

Atividade antimicrobiana e efeitos do Citral em espécies causadoras de doenças bucais: revisão de literatura

Antimicrobial activity and effects of Citral in species that cause oral diseases: literature review

Actividad antimicrobiana y efectos de Citral en especies causantes de enfermedades bucodentales: revisión de la literatura

Recebido: 17/03/2022 | Revisado: 23/03/2022 | Aceito: 26/03/2022 | Publicado: 03/04/2022

Julliana Cariry Palhano Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7652-102X>
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil
E-mail: jullianapalhano@hotmail.com

Ernani Canuto Figueiredo Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1984-7477>
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil
E-mail: ernanicfjunior@outlook.com

Waleska Ohana Souza Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1304-5673>
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil
E-mail: waleska.ohana@gmail.com

Bruna Palmeira Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5108-1360>
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil
E-mail: bruna-palmeira@hotmail.com

Adyelle Dantas Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8147-2592>
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil
E-mail: adyelle.d@hotmail.com

Josinaldo Guedes Rodrigues Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4193-0557>
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil
E-mail: odontojunior17@gmail.com

Mariana Mélani Alexandrino Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6715-5950>
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil
E-mail: melaniaalexandrinocosta@gmail.com

Jozinete Vieira Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7225-6409>
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil
E-mail: jozinetevieira@hotmail.com

Resumo

Candidose bucal é uma infecção fúngica frequente em pacientes imunossuprimidos. Estudos demonstram atividade de compostos oriundos de óleos essenciais contra microrganismos envolvidos. Essa pesquisa realizou uma revisão de literatura sobre a ação antimicrobiana do citral em espécies de interesse para a Odontologia. Realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Pubmed, Science direct, Scielo, Lilacs e Cochrane. Foram incluídos artigos dos últimos 15 anos que investigaram o efeito antimicrobiano e antifúngico do citral em espécies de interesse da Odontologia, assim como seu mecanismo de ação e toxicidade. Foram incluídos onze artigos científicos para a presente revisão. Dentre as espécies estudadas, o citral demonstrou ter atividade contra *Candida* spp e bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* spp. Seu mecanismo de ação não foi determinado, e um dos estudos relatou baixa citotoxicidade. Conclui-se que o citral possui atividade antimicrobiana e antifúngica em espécies causadoras de doenças bucais.

Palavras-chave: Fitoterapia; Citral; Plantas medicinais; Odontologia.

Abstract

Oral thrush is a common fungal infection in immunosuppressed patients. Studies demonstrate the activity of compounds from essential oils against involved microorganisms. This research carried out a literature review on the antimicrobial action of citral in species of interest to Dentistry. A search was carried out in the following databases: Pubmed, Science direct, Scielo, Lilacs and Cochrane. Articles from the last 15 years that investigated the antimicrobial and antifungal effect of citral in species of interest to Dentistry, as well as its mechanism of action and

toxicity, were included. Eleven scientific articles were included for this review. Among the species studied, citral showed activity against *Candida* spp and bacteria such as *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* spp. Its mechanism of action has not been determined, and one of the studies reported low cytotoxicity. It is concluded that citral has antimicrobial and antifungal activity in species that cause oral diseases.

Keywords: Phytotherapy; Citral; Medicinal plants; Dentistry.

Resumen

La candidiasis oral es una infección fúngica común en pacientes inmunodeprimidos. Los estudios demuestran la actividad de los compuestos de los aceites esenciales contra los microorganismos involucrados. En esta investigación se realizó una revisión de la literatura sobre la acción antimicrobiana del citral en especies de interés para la Odontología. Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Pubmed, Science direct, Scielo, Lilacs y Cochrane. Se incluyeron artículos de los últimos 15 años que investigaron el efecto antimicrobiano y antifúngico del citral en especies de interés para la Odontología, así como su mecanismo de acción y toxicidad. Se incluyeron once artículos científicos para esta revisión. Entre las especies estudiadas, el citral mostró actividad contra *Candida* spp y bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* spp. No se ha determinado su mecanismo de acción y uno de los estudios informó de baja citotoxicidad. Se concluye que el citral tiene actividad antimicrobiana y antifúngica en especies que causan enfermedades bucales.

Palabras clave: Fitoterapia; Citral; Plantas medicinales; Odontología.

1. Introdução

Espécies de *Candida* estão presentes na microbiota bucal de forma comensal, porém quando há um desequilíbrio na microbiota bucal e principalmente em pacientes imunossuprimidos (Chouhan et al., 2019; Kirti, 2019; Pour et al., 2019), esses microrganismos podem desenvolver doenças orais como a candidose bucal. Essa doença tem alta prevalência e *C. albicans* é a espécie mais frequentemente associada ao seu aparecimento (Freire et al., 2017; Lewis & Williams, 2017).

