FACULDADE REBOUÇAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

Atividade anti-*Candida* do monoterpeno linalol: uma revisão integrativa

Kalyene Fernandes Guimarães

Campina Grande

2023

Kalyene Fernandes Guimarães

Atividade anti-*Candida* do monoterpeno linalol: uma revisão integrativa

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientadora: Profa. Dra. Wilma Raianny Vieira da Rocha

Campina Grande

2023

KALYENE FERNANDES GUIMARÃES

ATIVIDADE ANTI-CANDIDA DO MONOTERPENO LINALOL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Cientifico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 09 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Profª. Drª. Wilma Raianny Vieira Rocha
(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Prof. Dr. Gessenildo Pereira Rodrigues
(Examinador Interno - Faculdade Rebouças)

Profª. Drª. Katharina Rodrigues de Lima Porto
(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Em tudo dai graças, começo meus agradecimentos dedicando a quem mais me sustentou durante toda essa minha trajetória, a Deus. que foi quem me deu forças e garra que nem imaginava que eu teria para ir até o fim nesse sonho.

A todos meus professoras que me ajudaram e me passaram tantos conhecimentos e aprendizados durante essa caminhada, em especial a minha querida e mais nova mamãe Wilma, minha orientadora e professora, por toda a sua paciência, apoio e carinho que sempre tem com todos nós e que muito contribuiu para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, que sempre foram minha inspiração, como todo apoio de minha família, que nunca me deixou desanimar ou desistir no meio do caminho e que sempre me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho.

As minhas amigas (Alzira, Marcela, Morgana e Jardênia) que ganhei na faculdade e que levarei pro resto da vida, pela amizade incondicional e pelo apoio de sempre demonstrado nos momentos difíceis, como também nos nossos momentos de alegrias.

E por fim agradeço ao meu namorado Márcio, que jamais me negou seu apoio,carinho e incentivo, aguentando meus estresses, ansiedade e cansaço nos dias pesados e que sempre foi um amigo e companheiro durante todo esse tempo.

RESUMO

A candidíase é uma doença causada por fungos do gênero *Candida,* que pode causar infecções em diversos órgãos e vem sendo considerada um problema de saúde pública, tanto pela sua incidência como devido ao crescimento desordenado do número de cepas do gênero *Candida* resistentes aos tratamentos de escolha, quanto pelo surgimento de novas cepas do gênero. Diante disso, os fármacos de primeiro uso, podem não ser mais eficazes para o tratamento da candidíase. O presente trabalho teve como objetivo analisar trabalhos originais que foram publicados na literatura que comprovam a atividade anti-*Candida* do monoterpeno linalol diante de diversas espécies de fungos leveduriformes de gênero *Candida*, e que podem ser futuramente utilizado no tratamento de infecções do tipo Candidíase, mostrando assim a eficácia deste monoterpeno. Portanto, foi realizada uma revisão de caráter integrativa sobre a atividade anti-*Candida* do linalol para o tratamento da candidíase a partir dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "*Candida* ou candidíase*",* “Linalol”, “Antifungal activity ou anti-*Candida* activity” nas seguintes bases de dados de bibliografía especializada: SciELO, LILACS, MedLine e PubMed. Foram analisados 10 artigos com essa atividade anti-*Candida*, entre os anos de 2013 e 2023 com grande relevância para o potencial do linalol e que trouxeram resultados evidenciando os benefícios através dessas pesquisas. Sendo um tratamento que obteve menor toxicidade, e teve uma ação antifúngico para cepas resistentes de *C.albicans, C.tropicalis e C. krusei*, interferindo no crescimento de biofilmes dessas cepas de *Candida,* alterando toda a estrutura molecular, parede celular e a viabilidade desse patógeno, mesmo em diversas concentrações diferentes do linalol teve um resultado significativo, esse monoterpeno atuou nas células fúngicas, interferindo na sua viabilidade com o CIM e MFC. inibiu a biossíntese na formação de biofilmes que são comunidades microbianas que se associa a superfícies de doenças infecciosas, causando danos na parede celular e na membrana plasmática, resultando ao não ciclo celular do patógeno e assim impedindo sua replicação naquela área afetada.

Palavras-chave: Monoterpenos; anti-*Candida*; Linalol; òleos essenciais; candidíase; terpenos.

ABSTRACT

Candidiasis is a disease caused by fungi of the genus Candida, which can cause infections in various organs and has been considered a public health problem, both because of its incidence and because of the inordinate growth in the number of Candida strains resistant to the treatments of choice, as well as the emergence of new strains of the genus. In view of this, the drugs of first use may no longer be effective for the treatment of candidiasis. The present work aimed to analyze original papers that have been published in the literature that prove the anti-Candida activity of the monoterpene linalool against several species of Candida yeast fungi, and that can be used in the future in the treatment of Candida infections, thus showing the efficacy of this monoterpene. Therefore, an integrative review was performed on the anti-Candida activity of linalool for the treatment of candidiasis from the descriptors in Health Sciences (DeCS): "Candida or candidiasis", "Linalool", "Antifungal activity or anti-Candida activity" in the following databases of specialized bibliography: SciELO, LILACS, MedLine and PubMed. Ten articles with this anti-Candida activity were analyzed, between the years 2013 and 2023 with great relevance to the potential of linalool and that brought results evidencing the benefits through these researches. Being a treatment that obtained less toxicity, and had an antifungal action for resistant strains of C.albicans,C.tropicalis and C. krusei, interfering in the growth of biofilms of these strains of Candida, changing the whole molecular structure, cell wall and the viability of this pathogen, even in several different concentrations of linalool had a significant result, this monoterpene acted in fungal cells, interfering in their viability with the MIC and MFC. It inhibited the biosynthesis in the formation of biofilms that are microbial communities that associate with surfaces of infectious diseases, causing damage to the cell wall and plasma membrane, resulting in the non-cell cycle of the pathogen and thus preventing its replication in that affected area.

