

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 23/02/2028.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

LARA LUISE CASTRO PEDROSO

**Peptídeos antimicrobianos salivares endógenos: ação
antifúngica contra *Candida albicans* e *Candida auris***

LARA LUISE CASTRO PEDROSO

**Peptídeos antimicrobianos salivares endógenos: ação antifúngica contra
Candida albicans e *Candida auris***

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Microbiologia e Imunologia. Linha de pesquisa: Agentes antimicrobianos e métodos de controle para infecções de interesse médico-odontológico.

Orientadora: Profa. Tit. Juliana Campos Junqueira

São José dos Campos

2026

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2026]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Pedroso, Lara Luise Castro

Peptídeos antimicrobianos salivares endógenos: ação antifúngica contra *Candida albicans* e *Candida auris* / Lara Luise Castro Pedroso. - São José dos Campos : [s.n.], 2026.
59 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2026.

Orientadora: Juliana Campos Junqueira.

1. Peptídeos antimicrobianos. 2. *Candida*. 3. Histatina. 4. Catelicidina. 5. Lactoferrina. I. Junqueira, Juliana Campos, orient. II. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. IV. Universidade Estadual Paulista (UNESP). V. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Baseado no conceito de One Health (Uma Só Saúde), conceito global que visualiza a saúde com um olhar que integra o ser humano, o animal, o vegetal e o ambiente, este estudo visa investigar alternativas para o controle de infecções fúngicas emergentes, como as associadas ao ambiente hospitalar. A incidência crescente de patógenos fúngicos multirresistentes, como *Candida auris* (*Candidozyma auris*), tem sido relacionada a fatores ambientais, climáticos e ao uso indiscriminado de antifúngicos, reforçando a necessidade de abordagens inovadoras e sustentáveis para o enfrentamento dessas infecções. Nesse contexto, a avaliação da atividade de peptídeos antimicrobianos salivares frente a *C. albicans* e *C. auris* é importante, visto que os resultados obtidos sustentam a hipótese de que esses peptídeos atuam na modulação da virulência fúngica. Assim, este trabalho fornece base para o desenvolvimento futuro de estratégias preventivas ou terapêuticas baseadas em moléculas endógenas, alinhadas aos princípios de uma saúde única e integrada.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

Based on the concept of One Health, a global concept that views health from a perspective that integrates the human, animal, plant and environment, this study aims to investigate alternatives for the control of emerging fungal infections, such as those associated with the hospital environment. The increasing incidence of multidrug-resistant fungal pathogens, such as *Candida auris* (*Candidozyma auris*), has been related to environmental and climatic factors, and the indiscriminate use of antifungals, reinforcing the need for innovative and sustainable approaches to cope with these infections. In this context, the evaluation of the activity of salivary antimicrobial peptides against *C. albicans* and *C. auris* is important, since the results obtained support the hypothesis that these peptides act in the modulation of fungal virulence. Thus, this work provides a basis for the future development of preventive or therapeutic strategies based on endogenous molecules, aligned with the principles of an integrated health.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Tit. Juliana Campos Junqueira (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia da UNESP (ICT/Unesp)

Campus de São José dos Campos - SP

Prof. Ass. Maíra Terra Garcia

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia da UNESP (ICT/Unesp)

Campus de São José dos Campos - SP

Prof. Dra. Érica de Oliveira Mello

Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF)

Centro de Biociências e Biotecnologia (CBB)

Campus de Campos dos Goytacazes - RJ

São José dos Campos, 23 de fevereiro de 2026.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que é bom o tempo todo, minha gratidão por ser Aquele que me sustenta e fortalece em cada etapa desta jornada. É Ele quem me capacita, me direciona e desperta em mim o desejo constante de ser melhor a cada dia. Não tenho dúvidas de que foi Sua mão que me conduziu com amor e fidelidade durante toda essa trajetória.

Ao Instituto de Ciência e Tecnologia da Unesp (ICT/Unesp) de São José dos Campos, minha sincera gratidão por ter se tornado minha segunda casa desde 2019. Por meio do Programa de Ciências Aplicadas à Saúde Bucal (CASB), tive a oportunidade de viver o mestrado de forma plena, defendendo, através da ciência, aquilo em que acredito.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), agradeço a concessão da bolsa de mestrado (processo n. 88887.958622/2024-00), no período de 01/03/2024 a 28/02/2026, fundamental para a realização deste trabalho.

À Prof.^a Tit. Juliana Campos Junqueira, minha orientadora e amiga, expresso minha profunda gratidão por caminhar ao meu lado desde o início da graduação. Sou imensamente grata por todo o suporte, confiança e incentivo ao longo desses anos. Conviver tão de perto com uma profissional de excelência, competência e integridade é um privilégio que levarei para toda a vida.

À Prof.^a Maira, membro da banca e uma grande amiga, minha gratidão por aceitar participar de mais um momento tão importante da minha vida. Obrigada pelo carinho, pela escuta, pelas contribuições valiosas e por caminhar comigo também para além da vida acadêmica. Sua presença torna tudo ainda mais especial.

À Prof.^a Erica, membro da banca, agradeço profundamente por todo o auxílio e suporte ao longo do desenvolvimento deste projeto. Sua disponibilidade, atenção e contribuições foram fundamentais para a concretização deste trabalho. Muito

obrigada por compartilhar seu conhecimento e por todo o cuidado durante essa trajetória.