A candidemia é uma das infecções nosocomiais mais frequente a nível mundial e está associada à alta morbidade e mortalidade nos países em desenvolvimento. Essa doença é um grave problema de saúde pública, pois há uma crescente resistência dos fungos aos fármacos disponíveis no mercado e alta taxa de recidivas (Kaur & Chakrabarti, 2017; Khedri et al., 2018; Trevino-Rangel et al., 2018).

As células de levedura podem co-agregar com várias espécies bacterianas do biofilme dentário, afetando significativamente a saúde bucal e sistêmica. Biofilmes multiespécies aumentam expressivamente a resistência dos microrganismos comensais às terapias antimicrobianas convencionais e ao sistema imunológico do hospedeiro (Li et al., 2016; Wang et al., 2013). A resistência microbiana e a recorrência de lesões tem sido relacionadas ao uso de medicamentos convencionais no tratamento de doenças fúngicas e bacterianas (Dias et al., 2018; Lewis & Williams, 2017). A perda de equilíbrio entre as espécies que compõem o biofilme bucal é fundamental para prevenir o aparecimento e progressão de doenças bucais (Chaves-Quirós et al., 2020a)

Novas formas de tratamento complementar ou alternativo envolvendo plantas medicinais e seus fitoconstituintes com potencial antifúngico são investigadas (Freire et al., 2017; Iosif et al., 2016; Lima et al., 2012). Na Odontologia, produtos naturais obtidos a partir de plantas medicinais tem sido alvo de estudos quanto às suas propriedades farmacológicas e potencial antifúngico (Almeida et al., 2018; Lavaee et al., 2019; Silva et al., 2019).

As ervas e os óleos essenciais derivados delas têm sido usados desde o início da história da humanidade para diversos fins devido à suas propriedades biológicas, como ação larvicida, propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, atividades antioxidantes, fungicidas e antitumorais (Winska et al., 2019).

O Citral é um composto ativo presente em diversos óleos essenciais utilizados pela população, como o *Cymbopogon citratus* (Capim-limão) e possui muitas propriedades biológicas e farmacológicas (Gao et al., 2020; Laskar et al., 2020). Algumas de suas propriedades farmacológicas relatadas na literatura envolvem: atividade antitumoral (Xia et al., 2013), broncodilatadora (Mangprayool et al., 2013), antiprotozoária (Cardoso & Soares, 2010) e antimicrobiana (Freire et al., 2017; Leite et al., 2014; Lima et al., 2012; Zore et al., 2011).

Tem sido demonstrado que esse composto apresenta potencial significativo para aplicações farmacêuticas no tratamento de infecções causadas por biofilmes multiespécies (Gao et al., 2020) e para incorporação a sistemas carreadores de compostos ativos baseados em nanoemulsões (Lu et al., 2018). Assim, por demonstrar atividade antimicrobiana promissora contra colonizadores orais pode ser útil para prevenir o aparecimento e progressão de doenças bucais.

Porém seus efeitos ainda precisam ser elucidados, e o objetivo desse estudo foi investigar a ação antimicrobiana e o mecanismo de ação do citral em espécies de interesse para a Odontologia e avaliar sua toxicidade através de uma revisão de literatura.

