Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Mecanismos de ação dos *Streptomyces* spp. contra *Candida albicans*: uma revisão de literatura

Mechanisms of action of *Streptomyces* spp. against *Candida albicans*: a literature review

Mecanismos de acción de *Streptomyces* spp. contra *Candida albicans*: una revisión de la literatura

Eslainy Xavier Matos[1], Francisco Randerson Sousa Guedes[1], Guilherme Eduardo Noleto de Sousa Santana[1], Maria das Graças Mendes Rodrigues[1], Bruno Rafael de Lima Moraes[1], Alanna Nascimento Delgado Mota[1], Marcos Vinicius Soares Silva[1], Camila Silva Alves Serra [2], Maria Clara Silva dos Santos[3], Matheus Silva Alves[1].

RESUMO

Objetivo: Reunir e analisar as evidências científicas disponíveis sobre os mecanismos de ação antifúngica de metabólitos produzidos por *Streptomyces* spp. contra *Candida albicans*, destacando seu potencial terapêutico frente à resistência antifúngica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO. A busca contemplou estudos publicados entre 2020 e 2025, utilizando descritores controlados do DeCS/MeSH, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos estudos originais que investigaram compostos bioativos e seus mecanismos antifúngicos, após aplicação de critérios de elegibilidade e leitura na íntegra. **Resultados:** 11 artigos foram incluídos, os quais demonstraram múltiplos mecanismos de ação, como desorganização da membrana por ligação ao ergosterol, degradação da parede celular por enzimas hidrolíticas, inibição da biossíntese de ergosterol, interferência na N-glicosilação de proteínas, indução de estresse oxidativo e formação de biofilme. Observou-se ainda atividade frente a cepas resistentes e potencial sinergismo com antifúngicos convencionais. **Considerações finais:** Os achados evidenciam que os *Streptomyces* spp. constituem uma fonte promissora de agentes antifúngicos com mecanismos diversificados e inovadores, embora sejam necessários estudos pré-clínicos e clínicos para consolidação translacional.

Palavras-chave: Antifúngicos, Biofilmes, *Candida albicans*, *Streptomyces*.

ABSTRACT

Objective: To gather and analyze the available scientific evidence on the antifungal mechanisms of action of metabolites produced by *Streptomyces* spp. against *Candida albicans*, highlighting their therapeutic potential in the face of antifungal resistance. **Methods:** This is an integrative literature review, conducted in the PubMed, Virtual Health Library (VHL), and SciELO databases. The search included studies published between 2020 and 2025, using controlled descriptors from DeCS/MeSH, combined with the Boolean operators AND and OR. Original studies that investigated bioactive compounds and their antifungal mechanisms were included after

[1] Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão (UEMASUL), Imperatriz – MA.
[2] Faculdade Estacio de Sá, São Luís – MA.
[3] UniCEUMA. Imperatriz – MA.

SUBMETIDO EM: 8/2026 | **ACEITO EM: 9/2026** | **PUBLICADO EM: 10/2026**

applying eligibility criteria and reading the full text. **Results:** 11 articles were included, which demonstrated multiple mechanisms of action, such as membrane disruption by ergosterol binding, cell wall degradation by hydrolytic enzymes, inhibition of ergosterol biosynthesis, interference with protein N-glycosylation, induction of oxidative stress, and biofilm formation. Activity against resistant strains and potential synergism with conventional antifungals were also observed. **Final considerations:** The findings show that *Streptomyces* spp. constitute a promising source of antifungal agents with diverse and innovative mechanisms, although preclinical and clinical studies are needed for translational consolidation.

Keywords: Antifungal agents, Biofilms, *Candida albicans*, *Streptomyces*.

RESUMEN

Objetivo: Reunir y analizar la evidencia científica disponible sobre los mecanismos de acción antifúngica de metabolitos producidos por *Streptomyces spp.* contra *Candida albicans*, destacando su potencial terapéutico frente a la resistencia antifúngica. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura, realizada en las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y SciELO. La búsqueda incluyó estudios publicados entre 2020 y 2025, utilizando descriptores controlados del DeCS/MeSH, combinados mediante los operadores booleanos AND y OR. Se incluyeron estudios originales que investigaron compuestos bioactivos y sus mecanismos antifúngicos, tras la aplicación de criterios de elegibilidad y lectura completa. **Resultados:** Se incluyeron 11 artículos que demostraron múltiples mecanismos de acción, como desorganización de la membrana por unión al ergosterol, degradación de la pared celular mediante enzimas hidrolíticas, inhibición de la biosíntesis de ergosterol, interferencia en la N-glicosilación de proteínas, inducción de estrés oxidativo y formación de biopelículas. También se observó actividad frente a cepas resistentes y potencial sinergia con antifúngicos convencionales. **Consideraciones finales:** Los hallazgos evidencian que *Streptomyces spp.* constituyen una fuente prometedora de agentes antifúngicos con mecanismos diversificados e innovadores, aunque se requieren estudios preclínicos y clínicos para su consolidación translacional.