Aos meus pais, Ana Lucia e Aguimar, meu amor e gratidão eternos. Obrigada pelo amor incondicional, pelo apoio constante e por serem meus maiores incentivadores em todos os momentos. Nenhuma palavra será capaz de expressar ou retribuir todos os esforços que fazem por mim, em cada dimensão da minha vida.

Ao meu noivo, Pedro, meu grande amor e companheiro de vida, agradeço por me escolher todos os dias e por caminhar ao meu lado com tanta paciência, carinho e dedicação. Obrigada por ser minha força nos momentos difíceis, meu incentivo constante e por tornar meus dias mais leves. Dividir a vida com você é a realização de um dos meus maiores sonhos.

Aos meus irmãos de célula e à comunidade Caminho do Discípulo, minha gratidão pelas orações, pela amizade sincera, pela comunhão e por serem sustento espiritual em tantos momentos. Vocês fortaleceram minha fé e tornaram essa caminhada mais leve e significativa.

Às minhas amigas Fabiana, Maria Eduarda e Patrícia, agradeço o companheirismo, pelas trocas acadêmicas (e pelas conversas não tão acadêmicas assim) e por tornarem essa jornada muito mais especial.

A todos do Laboratório de Microbiologia e Imunologia Bucal (MIB), minha gratidão por me acolherem ao longo desses anos, pela parceria diária e por formarem um grupo de pesquisa tão admirável e inspirador.

“Sabemos que todas as coisas cooperam para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados segundo o seu propósito”.

(Romanos 8, 28)

RESUMO

Pedroso LLC. Peptídeos antimicrobianos salivares endógenos: ação antifúngica contra *Candida albicans* e *Candida auris* [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2026.

Peptídeos antimicrobianos (AMPs) são sequências de aminoácidos que fazem parte da imunidade inata de organismos eucariontes, tendo ação contra diversos patógenos. Nesse contexto, os AMPs salivares endógenos humanos constituem uma fonte potencial para o desenvolvimento de antifúngicos. O objetivo desse trabalho foi analisar o efeito dos AMPs salivares histatina-5 (HST-5), catelicidina LL-37 (LL-37) e fragmento N-terminal da lactoferrina (hLF 1-11) contra *Candida albicans* e *Candida auris* (recentemente reclassificada como *Candidozyma auris*). Inicialmente, foram realizados estudos em culturas planctônicas de susceptibilidade antimicrobiana por testes de microdiluição em caldo para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e concentração fungicida mínima (CFM) de cada AMP. Além disso, foi determinada a curva de morte das células fúngicas em função do tempo de tratamento (2 h, 8 h e 24 h), por meio da quantificação de unidades formadoras de colônia (UFC). Os efeitos dos AMPs também foram avaliados sobre a filamentação de *Candida* por ensaios de indução em soro fetal bovino e análises microscópicas. Por fim, foi realizado um estudo em biofilmes de *C. albicans* e *C. auris*, analisando-se o número de contagem de UFC, biomassa por coloração com cristal violeta e viabilidade celular em microscopia de fluorescência. Os dados foram submetidos a análise estatística utilizando o software GraphPad Prism 6, considerando nível de significância $p < 0,05$. Os resultados obtidos demonstraram que, entre os 3 AMPs testados, hLF 1-11 foi o que apresentou maior atividade antifúngica, com valores de CIM de 250 e 500 μM para *C. albicans* e *C. auris*, respectivamente, e valores de CFM de 500 e 1000 μM . O peptídeo hLF 1-11, também, levou a reduções significativas de UFC nos tempos de tratamento de 2, 8 e 24 h para a cepa de *C. auris* tratada com a CFM. Todos os peptídeos analisados demonstraram capacidade de inibir a formação de hifas por *C. albicans*, com destaque para LL-37 e hLF 1-11, que alcançaram completa inibição da filamentação. Baseado nesses resultados, hLF 1-11 foi selecionada para o estudo em biofilmes. O tratamento dos biofilmes em fase inicial com hLF 1-11 levou à inibição de *C. albicans* e *C. auris*, com redução da biomassa total e de células viáveis. Concluiu-se que entre os peptídeos testados, hLF 1-11 apresentou maior atividade antifúngica, sendo capaz de inibir culturas planctônicas, filamentação e biofilmes de *C. albicans* e *C. auris*.

Palavras-chave: Peptídeos Antimicrobianos; *Candida*; Histatina; Catelicidina; Lactoferrina.

ABSTRACT

Pedroso LLC. Endogenous salivary antimicrobial peptides: antifungal action against *Candida albicans* and *Candida auris* [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (UNESP), Institute of Science and Technology; 2026.