2. Metodologia

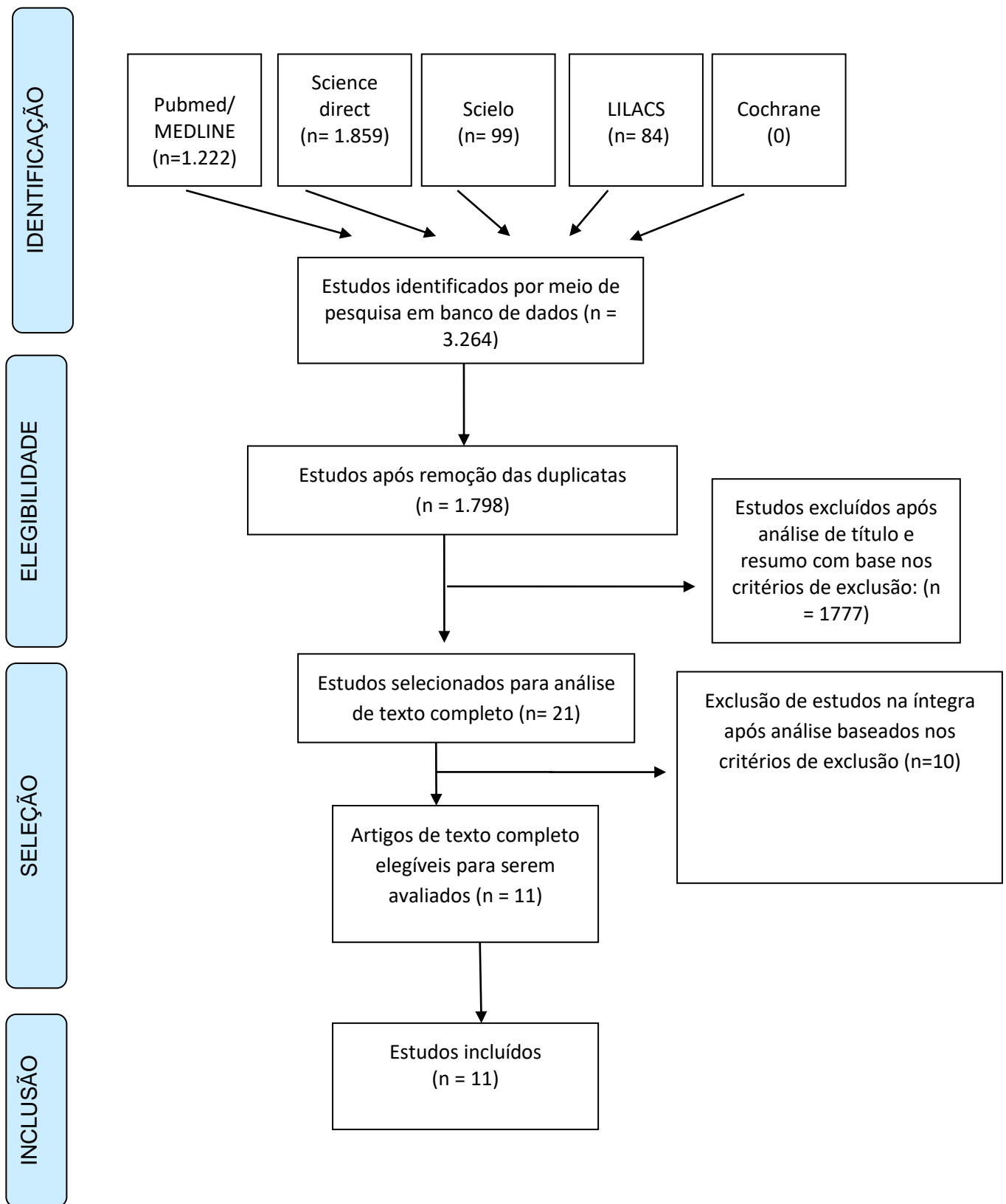
Realizou-se uma revisão integrativa de literatura para estudo da atividade antimicrobiana do citral, seu mecanismo de ação e efeitos toxicológicos.

Os critérios utilizados para seleção da amostra foram: artigos publicados nos bancos de dados da Literatura Internacional em Ciências da Saúde – Medline (Pubmed), Science Direct e Scielo. Os seguintes descritores foram utilizados: “Citral” OR “Citral AND Antimicrobial activity” OR “Citral AND Antifungal activity” OR “Citral AND toxicity” OR “Citral AND Dentistry”.

O período de publicação dos artigos durante a realização das buscas foi constituído pelos últimos 15 anos. Foram incluídas pesquisas que abordaram a ensaios com o citral frente aos microrganismos de interesse para a Odontologia e sua toxicidade. Não houve restrição de linguagem. Foram excluídas as teses e dissertações, assim como estudos que não abordaram o tema proposto (Figura 1).

Para elaboração desta revisão determinou-se: tema; objetivo; critérios de inclusão e exclusão dos artigos; definição das informações a serem observadas nos artigos selecionados; busca dos artigos. Foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos estudos. Após análise e seleção de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, fez-se a leitura dos textos na íntegra para avaliação dos resultados obtidos e elaboração da discussão e conclusão da presente revisão de literatura.

Figura 1: Fluxograma da revisão de literatura, incluindo as etapas de busca e seleção dos artigos e os resultados observados.



Fonte: Autores.

3. Resultados

Os resultados encontrados da busca da literatura estão representados na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos selecionados para a revisão de literatura acerca da atividade antimicrobiana do citral para microrganismos de interesse em Odontologia, seu mecanismo de ação e toxicidade.