Palabras clave: Antifúngicos, Biopelículas, *Candida albicans*, *Streptomyces*.

INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) é atualmente considerada como uma das principais ameaças à saúde global, comprometendo a eficácia terapêutica e contribuindo para o aumento dos índices de morbimortalidade associados a infecções invasivas (ABDELAZIZ R, et al., 2023). Embora o debate sobre RAM esteja historicamente centrado nas bactérias, as infecções fúngicas vêm se consolidando como um problema de relevância crescente, sobretudo em populações vulneráveis - pacientes imunocomprometidos, usuários de dispositivos invasivos e indivíduos submetidos a terapias intensivas (BARREALES EG, et al., 2020).

Entre os fungos de maior importância clínica, destaca-se a *Candida albicans*, fungo oportunista comensal da microbiota humana e um dos principais agentes etiológicos da candidíase invasiva, cujas manifestações - candidemia e infecções profundas de órgãos e tecidos - respondem por elevada mortalidade hospitalar. Estudos epidemiológicos de abrangência global indicam que a candidemia continua sendo uma causa significativa de infecção nosocomial, associada a internações prolongadas e altos custos assistenciais, com taxas de mortalidade estimadas entre 30% e 40% em diversas regiões, mesmo diante das medidas de controle e terapias antifúngicas atuais (BAYS DJ, et al., 2024).

A patogenicidade de *C. albicans* decorre de uma combinação de fatores de virulência: a transição morfológica de levedura para hifa, a adesão a superfícies biológicas e abiológicas, a formação de biofilmes resistentes e a produção de enzimas hidrolíticas que favorecem a invasão tecidual e a evasão do sistema imune. Tais atributos, de natureza bioquímica e adaptativa, explicam tanto a persistência do fungo em ambientes hostis quanto sua capacidade de desenvolver resistência aos antifúngicos convencionais, somada a mecanismos como a superexpressão de bombas de efluxo e alterações nos alvos moleculares da via do ergosterol (AIT ASSOU S, et al., 2023; DOS SANTOS SA, 2026; KHAN MA, et al., 2024).

Essa resistência antifúngica configura-se, atualmente, como um dos principais entraves ao manejo das infecções por *Candida albicans*, particularmente em contextos hospitalares e em pacientes imunocomprometidos, pois o uso recorrente - e, não raro, inadequado - de antifúngicos favorece a seleção de cepas resistentes, com relatos consistentes de resistência ao fluconazol e o surgimento de perfis multirresistentes (KARAMI-FELI M, et al., 2025). O quadro se agrava ainda pelo número reduzido de classes antifúngicas disponíveis e pela toxicidade associada a algumas terapias, o que restringe as opções seguras e eficazes de tratamento (BENHADJ M, et al., 2020). Diante disso, torna-se cada vez mais urgente identificar novos agentes antifúngicos capazes de aliar eficácia, segurança e inovação em seus mecanismos de ação.

Nesse cenário, os microrganismos do gênero *Streptomyces* spp., pertencentes ao filo *Actinobacteria*, ganham relevância, dada sua expressiva capacidade de biossíntese de metabólitos secundários com aplicação farmacêutica. Esse gênero é responsável por parcela significativa dos antibióticos de origem microbiana utilizados na clínica e representa fonte estratégica de novas entidades químicas com atividade antioxidante, anticancerígena e antifúngica (RAMMALI S, et al., 2022).

E quanto a essa última propriedade, estudos recentes demonstram que extratos e metabólitos derivados de *Streptomyces* são capazes de inibir o crescimento de *C. albicans* e interferir em mecanismos associados à sua virulência, além de afetar fatores fisiológicos essenciais do fungo - o que reforça o potencial desse gênero na descoberta de moléculas com novos mecanismos de ação (YANG SQ, et al., 2022).

