



ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE ÓLEO ESSENCIAL DO GÊNERO *Malaleuca* CONTRA ESPÉCIES DE *Candidas*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA¹

Dara Monize Pazze ², Simony Costa Beber ³, Gabriela Matte Bertoldi⁴, Christiane de Fátima Colet⁵

¹ Pesquisa de Mestrado do Programa de Pós Graduação Stricto Sensu em Sistemas Ambientais e Sustentabilidade – PPGSAS.

² Bióloga, Mestranda do Programa de Mestrado em Sistemas Ambientais e Sustentabilidade da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, bolsista CAPES/UNIJUI.

³ Farmacêutica, Mestranda do Programa de Mestrado em Sistemas Ambientais e Sustentabilidade da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, bolsista FAPERGS.

⁴ Farmacêutica, Mestranda do Programa de Mestrado em Sistemas Ambientais e Sustentabilidade da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, bolsista PROFAP/UNIJUI.

⁵ Farmacêutica, Professora adjunta da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul; professora adjunta do Programa de Pós Graduação Stricto Sensu em Sistemas Ambientais e Sustentabilidade.

INTRODUÇÃO

As micoses causadas por espécies de *Candidas* são infecções fúngicas oportunistas que afetam os seres humanos, suas manifestações clínicas são, desde infecções superficiais e subcutâneas, até profundas e disseminadas (Lilienfeld et al., 2019). Nestas espécies, a *Candida albicans* é responsável por grande parte das infecções, dentre elas a candidíase vulvovaginal, que afeta mais de 90% das mulheres, seguida por *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. lusitaniae* (Arya; Rafiq, 2021).

O tratamento de infecção por cândida ocorre com uso de antifúngico, que varia de acordo com a espécie de levedura causadora da infecção (Denning et al, 2018). Entre eles os azóis e eazólicos (Cardobá et al, 2019). Os produtos naturais, obtidos de plantas, têm apresentado uma diversidade de constituintes químicos com atividades clínicas comprovadas *in vitro* (Poderes et al.,2018), como os óleos essenciais (OE) uma mistura complexa de compostos orgânicos, voláteis, sintetizados a partir do metabolismo secundário das plantas (Wani et al. 2021).

Entre as plantas aromáticas, as do gênero *Malaleuca* pertencente à família Myrtaceae, é descrita como uma espécie de cerrado e pode ser encontrada principalmente na América do Sul, oeste da Índia e Austrália, a planta é conhecida popularmente como *Tea tree*, árvore-do-chá. Dando destaque a planta *Malaleuca alternifolia* aos seus constituintes químicos, atribuída ao terpinen-4-ol, um monoterpene, princípio ativo responsável pelas propriedades terapêuticas do óleo (Silva et al., 2021). Entre atividades descritas para esta planta cita-se atividades

antibacterianas, antifúngicas, antiprotozoárias e antivirais, bem como uso na cosmetologia em produtos dermatológicos (Wińska et al., 2019). Estudos clínicos demonstraram sua eficácia no tratamento, de candidíase oral, gengivite crônica, e também em infecções de pele e mucosas, incluindo acne, mostrando uma abordagem natural eficaz para o tratamento de doenças infecciosas (Deino et al., 2019).

Desta forma, produtos desenvolvidos a base de óleos essenciais está diretamente relacionado aos objetivos do desenvolvimento sustentável da Organização das Nações Unidas (ONU, 2021), como: Saúde e bem estar; Saúde e bem estar; Água limpa e saneamento, gerando um produto tecnológico e que utiliza a química verde; Trabalho decente e crescimento econômico; Parcerias e meios de implementação.

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, sobre a ação antifúngica de óleos essenciais, de maneira sistemática, ordenada e abrangente e analisar a tendência das produções científicas que utilizaram OE do gênero *Malaleuca* no tratamento antifúngico de espécies de *Candida*.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório e descritivo do tipo revisão integrativa da literatura indexadas nas bases de dados LILACS, Medline, PubMed e SciELO. Esta revisão foi desenvolvida seguindo as etapas: elaboração da questão de pesquisas e critérios de inclusão e exclusão dos estudos; definição das informações a serem extraídas dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos resultados; e apresentação da síntese do conhecimento (Whittemore & K nafl, 2005).

