

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 06/03/2027.



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

MIRIAN DE FÁTIMA DA SILVA

**AÇÃO ANTIFÚNGICA DO PTEROSTILBENO SOBRE CEPAS DE
Candida albicans, *Candida dubliniensis* E BIOFILMES
MICROCOSMOS DE ESTOMATITE PROTÉTICA**

2025

MIRIAN DE FÁTIMA DA SILVA

AÇÃO ANTIFÚNGICA DO PTEROSTILBENO SOBRE CEPAS DE *Candida albicans*, *Candida dubliniensis* E BIOFILMES MICROCOSMOS DE ESTOMATITE PROTÉTICA

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 do 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

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Fonseca do Carmo

São José dos Campos

2025

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2025]. 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).

Silva, Mirian de Fátima Da

Ação antifúngica do pterostilbeno sobre cepas de *Candida albicans*, *Candida dubliniensis* e biofilmes microcosmos de estomatite protética / Mirian de Fátima Da Silva. - São José dos Campos : [s.n.], 2025.
70 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, 2025.

Orientador: Juliana Campos Junqueira

Coorientador: Paulo Henrique Fonseca Do Carmo

1. *Candida albicans*. 2. *Candida dubliniensis*. 3. Polifenóis. 4. Biofilmes. 5. Estomatite protética. I. Junqueira, Juliana Campos, orient. II. Carmo, Paulo Henrique Fonseca Do, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. V. Universidade Estadual Paulista (UNESP). VI. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Este estudo avalia a ação do pterostilbeno sobre espécies de *Candida*, patógenos importantes em infecções orais. O tratamento convencional dessas infecções enfrenta limitações, o que motiva a busca por novos agentes terapêuticos. O impacto científico e social desse estudo reside no fato de que o pterostilbeno é um produto natural, de baixa toxicidade e com atividade antifúngica e antibiofilme. Essas propriedades tornam o pterostilbeno um antifúngico potencial para o tratamento das infecções por *Candida*, principalmente associadas à biofilmes em usuários de prótese dentária.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This study evaluates the action of pterostilbene on Candida species, important pathogens in oral infections. The conventional treatment of these infections faces limitations, which motivates the search for new therapeutic agents. The scientific and social impact of the study lies in the fact that pterostilbene is a natural product, with low toxicity and with antifungal and antibiofilm activity. These properties make pterostilbene a potential antifungal for the treatment of Candida infections, mainly associated with biofilms in denture users.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Tit. Juliana Campos Junqueira (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciências e Tecnologia

Campus São José dos Campos

Prof. Dr. Felipe de Camargo Ribeiro

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Escola Paulista de Medicina

Laboratório Especial de Micologia

Profa. Dra. Máira Terra Garcia

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciências e Tecnologia

Campus São José dos Campos

São José dos Campos, 06 de março de 2025.

DEDICATÓRIA

"Dedico este trabalho à minha família, pelo apoio incondicional, e aos amigos que, me incentivaram e motivaram, tornando o caminho mais leve e significativo."

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por me guiar e sustentar ao longo de toda esta jornada. Sua presença constante foi meu alicerce nos momentos de dúvida e dificuldade, me concedendo força, sabedoria e perseverança para superar os desafios e chegar até aqui. Que sua luz continue iluminando meu caminho e minhas escolhas. Gratidão!

Agradeço à minha orientadora, **Profa. Tit. Juliana Campos Junqueira**, por sua dedicação, paciência e orientação ao longo deste percurso. Sua sabedoria, experiência e entusiasmo foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Seu exemplo de profissionalismo e paixão pela ciência será uma inspiração para mim.

Agradeço ao meu coorientador, **Prof. Dr. Paulo Henrique Fonseca do Carmo**, por seu valioso apoio e orientação ao longo deste trabalho. Sua expertise, disponibilidade e contribuição em compartilhar seu conhecimento foram fundamentais para o desenvolvimento deste projeto. Gratidão por sua disposição em me orientar.

Agradeço de coração à minha **mãe**, cuja força, amor e dedicação foram essenciais ao longo de toda esta jornada. Seu apoio e amor incondicional me deram coragem para seguir em frente, mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigada por ser meu porto seguro e por acreditar nos meus sonhos tanto quanto eu.

À minha **família**, que sempre me ofereceu amor, compreensão e apoio, dedico minha mais sincera gratidão.

À **Profa. Dra. Maíra Terra Garcia** e aos colegas de Laboratório, **Amanda, Lilian e Patrícia**, agradeço a companhia, incentivo e contribuição em cada etapa deste percurso, tornando essa jornada mais enriquecedora.

Agradeço à **Juliana Gonçale**, pelo apoio, ajuda e companheirismo desde o início desta etapa. Sempre com palavras de incentivo e disposição para me auxiliar nos momentos mais desafiadores foram fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço também aos demais **professores e colaboradores**, que compartilharam seus saberes e enriqueceram minha trajetória acadêmica.

Agradeço ao **Grupo de Saúde de São José dos Campos (FAB)** por permitir o cumprimento desta jornada. Aos meus amigos e colegas de trabalho **MJ Ricardo, Cap Huellington, Vanessa, Ney, Josué, Ericka e Fabiolla** que me apoiaram e impulsionaram ao longo de toda esta jornada.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, me apoiaram. Este trabalho é fruto do esforço coletivo e do carinho que recebi ao longo desta caminhada.