Keywords: (Monoterpenes); (anti-Candida); (Linalool); (essential oils); (candidiasis); (terpenes).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO……..07

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA……..09

2.1 Candidíase: Agentes Etiológicos, Epidemiologia e Tratamentos……09

2.2 Óleos Essenciais e Monoterpenos……12

2.3 Linalol: Estrutura Molecular e Atividades Biológicas……13

3. METODOLOGIA……...16

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO……..17

4.1 Estudos Selecionados - Atividades anti-*Candida* do Linalol.……17

4.2 Atividade do Monoterpeno Linalol diante de espécies do Gênero *Candida* de Importância Clínica……..……..18

4.3 Atividade anti-*Candida* do linalol……..……..21

4.4 Mecanismo de ação anti-*Candida* do linalol……..……23

5. CONCLUSÃO……...…….24

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS……...……..25

1 INTRODUÇÃO

A incidência de infecções fúngicas vem crescendo nos últimos 20 anos. Os estudos epidemiológicos mostram que 45% de todas as infecções vaginais são causadas por *Candida albicans* ou outras espécies de *Candida*, e que 7 em cada 10 mulheres sofrem de infecção por fungos pelo menos uma vez na vida e 4 em cada 10 têm múltiplas recorrências (MELNIKOVA et al., 2003).

O gênero *Candida* constitui o principal grupo de leveduras que causam infecções oportunistas em seres humanos (VIEIRA et al.; SANTOS et al., 2017) e abrange cerca de 200 espécies diferentes, sendo que cerca de 10% são associadas a infecções (COLOMBO et al., 2013; GUIMARÃES et al., 2013). Em indivíduos saudáveis, as espécies do gênero *Candida* colonizam, principalmente as superfícies mucosas do trato gastrointestinal e urogenital, sem que o indivíduo acometido venha a apresentar manifestações clínicas (BONDARYK et al., 2013; KURZĄTKOWSKi et al. 2013; STANISZEWSKA et al., 2013).

A espécie *Candida albicans* continua sendo a espécie deste gênero mais citado causando candidíase, Sendo um fungo patógeno oportunista que pode colonizar de forma comensal muitas áreas do corpo humano, como mucosas oral e genital, na qual sua proliferação é controlada pelo sistema imune do próprio hospedeiro (WILLIAMS et al., 2013).

Esses fungos são organismos eucarióticos encontrados na forma de leveduras, bolores ou fungos dimórficos e ocorre mais comumente como uma infecção secundária em indivíduos imunocomprometidos (Rafiq et al., 2022). A candidíase é denominada uma doença infecciosa oportunista causada por fungos do gênero *Candida*, podendo causar malefícios à saúde e chegando a atingir inúmeros órgãos. Devido a uma alta recorrência de casos de pessoas com esse patógeno, houve uma maior preocupação pela busca de tratamentos para amenizar a doença.

A candidíase pode se apresentar como uma infecção cutânea, mucosa ou de órgãos profundos, causada por mais de 20 espécies do gênero *Candida*, sendo a *Candida albicans* a mais comumente isolada destas infecções (Bhattacharya et al., 2020). Estes fungos apresentam habitat comum nos humanos, na cavidade oral, trato gastrointestinal, vagina, pênis, entre outros sítios de isolamento, e podem se tornar patogênicos quando surgem condições favoráveis.(Rafiq et al., 2022).

O tratamento da candidíase consiste no uso de agentes imidazólicos e triazólicos tópicos ou orais, além dos agentes poliênicos (FERRAZZA et al., 2005); Muitos indivíduos podem não responder à terapia inicial e os casos de recidivas são mais comuns e frequentes, fazendo com que se inicie um tratamento com a finalidade de remissão clínica e microbiológica, e consequentemente adição de um possível regime de manutenção, que pode durar até meses. Porém, os pacientes podem desenvolver diversos efeitos adversos, como insônia, ansiedade, disúria e dor no local da infecção (CARVALHO et al., 2002; BARACAT et al., 2002).

Devido aos riscos associados ao uso de medicamentos e ao crescente índice de casos de resistência, são estudadas novas substâncias com atividade diante de diversas espécies de *Candida*, com destaque para as moléculas obtidas do monoterpeno linalol. Os monoterpenos são compostos orgânicos presentes em 90% dos óleos essenciais derivados de plantas, sendo inúmeras as atividades relacionadas a essa classe: efeitos antiinflamatórios, analgésico, anestésico, entre outras, evidenciando aplicações terapêuticas relacionadas à dor (ROSA et al., 2003).

É de grande importância para inovação do mercado e bem estar da população, a busca por novos ativos que sejam eficazes diante de novas cepas resistentes, como por exemplo a classe de monoterpeno linalol. O linalol possui ações hipnóticas, hipotérmicas e sedativas, e atualmente estudos sobre sua eficácia antifúngica em tratamentos diante de espécies de *Candida* vem aumentando (CAMARGO et al., 2022; VASCONCELOS et al., 2014).

O linalol é um monoterpeno de metabólito secundário, componente de óleos essenciais aromáticos com origem vegetal, encontrados em plantas como *cinnamomum, coriandrum, lavandula e citrus*, que tem a função de protegê-las de inúmeros fatores externos, como por exemplo os insetos (SACCHETTI et al., 2004). Tem grande importância na indústria farmacêutica, sendo utilizado tanto como fixador de fragrâncias, como também pela medicina popular para efeitos antiinflamatórios, analgésicos, hipotensores, vaso relaxantes, antinociceptivos e atividade antimicrobiana (ROSA et al., 2003). Diante disto, observou-se nesses estudos que o linalol atua diretamente na estrutura da *Candida,* sendo capaz de interferir no conteúdo de ergosterol da membrana plasmática. Dado isso, este trabalho teve como objetivo buscar na literatura científica estudos originais que comprovem essa atividade anti-*Candida* do monoterpeno Linalol diante de cepas de diferentes espécies do gênero *Candida.*