Entretanto, embora a atividade antifúngica dos *Streptomyces* spp. seja amplamente reconhecida, os mecanismos pelos quais seus metabólitos atuam especificamente sobre *Candida albicans* permanecem descritos de forma fragmentada na literatura. Considerando a complexidade biológica desse patógeno - que envolve integridade estrutural da parede e membrana, adaptação metabólica a ambientes hostis, plasticidade morfológica e regulação de fatores de virulência -, é essencial compreender como esses compostos interferem nos diferentes eixos celulares do fungo. Pois a caracterização permite identificar se a ação ocorre predominantemente por dano estrutural direto, bloqueio de vias metabólicas essenciais, modulação de fatores de virulência ou ainda por estratégias combinadas.

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre os mecanismos de ação antifúngica atribuídos aos metabólitos produzidos por *Streptomyces* spp. contra *Candida albicans*, organizando-os em eixos mecanísticos. Ao sistematizar esses achados, busca-se contribuir para a identificação de alvos moleculares estratégicos e para o desenvolvimento racional de novas abordagens terapêuticas frente à resistência antifúngica.

MÉTODOS

Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida de acordo com as recomendações metodológicas propostas por Toronto (2020) e fundamentada nos princípios da Prática Baseada em Evidências (PBE). Essa abordagem permite integrar resultados de diferentes desenhos metodológicos, favorecendo uma análise ampla e crítica sobre os mecanismos de ação empregados por *Streptomyces spp.* contra *Candida albicans*.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde – BVS, e SciELO. A estratégia de busca utilizou descritores controlados do DeCS/MeSH, combinados por operadores booleanos, conforme segue: ("*Streptomyces" OR "Actinobacteria*") AND ("*Candida albicans" OR "Candidiasis*") AND ("*Antifungal Agents" OR "Mechanism of Action" OR "Secondary Metabolites" OR "Antifungal activity*").

Complementarmente, aplicou-se a técnica de *snowballing* para triagem manual das referências bibliográficas dos artigos incluídos, com o intuito de ampliar a abrangência da busca.

Critérios de elegibilidade

Inclusão:

- Estudos originais (in vitro, in vivo, pré-clínicos ou clínicos) que investigassem compostos bioativos de *Streptomyces spp.* com atividade antifúngica contra *Candida albicans*;
- Publicações disponíveis na íntegra, em inglês ou português;
- Período de publicação entre 2020 e 2025.

Exclusão:

- Relatos de caso, cartas ao editor, editoriais, resumos de eventos ou dissertações não publicadas;
- Revisões sistemáticas, integrativas ou narrativas que abordassem mecanismos de ação, alvos moleculares ou aplicações terapêuticas;
- Estudos sem foco em *Candida albicans* ou sem descrição de mecanismos de ação;
- Pesquisas restritas a outros microrganismos sem menção ao gênero *Candida*;
- Artigos duplicados ou com dados redundantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção foi conduzido em quatro etapas, conforme o fluxo PRISMA 2020:

- Identificação: importação dos registros para planilha estruturada no Microsoft Excel® e remoção de duplicatas;
- Triagem: leitura de títulos e resumos por dois revisores independentes, aplicando os critérios de elegibilidade;
- Elegibilidade: leitura na íntegra dos artigos potencialmente relevantes;
- Inclusão: seleção final dos estudos para análise.

Discordâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores e, quando necessário, por um terceiro avaliador.

Extração e síntese dos dados

A extração de dados foi realizada de forma independente por dois revisores, utilizando formulário previamente padronizado. Foram coletadas as seguintes variáveis:

- Autores e ano de publicação;
- Título;
- Produtor;
- Metabólitos;
- Tipo de estudo;
- Atividade vs *C. albicans*;
- Mecanismo proposto.

A síntese dos dados ocorreu de maneira qualitativa e descritiva, organizada em síntese narrativa e, quando pertinente, em tabelas comparativas, permitindo identificar padrões, lacunas de conhecimento e perspectivas futuras.