*"Grandes conquistas são fruto de perseverança,
dedicação e da coragem de acreditar nos próprios
sonhos, mesmo diante dos desafios. "*

Autor desconhecido

RESUMO

Silva MF. Ação antifúngica do pterostilbeno sobre cepas de *Candida albicans*, *Candida dubliniensis* e biofilmes microcosmos de estomatite protética [dissertação] São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2025.

As infecções por *Candida* spp. na cavidade bucal são frequentes, principalmente em indivíduos portadores de próteses dentárias. A terapia convencional com antifúngicos polienos e azóis apresenta limitações, incluindo efeitos adversos, toxicidade e surgimento de cepas resistentes. Nesse sentido, é fundamental a busca por compostos com potencial ação antifúngica. Esse estudo teve como objetivo avaliar a atividade antifúngica do pterostilbeno (PTE) sobre *Candida albicans*, *Candida dubliniensis* e biofilmes microcosmos de estomatite protética, bem como avaliar sua atividade *in vivo* na infecção experimental em *Galleria mellonella*. Inicialmente, cepas de *C. albicans* e *C. dubliniensis*, isoladas da cavidade bucal de pacientes com estomatite protética, foram avaliadas quanto à susceptibilidade ao PTE por meio dos ensaios de concentração inibitória mínima (CIM), concentração fungicida mínima (CFM) e curva de morte em culturas planctônicas. A seguir, o efeito do PTE foi avaliado sobre biofilmes microcosmos provenientes de amostras clínicas de estomatite protética, por meio da contagem de células viáveis em meios de cultura seletivos para leveduras e bactérias. Além disso, a citotoxicidade do PTE, bem como seus efeitos antifúngicos e imunomodulatórios, foram analisados no modelo *in vivo* *G. mellonella*. Os resultados revelaram a atividade fungicida do PTE sobre *Candida* spp., exibindo valores de CIM e CFM de 32 µg/mL para todas as cepas testadas. Na curva de morte, o PTE reduziu totalmente o crescimento de *Candida* nos períodos de 8, 24 e 48 horas. Em biofilmes microcosmos, o PTE reduziu a viabilidade de estreptococos, estafilococos e leveduras a 20x CIM. No estudo *in vivo*, não foi verificada toxicidade para *G. mellonella* quando o PTE foi inoculado até 20x CIM. O tratamento profilático com PTE resultou em aumento da sobrevivência das larvas infectadas por *C. albicans* ou *C. dubliniensis*. Na infecção com *C. albicans*, verificou-se também redução da carga fúngica na hemolinfa com o tratamento por PTE. Na infecção por ambas as espécies de *Candida*, o tratamento com PTE não alterou o número de hemócitos. Dessa forma, conclui-se que o PTE exibiu ação antifúngica contra células planctônicas de *Candida* spp., biofilmes microcosmos de estomatite protética e infecção experimental, sugerindo seu uso potencial para o tratamento de infecções por *Candida* spp. associadas ao uso de próteses dentárias.

Palavras-chave: pterostilbeno; *Candida albicans*; *Candida dubliniensis*; polifenóis; biofilmes, estomatite protética

ABSTRACT

Silva MF. Antifungal action of pterostilbene on strains of Candida albicans, Candida dubliniensis and microcosmo biofilms from denture stomatitis [dissertation] São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2025.

Candida spp. infections in the oral cavity are frequent, especially in individuals with dental prostheses. Conventional therapy with polyene and azole antifungals has limitations, including adverse effects, toxicity and the emergence of resistant strains. In this sense, the search for compounds with potential antifungal action is essential. This study aimed to evaluate the antifungal activity of pterostilbene (PTE) on Candida albicans, Candida dubliniensis and microcosm biofilms of prosthetic stomatitis, as well as its in vivo activity in experimental infection in *Galleria mellonella*. Initially, strains of C. albicans and C. dubliniensis, isolated from the oral cavity of patients with prosthetic stomatitis, were evaluated for their susceptibility to PTE using the minimum inhibitory concentration (MIC), minimum fungicidal concentration (MFC) and death curve assays in planktonic cultures. Next, the effect of PTE was evaluated on microcosm biofilms from clinical samples of prosthetic stomatitis, by counting viable cells in culture media selective for yeasts and bacteria. In addition, the cytotoxicity of PTE, as well as its antifungal and immunomodulatory effects, were analyzed in the in vivo *G. mellonella* model. The results revealed the fungicidal activity of PTE on Candida spp., exhibiting MIC and MFC values of 32 µg/mL for all the strains tested. In the kill curve, PTE completely reduced *Candida* growth at 8, 24 and 48 hours. In microcosm biofilms, PTE reduced the viability of streptococci, staphylococci and yeasts at 20x CIM. In the in vivo study, no toxicity was found for *G. mellonella* when PTE was inoculated up to 20x CIM. Prophylactic treatment with PTE resulted in increased survival of larvae infected with C. albicans or C. dubliniensis. When infected with C. albicans, there was also a reduction in the fungal load in the hemolymph with PTE treatment. In infection with both Candida species, treatment with ETP did not alter the number of hemocytes. Thus, it is concluded that PTE exhibited antifungal action against planktonic Candida spp. cells, prosthetic stomatitis microcosm biofilms and experimental infection, suggesting its potential use for the treatment of Candida spp. infections associated with the use of dental prostheses