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O tratamento da candidíase consiste na combinação de um antifúngico tópico ou sistêmico, nistatina e miconazol são as drogas iniciais de escolha. A nistatina é um polieno macrólido que atua prejudicando a integridade da membrana celular dos fungos. ela se liga a componentes específicos da membrana dos fungos, conhecidos como esteróis ergosterol, causando um aumento na permeabilidade da membrana , já o miconazol atua interferindo na síntese do ergosterol, um componente essencial da membrana celular dos fungos, inibe uma enzima chamada 14α-desmetilase, que está envolvida na etapa final da síntese do ergosterol. Nos casos em que o tratamento tópico não apresenta resultados, inicia-se o tratamento sistêmico, sendo o fluconazol o medicamento mais prescrito. No entanto, o uso de antifúngicos convencionais pode desencadear a ocorrência de alguns fatores indesejáveis, como o aparecimento de reações adversas e o aumento da resistência fúngica (DIAS et al.,2018)

A preocupação com o surgimento de cepas resistentes aos antifúngicos convencionais tem aumentado, e a realização de estudos de vigilância da resistência aos antifúngicos tem se tornado mais frequente. Espécies como C. krusei apresentam resistência intrínseca ao fluconazol, enquanto outras espécies, como C. glabrata e C. tropicalis, têm mostrado crescente resistência adquirida (DIAS et al.,2018).

Por este motivo, há uma necessidade em buscar novas alternativas terapêuticas que complementam ou substituem o tratamento. Os óleos essenciais vêm sendo um grande aliado dessas novas alternativas para o tratamento da Candida. São líquidos oleosos aromáticos obtidos de materiais vegetais, são compostos principalmente de terpenos, compostos aromáticos e terpenóides. As fortes atividades antibacterianas e antifúngicas dos óleos essenciais e de seus principais componentes são descritas em diversos estudos (CHIH et al., 2013).

2.1 Candidíase: Epidemiologia, Agentes Etiológicos e Tratamentos.

De acordo com o Ministério da Saúde, no Brasil, a taxa de incidência chega a 2,49 casos de candidemia por 1.000 admissões hospitalares, nos hospitais públicos terciários que corresponde a uma taxa de 2 a 15 vezes maior que relatadas em

países dos EUA e da Europa, embora existam aproximadamente 200 espécies, uma minoria está relacionada à maior interesse clínico, são elas: *Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida glabrata, Candida krusei, Candida guilliermondii*, *Candida lusitaniae*. E mais recentemente, surgiu uma nova espécie, a *Candida auris*, de alta virulência e resistente a múltiplos medicamentos. Cada uma dessas espécies apresenta características distintas em relação ao perfil de suscetibilidade aos antifúngicos, perfil de virulência frente ao hospedeiro, distribuição entre países, nas diferentes localidades do país e até mesmo de um hospital para outro, em uma mesma região ou cidade. A *Candida albicans*, por exemplo, predomina no mundo todo e pode ser responsável por 44-70% dos casos, dependendo do local estudado.

O gênero *Candida* é encontrado vivendo simbioticamente na microbiota da mucosa reprodutiva e gastrointestinal de 50-70% dos indivíduos saudáveis, sob certas condições esses microrganismos podem se tornar patogênicos, a ponto de se tornar a terceira causa de septicemia no mundo. Podem causar infecções superficiais, afetando mucosas e pele, além de infecções invasivas, em órgãos e tecidos profundos, como intestino, pulmões e sangue (ROCHA et al., 2021).

A candidíase é a infecção por leveduras mais comum e oportunista. As espécies de *Candida* e outros microrganismos estão envolvidos nesta complicada infecção fúngica, mas a *Candida albicans* continua a ser os mais prevalentes (MARTINS et al.,2014).

A espécie *Candida albicans* é um patógeno fúngico emergente e que pode se apresentar multirresistente que representa uma importante fonte de infecções superficiais e invasivas em humanos e gera altos custos de saúde em todo o mundo, podendo ser encontrado em diferentes sítios anatômicos de pessoas saudáveis (DADAR et al., 2018). Dentre inúmeros tipos desse patógeno, um dos mais comuns são a candidíase vaginal por ter uma maior recorrência atualmente.

A Candidíase Vulvovaginal (CVV) é um distúrbio ocasionado pelo crescimento anormal de fungos do tipo leveduras na mucosa do trato genital feminino. Trata-se de uma infecção de vulva e vagina, causada por leveduras comensais que habitam a mucosa vaginal bem como as mucosas digestiva e respiratória. Essas leveduras podem-se tornar patogênicas quando o sítio de colonização do hospedeiro passa a ser favorável ao seu desenvolvimento (ZIARRUSTA et al., 2002).

Os antifúngicos azólicos são as primeiras drogas de escolha para o tratamento da CVV, que pode ser administrada por via oral ou tópica. Antifúngicos poliênicos, principalmente nistatina, são geralmente usados como tratamento tópico e azólicos como fluconazol são usados por via oral. Atualmente, fluconazol tópico e imidazol são preferidos como agentes de primeira linha; no entanto, devido aos efeitos adversos, ao alto custo e à resistência das cepas aos antifúngicos, alternativas a esses tratamentos devem ser consideradas (MARTINEZ at al., 2006)

Os azóis se ligam e inibem o grupo heme da enzima dependente do citocromo P-450 lanosterol 14-alfa desmetilase, prejudicando uma etapa crucial na biossíntese do ergosterol. A lanosterol 14-alfa desmetilase é codificada pelos genes ERG11 em leveduras e Cyp51 em bolores. A depleção de ergosterol e o acúmulo de metil esteróis tóxicos interrompem a função normal da membrana citoplasmática dos fungos, levando a um efeito fungistático em leveduras e a um efeito fungicida em bolores. A anfotericina B liga-se ao ergosterol na membrana fúngica e tem uma rápida ação fungicida via permeabilização da membrana mediada por canal, não surpreendentemente, a resistência de fungos patogênicos à anfotericina B é rara, já que a resistência está associada a um custo de adequação significativo. assim como, as equinocandinas usadas extensivamente como tratamento de primeira linha para candidíase invasiva e como terapia de resgate para aspergilose invasiva, a resistência adquirida permanece relativamente incomum em espécies de *Candida.* (RONEN et al.,2021)

Em relação aos mecanismos celulares de resistência antifúngica a azólicos e imidazólicos, vários estudos concordam que esse fenômeno se deve principalmente às substituições de aminoácidos no alvo farmacológico e à superexpressão do gene *ERG 11* que codifica a enzima lanosterol 14α-desmetilase em *C. albicans* (MEDEIROS et al., 2022).