Antimicrobial peptides (AMPs) are amino acid sequences that constitute part of the innate immunity of eukaryotic organisms, exhibiting activity against various pathogens. In this context, human endogenous salivary AMPs constitute a potential source for the development of antifungal agents. The objective of this study was to analyze the effect of the salivary AMPs histatin-5 (HST-5), cathelicidin LL-37 (LL-37), and the N-terminal lactoferrin fragment (hLF 1-11) against *Candida albicans* and *Candida auris* (recently reclassified as *Candidozyma auris*). Initially, studies were carried out in planktonic cultures of antimicrobial susceptibility by broth microdilution tests to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum fungicidal concentration (CFM) of each AMP. In addition, the death curve of fungal cells was determined as a function of treatment time (2 h, 8 h and 24 h), through the quantification of colony-forming units (CFU). The effects of AMPs were also evaluated on *Candida* filamentation by induction assays in fetal bovine serum and microscopic analyses. Finally, a study was carried out on biofilms of *C. albicans* and *C. auris*, analyzing the number of CFU count, biomass by violet crystal staining and cell viability under fluorescence microscopy. The data were submitted to statistical analysis using GraphPad Prism 6 software, considering a significance level of $p < 0.05$. The results obtained showed that, among the 3 AMPs tested, hLF 1-11 was the one that presented the highest antifungal activity, with MIC values of 250 and 500 μM for *C. albicans* and *C. auris*, respectively, and CFM values of 500 and 1000 μM . The hLF 1-11 peptide also led to significant CFU reduction at the 2, 8 and 24 h treatment times for the *C. auris* strain treated with CFM. All the peptides analyzed demonstrated the ability to inhibit the formation of hyphae by *C. albicans*, especially hLF 1-11 and LL-37, which achieved complete inhibition of filamentation. Based on these results, hLF 1-11 was selected for the biofilm study. The treatment of biofilms in the initial phase with hLF 1-11 led to the inhibition of *C. albicans* and *C. auris*, with a reduction in total biomass and viable cells. It was concluded that among the peptides tested, hLF 1-11 showed the highest antifungal activity, being able to inhibit planktonic cultures, filamentation and biofilms of *C. albicans* and *C. auris*.

Keywords: Antimicrobial Peptides; *Candida albicans*; *Candida auris*; Histatin; Cathelicidin; Lactoferrin.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i>	14
2.2 Peptídeos antimicrobianos (AMPs)	16
2.3 Peptídeos antimicrobianos endógenos salivares.....	19
3 PROPOSIÇÃO	22
4 MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1 Cepas de <i>Candida</i> spp.	23
4.2 Peptídeos antimicrobianos (AMPs)	24
4.3 Efeitos dos AMPs sobre culturas planctônicas de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i>	25
4.3.1 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e da concentração fungicida mínima (CFM)	25
4.3.2 Determinação da curva de morte de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i> em função do tempo de tratamento com o peptídeo.....	26
4.3.3 Análise da viabilidade celular de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i> após exposição aos AMPs por curto período	27
4.3.4 Análise da ação dos peptídeos sobre a filamentação de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i>	27
4.4 Efeitos de hLF 1-11 sobre biofilmes iniciais e sobre biofilmes maduros de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i>	28
4.4.1 Formação dos biofilmes de <i>Candida</i> spp.	28
4.4.2 Análise da viabilidade dos biofilmes de <i>Candida</i> spp. por contagem de unidades formadoras de colônia	29
4.4.3 Análise da viabilidade dos biofilmes de <i>Candida</i> spp. por microscopia de fluorescência	30
4.4.4 Quantificação da biomassa dos biofilmes por método de coloração com cristal violeta	31
4.5 Análise estatística	31
5 RESULTADO	32

5.1 Determinação dos valores de concentração inibitória mínima (CIM) e fungicida mínima (CFM)	32
5.2 Determinação da curva de morte de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i> em função do tempo de tratamento com hLF 1-11	34
5.3 Avaliação da viabilidade celular de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i> após exposição aos peptídeos antimicrobianos por curto período	35
5.4 Efeitos dos peptídeos sobre a filamentação de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i> ..	36
5.5 Estudo em biofilmes de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i>	40
5.5.1 Efeitos do peptídeo hLF 1-11 sobre biofilmes iniciais de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i> por meio da contagem de UFC/mL	40
5.5.2 Efeitos do peptídeo hLF 1-11 sobre biofilmes maduros de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i> por meio da contagem de UFC/mL	41
5.5.3 Efeitos do peptídeo hLF 1-11 sobre biofilmes iniciais de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i> por meio da quantificação da biomassa	42
5.5.4 Efeitos do peptídeo hLF 1-11 sobre biofilmes iniciais de <i>C. albicans</i> e <i>C. auris</i> em microscopia de fluorescência	43
6 DISCUSSÃO	47
REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

A cavidade bucal é um ecossistema complexo que abriga diversas espécies bacterianas e fúngicas, além de vírus e arqueas (Baker et al., 2024; Ponde et al., 2021). Aproximadamente 99% dos microrganismos presentes na boca são bactérias, mas os fungos, ainda que representem menos de 1% do total de microrganismos encontrados (Bandara et al., 2019), têm papel fundamental no desenvolvimento de doenças, estando geralmente associados a infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos (Li et al., 2022) ou com fatores de risco relacionados, como tabagismo, desnutrição, tratamento com corticosteroides e uso de próteses (Lombardi, Ouanounou, 2020).

O conjunto desses fungos forma o microbioma bucal, termo que vem ganhando cada dia mais notoriedade nos estudos da área da Odontologia. Analisando o microbioma bucal, sabe-se que o gênero mais prevalente nos estados de saúde e doença é *Candida*, seguida pelos gêneros *Cladosporium*, *Saccharomyces*, *Penicillium* e *Malassezia*, por exemplo, em amostras de saliva e biofilme dentário (Diaz, Dongari-Bagtzoglou, 2021). Em situação de equilíbrio do sistema imune do hospedeiro, as espécies de *Candida* atuam como comensais. No entanto, em caso de disbiose, podem se tornar agentes etiológicos de doenças como a candidose bucal com diversas manifestações clínicas, ou até gerar infecções disseminadas (Li et al., 2022).