O levantamento bibliográfico ocorreu de junho a agosto de 2023, nos idiomas português e inglês para a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: Infecções fúngicas, Óleos essenciais; *Candida*; Compostos Ativos; *Malaleuca*;

Elencaram-se, na amostragem, os critérios de exclusão e inclusão, e identificaram-se descritores, realizou-se busca nas bases de dados e selecionou-se os artigos. Determinaram-se como critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra, pesquisas realizadas *in vitro* e *in vivo* e estudos publicados no período de 2015 a 2023. Excluíram-se do estudo: teses; dissertações; artigos de revisão; estudos piloto; cartas; editoriais e de validação.

A seleção dos artigos de interesse transcorreu em quatro fases: 1) pesquisa nas bases de dados, 2) leitura dos títulos e resumos das publicações selecionadas; 3) leitura das publicações selecionadas na segunda fase; e 4) foram selecionados os artigos que faziam referência ao assunto pesquisado e/ou apresentavam os descritores no título. Na etapa seguinte, prosseguiu-se com a leitura dos estudos selecionados a partir dos títulos e resumos e então selecionou-se as publicações úteis. Na sequência, foi realizada a leitura dos trabalhos na íntegra e se obteve ao final do processo de leitura os artigos selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos artigos encontrados, foram incluídos neste resumo, 5 artigos da íntegra. O terpinen-4-ol é o principal composto ativo do óleo essencial de *Malaleuca* e está relacionado com propriedades antimicrobianas, antifúngicas e anti-inflamatórias (Maquera et al., 2019). O terpinen-4-ol é conhecido por induzir a perda de membrana, interrompendo a integridade e a fisiologia das células microbianas. Baixas concentrações deste composto não são tóxicas para fibroblastos e células epiteliais, permitindo o uso tópico com efeitos adversos reduzidos (Maquera et al., 2019).

Um estudo realizado por Serra e colaboradores (2018) investigou a atividade antifúngica de uma variedade de óleos essenciais comerciais, entre eles *Malaleuca*, dois terpenos, clorexidina e triclosan, foi avaliada contra cepas de *C. albicans* na forma planctônica e biofilme, como também, a avaliação da citotoxicidade dos compostos mais promissores usando fibroblastos murinos e expressa como metade das concentrações inibitórias máximas (IC50). A atividade antifúngica foi determinada usando um ensaio de microdiluição em caldo, a concentração inibitória mínima (CIM). Todos os óleos essenciais comerciais testados demonstraram atividade anticândida (CIMs de 0,06% a 0,4%) contra culturas planctônicas, com notável aumento da resistência exibida por biofilmes (MBECs > 1,5%) Em conclusão, os óleos essenciais testados apresentam potencial como agentes terapêuticos contra *C. albicans*.

Outro estudo realizado por Massa e colaboradores (2018) objetivou avaliar 12 óleos essenciais entre eles *Malaleuca*, sobre espécies de *Candida glabrata* resistente a três antifúngicos azólicos (clotrimazol, fluconazol, itraconazol). Diferentes cepas de *C. glabrata*, isoladas vaginais, foram caracterizadas (ensaio de difusão em disco, concentração inibitória mínima) em relação à sua resposta a esses antifúngicos. Orégano, segurelha de inverno e

Malaleuca foram os três óleos essenciais mais eficazes, induzindo inibição do crescimento, dano celular de cepas de *C. glabrata* sensíveis. Os resultados deste trabalho subsidiam a pesquisa de novas alternativas ou terapias complementares contra a candidíase vaginal.

Da Silva e colaboradores (2021) avaliaram a atividade antifúngica de 10 lotes de óleos essenciais de Malaleuca contra várias espécies de *Candida glabrata*, vírus Herpes simplex tipo 1 (HSV-1), *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* cultivadas em modo planctônico ou biofilmes. Os lotes de T1, T3, T7 e T8 foram os menos eficazes no controle de bactérias e leveduras, enquanto os lotes T2, T4, T6 e T9 relataram os efeitos antimicrobianos mais importantes. No geral, *C. glabrata* foi menos suscetível aos efeitos dos óleos essenciais testados em comparação com as bactérias.