C. albicans e espécies de *C*. não-*albicans* vêm sendo cada vez mais relatadas pelo aparecimento de resistência aos antifúngicos de uso clínico, dificultando o tratamento de infecções causadas por estas cepas (DA ROCHA et al., 2021)

2.2 Óleos Essenciais e Monoterpenos

Os óleos essenciais são misturas complexas que podem conter 100 ou mais compostos orgânicos. Seus constituintes podem pertencer às mais diversas classes de compostos, porém os terpenos e os fenilpropenos são as classes de compostos mais comumente encontradas. Os terpenos encontrados com maior frequência nos óleos essenciais são os monoterpenos e sesquiterpenos, bem como os diterpenos, constituintes minoritários dos óleos essenciais (CASTRO et al., 2004).

Em um estudo observou-se que todos os óleos essenciais apresentados teve efetividade de inibição de pelo menos uma cepa fúngica ensaiada, caracterizada pela formação de halos de inibição de crescimento microbiano. sendo eles, Citrus reticulata (Tangerina Cravo), Citrus aurantifolia (Limão Tahiti), Cinnamomum zeylanicum (Canela), Matricaria chamomilla (Camomila azul), Mentha piperita (Menta piperita), Eugenia uniflora (Pitanga) e Zingiber officinale (Gengibre) visto que inibiram o crescimento de todas as cepas ensaiadas (DE CASTRO et al.,2011)

Vários estudos anteriores se concentraram sobre as propriedades antimicrobianas dos óleos essenciais e dos principais monoterpenos encontrados neles. Na verdade, muitos terpenos são conhecidos por atuarem contra uma grande variedade de microrganismos, incluindo bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos. As propriedades antifúngicas de óleos essenciais e seus componentes são explorados em diversos produtos comerciais como cimentos endodônticos, anti-sépticos bucais e conservantes alimentares (KOBILINSKY et al., 2007).

As plantas medicinais têm uma ampla gama de metabólitos secundários, incluindo os monoterpenos. Os monoterpenos são hidrocarbonetos presentes em matrizes vegetais como, por exemplo, árvores coníferas que produzem uma resina chamada terebentina. Também são constituintes dos óleos essenciais dessas resinas e podem ser obtidos através deles ou como subproduto do processo Kraft (principal forma de obtenção de celulose - etapa do processo produtivo do papel) (BESSON et al., 2014; PINHEIRO et al., 2015).

Os monoterpenos são compostos voláteis e são os principais componentes dos óleos essenciais, pertencentes ao grupo isoprenóide e possuem características

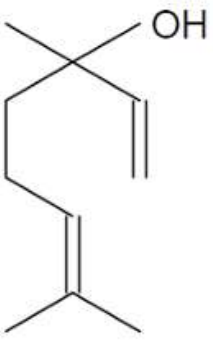
valiosas para plantas e seres humanos. Os monoterpenos, são importantes constituintes dos óleos essenciais, altamente voláteis, sendo arrastados pelo vapor de água livres de outros componentes, sendo utilizados por suas características organolépticas marcantes. (BANDONI; CZEPAK, 2008).

As aplicações desses compostos em várias indústrias também estão incluídas, como em aplicação em cosméticos, perfumes, solventes ou matéria-prima para a produção de tintas, graxas, ceras, e como intensificadores sensoriais em alimentos (DESHEIK et al., 2020). Devido uma grande resistência de novas cepas de *Candida,* bem como a emergência de cepas resistentes relacionadas a candidíase, se faz mais necessário a busca por novos tratamentos terapêuticos de uso clínico para a resolução dessa problemática, através de resoluções com propriedades antifúngicas.

2.3 Linalol: Características Físico-Químicas e Atividade Biológica

O linalol, 3,7- dimetilocta-1,6-dien-3-ol, (Figura 1) é um monoterpeno alcoólico terciário de cadeia aberta encontrado em várias espécies de plantas aromáticas como espécie de perila (*Perilla frutescens*), alecrim (*Rosmarinus officinalis L.*) e aroeira (*Pistacia lentiscus*) (OJEDA-SANA et al., 2013). É o constituinte majoritário do óleo de *Ocimum basilicum* (ZHELYAZKOV et al., 2008).

Figura 1. Estrutura química do linalol



Fonte: Química Nova Interativa

O linalol apresenta-se como um líquido incolor ao amarelo pálido que é comercializado como ingrediente de muitos produtos cosméticos como shampoos, perfumes, sabonetes dentre outros, pode ser encontrado também como ingrediente

em produtos de limpeza como detergentes (LETIZIA et al., 2003). Pode ser encontrado normalmente sob a forma de uma mistura de isômeros de posição da primeira ligação dupla, possuindo um átomo de carbono assimétrico e, por isso, podendo existir enantiômeros (SILVA et al., 2003).

É componente de óleos, extraídos de várias plantas da flora brasileira, principalmente das regiões Norte e Nordeste, como o pau-rosa (*Aniba rosaeodora*), a tangerina (*Citrus reticulata*), a bergamote (*Citrus bergamia*), o jasmim (*Jasminum auriculatum*) e da lavanda *(Lavandula dentata*), além do manjericão (*Ocimum gratissimum*) e do coentro (*Coriandrum sativum*), estes últimos tão presentes na culinária brasileira.(CAMARGO et al.,2014). este monoterpeno sido largamente usado como composto de partida para várias sínteses importantes, como a do acetato de linalila, e testado como acaricida, bactericida e fungicida (BELAICHE et al., 1995).