Tanto na candidose bucal, como nas infecções sistêmicas pelo gênero *Candida*, a espécie mais prevalente é *Candida albicans*. Atualmente, técnicas mais avançadas e precisas de identificação de microrganismos têm apontado um aumento na prevalência de espécies não-*albicans*, como *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* (reclassificada como *Pichia kudriavzevii*), *Candida glabrata* (reclassificada como *Nakaseomyces glabratus*) e *Candida auris* (reclassificada como *Candidozyma auris*) (Tahmasebi et al., 2023).

Dentre essas espécies, destaca-se *C. auris*, um fungo recém-documentado e emergente, conhecido como “superfungo”. Seus mecanismos de ação ainda não estão completamente estabelecidos, entretanto, sabe-se que *C. auris* apresenta multirresistência aos antifúngicos (em algumas cepas, até mesmo pan-resistência), sobrevive por longos períodos em superfícies bióticas e abióticas, e resiste a muitos

desinfetantes e variações de temperatura, o que torna a prevenção e o tratamento de infecções por essa espécie bastante desafiador. *C. auris* tem causado surtos hospitalares no Brasil e no mundo, e está diretamente envolvida no desenvolvimento de candidemia e de quadros graves em pacientes já debilitados e internados (Du et al., 2020).

O tratamento preconizado para as infecções por *Candida* envolve a administração de antifúngicos tópicos ou sistêmicos, como azóis, polienos e equinocandinas. A literatura atual, no entanto, já documenta que o uso indiscriminado dessas drogas ao longo do tempo favoreceu inúmeras mutações gênicas que conferem, às espécies de *Candida*, resistência a essa variedade de antifúngicos. Além disso, efeitos adversos decorrentes do uso desses agentes antimicrobianos, como nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, supressão da medula óssea e interação medicamentosa são comuns (Millsop, Fazel, 2016; Nett, Andes, 2016).

Percebe-se, portanto, a necessidade de buscar novas alternativas que sejam efetivas nesse tratamento e que, simultaneamente, não sejam tão danosas aos tecidos e sistemas do indivíduo. Nesse contexto, uma linha terapêutica promissora envolve o uso de peptídeos antimicrobianos (AMPs), cujos resultados vêm demonstrando eficácia no tratamento associada a baixa toxicidade aos tecidos e, conseqüentemente, menos efeitos adversos (Souza et al., 2024). Os AMPs são sequências de aminoácidos que fazem parte da imunidade inata de muitos organismos eucariontes e auxiliam na proteção inespecífica contra patógenos (Galdiero et al., 2015). Estudos prévios relataram a efetividade de diferentes AMPs no combate a um amplo espectro de microrganismos, como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans* e *Pseudomonas aeruginosa* (Jannadi et al., 2019; Kang et al., 2018; Xuan et al., 2023).

Na busca por substâncias que tenham atividade antifúngica contra espécies do gênero *Candida* simultânea à baixa probabilidade de desenvolvimento de resistência, os AMPs endógenos presentes na saliva humana, como defensinas, catelicidinas e histatinas vêm demonstrando resultados satisfatórios. Um estudo recente, inclusive, levantou a hipótese de que o não estabelecimento patogênico de *C. auris* na cavidade bucal se deve à efetividade local de alguns desses peptídeos, em especial a histatina-5 (HST-5), que tem um papel crucial na resposta imune inata a doenças de origem fúngica (Alfaifi et al., 2024). HST-5 é rica no aminoácido histidina,

e é conhecida na literatura por sua alta ação antifúngica e pela função na manutenção de *C. albicans* na boca em níveis não virulentos (Moghaddam-Taaheri et al., 2021).

Além da HST-5, outros peptídeos já demonstraram efeitos antifúngicos efetivos contra *Candida* spp. e bactérias. Entre eles, fragmentos da lactoferrina (LF), capazes de controlar íons ferro nos líquidos biológicos, demonstraram atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Andrés et al., 2016; Ostrówka et al., 2023). A catelicidina LL-37, a única catelicidina encontrada em humanos, possui atividade antimicrobiana comprovada contra bactérias, vírus e parasitas, além de efeitos imunomodulatórios (Memariani, Memariani, 2024). Embora esses dados sejam satisfatórios, é necessária a compreensão da sua ação sobre os mecanismos de patogenicidade dos microrganismos-alvo.

Sabe-se que a instalação, desenvolvimento, gravidade e resposta ao tratamento das infecções por *Candida* spp. estão relacionados com os fatores de virulência expressos pelos fungos em questão. Dentre os principais fatores de virulência, pode-se citar: presença de adesinas na superfície de *Candida*; transição morfológica de leveduras para hifas (dimorfismo); produção e secreção de enzimas hidrolíticas e toxinas; e formação de biofilmes (Staniszewska, 2019).