Translated with DeepL.com (free version)

Keywords: pterostilbene; Candida albicans; Candida dubliniensis; polyphenols; biofilms, prosthetic stomatitis

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Gênero <i>Candida</i> e espécies relacionadas.....	13
2.2 Infecções por <i>Candida</i> e espécies relacionadas.....	15
2.3 Candidíase oral.....	17
2.4. Candidíase eritematosa crônica.....	19
2.5 Terapia convencional das infecções por <i>Candida</i> spp.....	22
2.6 Estratégias terapêuticas em desenvolvimento.....	24
2.6.1 Polifenóis	24
2.6.2 Pterostilbeno.....	25
2.7 Modelo de estudo.....	28
2.7.1 Modelo <i>in vitro</i> de biofilmes	28
2.7.2 Modelo <i>in vivo</i> em <i>Galleria mellonella</i>	30
3 PROPOSIÇÃO.....	32
3.1 Objetivo geral.....	32
3.2 Objetivo específicos.....	32
4 MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1 Cepas e condições de cultivo	33
4.2 Pterostilbeno e antifúngicos	33
4.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima	34
4.4 Determinação de Concentração Fungicida Mínima	35
4.5 Análise da curva de morte em culturas planctônicas	35
4.6 Avaliação do efeito do PTE em biofilmes microcosmos.....	35
4.7 Estudo dos efeitos do PTE em <i>G. mellonella</i>	36
4.7.1 Modelo invertebrado <i>G. mellonella</i>	36
4.7.2 Análise de toxicidade do PTE em <i>G. mellonella</i>	37
4.7.3 Estudo das concentrações de <i>C. albicans</i> e <i>C. dubliniensis</i> necessárias para induzir infecção experimental em <i>G. mellonella</i>	37
4.7.4 Análise dos efeitos profiláticos e terapêuticos de PTE na infecção por <i>Candida</i> spp. em <i>G. mellonella</i> : análise da curva de sobrevivência.....	38

4.7.5 Efeitos do tratamento profilático do PTE na infecção por <i>Candida</i> spp. em <i>G. mellonella</i> : análise da carga fúngica e número de hemócitos.....	38
4.8 Análise estatística	39
5 RESULTADOS	40
5.1 Concentração inibitória mínima e concentração fungicida mínima do PTE sobre <i>Candida</i> spp.	40
5.2 Efeitos de PTE na cinética de morte de <i>Candida</i> spp. em culturas planctônicas	41
5.3 Avaliação da ação do PTE em biofilmes microcosmos	42
5.3.1 Contagem de UFC do biofilme microcosmo da amostra P1	42
5.3.2 Contagem de UFC do biofilme microcosmo da amostra P2	43
5.3.3 Contagem de UFC do biofilme microcosmo da amostra P3	45
5.4 Estudo <i>in vivo</i> em <i>G. mellonella</i>	46
5.4.1 Teste de toxicidade de PTE em <i>G. mellonella</i>	46
5.4.2 Estudo das concentrações de <i>Candida</i> spp. para induzir infecção em <i>G. mellonella</i>	47
5.4.3 Análise dos efeitos profiláticos e terapêuticos de PTE (20X CIM) na infecção por <i>Candida</i> spp. em <i>G. mellonella</i> : análise da curva de sobrevivência.....	48
5.4.4 Estudo do tratamento profilático com PTE (20X e 50X CIM) sobre a infecção em <i>G. mellonella</i> : análise da curva de sobrevivência	51
5.4.5 Quantificação da carga fúngica na hemolinfa de larvas de <i>G. mellonella</i>	53
5.4.6 Contagem de hemócitos na hemolinfa de larvas de <i>G. mellonella</i>	54
6 DISCUSSÃO	56
7 CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

Candida spp. são leveduras que fazem parte da microbiota normal da cavidade oral, sendo *Candida albicans* a espécie do gênero com maior prevalência (Qiu et al., 2023). Entretanto, espécies relacionadas à *candida* como *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis*, *Pichia kudriavzevii* (anteriormente descrita como *Candida krusei*) e *Nakaseomyces glabratus* (anteriormente descrita como *Candida glabrata*) também podem estar presentes na cavidade oral e atuar como agentes de coinfeção (Rodrigues et al., 2018).

Em condições de saúde, as espécies de *Candida* atuam como comensais. Entretanto, quando há um desequilíbrio na microbiota oral, geralmente em decorrência de alterações no sistema imunológico, essas leveduras têm potencial para atuar como agentes oportunistas de infecção (Baumgardner, 2019; Gheorghe et al., 2021). O processo que determina a transição de microrganismo comensal para patogênico é multifatorial e está relacionado a capacidade de resposta do fungo às condições adversas impostas pelo organismo do hospedeiro (Vila et al., 2020). Por isso, para causar infecção é preciso que os mecanismos de virulência do fungo sobressaiam as defesas do hospedeiro. Sobrepostos esses mecanismos, as leveduras têm potencial para se multiplicar, colonizar e invadir tecidos, e, conseqüentemente, resultar em quadros de candidíase oral como a estomatite protética (Witterden et al., 2017).