O uso do monoterpeno linalol para o tratamento da candidíase vem demonstrando uma boa margem de eficácia, por isso a exploração da sua eficácia terapêutica vem aumentando. O linalol é amplamente utilizado como fixador de fragrâncias, mas também pela medicina popular para efeitos antiinflamatórios, analgésicos, hipotensores, vasorrelaxantes, antinociceptivos e atividade antimicrobiana(CAMARGO et al., 2015)

O linalol também exibe atividade antimicrobiana (CHIH et al., 2013). Como também sua eficácia foi relatada pelo estudo de DIAS et al (2018); sendo considerado um constituinte químico de grande valor no mercado de cosméticos e perfumaria. Tem sido amplamente testado como acaricida, bactericida e fungicida. Na medicina, tem sido usado com sucesso como sedativo e anticonvulsivante, por sua interferência na biossíntese da parede celular e/ou aumento da permeabilidade iônica da membrana celular fúngica (OLIVEIRA et al., 2016)

Este fitoquímico linalol tem sido muito usado com relação anti-*Candida*, que por sua vez faz parte da microbiota natural dos seres humanos, entretanto pode se tornar alguma das nossas patologias mais comuns atualmente no nosso país, sem restrições de idade ou tipo de pessoa, habitando em cavidade oral, trato respiratório, intestinal ou cavidade vaginal. Os achados científicos demonstram que o linalol

exibe atividade antifúngica contra *C. albicans*, inibe a formação do tubo germinativo, previne a formação de biofilme e reduz os biofilmes de *C. albicans*. Como as infecções de biomateriais são um problema cada vez mais alarmante, esses resultados sugerem que o linalol pode ter aplicações clínicas potenciais no tratamento de infecções *por C. albicans* associadas a biofilme (BEZERRA et al., 2015).

3 METODOLOGIA

A proposta de pesquisa trata-se de uma revisão integrativa de caráter descritivo sobre a atividade anti-*Candida* do linalol para o tratamento da candidíase. Foram selecionados artigos originais publicados a partir de 2013, em inglês, com objetivo de analisar na literatura a comprovação da atividade anti-*Candida* do monoterpeno linalol diante de diversas espécies de fungos leveduriformes de gênero *Candida*, e que podem ser futuramente utilizado no tratamento de infecções do tipo Candidíase, mostrando assim a eficácia deste monoterpeno.

A busca foi realizada com os descritores em ciências da saúde (DeCS) em inglês: "*Candida* ou candidiasis", “Linalool”, “antifungal activity OU anti-candida activity”, combinados entre si por operadores booleanos “AND” ou “OR” nas bases de dados de bibliografia especializada SciELO, LILACS e PubMed.

Como critérios de exclusão foram considerados: monografias, manuais, editoriais, artigos duplicados,que não estiverem escritos na língua inglesa ou não corresponder ao objetivo da pesquisa. Como critérios de inclusão foram considerados artigos e patentes dos últimos 10 anos, em inglês, originais, com experimentos *in vitro, in vivo* e *in silico*, que estivessem no objetivo da pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

E como resultados, Dias et al (2018) e Cardoso et al (2016), observou que ocorre a inibição da biossíntese na formação de biofilmes que são comunidades microbianas que se associam a superfícies de doenças infecciosas e causa danos na parede celular e na membrana plasmática, resultando ao não ciclo celular do patógeno e assim impede sua replicação na área afetada.

Singulari et al (2018), houve efeitos anti-*Candida* positivo*,* em CIM exata, porém em concentrações elevadas houve a embriotoxicidade e genotoxicidade nos fetos de peixe zebra.

Chih et al (2013) e Raut et al (2013), houve uma mudança morfológica do fungo quando em contato com o linalol, ocorrendo assim a inibição da estrutura e cepas resistentes que causam os biofilmes.

No caso de Souza et al (2016), ocorreu a inibição antifúngica pelo contato do linalol com as espécies de *C. tropicalis,* também interferindo na formação de biofilmes.

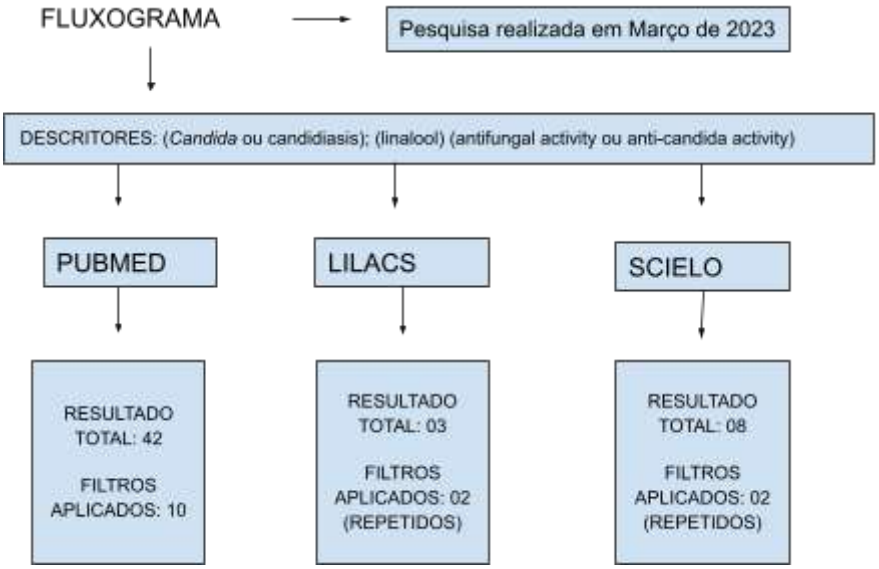
Manoharan et al (2017), observou que o linalol em contato com o óleo essencial a-logipineno. Como também em Sakawy et al (2023) em conjunto com outro óleos essenciais, obtiveram efeitos consideráveis e promissores diante das cepas de *Candida,* com a inibição fúngica. Madras et al (2021), nos seus estudos o foco foi de observação no crescimento desordenado de leveduras incomuns, que durante os testes inibiu todo esse crescimento em contato com o monoterpeno linalol.