| Autor/ano | Tipo de estudo | Objetivo | Método | Microrganismos | Resultados |
|-------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (MIRANDA-CADENA et al., 2021) | <i>In vitro</i> | Atividade antifúngica e citotoxicidade de nanopartículas de citral | Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana | Isolados clínicos de <i>C. albicans</i> , <i>C. auris</i> , <i>C. dubliniensis</i> e <i>C. tropicalis</i> CIM 256 µg/mL | Nanopartículas com 256 µg/mL de citral apresentou as melhores características entre as formulações testadas. |
| (GAO et al., 2020) | <i>In vitro</i> | Avaliar a eficácia do citral contra biofilmes de <i>Staphylococcus aureus</i> e espécies de <i>Candida</i> | Microdiluição em caldo Microscopia de varredura a laser confocal MEV qRT-PCR | <i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>S. aureus</i> CIM 0,0313%, 0,0156% e 0,0313% | Citral foi altamente eficaz para erradicar os biofilmes das espécies estudadas. |
| (CHAVES-QUIRÓS et al., 2020a) | <i>In vitro</i> | Atividade citotóxica em culturas de fibroblastos do ligamento periodontal humano e seu efeito antimicrobiano | Microdiluição em caldo Ensaio MTT | <i>E. faecalis</i> <i>S. mutans</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CIM 10.0 mg/mL | Citral possui efeito bacteriostático e bactericida, e baixa citotoxicidade |
| (CHATRATH et al., 2019) | <i>In vitro</i> | Atividade antibiofilme, mecanismo de ação | Microdiluição em caldo. Ligação com sorbitol e ergosterol. Ensaio de redução de sal de sódio MEV MCVL | <i>C. tropicalis</i> MIC ₅₀ =32 µg/mL | Atividade antifúngica moderada contra <i>C. tropicalis</i> . O citral tem como alvo a membrana celular. |
| (LU et al., 2018) | <i>In vitro</i> | Avaliar a atividade antimicrobiana de nanoemulsões de citral contra bactérias. | Disco-difusão | <i>Staphylococcus aureus</i> Ø 19,2 ± 2,3 <i>Escherichia coli</i> Ø 9,4 ± 0,5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ø 6,2 ± 0,2 <i>Enterococcus faecalis</i> Ø 10,2 ± 0,6 <i>Salmonella typhimurium</i> Ø 2,0 ± 0,1 <i>Listeria monocytogenes</i> Ø 14,4 ± 2,6 | As nanoemulsões de citral mostraram atividade antimicrobiana significativa contra <i>L. monocytogenes</i> e <i>S. aureus</i> . |
| (FREIRE et al., 2017) | <i>In vitro</i> | Atividade antifúngica | Microdiluição em caldo | <i>C. albicans</i> CIM 32 µg/mL CFM 64 µg/mL | Citral possui efeito fungicida em cepas de <i>C. albicans</i> . |
| (DE OLIVEIRA et al., 2017) | <i>In vitro</i> | Efeito do citral contra colonizadores dentários primários e espécies relacionadas à cárie | Microdiluição em caldo | <i>Actinomyces naeslundii</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , CIM 1.33 mg mL ⁻¹ CBM 2.75 mg mL ⁻¹ <i>S. gordonii</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. mutans</i> , CIM 2.75 mg | Reduziu significativamente o número de células viáveis do biofilme de estreptococos. |

| | | | | ml ⁻¹ CBM 11.1 mg ml ⁻¹ <i>S. sanguinis</i> <i>S. sobrinus</i> | |
|----------------------|-----------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (LEITE et al., 2014) | <i>In vitro</i> | Atividade antifúngica Mecanismo de ação | Microdiluição em caldo ação do citral na parede celular (sorbitol 0,8 M), na membrana celular (ligação do citral ao ergosterol) | Isolados clínicos e duas cepas padrão de <i>C. albicans</i> CIM: 64 µg/mL e CFM: 256 µg/mL | Citral apresentou potencial antifúngico contra cepas de <i>C. albicans</i> . O mecanismo de ação do Citral não envolveu a parede celular ou a membrana celular das cepas de <i>C. albicans</i> testadas. |
| (LIMA et al., 2012b) | <i>In vitro</i> | Atividade antifúngica Mecanismo de ação | Microdiluição em caldo ação do citral na parede celular (sorbitol 0,8 M), na membrana celular (ligação do citral ao ergosterol) | Isolados clínicos de <i>C. albicans</i> CIM 256 a 512 e CFM 1024 µg/mL | Citral inibe o crescimento de <i>C. albicans</i> . O provável mecanismo de ação não envolveu a parede celular ou a membrana celular das cepas de <i>C. albicans</i> testadas. |
| (ZORE et al., 2011) | <i>In vitro</i> | Potencial anti- <i>Candida</i> | Microdiluição em caldo | <i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. blankii</i> , <i>C. kefer</i> e <i>C. pseudotropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> e <i>C. tropicalis</i> CIM e CFM 0,032% (v/v) | Atividade fungicida e sinérgica ao uso do fluconazol. |
| (SILVA et al., 2008) | <i>In vitro</i> | Atividade antifúngica | Ensaio de difusão em disco para citral a 76% nas seguintes quantidades de óleo essencial: 2; 4 e 8 µL | <i>C. albicans</i> Ø 14.6/ 27.8/ > 40 <i>C. glabrata</i> , Ø 18.8/ 22.5/ > 30 <i>C. krusei</i> , Ø 12.3/ 14.3/ 19.7 <i>C. parapsilosis</i> Ø 9.0/ 18.1/ 27.5 <i>C. tropicalis</i> Ø 12.4/ 22.2/ 32.6 CIM=1.35, 2.70 e 5.41mg | Potente atividade <i>in vitro</i> contra <i>Candida</i> spp. |

Ø: diâmetro do halo de inibição. Fonte: Autores.