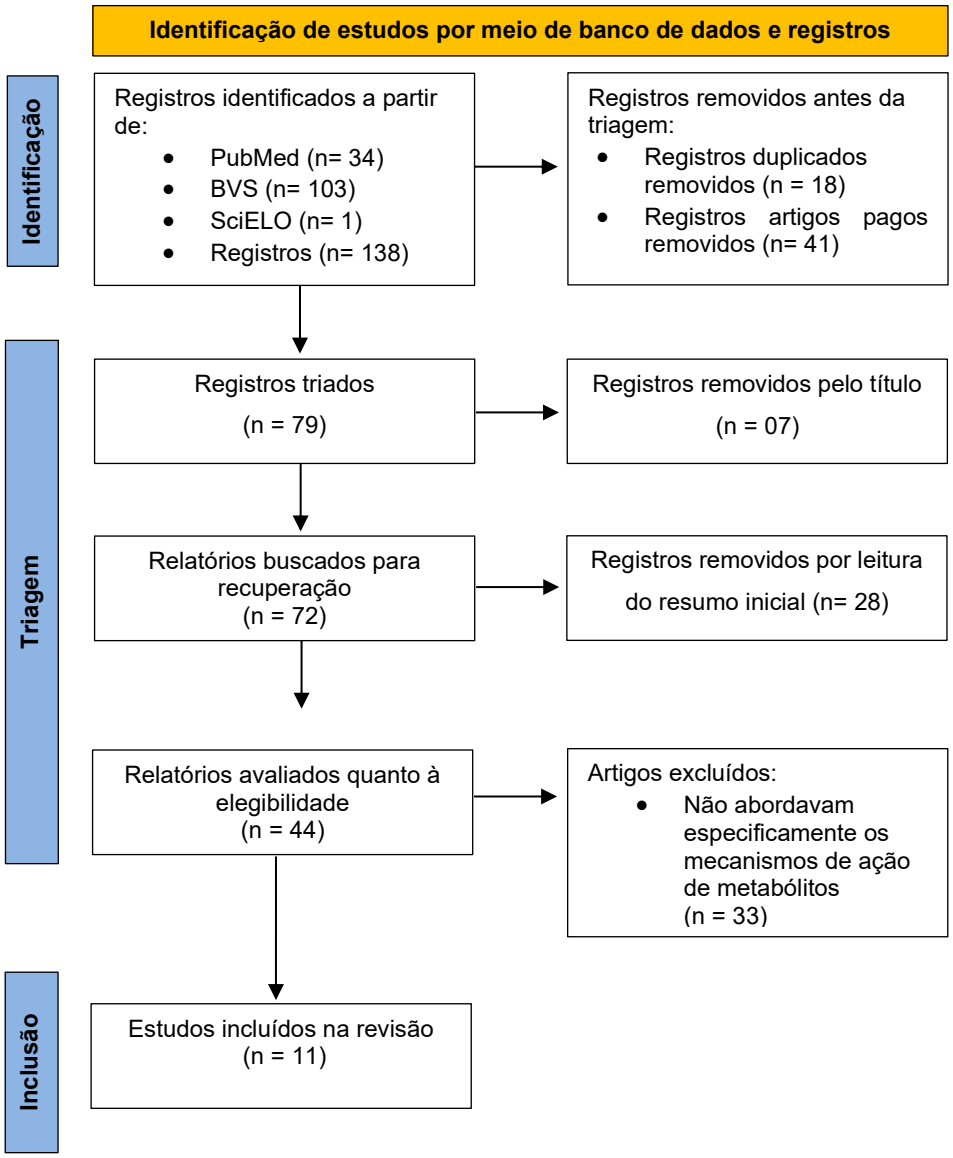
Aspectos éticos

Por se tratar de revisão integrativa baseada em literatura previamente publicada, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Todos os princípios de integridade acadêmica e rigor científico foram observados, garantindo a adequada citação das fontes e a reprodutibilidade metodológica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca realizada nas três bases de dados, conforme o fluxograma da **Figura 1**, foram identificados 138 artigos. Destes, 18 foram excluídos por duplicidade 41 por ser pago e 7 foram descartados após leitura do título, 33 foram removidos por não atenderem ao objetivo do estudo, uma vez que não abordavam especificamente os mecanismos de ação de metabólitos produzidos por *Streptomyces* spp. frente a *Candida albicans*. Assim, apenas 11 artigos foram incluídos na análise final.

Figura 1 - Fluxograma do processo de identificação, seleção e inclusão dos estudos conforme as recomendações PRISMA, Brasil, 2020.



Fonte: Matos EX, et al., 2026.

A partir das informações extraídas, foi possível identificar diferentes mecanismos de ação, apresentados no **Quadro 1**, os quais fundamentam a discussão dos achados nos parágrafos subsequentes.

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos sobre mecanismos de ação de *Streptomyces* spp. contra *Candida albicans*.