4.1 Estudos Selecionados- Atividade Anti-*CANDIDA* do Linalol

Para os resultados, foram selecionados 10 artigos de grande relevância, analisando os efeitos do linalol diante de cepas de diversos tipos de *Candida*, através de pesquisas que comprovaram sua bioatividade e seus benefícios

anti-*Candida* e sua baixa toxicidade diante de uma dosagem que apresenta efeito diante das cepas.

Figura 2. Fluxograma contendo os resultados da pesquisa de artigos originais nas bases de dados conforme os critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Autoria própria (2023)

4.2 Atividade do Monoterpeno Linalol Diante de Espécies do Gênero *Candida* de Importância Clínica

Segundo estudo de Dias e colaboradores (2018), o linalol pode apresentar diversas bioatividades e que pode ser usado na medicina como acaricida, bactericida, sedativo, anticonvulsivante, além de atuar de forma antifúngica diante das espécies *C. tropicalis, C. albicans e C. krusei*, onde todas demonstraram sensibilidade no contato com esse monoterpeno, sendo a espécie mais comum a *C. albicans*, que se tem uma incidência maior nos casos atualmente.

Já Manoharan e colaboradores (2017) mostraram que houve redução do crescimento de *Candida* nas placas de 96 poços na presença do linalol, em que a proliferação da *Candida* era contínua e só houve alteração dos meios quando colocado esse monoterpeno. As células de *C. albicans* foram inoculadas com a cultura durante a noite em uma diluição de 1:100 em meio PDB com concentrações variadas dos compostos de teste por 24 h a 37°C. MIC foi definida como a menor concentração que inibiu pelo menos 80% do crescimento microbiano, avaliada por

espectrofotometria (620nm) e posteriormente confirmada por placa de contagem de colônias.

Manoharan et al. (2017) relatou resultados que afirmam que o fluconazol não surtiu efeitos sobre essas cepas, uma vez que não estão conseguindo impedir a infecção de se disseminar ou chegar a remissão. A maior parte dos fármacos antifúngicos disponíveis, incluindo o fluconazol e a anfotericina B, normalmente prescritos, são ineficazes ou requerem concentrações muito elevadas para inibir o crescimento do biofilme de *C. albicans*. Os efeitos secundários marcados devido à toxicidade limitam a utilização de dosagens elevadas dos medicamentos antifúngicos disponíveis (RAUT et al., 2012).

No estudo de Sakawy et al. (2023) os resultados nos testes in vitro mostraram que MO (óleos mistos) tem uma atividade potente contra C. albicans avaliada por um diâmetro de zona inibitória de 23,4 mm e um valor de MIC de 0,24 g/mL, em comparação com os valores correspondentes de OE (óleo de eucalipto) de 13,4 mm e 15,63 g/mL. Os impactos benéficos dos cremes MO na melhora da porcentagem de contração de feridas contaminadas com *C. albicans* foram melhores do que os cremes OE.

Os artigos incluídos nesta revisão de literatura com objetivo de relatar a atividade anti-*Candida* do monoterpeno linalol, encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos que comprovam a atividade anti-*Candida* do monoterpeno linalol

AUTOR	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	CIM/CFM	RESULTADOS
MEDEIROS et al., 2022	Efeito do linalol sobre a *C. albicans*	in vivo/ in vitro/ in silico	64 µg/mL 128-256	O linalol causou danos à parede celular da membrana plasmática desse patógeno.
DIAS et al., 2018	Atividade antifúngica de fitoconstituintes do linalol sobre Cepas da *Candida spp.*	in vitro	500-2000 µg/mL 4,2% 37,5%	Teve um efeito inibitório sobre o crescimento do patógeno.

			25,0%	
SINGULANI et al., 2018	Pesquisar sobre Geraniol e linalol como constituintes majoritários dos óleos essenciais de plantas medicinais e potencial genotóxico e efeito embriotóxico no peixe-zebra.	in vivo/ in vitro	125 µg/mL	Geraniol e linalol possuem atividade anti-*Candida*, mas também exercem efeitos genotóxicos e embriotóxicos nas maiores concentrações testadas.
CHIH et al., 2013	Investigar a capacidade do linalol em inibir e reduzir os biofilmes de *C. albicans* existentes	in vitro/ in vivo	0,09 - 0,29%	O linalol interfere na mudança morfológica e na formação do biofilme de *C. albicans .*
SOUZA et al., 2016	Resultados indicaram que *C. tropicalis* é suscetível ao tratamento com PG-EO, geraniol e linalol	in vitro	700 µg/mL	Resultados indicaram que *C. tropicalis* é suscetível ao tratamento com PG-EO, geraniol e linalol
MANOHARAN et al., 2017	Óleo de casca de *cascarilla* e Óleo de *helichrysum* e seus componentes α-longipineno e linalol foram acentuadamente a formação de biofilme.encontra dos para inibir	in vitro	512 µg/ml	Os dois óleos essenciais, α-longipineno e linalol, reduziram *C. albicans* virulência em *Caenorhabditis elegans.*
MADRAS et al.,2021	Identificar novas estratégias para combater a ameaça de microrganismos resistentes a antimicrobianos.	in vitro	0,06 - 0,25%	Os dados mostraram uma aplicação potencial promissora de OEs como adjuvante natural para o manejo de infecções por

				espécies emergentes de *Candida* não albicans e leveduras patogênicas incomuns.
CARDOSO et al.,2016	Investigar a atividade antifúngica do óleo essencial e seus principais componentes (linalol e geraniol)	in vitro	790 µg/mL	Em *C. albicans* foram observadas alterações ultraestruturais como irregularidades na membrana, presença de vesículas e espessamento da parede celular
RAUT et al.,2013	Pesquisar moléculas que possam prevenir ou remover biofilmes de *Candida*.	in vivo/ in vitro	-2mg/ml	Os terpenóides de origem vegetal exibem uma atividade promissora sobre o *C.albicans*
SAKAWY et al.,2023	Terapias eficazes, investigando o efeito do óleo de *eucalipto* (OE) e óleos mistos (MO) de *Eucalyptus citriodora*, acetato de citronelol, linalol e α-pineno na cicatrização.	in vitro/in vitro	0,24 µg/mL	Os óleos mistos (linalol) tiveram uma atividade potente contra *C. albicans* avaliada por um diâmetro de zona inibitória.