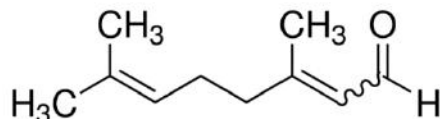
4. Revisão de Literatura

Os produtos vegetais e especialmente os óleos essenciais podem ser explorados como terapias alternativas. Óleos essenciais têm sido utilizados na etnomedicina como agentes antifúngicos contra infecções por *Candida*. São constituídos principalmente de terpenóides, amplamente distribuídos na natureza (Mello et al., 1999). Estes constituintes são responsáveis pelas propriedades antissépticas, antibacterianas, antifúngicas e antiparasíticas (Hoyle et al., 2008). Os terpenos formam classes estruturais e funcionalmente diferentes. Esses compostos são formados pela combinação de várias unidades de 5-carbono-base (C5) chamado isopreno. Os principais terpenos são os monoterpenos (C10) e sesquiterpenos (C15) (Bakkali et al., 2008).

Citral, de fórmula molecular C₁₀H₁₆O (3,7-dimetil-2,6-octadienal) (Figura 2), é o nome dado a uma mistura natural de dois aldeídos de monoterpenos acíclicos isoméricos: geranial (*trans*-citral, citral A) e neral (*cis*-citral, citral B). É o constituinte básico do capim-limão (*Cymbopogon citratus*). Está presente em óleos de várias plantas como murta de limão

(*Backhousia citriodora*), lúcia-lima (*Aloysia citrodora*), erva-cidreira (*Melissa officinalis*) e laranja (*Citrus sinensis*) (Chatrath et al, 2019).

Figura 2: Fórmula estrutural do citral.



Fonte: Autores.

Silva et al. (2008) estudaram a atividade antifúngica do óleo de citronela e citral e constataram potencial *in vitro* contra espécies de *Candida*, incluindo *C. albicans*. Os autores verificaram halos de inibição de diâmetros de 9 a >40mm, a depender da quantidade utilizada do composto.

Zore et al. (2011) avaliaram o potencial anti-*Candida* de seis terpenoides (linalol, citral, eugenol, citronelol, benzoato de benzila e acetato de linalol), os quais demonstraram boa atividade contra *Candida* spp, sendo o linalol e citral os mais eficazes, inibindo todos os isolados de *C. albicans* e não albicans (*C. parapsilosis*, *C. blankii*, *C. kefer* e *C. pseudotropicalis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*). Nessa pesquisa, o citral apresentou atividade fungicida e sinérgica ao uso do fluconazol. Acredita-se que a atividade sinérgica seja devido a mudanças na fluidez da membrana, interferência com proteínas de sinalização ligadas a membrana e aumento do influxo de fluconazol. O citral interrompeu a fase S do ciclo celular da *C. albicans*.

Khan e Ahmad (2012) pesquisaram a atividade antibiofilme de quatro fitocompostos (cinamaldeído, citral, eugenol e geraniol) e sua sinergia com fluconazol e anfotericina B contra biofilmes pré-formados de *C. albicans*. Entre os resultados obtidos, o citral inibiu a formação de biofilmes, porém sendo menos eficaz que o cinamaldeído e geraniol.

Em um estudo sobre a atividade contra *C. albicans*, Lima et al. (2012) verificaram que o citral possui efeito fungistático e fungicida sobre essa levedura, porém seu mecanismo de ação não foi determinado. Os autores realizaram testes sobre sorbitol e ergosterol e concluíram que o fitoconstituente não agiu sobre a parede e membrana celular fúngica.

Leite et al. (2014) analisaram a atividade antifúngica e o mecanismo de ação do citral frente cepas de *C. albicans*, concluindo que o envolvimento com a parede celular e a ligação ao ergosterol não são possíveis mecanismos de ação, e demonstraram seu potencial antifúngico contra as cepas de *C. albicans*. Os autores ressaltaram a necessidade de mais estudos sobre seus efeitos biológicos antes de ser utilizado como componente em novos medicamentos antifúngicos.

O estudo de Freire et al. (2017) revelou o efeito fungicida do citral em cepas de *C. albicans* isoladas de usuários de próteses dentárias removíveis, com o citral apresentando melhor CIM dentre os produtos fitoterápicos testados. Os autores destacaram a resistência das cepas clínicas à nistatina e verificaram que o composto agiu nas primeiras horas na cinética de crescimento de *C. albicans* (Freire et al., 2017).

Chatrath et al. (2019) estudaram a ação do citral e timol sobre *C. tropicalis* e seu biofilme. O estudo realizado verificou que o citral apresentou atividade antifúngica moderada contra *C. tropicalis*. Observou-se que citral como um agente antifúngico, atinge a membrana celular. Os autores recomendam que mais pesquisas sejam realizadas para verificar as diversas vias envolvidas na sobrevivência das células após o tratamento com diferentes agentes antifúngicos e assim buscar novas alternativas de terapias (Chatrath et al., 2019).