FRANCISCONI e colaboradores (2020) avaliou a atividade do fluconazol contra 32 cepas clínicas de *Candida albicans* resistentes ao fluconazol, após exposição a concentrações subletais de óleo de Malaleuca e seu principal componente bioativo terpinen-4-ol. Para todas as cepas de *C. albicans* resistentes ao fluconazol testadas, as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) do óleo e terpinen-4-ol foram baixas, variando de 0,06% a 0,5%. A exposição de 24 horas de cepas de *C. albicans* resistentes com dose subletal do óleo aumentou a atividade do fluconazol contra essas cepas. Ao todo, 62,5% dos isolados foram classificados como suscetíveis. Os resultados deste estudo demonstram que a combinação de substâncias naturais e drogas convencionais, como o fluconazol, pode ajudar a tratar infecções fúngicas difíceis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos antifúngicos do OE de *Malaleuca* podem ser uma solução promissora para superar as deficiências terapêuticas dos medicamentos convencionais. Mais experimentos são necessários para examinar as propriedades desse óleo para desenvolver terapias eficazes e não agressivas para o tratamento de infecções causadas por espécies de cândidas em humanos, por meio de ensaios clínicos. Os resultados indicam que os OE podem ser bons candidatos para tratamentos futuros como tratamentos farmacológicos alternativos.

Palavras-chave: Atividade Biológica. Compostos Bioativos. Infecções Fúngicas. *Tea tree*. Plantas Medicinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARYA, N.R.; RAFIQ, N.B.; Candidíase. em statpearls. EUA, 2021.



CÓRDOBA, S.; VIVOT, W.; SZUSZ, W.; ALBO, G.; Atividade antifúngica de óleos essenciais contra espécies de *Candida* isoladas de amostras clínicas. *Micopatologia*. v.184, n.5, p. 615-623, 2019.

DENNING, D.W.; KNEALE, M.; SOBEL, J.D.; RAUTEMAA-RICHARDSON, R.; Carga global de candidíase vulvovaginal recorrente: uma revisão sistemática. *Lancet Infect Dis* . v.18, n.11, p.339-347, 2018.

DEINO, S.; et al. Óleos essenciais como agentes anti-infecciosos tópicos: uma revisão sistemática e meta-análise. *Complemento. Lá. Med*, v.47, 2019.

FRANCISCONI, R.S.; et al. Eficácia antibiofilme do óleo de Melaleuca e de seu principal componente terpinen-4-ol contra *Candida albicans*. *Braz Oral Res*, v. 5, n.34, 2020.

LILIENFELD-TOAL, M.; WAGENER, J.; EINSELE, H.; CORNELLY, O.A.; KURZAI, O.; Infecção fungica invasiva, novos tratamentos para enfrentar novos desafios. *Aerzteblatt-international*, v.116, n. 16, p. 71-78, 2019. DOI: doi: 10.3238/arztebl.2019.0271.

MAQUERA, P.M.; et al. Terpinen-4-ol and carvacrol affect multi-species biofilm composition. *Biofouling*, v.35, n.5, p.1-12. 2019.

MASSA N.; et al. Antifungal activity of essential oils against azole-resistant and azole-susceptible vaginal *Candida glabrata* strains. *Can J Microbiol*. v.64, n.10, p. 647-663, 2018.

NOUMI, E.; et al. A. Composição química, potencial antioxidante e antifúngico dos óleos essenciais de *Melaleuca alternifolia* (árvore do chá) e *Eucalyptus globulus* contra espécies orais de *Candida* . *J. Med. Plantas Res*. v. 5, p. 47-41, 2011.

SILVA, R.A.D.; et al. Óleos Essenciais de *Melaleuca*, *Citrus*, *Cupressus* e *Litsea* para o manejo de infecções causadas por espécies de *Candida* : uma revisão Sistemática. *Pharmaceutics* v.13, n. 17, 2021.

SERRA, E.; et al. Atividade antifúngica de óleos essenciais comerciais e biocidas contra *Candida Albicans*. *Patógenos*, v.7, n. 15, 2018.

WIŃSKA, K.; et al. A. Óleos essenciais como agentes antimicrobianos — mito ou alternativa real? *Molecules*, v.24, p.21-30,2019.

WANI, A.R.; YADA, V.K.; KHURSHEED, A.; RATHER, M.A., (2021). Uma revisão atualizada e abrangente do potencial antiviral dos óleos essenciais e seus constituintes químicos com foco especial em seu mecanismo de ação contra vários influenza e coronavirus. *Microbial Pathogenesis*, v,152, p. 1-14, 2021.