O tratamento convencional da candidíase oral é baseado em antifúngicos tópicos e/ou sistêmicos, como nistatina e fluconazol. Entretanto, o uso prolongado desses fármacos apresenta limitações relacionadas a disponibilidade, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e, principalmente, ao surgimento de cepas resistentes aos antifúngicos utilizados no manejo clínico dessas infecções. Nesse cenário, há uma busca por novos agentes para o tratamento das infecções por *Candida* spp. (Karpiński et al., 2021), como produtos naturais. Entre esses, destaca-se o pterostilbeno, um polifenol que vêm demonstrando atividade antifúngica promissora (Hu et al., 2017).

Este estudo tem como objetivo avaliar a atividade antifúngica do pterostilbeno sobre *C. albicans*, *C. dubliniensis* e biofilmes microcosmos de estomatite protética.

Além disso, investigou-se a atividade antifúngica e imunomodulatória do pterostilbeno na infecção experimental por *Candida* spp. em *Galleria mellonella*.

7 CONCLUSÃO

O PTE exibiu atividade contra células planctônicas de *C. albicans* e *C. dubliniensis*, e ação antimicrobiana em biofilmes microcosmos de estomatite protética. No modelo de *G. mellonella*, o PTE não apresentou toxicidade e foi capaz de aumentar a sobrevivência das larvas infectadas por *C. albicans* ou *C. dubliniensis* em relação ao grupo não tratado.

REFERÊNCIAS

- Abuhajar E, Ali K, Zulfiqar G, Al Ansari K, Raja HZ, Bishti S, et al. Management of Chronic Atrophic Candidiasis (Denture Stomatitis)—A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4). doi: 10.3390/ijerph20043029.
- Ahmed, N., Mahmood, M. S., Ullah, M. A., Araf, Y., Rahaman, T. I., Moin, A. T., & Hosen, M. J. (2022). COVID-19-Associated Candidiasis: Possible Patho-Mechanism, Predisposing Factors, and Prevention Strategies. In *Current Microbiology* (Vol. 79, Issue 5). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00284-022-02824-6>.
- Alav I, Sutton JM, Rahman KM. Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(8):2003–20. doi: 10.1093/jac/dky042.
- Alfarayeh I, Pollák E, Czéh Á, Vida A, Das S, Papp G. Antifungal and anti-biofilm effects of caffeic acid phenethyl ester on different candida species. *Antibiotics*. 2021;10(11). doi: 10.3390/antibiotics10111359.
- Alim D, Sircaik S, Panwar SL. The significance of lipids to biofilm formation in *Candida albicans*: An emerging perspective. *Journal of Fungi*. 2018;4(4). doi: 10.3390/jof4040140.
- Andreola P, Demathé A, Galafassi D, Elsemann Eb, Elsemann Rb, Gazzoni Af. Estudo comparativo entre a produção de fosfolipases extracelulares e proteinases do gênero *Candida* isoladas a partir de infecções de cavidade oral. *Rev Odontol UNESP*. 2016;45(4):219–26. doi: 10.1590/1807-2577.26115.
- Araujo HC, Ramírez Carmona W, Sato C, dos Santos Oliveira M, Alves G dos SG, Morato DN, et al. In vitro antimicrobial effects of chitosan on microcosm biofilms of oral candidiasis. *J Dent*. 2022;125:104246. doi: 10.1016/J.JDENT.2022.104246.
- Bahrin LG, Apostu MO, Birsa LM, Stefan M. The antibacterial properties of sulfur containing flavonoids. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(10):2315–8. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.03.071.
- 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):89–104. doi: 10.1038/s41579-023-00963-6.
- Balouiri M, Sadiki M, Ibnsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *J Pharm Anal*. 2016;6(2):71–9. doi: 10.1016/j.jpha.2015.11.005.
- Barba-Ostria C, Carrera-Pacheco SE, Gonzalez-Pastor R, Heredia-Moya J, Mayorga-Ramos A, Rodríguez-Pólit C, et al. Evaluation of Biological Activity of Natural Compounds: Current Trends and Methods. *Molecules*. 2022;27(14). doi: 10.3390/molecules27144490.
- Baumgardner DJ. Oral Fungal Microbiota: To Thrush and Beyond. *J Patient Cent Res Rev*. 2019;6(4):252–61. doi: 10.17294/2330-0698.1705.

Bidaud AL, Schwarz P, Herbreteau G, Dannaoui E. Techniques for the assessment of in vitro and in vivo antifungal combinations. *Journal of Fungi*. 2021;7(2):1–16. doi: 10.3390/jof7020113.

Boarino A, Klok HA. Opportunities and Challenges for Lignin Valorization in Food Packaging, Antimicrobial, and Agricultural Applications. *Biomacromolecules*. 2023;24(3):1065–77. doi: 10.1021/acs.biomac.2c01385.

Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *Journal of Fungi*. 2017;3(4). doi: 10.3390/jof3040057.