Gao et al. (2020) verificaram que o citral foi altamente eficaz para erradicar o biofilme de duas espécies ao impedir as interações entre *C. albicans* e *S. aureus*, bem como quebrar as composições da matriz dos biofilmes. O tratamento com citral suprimiu as adesinas hifais e os fatores virulentos em *C. albicans*, bem como os genes envolvidos na biossíntese de ácidos

graxos em *S. aureus*. Os autores ressaltam que embora baixa concentração de óleo essencial de capim-limão e citral tenham sido comprovados por possuírem baixa toxicidade para a pele humana, ainda é necessário realizar experimentos *in vivo* para testar os efeitos desses dois agentes em modelos animais (Gao et al., 2020).

Uma pesquisa formulou nanopartículas de citral e concluiu que na concentração de 256 µg/mL, o composto apresentou as melhores características dentre as formulações testadas (Miranda-Cadena et al., 2021). Outro estudo desenvolveu nanoemulsões de citral e verificou atividade antimicrobiana significativa contra *L. monocytogenes* e *S.aureus*. Sistemas carreadores de fármacos têm sido indicados na formulação de novos medicamentos à base de fitoterápicos por aumentar significativamente a atividade antimicrobiana do composto bioativo em comparação a sistemas não encapsulados. Esses sistemas podem aumentar a concentração dos compostos bioativos nas áreas onde os microorganismos estão localizados (Lu et al., 2018).

Em uma revisão de literatura Ferreira et al. (2021) afirmaram que os estudos *in vitro* demonstram que os fitoquímicos, citral e timol foram os mais ativos. Outros estudos não clínicos e clínicos com esses compostos e óleos essenciais são necessários para determinar seu uso potencial e segurança para o tratamento da candidose oral (Ferreira et al., 2021).

5. Discussão

O citral apresentou resultados satisfatórios quanto aos valores de CIM observados nas pesquisas. Os menores valores de CIM pertenceram às espécies de *Candida* (valores na faixa de 32 a 512 µg/mL) e os estudos que verificaram a atividade antifúngica do composto relacionaram seu efeito fungicida na espécie testada. Segundo o teste de difusão em ágar, foram encontrados halos de inibição do citral maior que 10 mm de diâmetro contra os microrganismos estudados. Dessa forma, sugere-se o potencial do citral como agente antifúngico.

Neste estudo foi constatado resultados contraditórios com relação ao mecanismo de ação do citral na célula fúngica. Enquanto Lima et al. (2012) e Leite et al. (2014) demonstram que esse composto não age na parede ou membrana celular, Catrath et al. (2019) afirmam que o mesmo agiu na membrana celular de *C. tropicallis*. Autores relatam que o citral atua como um agente fungicida porque é capaz de formar um complexo de transferência de carga com a célula fúngica, resultando em morte fúngica (Silva et al., 2008).

Zhou et al. (2014) avaliaram a atividade antifúngica de três compostos voláteis: citral, octanal e α -terpineol contra *Geotrichum citri-aurantii*. A atividade antifúngica do citral foi atribuída à ação na membrana celular e consequente perda de componentes celulares (Zhou; Tao; Jia, 2014).

Enquanto alguns pesquisadores sugerem que os óleos essenciais ou seus componentes não apresentam risco de produção de morte celular ou toxicidade (Vasireddy; Bingle; Davies, 2018), outros demonstraram que dependendo do tipo e da concentração, eles exibem efeitos citotóxicos nas células vivas, mas geralmente não são genotóxicos (Bakkali et al., 2008). Os dados apresentados em uma pesquisa confirmam que embora o citral tenha efeitos citotóxicos mesmo em baixas concentrações, a magnitude da toxicidade aumentou com o aumento da concentração do composto (Gao et al., 2020). Postulou-se que tais efeitos são devidos a mecanismos pró-oxidantes a nível celular. Por ser lipofílico, esse composto pode atravessar a membrana citoplasmática, desestruturar suas diferentes camadas de polissacarídeos, ácidos graxos e fosfolipídios e torná-los mais permeáveis, de modo que a citotoxicidade parece incluir tais danos à membrana (Bakkali et al., 2008).

As pesquisas na literatura sobre a atividade antifúngica do citral em espécies de *Candida* ainda são escassas. Seu mecanismo de ação precisa ser elucidado, assim como sua toxicidade. Além disso, não existem pesquisas *in vivo* que analisem sua eficácia em espécies causadoras de doenças bucais. Os estudos *in vitro* destacam o potencial do citral como agente antifúngico em espécies de *Candida*.

6. Conclusão

O Citral demonstrou possuir um efeito antimicrobiano em bactérias e em espécies de *Candida*. Verificou-se que sua ação antifúngica é relacionada à membrana celular fúngica e possui baixa citotoxicidade. Ressalta-se a importância de novos estudos para elucidar suas propriedades, como seu mecanismo de ação e toxicidade. Foi verificado o potencial promissor desse composto para o desenvolvimento de um medicamento aplicável às doenças bucais. Não foram encontradas pesquisas *in vivo* utilizando o citral com efeito contra microrganismos de interesse em Odontologia, constatando assim a escassez de estudos na literatura e a necessidade de aprofundamento nas metodologias com esse composto.