Diante desse cenário, o objetivo desse estudo foi analisar o efeito de peptídeos antimicrobianos salivares endógenos contra o crescimento planctônico e biofilmes de *Candida albicans* e *Candida auris*, por meio de estudos *in vitro*.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que:

— Em culturas planctônicas, os peptídeos antimicrobianos avaliados apresentaram perfis distintos de atividade antifúngica frente a *C. albicans* e *C. auris*. O fragmento N-terminal da lactoferrina humana (hLF 1-11) destacou-se por apresentar maior atividade antifúngica, sendo o único peptídeo a alcançar valores mensuráveis de CIM e CFM, além de efeito dependente do tempo de tratamento;

— Nos testes de filamentação, os três peptídeos analisados (HST-5, hLF 1-11 e LL-37) demonstraram capacidade de inibir a formação de hifas por *C. albicans*, evidenciando seu potencial como moduladores de virulência. Entre eles, os efeitos mais expressivos foram de LL-37 e hLF 1-11, que levaram à completa inibição da filamentação;

— Em relação aos biofilmes, o hLF 1-11 apresentou ação sobre os biofilmes de *C. albicans* e *C. auris*, levando à redução de células viáveis e da biomassa total.

REFERÊNCIAS

- Alfaifi A, Brooks JK, Jabra-Rizk MA, Meiller TF, Sultan AS. Does *Candida auris* colonize the oral cavity? A retrospective institutional experience. *Oral Dis*. 2024;30(4):2716–8. doi: 10.1111/odi.14720.
- Andrade VMD, de Oliveira VDM, Barcick U, Ramu VG, Heras M, Bardají ER, et al. Mechanistic insights on the antibacterial action of the kyotorphin peptide derivatives revealed by in vitro studies and *Galleria mellonella* proteomic analysis. *Microb Pathog*. 2024;189:106607. doi: 10.1016/J.MICPATH.2024.106607.
- Andrés MT, Acosta-Zaldívar M, Fierro JF. Antifungal mechanism of action of lactoferrin: Identification of H⁺-ATPase (P3A-type) as a new apoptotic-cell membrane receptor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4206–16. doi: 10.1128/AAC.03130-15.
- Arthur RA. Microbiologia bucal : microbioma e sua relação com saúde e doença. Barueri: Manole; 2022.
- Babikir IH, Abugroun EA, Bilal NE, Alghasham AA, Abdalla EE, Adam I. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–8. doi: 10.1186/S12879-017-2901-Z/FIGURES/3.
- Baker JL, Mark Welch JL, Kauffman KM, McLean JS, He X. The oral microbiome: diversity, biogeography and human health. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(2):89. doi: 10.1038/S41579-023-00963-6.
- Bandara HMHN, Panduwawala CP, Samaranayake LP. Biodiversity of the human oral mycobioime in health and disease. *Oral Dis*. 2019;25(2):363–71. doi: 10.1111/odi.12899.
- Bels DD, Maillart E, Van Bambeke F, Redant S, Honoré PM. Existing and emerging therapies for the treatment of invasive candidiasis and candidemia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2022;27(4):405–16. doi: 10.1080/14728214.2022.2142207.
- Bras G, Satala D, Juszczak M, Kulig K, Wronowska E, Bednarek A, et al. Secreted Aspartic Proteinases: Key Factors in *Candida* Infections and Host-Pathogen Interactions. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25,. 2024;25(9). doi: 10.3390/IJMS25094775.
- Brouwer C, Welling MM, Alwasel S, Boekhout T. Potential health benefits of lactoferrin and derived peptides – how to qualify as a medical device? *Crit Rev Microbiol*. 2025; doi: 10.1080/1040841X.2025.2466465.
- Brouwer CPJM, Theelen B, van der Linden Y, Sarink N, Rahman M, Alwasel S, et al. Combinatory Use of hLF(1-11), a Synthetic Peptide Derived from Human Lactoferrin, and Fluconazole/Amphotericin B against *Malassezia furfur* Reveals a

Synergistic/Additive Antifungal Effect. *Antibiotics* 2024, Vol 13, Page 790. 2024;13(8):790. doi: 10.3390/ANTIBIOTICS13080790.

Carmo PHFD, Pinheiro Lage AC, Garcia MT, Soares da Silva N, Santos DA, Mylonakis E, et al. Resveratrol-coated gold nanorods produced by green synthesis with activity against *Candida albicans*. *Virulence*. 2024;15(1):2416550. doi: 10.1080/21505594.2024.2416550.

Chaabane F, Graf A, Jequier L, Coste AT. Review on Antifungal Resistance Mechanisms in the Emerging Pathogen *Candida auris*. *Front Microbiol*. 2019;10:499266. doi: 10.3389/FMICB.2019.02788/BIBTEX.

Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, Chen SCA, Groll AH, Kurzai O, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(5):e280–93. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00749-7.

Cosio T, Pedretti N, Spaggiari L, Tordelli Ruda L, Kenno S, Sabbatini S, et al. Biological Features, Antimicrobial Susceptibility and Phenotypic Characterization of *Candidozyma auris* CDC B11903 Grown at Different Temperatures. *Journal of Fungi*. 2025;11(9). doi: 10.3390/JOF11090625/S1.

Denardi LB, de Arruda Trindade P, Weiblen C, Ianiski LB, Stibbe PC, Pinto SC, et al. In vitro activity of the antimicrobial peptides h-Lf1-11, MSI-78, LL-37, fengycin 2B, and magainin-2 against clinically important bacteria. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2022;53(1):171–7. doi: 10.1007/S42770-021-00645-6/FIGURES/2.

Denning DW. Antifungal drug resistance: an update. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;29(2):109–12. doi: 10.1136/EJHPHARM-2020-002604.