N	Autores e Ano	Metabólito	Principais achados
1	KIM ES, et al. (2025)	Metoxi-apo-enterobactina	Estudo in vitro + in vivo (tópico). Inibição da expressão do gene ECE1- redução da secreção de candidalisina; atraso na transição levedura- hifa e diminuição da formação de biofilme.
2	SUMANG FA, et al. (2025)	Quinovosamicinas Q4	Estudo in vitro. Inibição da N-glicosilação (DPAGT1 / GlcNAc-1-P transferase).
3	SON J, et al. (2025)	Ácido mohángic H e Mohangiol	Estudo in vitro. Antivirulência: inibição de ICL- bloqueio do ciclo do glioxilato.
4	CHUNG B, et al. (2022)	Bacilimida	Estudo in vitro. Inibidor misto da ICL*; reduz expressão do gene icl, bloqueando uso de carbono C2.
5	KRÁVOLÁ S, et al. (2021)	Candicidina	Estudo in vitro. Mecanismo inferido: ação típica de poliênicos - ligação ao ergosterol.
6	GHARREB A, et al. (2025)	Nanopartículas biogênicas de dióxido de titânio (TiO_2-NPs)	Estudo in vitro. Geração de ROS* -danos oxidativos a macromoléculas; interação com parede celular - inibição de β-glucano sintase; alteração do equilíbrio iônico; efeito antibiofilme.
7	KARAMI-FELI M, et al. (2025)	Extrato da fase aquosa de Streptomyces monomycini (metabólitos secundários não identificados individualmente).	Estudo in vitro. Inibição da biossíntese de ergosterol; inibição de enzimas de virulência; supressão de genes (ERG11, SAP1, SAP2, HWP1); efeito antibiofilme; danos estruturais celulares.
8	CHEN C, et al. (2021)	Equinomicina	Estudo in vitro. Bis-intercalação no DNA; potencializa ação do posaconazol na biossíntese de ergosterol.
9	BARREALES EG, et al. (2020)	Derivados de filipina (poliênicos)	Estudo in vitro. Ligação ao ergosterol da membrana-desestabilização e formação de poros.
10	BENHADJ M, et al. (2020)	Extratos (EtOAc, hexano, metanol)	Estudo in vitro. Possível ação enzimática (quitinases e glucanases) capaz de degradar a parede celular.
11	SHARMA P e THAKUR D (2020)	Extrato EA-Kz-24 contendo fenóis, dicetopiperazinas, pirrolidinopiperazinas e derivados	Estudo in vitro. Provável desorganização da parede/membrana celular e indução de estresse oxidativo por fenóis e dicetopiperazinas.

Nota: * ICL- Isocitrato Liase; ROS- Espécies Reativas de Oxigênio.
Fonte: Matos EX, et al., 2026.

A partir da extração e sistematização dos dados, observa-se que os mecanismos de interferência estrutural constituíram o grupo mais frequentemente descrito, envolvendo principalmente alterações na membrana plasmática e na parede celular da *Candida albicans.* Compostos como a candicidina (antibiótico macrolídeo poliênico aromático) produzida por *Streptomyces tardus sp.*, e derivados de filipina demonstraram ligação ao ergosterol da membrana fúngica, promovendo formação de poros, extravasamento de íons essenciais e lise celular - mecanismo semelhante ao observado para polienos clássicos.

Além disso, modificações estruturais nos derivados de filipina resultaram em menor afinidade pelo colesterol, reduzindo hemólise em células de mamíferos sem perda significativa de potência antifúngica, o que sugere avanços na seletividade terapêutica desses compostos (KRÁVOLÁ S, et al., 2021; BARREALES EG, et al., 2020; GHANNOUM MA e RICE LB, 1999).

De forma complementar, os extratos de *Streptomyces monomycini* 615 demonstraram atividade antifúngica multifatorial contra isolados clínicos da *Candida albicans* resistentes ao fluconazol, evidenciando

tanto efeitos estruturais quanto moleculares. Análises por microscopia eletrônica revelaram desorganização da membrana plasmática, vacuolização citoplasmática e perda de conteúdo intracelular, alterações compatíveis com comprometimento da integridade celular. Em nível gênico, observou-se redução da expressão do *ERG11*, associado à biossíntese de ergosterol, bem como de genes relacionados à virulência, como *SAP1*, *SAP2* e *HWP1*, envolvidos na atividade proteolítica, adesão e formação de hifas (KARAMI-FELI M, et al., 2025).