Referências

- Almeida, C. M. de, Lima, R. de F., Costa, T. K. V. L. da, Sousa, I. M. de O., Cabral, E. C., Basting, R. T., et al. (2018). Antifungal, antibiofilm, and antiproliferative activities of *Guapira graciliflora* Mart. *Braz Oral Res.*, 32(0).
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils - A review. *Food Chem Toxicol.*, 46, p. 446–75.
- Cardoso, J., Soares, M. J. *In vitro* effects of citral on *trypanosoma cruzi* metacyclogenesis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105(8):1026–32.
- Chatrath, A., Gangwar, R., Kumari, P., Prasad, R. (2019). *In vitro* anti-biofilm activities of citral and thymol against *Candida tropicalis*. *J Fungi.*, 5(1):13.
- Chaves-Quirós, C., Usuga-Usuga, J. S., Morales-Uchima, S. M., Tofiño-Rivera, A. P., Tobón-Arroyave, S.I., Martínez-Pabón, M. C. (2020). Assessment of cytotoxic and antimicrobial activities of two components of *Cymbopogon citratus* essential oil. *J Clin Exp Dent.*, 12(8):e749–54.
- Chouhan, S., Kallianpur, S., Prabhu, K. T., Tijare, M., Kasetty, S., Gupta, S. (2019). *Candida* prevalence in diabetics and its species identification. *Int J Appl basic Med Res.*,9(1):49–54.
- Dias, I. J., Trajano, E. R. I. S., Castro, R. D., Ferreira, G. L. S., Medeiros, H. C. M., Gomes, D. Q. C. (2018). Antifungal activity of linalool in cases of *candida* spp. isolated from individuals with oral candidiasis. *Brazilian J Biol.*, 78(2):368–74.
- Ferreira, E. D. S., Rosalen, P. L., Benso, B., De Cássia Orlandi, Sardi, J., Denny, C., Alves De, Sousa, S., et al. (2021). The use of essential oils and their isolated compounds for the treatment of oral candidiasis: a literature review, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.* 2021.
- Freire, J. C. P., Júnior, J. K. de O., Silva, D. de F., Sousa, J. P., de Guerra, F. Q. S., de Oliveira-Lima, E. (2017). Antifungal activity of essential oils against *Candida albicans* strains isolated from users of dental prostheses. *Evidence-Based Complement Altern Med.*, 2017:1–9.
- Gao, S., Liu, G., Li, J., Chen, J., Li, L., Li, Z.; et al. (2020). Antimicrobial activity of Lemongrass essential oil (*Cymbopogon flexuosus*) and its active component citral against dual-species biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Candida* species. *Front Cell Infect Microbiol.*, 10:603858.
- Hoyle, G. E.; Sharma, V.; MacLulich, A.; Seymour, D. G. (2008). Clinical aspects of delirium. *J R Coll Physicians Edinb.*, 38(2):154–7.
- Iosif, L., Preoteasa, C. T., Murariu-Măgureanu, C., Preoteasa, E. Clinical study on thermography, as modern investigation method for *Candida*-associated denture stomatitis. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(1):191–5.
- Kaur, H., Chakrabarti, A. (2017). Strategies to reduce mortality in adult and neonatal candidemia in developing countries. *J fungi (Basel, Switzerland)*, 3(3).
- Khan, M. S. A., Malik, A., Ahmad, I. (2012). Anti-candidal activity of essential oils alone and in combination with amphotericin B or fluconazole against multi-drug resistant isolates of *Candida albicans*. *Med Mycol.*, 50(1):33–42.
- Khedri, S., Santos, A. L. S., Roudbary, M., Hadighi, R., Falahati, M., Farahyar, S., et al. (2018). Iranian HIV/AIDS patients with oropharyngeal candidiasis: identification, prevalence and antifungal susceptibility of *Candida* species. *Lett Appl Microbiol.*, 67(4):392–9.
- Kirti, YK. (2019). Prevalence of oral candidiasis in Indian HIV sero-positive patients with CD4+ Cell count correlation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.*,71(1):124–7.
- Laskar, A. A., Khan, M. A., Ahmad, S., Hashmi, A., Younus, H. Citral inhibition of human salivary aldehyde dehydrogenase. *Cell Biochem Biophys.*, 78(1):31–42.
- Lavaee, F., Motaghi, D., Jassbi, A. R., Jafarian, H., Ghasemi, F., Badiie, P. (2019). Antifungal effect of the bark and root extracts of *Punica granatum* on oral *Candida* strains isolated from liver recipients. *Curr Med Mycol.*, 4(4):20–4.
- Leite, M. C. A., Bezerra, A. P. de B., Sousa, J. P. de, Guerra, F. Q. S., Lima, E. de O. (2014). Evaluation of Antifungal Activity and Mechanism of Action of citral against *Candida albicans*. *Evidence-Based Complement Altern Med.*, 2014:1–9.
- Lewis, M. A. O.; Williams, D. W. (2017). Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J.*, 223(9):675–81.
- Li, W., Gao, J., Wei, S., Wang, D. (2016). Application values of clinical nursing pathway in patients with acute cerebral hemorrhage. *Exp Ther Med.*, 11(2):490–4.
- Lima, I.O., de Medeiros Nóbrega, F., de Oliveira, W. A., de Oliveira Lima, E., Albuquerque Menezes, E., Afrânio Cunha, F., et al. (2012). Anti- *Candida albicans* effectiveness of citral and investigation of mode of action. *Pharm Biol.*, 50(12):1536–41.