Diaz PI, Dongari-Bagtzoglou A. Critically Appraising the Significance of the Oral Mycobiome. *J Dent Res*. 2021;100(2):133. doi: 10.1177/0022034520956975.

Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*. 2020;16(10):e1008921. doi: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1008921.

Durnae B, Wnorowska U, Pogoda K, Deptuła P, Wa tek M, Piktel E, et al. Candidacidal Activity of Selected Ceragenins and Human Cathelicidin LL-37 in Experimental Settings Mimicking Infection Sites. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157242. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0157242.

Engku Nasrullah Satiman EAF, Ahmad H, Ramzi AB, Abdul Wahab R, Kaderi MA, Wan Harun WHA, et al. The role of *Candida albicans* candidalysin ECE1 gene in oral carcinogenesis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2020;49(9):835–41. doi: 10.1111/JOP.13014.

Fais R, Rizzato C, Franconi I, Tavanti A, Lupetti A. Synergistic Activity of the Human Lactoferricin-Derived Peptide hLF1-11 in Combination with Caspofungin against *Candida* Species 2022; doi: 10.1128/spectrum.01240-22.

Fernandes KE, Carter DA. The antifungal activity of lactoferrin and its derived peptides: Mechanisms of action and synergy with drugs against fungal pathogens. *Front Microbiol.* 2017;8(JAN):238609. doi: 10.3389/FMICB.2017.00002/BIBTEX.

Freitas ED, Bataglioli RA, Oshodi J, Beppu MM. Antimicrobial peptides and their potential application in antiviral coating agents. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;217. doi: 10.1016/j.colsurfb.2022.112693.

Freitas LMD, Lorenzón EN, Cilli EM, de Oliveira KT, Fontana CR, Mang TS. Photodynamic and peptide-based strategy to inhibit Gram-positive bacterial biofilm formation. *Biofouling.* 2019;35(7):742–57. doi: 10.1080/08927014.2019.1655548.

Galdiero E, de Alteriis E, De Natale A, D'Alterio A, Siciliano A, Guida M, et al. Eradication of *Candida albicans* persister cell biofilm by the membranotropic peptide gH625. *Scientific Reports* 2020 10:1. 2020;10(1):1–12. doi: 10.1038/s41598-020-62746-w.

Galdiero S, Falanga A, Berisio R, Grieco P, Morelli G, Galdiero M. Antimicrobial Peptides as an Opportunity Against Bacterial Diseases. *Curr Med Chem.* 2015;22(14):1665–77. doi: 10.2174/0929867322666150311145632.

Garcia-Sherman MC, Hamid SA, Jackson DN, Thomas J, Lipke PN. Functional Amyloids in Adhesion of Non-albicans *Candida* Species. *Pathogens.* 2025;14(8):723. doi: 10.3390/PATHOGENS14080723/S1.

Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol.* 2019;13(1):25. doi: 10.1007/S12105-019-01004-6.

Henriques M, Silva S. *Candida albicans* Virulence Factors and Its Pathogenicity. *Microorganisms* 2021, Vol 9, Page 704. 2021;9(4):704. doi: 10.3390/MICROORGANISMS9040704.

Hertog ALD, Van Marle J, Van Veen HA, Van't Hof W, Bolscher JGM, Veerman ECI, et al. Candidacidal effects of two antimicrobial peptides: histatin 5 causes small membrane defects, but LL-37 causes massive disruption of the cell membrane. *Biochem J.* 2005;388:689–95.

Huang X, Li G. Antimicrobial Peptides and Cell-Penetrating Peptides: Non-Antibiotic Membrane-Targeting Strategies Against Bacterial Infections. *Infect Drug Resist.* 2023;16:1203–19. doi: 10.2147/IDR.S396566.

Jannadi H, Correa W, Zhang Z, Brandenburg K, Oueslati R, Rouabhia M. Antimicrobial peptides Pep19–2.5 and Pep19-4LF inhibit *Streptococcus mutans* growth and biofilm formation. *Microb Pathog.* 2019;133. doi: 10.1016/J.MICPATH.2019.103546.

Kang HK, Seo CH, Luchian T, Park Y. Pse-T2, an antimicrobial peptide with high-level, broad-spectrum antimicrobial potency and skin biocompatibility against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(12). doi: 10.1128/AAC.01493-18/SUPPL_FILE/ZAC012187685S1.PDF.

Koo H, Andes DR, Krysan DJ. Candida–streptococcal interactions in biofilm-associated oral diseases. *PLoS Pathog*. 2018;14(12):e1007342. doi: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1007342.

Li Z, Jing X, Yuan Y, Shui Y, Li S, Zhao Z, et al. In vitro and in vivo Activity of Phibilin Against *Candida albicans*. *Front Microbiol*. 2022;13:862834. doi: 10.3389/FMICB.2022.862834/BIBTEX.

Li Z, Liu Y, Yuan Y, Sun Z, Zhang J, Dai Q, et al. Antimicrobial activity of a decapeptide against *Candida albicans*. *Microbiol Spectr*. 2025; doi: 10.1128/spectrum.01197-25.

Lima AF de, Fagundes VL, Marques NB, Borba HL, Domingos EL, Tonin FS, et al. The Efficacy and Safety of Antifungal Agents for Managing Oral Candidiasis in Oncologic Patients: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(9):e69340. doi: 10.7759/CUREUS.69340.