Borges CA, Castanheira JD, Andrade CM de O, Martins LHB, Dietrich L, Vianna Júnior JJ. Diagnóstico e formas de tratamento da candidíase oral: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*. 2021;10(15):e359101523123. doi: 10.33448/rsd-v10i15.23123.

Chan EWC, Wong CW, Tan YH, Foo JPY, Wong SK, Chan HT. Resveratrol and pterostilbene: A comparative overview of their chemistry, biosynthesis, plant sources and pharmacological properties. *J Appl Pharm Sci*. 2019;9(7):124–9. doi: 10.7324/JAPS.2019.90717.

Chao A, Vazquez JA. Fungal Infections of the Gastrointestinal Tract. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):243–60. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.009.

Choi JH, Jung EH, Lee ES, Jung HI, Kim B II. Anti-biofilm activity of chlorhexidine-releasing elastomerics against dental microcosm biofilms. *J Dent*. 2022;122. doi: 10.1016/j.jdent.2022.104153.

Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog*. 2017;13(5). doi: 10.1371/journal.ppat.1006290.

Contaldo M, Di Stasio D, Romano A, Fiori F, Della Vella F, Rupe C, et al. Oral Candidiasis and Novel Therapeutic Strategies: Antifungals, Phytotherapy, Probiotics, and Photodynamic Therapy. *Curr Drug Deliv*. 2022;20(5):441–56. doi: 10.2174/1567201819666220418104042.

Czechowicz P, Nowicka J, Gościński G. Virulence Factors of *Candida* spp. and Host Immune Response Important in the Pathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11). doi: 10.3390/ijms23115895.

D'Enfert C, Kaune AK, Alaban LR, Chakraborty S, Cole N, Delavy M, et al. The impact of the fungus-host-microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: Current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiol Rev*. 2021;45(3). doi: 10.1093/femsre/fuaa060.

de Araújo FF, de Paulo Farias D, Neri-Numa IA, Pastore GM. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. *Food Chem*. 2021;338. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127535.

de Barros PP, Rossoni RD, Garcia MT, Kaminski V de L, Loures FV, Fuchs BB, et al. The Anti-Biofilm Efficacy of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) In Vitro and a

Murine Model of Oral Candidiasis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11. doi: 10.3389/fcimb.2021.700305.

Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(7):e428–38. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8.

Elibe Mba I, Nweze EI. Mechanism of Candida pathogenesis: revisiting the vital drivers n.d.; doi: 10.1007/s10096-020-03912-w/Published.

Carmo PHF, 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.

Garcia MT, Ward RA da C, Gonçalves NMF, Pedrosa LLC, Neto JV da S, Strixino JF, et al. Susceptibility of dental caries microcosm biofilms to photodynamic therapy mediated by fotoenticine. *Pharmaceutics.* 2021;13(11). doi: 10.3390/pharmaceutics13111907.

Garcia-Rubio R, de Oliveira HC, Rivera J, Trevijano-Contador N. The Fungal Cell Wall: Candida, Cryptococcus, and Aspergillus Species. *Front Microbiol.* 2020;10. doi: 10.3389/fmicb.2019.02993.

Gheorghe DC, Niculescu A-G, Bîrcă AC, Mihai Grumezescu A, Soares MJ, Giannini M, et al. *pharmaceutics Biomaterials for the Prevention of Oral Candidiasis Development* 2021; doi: 10.3390/pharmaceutics.

Giammarino A, Bellucci N, Angiolella L. Galleria mellonella as a Model for the Study of Fungal Pathogens: Advantages and Disadvantages. *Pathogens.* 2024;13(3). doi: 10.3390/pathogens13030233.

Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(6):905–27. doi: 10.3109/1040841X.2015.1091805.

Hazen KC. Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and itraconazole: An in vitro comparison. 1998.

Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head Neck Pathol.* 2019;13(1):25–32. doi: 10.1007/s12105-019-01004-6.

Hoyer LL, Cota E. Candida albicans agglutinin-like sequence (Als) family vignettes: A review of als protein structure and function. *Front Microbiol.* 2016;7(MAR). doi: 10.3389/fmicb.2016.00280.

Hu DD, Zhang RL, Zou Y, Zhong H, Zhang ES, Luo X, et al. The structure-activity relationship of pterostilbene against Candida albicans biofilms. *Molecules.* 2017;22(3). doi: 10.3390/molecules22030360.

Iba B, Kehinde Falegbe R, Iortyom C, Ebere Nawaohabuenyi T, Isaac Asa Y, Cynthia IBEOBI A, et al. Open access denture stomatitis 2021.