- Lu, W. C., Huang, D. W., Wang, C. C. R., Yeh, C. H., Tsai, J. C., Huang, Y. T., et al. (2018). Preparation, characterization, and antimicrobial activity of nanoemulsions incorporating citral essential oil. *J Food Drug Anal.*, 26(1):82–9.
- Mangprayool, T., Kupittayanant, S., Chudapongse, N. (2013). Participation of citral in the bronchodilatory effect of ginger oil and possible mechanism of action. *Fitoterapia.*, 89:68–73.
- Mello, J. C. P., de Simões, C. M. O., Schenkel, E. P., Gosmann, G. Farmacognosia da Planta ao Medicamento [Internet]. 6th ed. 1999.
- Miranda-Cadena, K., Dias, M., Costa-Barbosa, A., Collins, T., Marcos-Arias, C., Eraso, E., et al. (2021). Development and characterization of monoolein-based liposomes of carvacrol, cinnamaldehyde, citral, or thymol with anti-*Candida* activities. *Antimicrob Agents Chemother.*, 65(4).
- de Oliveira, M. A. C., Borges, A. C., Brighenti, F. L., Salvador, M. J., Gontijo, A. V. L., Koga-Ito, C. Y. (2017). *Cymbopogon citratus* essential oil: effect on polymicrobial caries-related biofilm with low cytotoxicity. *Braz Oral Res.*, 31.
- Pour, A. H., Salari, S., Almani, P. G. N. (2019). Oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients and HIVfree subjects in the Southeast of Iran. *Curr Med Mycol.*, 4(4):1–6.
- Silva C, de B. da., Guterres, S. S., Weisheimer, V., Schapoval, E. E. S. (2008). Antifungal activity of the lemongrass oil and citral against *Candida* spp. *Braz J Infect Dis.*, 12(1):63–6.
- Silva, D. R., Rosalen, P. L., Freires, I. A., Sardi, J. de C. O., Lima, R. F., Lazarini, J. G., et al. (2019). *Anadenanthera Colubrina* vell Brenan: anti-*Candida* and antibiofilm activities, toxicity and therapeutical action. *Braz Oral Res.*, 33(0):e023.
- Tao, N., OuYang, Q., Jia, L. (2014). Citral inhibits mycelial growth of *Penicillium italicum* by a membrane damage mechanism. *Food Control.*, 41:116–21.
- Treviño-Rangel, R. de J., Peña-López, C. D., Hernández-Rodríguez, P. A., Beltrán-Santiago, D., González, G. M. (2018). Association between *Candida* biofilm-forming bloodstream isolates and the clinical evolution in patients with candidemia: an observational nine-year single center study in Mexico. *Rev Iberoam Micol.*, 35(1):11–6.
- Vasireddy, L., Bingle, L. E. H., Davies, M. S. (2018). Antimicrobial activity of essential oils against multidrug-resistant clinical isolates of the burkholderia cepacia complex. *PLoS One.*, 13(8).
- Xia, H., Liang, W., Song, Q., Chen, X., Chen, X., Hong, J. (2013). The *in vitro* study of apoptosis in NB4 cell induced by citral. *Cytotechnology.*, 65(1):49–57.
- Wang, W. P., Yan, X. L., Ni, Y.F., Guo, K., Ke, C. K., Cheng, Q. S., et al. (2013). Effects of lipid emulsions in parenteral nutrition of esophageal cancer surgical patients receiving enteral nutrition: a comparative analysis. *Nutrients.*, 6(1):111–23.
- Wińska, K., Mączka, W., Łyczko, J., Grabarczyk, M., Czubaszek, A., Szumny, A. (2020). Essential oils as antimicrobial agents—myth or real alternative?, *Molecules*. MDPI AG, 24.
- Zhou, H., Tao, N., Jia, L. (2014). Antifungal activity of citral, octanal and α -terpineol against *Geotrichum citri-aurantii*. *Food Control.*, 37:277–83.
- Zore, G. B., Thakre, A. D., Jadhav, S., Karuppaiyl, S. M. (2011). Terpenoids inhibit *Candida albicans* growth by affecting membrane integrity and arrest of cell cycle. *Phytomedicine.*, 18(13):1181–90.