Lombardi A, Ouanounou A. Fungal infections in dentistry: Clinical presentations, diagnosis, and treatment alternatives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(5):533–46. doi: 10.1016/J.OOOO.2020.08.011.

Luo Y, Song Y. Mechanism of Antimicrobial Peptides: Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antibiofilm Activities. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 11401. 2021a;22(21):11401. doi: 10.3390/IJMS222111401.

Mba IE, Nweze EI. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;39(10):1797–819. doi: 10.1007/S10096-020-03912-W/FIGURES/3.

Memariani H, Memariani M. Antibiofilm properties of cathelicidin LL-37: an in-depth review. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 2023 39:4. 2023;39(4):1–28. doi: 10.1007/S11274-023-03545-Z.

Memariani M, Memariani H. Antifungal properties of cathelicidin LL-37: current knowledge and future research directions. *World J Microbiol Biotechnol*. 2024;40(1). doi: 10.1007/s11274-023-03852-5.

Menzel LP, Chowdhury HM, Masso-Silva JA, Ruddick W, Falkovsky K, Vorona R, et al. Potent in vitro and in vivo antifungal activity of a small molecule host defense peptide mimic through a membrane-active mechanism. *Scientific Reports* 2017 7:1. 2017;7(1):1–10. doi: 10.1038/s41598-017-04462-6.

Mete B, Zerdali EY, Aygun G, Saltoglu N, Balkan II, Karaali R, et al. Change in species distribution and antifungal susceptibility of candidemias in an intensive care unit of a university hospital (10-year experience). *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021;40(2):325–33. doi: 10.1007/S10096-020-03994-6.

Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):487–94. doi: 10.1016/J.CLINDERMATOL.2016.02.022.

Moffa EB, Mussi MCM, Xiao Y, Garrido SS, Machado MAAM, Giampaolo ET, et al. Histatin 5 inhibits adhesion of *C. albicans* to Reconstructed Human Oral Epithelium. *Front Microbiol*. 2015;6(AUG):152100. doi: 10.3389/FMICB.2015.00885/BIBTEX.

Moghaddam-Taaheri P, Leissa JA, Eppler HB, Jewell CM, Karlsson AJ. Histatin 5 variant reduces *Candida albicans* biofilm viability and inhibits biofilm formation. *Fungal Genetics and Biology*. 2021;149. doi: 10.1016/j.fgb.2021.103529.

Narayanan A, Kumar P, Chauhan A, Kumar M, Yadav K, Banerjee A, et al. Directed Evolution Detects Supernumerary Centric Chromosomes Conferring Resistance to Azoles in *Candida auris*. *MBio*. 2022;13(6). doi: 10.1128/MBIO.03052-22;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER.

Nett JE, Andes DR. Contributions of the biofilm matrix to *Candida* pathogenesis. *Journal of Fungi*. 2020;6(1). doi: 10.3390/JOF6010021.

Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):51–83. doi: 10.1016/J.IDC.2015.10.012.

Ostrówka M, Duda-Madej A, Pietluch F, Mackiewicz P, Gagat P. Testing Antimicrobial Properties of Human Lactoferrin-Derived Fragments. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13). doi: 10.3390/ijms241310529.

Pasman R, Krom BP, Jonker MJ, De Leeuw WC, Kramer G, Brul S, et al. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* reciprocally promote their virulence factor secretion and pro-inflammatory effects. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1629373. doi: 10.3389/FCIMB.2025.1629373.

Pastore A, Raimondi F, Rajendran L, Temussi PA. Why does the A β peptide of Alzheimer share structural similarity with antimicrobial peptides? *Commun Biol*. 2020;3(1). doi: 10.1038/S42003-020-0865-9.

Pathirana RU, Friedman J, Norris HL, Salvatori O, McCall AD, Kay J, et al. Fluconazole-Resistant *Candida auris* Is Susceptible to Salivary Histatin 5 Killing and to Intrinsic Host Defenses. 2018.

Pawar S, Markowitz K, Velliyagounder K. Effect of human lactoferrin on *Candida albicans* infection and host response interactions in experimental oral candidiasis in

mice. Arch Oral Biol. 2022;137:105399. doi: 10.1016/J.ARCHORALBIO.2022.105399.

Ponde NO, Lortal L, Ramage G, Naglik JR, Richardson JP. *Candida albicans* biofilms and polymicrobial interactions. Crit Rev Microbiol. 2021;47(1):91–111. doi: 10.1080/1040841X.2020.1843400.

Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2019;24(2):172–80. doi: 10.4317/medoral.22978.

Ramazi S, Mohammadi N, Allahverdi A, Khalili E, Abdolmaleki P. A review on antimicrobial peptides databases and the computational tools. Database. 2022;2022. doi: 10.1093/DATABASE/BAAC011.

Rather IA, Sabir JSM, Asseri AH, Ali S. Antifungal Activity of Human Cathelicidin LL-37, a Membrane Disrupting Peptide, by Triggering Oxidative Stress and Cell Cycle Arrest in *Candida auris*. Journal of Fungi. 2022;8(2). doi: 10.3390/JOF8020204,.

Rubio NA, Puia S, Toranzo S, Brusca MI. Invasión fúngica en tejido conectivo en pacientes con enfermedad gingivo-periodontal. Rev Iberoam Micol. 2015;32(1):20–4. doi: 10.1016/J.RIAM.2012.07.002.