- Ishak SF, Ghazali AR, Zin NM, Basri DF. Pterostilbene enhanced anti-methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) activity of oxacillin. *Am J Infect Dis*. 2016;12(1). doi: 10.3844/ajidsp.2016.1.10.
- Kadry AA, El-Ganiny AM, El-Baz AM. Relationship between sap prevalence and biofilm formation among resistant clinical isolates of candida albicans. *Afr Health Sci*. 2018;18(4):1166–74. doi: 10.4314/AHS.V18I4.37.
- Karpiński TM, Ożarowski M, Seremak-Mrozikiewicz A, Wolski H, Adamczak A. Plant preparations and compounds with activities against biofilms formed by candida spp. *Journal of Fungi*. 2021;7(5). doi: 10.3390/jof7050360.
- Kaur J, Nobile CJ. Antifungal drug-resistance mechanisms in Candida biofilms. *Curr Opin Microbiol*. 2023;71. doi: 10.1016/j.mib.2022.102237.
- Kim Y-S, Kang S-M, Lee E-S, Lee JH, Kim B-R, Kim B-I. Ecological changes in oral microcosm biofilm during maturation. *J Biomed Opt*. 2016;21(10):101409. doi: 10.1117/1.jbo.21.10.101409.
- Kojic EM, Darouiche RO. Candida Infections of Medical Devices. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(2):255–67. doi: 10.1128/CMR.17.2.255-267.2004.
- Kosuru R, Rai U, Prakash S, Singh A, Singh S. Promising therapeutic potential of pterostilbene and its mechanistic insight based on preclinical evidence. *Eur J Pharmacol*. 2016;789:229–43. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.046.
- Lebeaux D, Chauhan A, Rendueles O, Beloin C. From in vitro to in vivo models of bacterial biofilm-related infections. *Pathogens*. 2013;2(2):288–356. doi: 10.3390/pathogens2020288.
- Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in Candida albicans and beyond. *Chem Rev*. 2021;121(6):3390–411. doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00199.
- Leite DP, Piva MR, Martins-Filho PRS. Identificação das espécies de Candida em portadores de estomatite protética e avaliação da susceptibilidade ao miconazol e à terapia fotodinâmica. *Rev Odontol UNESP*. 2015;44(1):12–7. doi: 10.1590/1807-2577.1027.
- Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J*. 2017;223(9):675–81. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.886.
- Li DD, Zhao LX, Mylonakis E, Hu GH, Zou Y, Huang TK, et al. In vitro and in vivo activities of pterostilbene against Candida albicans biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2344–55. doi: 10.1128/AAC.01583-13.
- Li Y, Sun L, Lu C, Gong Y, Li M, Sun S. Promising antifungal targets against Candida albicans based on ion homeostasis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8(SEP). doi: 10.3389/fcimb.2018.00286.
- Li YR, Li S, Lin CC. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *BioFactors*. 2018;44(1):69–82. doi: 10.1002/biof.1400.

Liu Y, Long S, Wang H, Wang Y. Biofilm therapy for chronic wounds. *Int Wound J*. 2024;21(2). doi: 10.1111/iwj.14667.

Liu Y, You Y, Lu J, Chen X, Yang Z. Recent Advances in Synthesis, Bioactivity, and Pharmacokinetics of Pterostilbene, an Important Analog of Resveratrol. *Molecules*. 2020;25(21). doi: 10.3390/molecules25215166.

Manfredi M, Polonelli L, Aguirre-Urizar JM, Carrozzo M, McCullough MJ. Urban legends series: Oral candidosis. *Oral Dis*. 2013;19(3):245–61. doi: 10.1111/odi.12013.

Marques Meccatti V, De Souza Moura L, Guerra Pinto J, Ferreira-Strixino J, Abu Hasna A, Alves Figueiredo-Godoi LM, et al. Curcuma longa L. Extract and Photodynamic Therapy are Effective against *Candida* spp. and Do Not Show Toxicity In Vivo. *Int J Dent*. 2022;2022. doi: 10.1155/2022/5837864.

Martins de Andrade V, Bardají E, Heras M, Ramu VG, Junqueira JC, Diane dos Santos J, et al. Antifungal and anti-biofilm activity of designed derivatives from kyotorphin. *Fungal Biol*. 2020;124(5):316–26. doi: 10.1016/j.funbio.2019.12.002.

McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):389–413. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.007.

McCormack D, McFadden D. A review of pterostilbene antioxidant activity and disease modification. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; doi: 10.1155/2013/575482.

Meccatti VM, Figueiredo-Godoi LMA, Pereira TC, de Lima PMN, Abu Hasna A, Senna LB, et al. The biocompatibility and antifungal effect of *Rosmarinus officinalis* against *Candida albicans* in *Galleria mellonella* model. *Sci Rep*. 2022;12(1). doi: 10.1038/s41598-022-19425-9.

Ménard G, Rouillon A, Cattoir V, Donnio PY. *Galleria mellonella* as a Suitable Model of Bacterial Infection: Past, Present and Future. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11. doi: 10.3389/fcimb.2021.782733.

Mesa-Arango AC, Trevijano-Contador N, Román E, Sánchez-Fresneda R, Casas C, Herrero E, et al. The production of reactive oxygen species is a universal action mechanism of amphotericin B against pathogenic yeasts and contributes to the fungicidal effect of this drug. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6627–38. doi: 10.1128/AAC.03570-14.

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

Miranda-Cadena K, Marcos-Arias C, Mateo E, Aguirre JM, Quindós G, Eraso E. Prevalence and antifungal susceptibility profiles of *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and their close-related species in oral candidiasis. *Arch Oral Biol*. 2018;95:100–7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.07.017.

Obrador E, Salvador-Palmer R, Jihad-Jebbar A, López-Blanch R, Dellinger TH, Dellinger RW, et al. Pterostilbene in cancer therapy. *Antioxidants*. 2021;10(3):1–17. doi: 10.3390/antiox10030492.

Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. Clinical appearance of oral *Candida* infection and therapeutic strategies. *Front Microbiol.* 2015;6(DEC). doi: 10.3389/fmicb.2015.01391.

Pereira MF, Rossi CC, Da Silva GC, Rosa JN, Bazzolli DMS. *Galleria mellonella* as an infection model: An in-depth look at why it works and practical considerations for successful application. *Pathog Dis.* 2020;78(8). doi: 10.1093/femspd/ftaa056.

Pereira R, dos Santos Fontenelle RO, de Brito EHS, de Moraes SM. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *J Appl Microbiol.* 2021;131(1):11–22. doi: 10.1111/jam.14949.

Pereira TC, Barros PP de, de Oliveira Fugisaki LR, Rossoni RD, Ribeiro F de C, Menezes RT de, et al. Recent advances in the use of *Galleria mellonella* model to study immune responses against human pathogens. *Journal of Fungi.* 2018;4(4). doi: 10.3390/jof4040128.

Pereira TC, Barros PP de, de Oliveira Fugisaki LR, Rossoni RD, Ribeiro F de C, Menezes RT de, et al. Recent advances in the use of *Galleria mellonella* model to study immune responses against human pathogens. *Journal of Fungi.* 2018;4(4). doi: 10.3390/jof4040128.

Periferakis A, Periferakis K, Badarau IA, Petran EM, Popa DC, Caruntu A, et al. Kaempferol: Antimicrobial Properties, Sources, Clinical, and Traditional Applications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23). doi: 10.3390/ijms232315054.

Prasad R, Nair R, Banerjee A. Multidrug transporters of *Candida* species in clinical azole resistance. *Fungal Genetics and Biology.* 2019;132. doi: 10.1016/j.fgb.2019.103252.

Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clinical Microbiology and Infection.* 2019;25(7):792–8. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.028.

Qiu J, Roza MP, Colli KG, Dalben YR, Maifrede SB, Valiatti TB, et al. *Candida*-associated denture stomatitis: clinical, epidemiological, and microbiological features. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2023;54(2):841–8. doi: 10.1007/s42770-023-00952-0.

Quiles-Melero I, García-Rodríguez J. Systemic antifungal drugs. *Rev Iberoam Micol.* 2021;38(2):42–6. doi: 10.1016/j.riam.2021.04.004.

Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques MCR. Promising Alternative Therapeutics for Oral Candidiasis. *Curr Med Chem.* 2018;26(14):2515–28. doi: 10.2174/0929867325666180601102333.

Rossoni RD, de Barros PP, Mendonça I do C, Medina RP, Silva DHS, Fuchs BB, et al. The Postbiotic Activity of *Lactobacillus paracasei* 28.4 Against *Candida auris*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:397. doi: 10.3389/fcimb.2020.00397.

Rossoni RD, Ribeiro F de C, dos Santos HFS, dos Santos JD, Oliveira N de S, Dutra MT dos S, et al. *Galleria mellonella* as an experimental model to study human oral pathogens. *Arch Oral Biol.* 2019;101:13–22. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.03.002.

Sahal G, Woerdenbag HJ, Hinrichs WLJ, Visser A, Tepper PG, Quax WJ, et al. Antifungal and biofilm inhibitory effect of *Cymbopogon citratus* (lemongrass) essential oil on biofilm forming by *Candida tropicalis* isolates; an in vitro study. *J Ethnopharmacol.* 2020;246:112188. doi: 10.1016/J.JEP.2019.112188.

Santezi C, Reina BD, de Annunzio SR, Calixto G, Chorilli M, Dovigo LN. Photodynamic potential of curcumin in bioadhesive formulations: Optical characteristics and antimicrobial effect against biofilms. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;35. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102416.

Sauer K, Stoodley P, Goeres DM, Hall-Stoodley L, Burmølle M, Stewart PS, et al. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(10):608–20. doi: 10.1038/s41579-022-00767-0.

Scorzoni L, Fuchs BB, Junqueira JC, Mylonakis E. Current and promising pharmacotherapeutic options for candidiasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2021a;22(7):867–87. doi: 10.1080/14656566.2021.1873951.

Scorzoni L, Sangalli-Leite F, de Lacorte Singulani J, de Paula e Silva ACA, Costa-Orlandi CB, Fusco-Almeida AM, et al. Searching new antifungals: The use of in vitro and in vivo methods for evaluation of natural compounds. *J Microbiol Methods.* 2016;123:68–78. doi: 10.1016/j.mimet.2016.02.005.

Serrano I, Verdial C, Tavares L, Oliveira M. The Virtuous *Galleria mellonella* Model for Scientific Experimentation. *Antibiotics.* 2023;12(3). doi: 10.3390/antibiotics12030505.

Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: Biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(2):288–305. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.

Sivaramakrishnan G, Sridharan K. Alternatives to antifungal therapy for denture stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *Saudi Journal of Oral Sciences.* 2017;4(2):67. doi: 10.4103/sjos.sjoralsci_22_17.

Smith DFQ, Casadevall A. Fungal immunity and pathogenesis in mammals versus the invertebrate model organism *Galleria mellonella*. *Pathog Dis.* 2021;79(3). doi: 10.1093/femspd/ftab013.