4.3 Atividade Anti-*Candida* do Linalol

Em todos os estudos citados, observou-se que o linalol atua diretamente na estrutura da *Candida*. o linalol parece ser capaz de interferir no conteúdo de ergosterol da membrana plasmática de C. albicans, possivelmente de forma semelhante aos antifúngicos poliênicos, como a anfotericina B e a nistatina, incorporando-se aos lipídios da membrana e promovendo a formação de poros

permeáveis e ruptura da membrana celular, além de dano oxidativo e morte celular fúngica (DIAS et al., 2018)

O ergosterol é o principal componente da membrana celular do fungo e contribui para uma variedade de funções celulares, como fluidez, integridade da membrana e funcionamento adequado das enzimas ligadas à membrana , indicando que o linalol provavelmente causa danos à parede celular e à membrana plasmática de *C. albicans* , possivelmente por interação com importantes enzimas envolvidas na biossíntese dessas estruturas fúngicas, além de apresentar baixo potencial tóxico *in silico* (MEDEIROS et al., 2022).

Dias et al. (2018) notou uma eficácia no combate desses biofilmes, impedindo assim que o patógeno prevaleça, seja ela uma *Candida* mais superficial até uma mais intensa nas mucosas, como a vagina e boca onde ocorre uma incidência ainda maior, o linalol é um componente majoritário do óleo essencial de *Lavandula angustifolia* (lavanda) e tem atividade antifúngica contra várias espécies de *Candida, Aspergillus, Fusarium e Penicillium*, bem como contra biofilmes formados por esses fungos.

Os resultados das pesquisas mostraram uma atividade eficaz desse monoterpeno para um possível tratamento contra candidíases em geral. O linalol mostrou-se preditivamente um candidato a fármaco promissor contra C. albicans, ligando-se a vários alvos importantes que comprometem a viabilidade fúngica e exibindo características farmacocinéticas do ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade efeitos) com significativa biodisponibilidade oral teórica, baixa toxicidade e alta similaridade com fármacos (MEDEIROS et al., 2022).

Para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) do linalol foi realizada pela técnica de microdiluição onde foram distribuídos em placas de 96 poços, após 24 h de incubação a 35 °C, a concentração fungicida mínima, definida como a menor concentração do produto que impediu o crescimento visível nas subculturas. Estudos publicados analisaram a concentração inibitória mínima (CIM) e concentração fungicida mínima (CFM), que trouxeram dados de relevância para que fossem analisados em que concentração o linalol estava sendo efetuado diante

de espécies de Candida (CHIH et al., 2013; MANOHARAN et al., 2016; SOUZA et al., 2016; MADRAS et al., 2021).

Considerando os seguintes dados, atividade forte sendo menor que 100 µg/mL, moderada maior que 100 a 500 µg/mL, fraca acima de 500 a 1000 µg/mL e por último se consideraria inativo ou sem efeito antimicrobiano acima de 1000 µg/ml. (CARDOSO et al., 2016; SAKAWY et al., 2023). Foi analisado que o linalol interfere na viabilidade do patógeno com o CIM e CFM, tendo um efeito fungicida (CHIH et al., 2013; MANOHARAN et al., 2016; SOUZA et al., 2016; MADRAS et al., 2021).

4.4 Mecanismo de Ação Anti-*Candida* do Linalol

Segundo, Medeiros et al. (2022) o linalol provavelmente causa danos à parede celular e membrana plasmática de *C. albicans*, possivelmente pela interação com enzimas importantes envolvidas na biossíntese dessas estruturas fúngicas, além de apresentar baixo potencial tóxico *in silico*. envolvendo a 1,3-b-glucana sintase, e também pode interferir na integridade da membrana celular fúngica, alterando o conteúdo de ergosterol dessas células por meio de interações com a lanosterol 14 a-demetilase, D 14-esterol redutase e/ou formação de poros de permeabilidade e consequente lise da membrana celular fúngica. Neste mesmo documento também discute a ligação do linalol a três enzimas envolvidas no processo de biossíntese e manutenção dessas estruturas por meio de cálculos de docking molecular, em menor concentração foi capaz de inibir completamente o crescimento fúngico do *C. albicans,* esse monoterpeno atuou nas células fúngicas, interferindo na sua viabilidade com o CIM e CFM.

Tendo como possíveis resultados o linalol interferindo na biossíntese da parede celular e/ou aumentar a permeabilidade iônica da membrana celular do fungo, Podendo representar uma importante fonte de novas moléculas capazes de controlar infecções fúngicas (DIAS et al., 2018).

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que os estudos analisados obtiveram resultados relevantes da atividade anti-*Candida* do monoterpeno linalol, sendo um importante ativo que atua contra as cepas resistentes desse patógeno, observou-se sua eficácia, toxicidade e comprovação dessa ação. Diante dessas cepas o linalol teve uma ação antifúngica, e inibiu o crescimento de biofilmes da *Candida* e alterou toda a estrutura molecular, parede celular e viabilidade através de concentrações diferentes do linalol. Também se observou que sua toxicidade foi quase inexistente, não causou reações adversas de grande relevância, dessa forma promoveu o linalol a um possível tratamento assertivo para diversos tipos de *Candida*.

6. REFERÊNCIAS

ALLEN, L. et al. Howard C. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos-9. Artmed Editora, 2013.

ALMEIDA, L. F. D. et al. Atividade antifúngica de óleos essenciais frente a amostras clínicas de Candida albicans isoladas de pacientes HIV positivos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, p. 649-655, 2012.

ANSELMO, A. et al. Nanopartículas na clínica. **Bioengenharia e medicina translacional** , v. 1, n. 1, pág. 10-29, 2016.

BHATTACHARYA, S. et al. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. **Antibiotics**, v. 9, n. 6, p. 312, 2020.

BEZERRA, A. et al. “Avaliação Da Atividade Antifúngica de Fitoconstituintes Contra Candida Albicans.” *Repositório.ufpb.br*, 2015.