Saris K, Meis JF, Voss A. *Candida auris*. Curr Opin Infect Dis. 2018;31(4):334–40. doi: 10.1097/QCO.0000000000000469.

Savini F, Loffredo MR, Troiano C, Bobone S, Malanovic N, Eichmann TO, et al. Binding of an antimicrobial peptide to bacterial cells: Interaction with different species, strains and cellular components. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes. 2020;1862(8):183291. doi: 10.1016/J.BBAMEM.2020.183291.

Skalska J, Andrade VM, Cena GL, Harvey PJ, Gaspar D, Mello érica O, et al. Synthesis, Structure, and Activity of the Antifungal Plant Defensin PvD1. J Med Chem. 2020;63(17):9391–402. doi: 10.1021/ACS.JMEDCHEM.0C00543/SUPPL_FILE/JM0C00543_SI_002.CSV.

Sokołowska J, Słowik J, Zamłyńska K, Kutkowska J, Lenartowicz P, Witkowska D, et al. Histatin 8 Interactions with Copper, Zinc, and Nickel Ions, and Its Antimicrobial Profile in Relation to Histatin 5. Molecules 2026, Vol 31,. 2025;31(1):110. doi: 10.3390/MOLECULES31010110.

Souza TAM, Mello EO, Taveira GB, Moreira FF, Seabra SH, Carvalho AO, et al. Synergistic action of synthetic peptides and amphotericin B causes disruption of the plasma membrane and cell wall in *Candida albicans*. Biosci Rep. 2024;44(4):20232075. doi: 10.1042/BSR20232075/234265.

Staniszewska M. Virulence Factors in *Candida* species. Curr Protein Pept Sci. 2019;21(3):313–23. doi: 10.2174/1389203720666190722152415.

Sugeçti S. Oxidative stress and antioxidant responses in *Galleria mellonella* following *Candida albicans* infection. J Invertebr Pathol. 2026;214:108437. doi: 10.1016/J.JIP.2025.108437.

Szerencsés B, Gácsér A, Endre G, Domonkos I, Tiricz H, Vágvölgyi C, et al. Symbiotic NCR peptide fragments affect the viability, morphology and biofilm formation of *Candida* species. Int J Mol Sci. 2021;22(7). doi: 10.3390/IJMS22073666.

Tahmasebi E, Keshvad A, Alam M, Abbasi K, Rahimi S, Nouri F, et al. Current Infections of the Orofacial Region: Treatment, Diagnosis, and Epidemiology. Life 2023, Vol 13, Page 269. 2023;13(2):269. doi: 10.3390/LIFE13020269.

Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, et al. *Candida albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. Journal of Fungi 2021, Vol 7, Page 79. 2021;7(2):79. doi: 10.3390/JOF7020079.

Taveira GB, de Oliveira Mello É, Simão TLBV, Cherene MB, de Oliveira Carvalho A, Muzitano MF, et al. A new bioinspired peptide on defensin from *C. annuum* fruits: Antimicrobial activity, mechanisms of action and therapeutical potential. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects. 2022;1866(11):130218. doi: 10.1016/J.BBAGEN.2022.130218.

Vila T, Montelongo-Jauregui D, Ahmed H, Puthran T, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. Comparative Evaluations of the Pathogenesis of *Candida auris* Phenotypes and *Candida albicans* Using Clinically Relevant Murine Models of Infections 2020; doi: 10.1128/mSphere.

Wang G, Schmidt C, Li X, Wang Z. APD6: the antimicrobial peptide database is expanded to promote research and development by deploying an unprecedented information pipeline. Nucleic Acids Res. 2013;1(1256879):13–4. doi: 10.1093/NAR/GKAF860.

White TC, Esquivel BD, Rouse Salcido EM, Schweiker AM, dos Santos AR, Gade L, et al. *Candida auris* detected in the oral cavity of a dog in Kansas. MBio. 2024;15(2). doi: 10.1128/mbio.03080-23.

Xuan J, Feng W, Wang J, Wang R, Zhang B, Bo L, et al. Antimicrobial peptides for combating drug-resistant bacterial infections. Drug Resistance Updates. 2023;68:100954. doi: 10.1016/J.DRUP.2023.100954.

Yoo YJ, Kim AR, Perinpanayagam H, Han SH, Kum KY. *Candida albicans* Virulence Factors and Pathogenicity for Endodontic Infections. Microorganisms. 2020;8(9):1–18. doi: 10.3390/MICROORGANISMS8091300.

Zhang QY, Yan Z Bin, Meng YM, Hong XY, Shao G, Ma JJ, et al. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. Mil Med Res. 2021;8(1):1–25. doi: 10.1186/S40779-021-00343-2/FIGURES/3.

Zhao M, Ma Y, Li T, Qian S, Zhang J, Duan X, et al. Cell selectivity and antimicrobial mechanism of novel BMAP-28 analogues against bacteria and *Cronobacter sakazakii*. J Sci Food Agric. 2026; doi: 10.1002/jsfa.70513.

Zolin GVS, Fonseca FH da, Zambom CR, Garrido SS. Histatin 5 Metallopeptides and Their Potential against *Candida albicans* Pathogenicity and Drug Resistance. Biomolecules 2021, Vol 11, Page 1209. 2021;11(8):1209. doi: 10.3390/BIOM11081209.