Taebunpakul P, Jirawechwongsakul P. Palatal inflammation and the presence of *Candida* in denture-wearing patients. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2021;11(3):272–80. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_368_20.

Tao Y, Duma L, Rossez Y. *Galleria mellonella* as a good model to study *acinetobacter baumannii* pathogenesis. *Pathogens.* 2021;10(11). doi: 10.3390/pathogens10111483.

Tasca S, Campos C, Lacerda D, Ortiz VD, Turck P, Bianchi SE, et al. Pterostilbene Reduces Experimental Myocardial Infarction-Induced Oxidative Stress in Lung and Right Ventricle. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(2):435–45. doi: 10.36660/abc.20201155.

Tellapragada C, Eshwara VK, Johar R, Shaw T, Malik N, Bhat P V., et al. Antifungal Susceptibility Patterns, In Vitro Production of Virulence Factors, and Evaluation of Diagnostic Modalities for the Speciation of Pathogenic *Candida* from Blood Stream Infections and Vulvovaginal Candidiasis . *J Pathog*. 2014;2014:1–8. doi: 10.1155/2014/142864.

Telles DR, Karki N, Marshall MW. Oral Fungal Infections: Diagnosis and Management. *Dent Clin North Am*. 2017;61(2):319–49. doi: 10.1016/j.cden.2016.12.004.

Tresserra-Rimbau A, Lamuela-Raventos RM, Moreno JJ. Polyphenols, food and pharma. Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol*. 2018;156:186–95. doi: 10.1016/j.bcp.2018.07.050.

Tsai CJY, Loh JMS, Proft T. *Galleria mellonella* infection models for the study of bacterial diseases and for antimicrobial drug testing. *Virulence*. 2016;7(3):214–29. doi: 10.1080/21505594.2015.1135289.

Urquhart CG, Pinheiro T da R, da Silva JLG, Leal DBR, Burgo TAL, Iglesias BA, et al. Antimicrobial activity of water-soluble tetra-cationic porphyrins on *Pseudomonas aeruginosa*. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023;42. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.103266.

Van Daele R, Spriet I, Wauters J, Maertens J, Mercier T, Van Hecke S, et al. Antifungal drugs: What brings the future? *Med Mycol*, vol. 57. Oxford University Press; 2019b. p. S328–43. doi: 10.1093/mmy/myz012.

Van Dijck P, Sjollem J, Cammue BPA, Lagrou K, Berman J, d'Enfert C, et al. Methodologies for in vitro and in vivo evaluation of efficacy of antifungal and antibiofilm agents and surface coatings against fungal biofilms. *Microbial Cell*. 2018;5(7):300–26. doi: 10.15698/mic2018.07.638.

Vanhoffelen E, Michiels L, Brock M, Lagrou K, Reséndiz-Sharpe A, Vande Velde G. Powerful and Real-Time Quantification of Antifungal Efficacy against Triazole-Resistant and -Susceptible *Aspergillus fumigatus* Infections in *Galleria mellonella* by Longitudinal Bioluminescence Imaging. *Microbiol Spectr*. 2023;11(4). doi: 10.1128/spectrum.00825-23.

Vaňková E, Paldrychová M, Kašparová P, Lokočová K, Kodeš Z, Maťátková O, et al. Natural antioxidant pterostilbene as an effective antibiofilm agent, particularly for gram-positive cocci. *World J Microbiol Biotechnol*. 2020;36(7). doi: 10.1007/s11274-020-02876-5.

Vuolo MM, Lima VS, Maróstica Junior MR. Phenolic Compounds. *Bioactive Compounds: Health Benefits and Potential Applications*. Elsevier; 2019. p. 33–50. ISBN: 9780128147740. doi: 10.1016/B978-0-12-814774-0.00002-5.

Wall G, Montelongo-Jauregui D, Vidal Bonifacio B, Lopez-Ribot JL, Uppuluri P. *Candida albicans* biofilm growth and dispersal: contributions to pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*. 2019;52:1–6. doi: 10.1016/j.mib.2019.04.001.

Wang D, Liu L, Shen R, Chen Y, Diao M, Yao J. Fascinating polyphenol lignin extracted from sawdust via a green and recyclable solvent route. *Int J Biol Macromol*. 2023;234. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123780.

Wang Y. Looking into *Candida albicans* infection, host response, and antifungal strategies. *Virulence*. 2015;6(4):307–8. doi: 10.1080/21505594.2014.1000752.

Winocur-Arias O, Zlotogorski-Hurvitz A, Ben-Zvi Y, Chaushu G, Edel J, Vered M, et al. The profile of chronic hyperplastic candidiasis: a clínico-pathological study. *Virchows Archiv*. 2023;483(4):527–34. doi: 10.1007/s00428-023-03628-0.

Wu M, Lu S, Zhong J, Huang K, Zhang S. Protective Effects of Pterostilbene Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Inflammation*. 2017;40(2):578–88. doi: 10.1007/s10753-016-0504-2.

Zavrel M, White TC. Medically important fungi respond to azole drugs: An update. *Future Microbiol*. 2015;10(8):1355–73. doi: 10.2217/FMB.15.47.

Zhang LX, Li CX, Kakar MU, Khan MS, Wu PF, Amir RM, et al. Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;143. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112164.