidade das infecções, especialmente as associadas a dispositivos médicos, forçando o uso de terapias prolongadas ou de

dosagens mais elevadas (DONLAN & COSTERTON, 2002). Superar essa barreira de resistência exige a transição de tratamentos puramente fungicidas para estratégias que visem a desorganização estrutural e a modulação da virulência.

Nesse contexto, as estratégias terapêuticas emergentes representam o caminho mais promissor, incluindo a combinação de antifúngicos com agentes que degradam a ECM, ou com compostos que inibem o *quorum sensing* (MARCOMINI & NEGRI, 2023). Dentre as alternativas naturais, os derivados de *Peumus boldus* (boldo), como demonstrado pela redução significativa na viabilidade do biofilme (COSTA *et al.*, 2024), destacam-se como promissores. No entanto, o avanço do boldo e de outros produtos naturais para uso clínico exige evidências mais robustas: a padronização dos ensaios, o uso de cepas clínicas e a validação em modelos *in vivo* são cruciais. Futuras pesquisas devem focar na identificação dos compostos ativos do boldo e na avaliação da sua sinergia com antifúngicos padrão, a fim de desenvolver uma terapia combinada que seja simultaneamente eficaz e menos tóxica.

A nanotecnologia, em particular o uso de nanopartículas de prata (AgNPs), oferece uma

via altamente promissora para o tratamento de biofilmes em dispositivos médicos, pois sua escala permite a penetração na matriz polimérica e a eliminação efetiva dos microrganismos sésses (SALLOUM *et al.*, 2020; AL-SAGHIR *et al.*, 2024). No entanto, o desafio persiste no desenvolvimento de formulações com segurança toxicológica comprovada e que sejam estáveis em ambientes fisiológicos complexos. A longo prazo, o desenvolvimento de vacinas preventivas baseadas em adesinas de biofilme, como a Als3p, pode ser a estratégia mais impactante para reduzir a incidência global de candidíase associada a dispositivos (MITCHELL *et al.*, 2015).

Portanto, a pesquisa futura deve priorizar uma abordagem multidisciplinar, integrando a química de produtos naturais, a nanobiotecnologia e a biologia de interações microbianas. A compreensão aprofundada de como a plasticidade metabólica e a interação com o sistema imune do hospedeiro contribuem para a persistência da infecção por biofilme é crucial para o *design* racional de novas drogas, que não apenas eliminam as células fúngicas, mas que também desestruturam a matriz e desativem os mecanismos de comunicação celular, garantindo a erradicação completa das infecções crônicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-SAGHIR, F.A. *et al.* Synthesis of silver nanoparticles using plant extracts and their antifungal potential against *Candida albicans* biofilms. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 24, p. 119, 2024. doi: 10.1186/s12906-024-04423-1.
- BONILLA-GAMEROS, R.A. *et al.* Microbial biofilms in medical devices: a growing challenge in medicine. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 66, p. 1258, 2020. doi: 10.1590/1806-9282.66.9.1258.
- COSTA, A.C.A. *et al.* Efeito antifúngico e antibiofilme de chá de *Peumus boldus* (Boldo) sobre *Candida albicans* e *C. tropicalis* isoladas da cavidade bucal. *Anais do Congresso Acadêmico de Especialidades Médicas*, v. 5, p. 21, 2024. doi: 10.29327/1468514.
- DI MASCI, M. *et al.* Phenolic content and antimicrobial and anti-inflammatory effects of *Peumus boldus* and other plant extracts. *Antibiotics*, v. 9, p. 783, 2020. doi: 10.3390/antibiotics9110783.
- DONLAN, R.M. & COSTERTON, J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 15, p. 167, 2002. doi: 10.1128/CMR.15.2.167-193.2002.
- FINKEL, J.S. & MITCHELL, A.P. The role of *Candida albicans* biofilms in candidiasis. *Current Opinion in Microbiology*, v. 14, p. 660, 2011. doi: 10.1016/j.mib.2011.09.006.
- HAMEED, A. *et al.* Assessment of herbal drugs for promising anti-*Candida* activity. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 21, p. 219, 2021. doi: 10.1186/s12906-021-03396-5.
- HARRIOTT, M.M. & NOVERR, M.C. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* form dual-species biofilms that exhibit enhanced resistance to antimicrobial agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, p. 3914, 2009. doi: 10.1128/AAC.00603-09.
- MARCOMINI, E.K. & NEGRI, M. Fungal quorum-sensing molecules and antiseptics: a promising strategy for biofilm modulation? *Drug Discovery Today*, v. 28, n. 7, p. 103624, 2023. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103624.
- MITCHELL, A.P. *et al.* *Candida albicans* biofilms: an overview of their pathogenesis and new therapeutic strategies. *FEMS Microbiology Reviews*, v. 39, p. 638, 2015. doi: 10.1093/femsre/fov052.
- MUKHERJEE, P. K. *et al.* Mechanism of fluconazole resistance in *Candida albicans* biofilms: phase-specific role of efflux pumps and membrane sterols. *Infection and Immunity*, v. 71, 2003. doi: 10.1128/IAI.71.8.4333-4340.2003.
- O'BRIEN, P. *et al.* Boldine and its derivatives: a pharmacological review. *Planta Medica*, v. 72, p. 1099, 2006. doi: 10.1055/s-2006-947702.
- PORTELA, F.V.M. *et al.* Antibacterials Stimulate Biofilm Growth and Persistent Cell Production in *Candida albicans* Isolated from Fungemia [tese]. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – CE, 2024.
- QUEZADA, N. *et al.* Antioxidant activity of crude extract, alkaloid fraction and flavonoid fraction from boldo (*Peumus boldus* Molina) leaves. *Journal of Food Science*, v. 69, 2004. doi: 10.1111/j.1365-2621.2004.tb10577.x.
- RAMAGE, G. *et al.* *Candida albicans* biofilms: Pathogenesis, prevention, and control. *Journal of Fungi*, v. 7, p. 288, 2011. doi: 10.3390/jof7040288.
- SALLOUM, A.S. *et al.* Nanoparticles as a strategy for the control of *Candida albicans* biofilms. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 49, e20200024, 2020. doi: 10.1590/1807-2577.10820.
- SANTOS, J.B. *et al.* Molécula de quorum sensing relacionada à biofilme de *Fusarium sp.*, uma avaliação *in vitro* frente a diferentes espécies fúngicas. Encontro Anual de Iniciação Científica (EAIC), Universidade Estadual de Maringá, 2018.
- SANTOS, P.H.P. *et al.* Complex inter-kingdom interactions between *Candida albicans* and *Streptococcus oralis* in oral biofilms. *Microbiology Spectrum*, v. 8, e00188, 2020. doi: 10.1128/mBio.00188-20.
- SUZUKI, L.C. Desenvolvimento de biofilme formado por *Candida albicans in vitro* para estudo da terapia fotodinâmica [dissertação]. Universidade de São Paulo, São Paulo – SP, 2009.
- TRUJILLO, A. *et al.* *Candida albicans* enhances the virulence of *Staphylococcus aureus* in polymicrobial infections. *Infection and Immunity*, v. 80, p. 3016, 2012. doi: 10.1128/IAI.00223-12.
- VALLE-AREVALO, M.J. & NOBILE, C.J. Quorum sensing in *Candida albicans* and its role in virulence. *Current Opinion in Microbiology*, v. 54, 2020. doi: 10.1016/j.mib.2020.03.001.
- VILA, R. *et al.* Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Peumus boldus* leaves. *Planta Medica*, v. 65, p. 178, 1999. doi: 10.1055/s-1999-13936.