BEN-AMI, R. and Dimitrios P Kontoyiannis. **Resistance to Antifungal Drugs.** *Infectious disease clinics of North America* v. 35, n. 2, p. 279-311, 2021.

BONDARYK, M.et al. Antifungal agents commonly used in the superficial and mucosal candidiasis treatment: mode of action and resistance development. **Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii**, v. 30, n. 5, p. 293-301, 2013.

CAMARGO, K.. et al. Abnormal vaginal secretion: sensitivity, specificity and concordance between clinical and cytological diagnosis. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 37, p. 222-228, 2015.

CAMARGO, S. et al. “Atividades Biológicas de Linalol: Conceitos atuais Atuais Possibilidades Futuras este Monoterpeno Biological Activities of Linalool: Current Concepts and Future Possibilities of This Monoterpene.” **Revista de Ciências**

médicas e Biológicas v.13, n.3 , p. 381-387, 2014.

CAMPOS, Tábata et al. Avaliação do comportamento de leveduras do gênero Candida a fármacos antifúngicos. **Ciência & Inovação**, v. 5, n. 1, 2020.

CASTRO, R. et al. Screening da atividade antifúngica de óleos essenciais sobre cepas de Candida. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 11, ed. 3, p. 341-345, 2011.

CARDOSO, N. et al. Synergism effect of the essential oil from Ocimum basilicum var. Maria Bonita and its major components with fluconazole and its influence on ergosterol biosynthesis. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, v. 2016, 2016.

COLOMBO, A. L. et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis–a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, p. 283-312, 2013.

CHIH, W. et al. A atividade inibitória do linalol contra o crescimento filamentoso e a formação de biofilme em Candida albicans, **Micologia Médica**, v. 51 , ed. 5, p. 473–482,
2013.

DADAR, M. et al. Candida albicans-Biologia, caracterização molecular, patogenicidade e avanços no diagnóstico e controle – Uma atualização. **Patogênese microbiana**, v. 117, p. 128-138, 2018.

DIAS, I. et al. Antifungal activity of linalool in cases of Candida spp. isolated from individuals with oral candidiasis. **Revista brasleira de biologia**, v. *78*, ed. 2, p. 368−374, 2018

EL-SAKHAWY, M. A. et al. Efeito anti-candida do óleo de eucalipto e de três compostos isolados na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **European Review Medical and pharmacological Scienses**, v. 27, p. 26-37, 2023.

FERRAZZA, M. et al. Caracterização de leveduras isoladas da vagina e sua associação com candidíase vulvovaginal em duas cidades do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, p. 58-63, 2005.

FELIX, T. et al. Candida species in the genital tract of women attending a university hospital for gynecological interventions. **Brazilian Journal of Medicine and Human Health (inactive/archive only)**, v. 5, n. 1, p. 13-18, 2017.

LEAL, L. et al. Treatment of vulvovaginal candidiasis and new therapeutic perspectives: a narrative review. **ResearchGate 2016**, v. 18, n. 11, p. 339-347, 2018.

LETIZIA, C. et al. Fragrance material review on linalool. **Food and Chemical Toxicology**, v. 41, n. 7, p. 943-964, 2003

Madras, N. et al. A inibição de espécies de Candida não albicans e patógenos de levedura incomuns por óleos essenciais selecionados e seus compostos principais. *Molecules,* **2021.**

Mazneĭkova, V. “[Candidíase Vaginal – Protocolos de Tratamento Usando Miconazol e Fluconazol].” **Akusherstvo I Ginekologiia** , vol. 42 n. 2, p. 30–34, 2003.

Martins, N. et al. Candidíase: fatores predisponentes, prevenção, diagnóstico e tratamento alternativo. **Micopatologia.** p. 223–240, 2014.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 5, p. 449–460, set. 2006.

MEDEIROS, C. et al. Antifungal activity of linalool against fluconazole-resistant clinical strains of vulvovaginal Candida albicans and its predictive mechanism of action. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, 2022.

OLIVEIRA, L. B. S. et al. Atividade antifúngica e possível mecanismo de ação do óleo essencial de folhas de Ocimum gratissimum (Linn.) sobre espécies de Candida. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 18, p. 511-523, 2016.

OJEDA-SANA, A. et al. New insights into antibacterial and antioxidant activities of rosemary essential oils and their main components. **Food control**, v. 31, n. 1, p. 189-195, 2013.

PEIXOTO. R. et al. Candidíase-uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 8, n. 2, p. 75-82, 2014.

ROSA, S. et al. Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from Croton cajucara. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 47, n. 6, p. 1895-1901, 2003.

ROCHA, W. et al. Gênero Candida-Fatores de virulência, Epidemiologia, Candidíase e Mecanismos de resistência. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e43910414283-e43910414283, 2021.

RODRIGUES, M. et al. Associação entre cultura de secreção vaginal, características sociodemográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, p. 554-561, 2013.

R, AN.; R. et al. Candidiasis. 2022. "Candidíase." *PubMed* , StatPearls Publishing, 2023.

SOUZA, C. et al. Antifungal activity of plant-derived essential oils on Candida tropicalis planktonic and biofilms cells. **Sabouraudia**, v. 54, n. 5, p. 515-523, 2016

S. Kalimuthu; O. et al. Abordagens anti-virulência baseadas em moléculas pequenas contra infecções por *Candida albicans* . **Critical Reviews in Microbiology,** v.48, p. 743-769, 2022.

VIEIRA, H. at al. Mecanismos de resistência de Candida albicans aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. ***Revista Brasileira de Análises*.** v. 49, n. 3, p. 235-9, 2017.

VIGAN, M. Essential oils: renewal of interest and toxicity. **European Journal of Dermatology**, v. 20, n. 6, p. 685-692, 2010.

WILLIAMS, W. et al. Interactions of Candida albicans with host epithelial surfaces. **Journal of oral Microbiology**, v. 5, n. 1, p. 22434, 2013.

ZAVASCKI, P. et al. Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii: resistance mechanisms and implications for therapy. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 8, n. 1, p. 71-93, 2010.