Além do impacto estrutural, o extrato aquoso promoveu inibição significativa da formação de biofilme e da atividade de fosfolipases e aspartil proteinases, comprometendo a capacidade do fungo de invadir tecidos e degradar barreiras do hospedeiro (KARAMI-FELI M, et al., 2025; NAVES PLF, et al., 2013). Esses achados indicam que o mecanismo de ação não se restringe à supressão do crescimento fúngico, mas envolve modulação simultânea de vias estruturais e de fatores determinantes da virulência, reduzindo a adaptação e a persistência de *C. albicans* em ambientes clínicos.

Em outro estudo, as nanopartículas de dióxido de titânio (TiO_2-NPs) produzidas por *Streptomyces vinaceusdrappus* AMG31 demonstraram atividade antifúngica relevante contra *Candida albicans*, com zona de inibição de 30 mm, concentração inibitória mínima (MIC) de 6,25 µg/mL e concentração fungicida mínima (MFC) de 25 µg/mL, resultados comparáveis, ou até superiores, ao fluconazol utilizado como controle. O mecanismo de ação proposto envolve múltiplos alvos: interação direta com parede e membrana celular, provável inibição da β-glucano sintase, alteração do equilíbrio iônico intracelular e indução de estresse oxidativo mediado por espécies reativas de oxigênio, culminando em danos a DNA, RNA, proteínas e fosfolipídios (GHARREB A, et al., 2025).

Esses resultados corroboram o estudo de Serov DA, et al. (2024), que descreve as TiO_2-NPs como agentes antimicrobianos de amplo espectro, cuja eficácia depende de fatores como tamanho, morfologia e propriedades fotocatalíticas. Os autores destacam que partículas menores (20–60 nm) e estruturalmente modificadas tendem a apresentar maior atividade antimicrobiana, em consonância com as características das NPs biossintetizadas por *S. vinaceusdrappus*, que são esféricas, bem dispersas e medem entre 10 e 50 nm. Além disso, a atividade antibiofilme observada contra *C. albicans* é de particular relevância clínica, considerando que o biofilme está associado à resistência a antifúngicos convencionais e à recorrência de infecções (GHARREB A, et al., 2025).

Ainda no eixo estrutural, a produção de enzimas hidrolíticas, como quitinases e glucanases, por *Streptomyces* sp. ActiF450 evidenciou degradação direta da parede celular fúngica, alvo terapêutico de elevada seletividade, uma vez que essa estrutura é ausente em células humanas, o que reduz o risco de toxicidade sistêmica (BENHADJ M, et al., 2020; IVANOV M, et al., 2022). De modo semelhante, o extrato EA-Kz-24 de *Streptomyces* sp. apresentou atividade antifúngica expressiva contra *C. albicans*, com concentração inibitória mínima extremamente baixa (0,024 µg/mL), associada a alterações estruturais evidenciadas por microscopia eletrônica; a presença de compostos fenólicos e dicetopiperazinas sugere um mecanismo baseado na indução de estresse oxidativo e no comprometimento da integridade da parede e da membrana celular (SHARMA P e THAKUR D, 2020). Em conjunto, essas evidências indicam que os metabólitos de *Streptomyces* spp. exploram vulnerabilidades estruturais essenciais à viabilidade de *C. albicans*, combinando dano direto à integridade celular com impacto funcional sobre processos associados à resistência e à persistência — desequilíbrio redox e degradação de componentes de parede que se somam aos demais mecanismos estruturais já discutidos.

Já no eixo metabólico, destacam-se compostos capazes de interferir em vias essenciais à adaptação e sobrevivência da *C. albicans* no hospedeiro. Nesse cenário, a inibição da isocitrato liase (ICL), enzima-chave do ciclo do glioxilato, foi observada para diferentes metabólitos, como ácido mohangic H, mohangiol, dicetopiperazinas e bacilimida. Este último, além da inibição enzimática, reduziu a expressão do gene *ICL* em nível transcricional, comprometendo o crescimento fúngico em fontes alternativas de carbono e reduzindo a capacidade de persistência em ambientes com restrição nutricional (CHUNG B, et al., 2022; KIM H, et al., 2019; SON J, et al., 2025). Assim, ao bloquear a ICL, os metabólitos não induzem morte fúngica imediata, mas reduzem significativamente a capacidade de persistência e virulência da levedura em condições hostis.

Paralelamente, a quinovosamicina Q4, isolada de *Streptomyces* sp. PR-3G, demonstrou atividade antifúngica significativa ao inibir a DPAGT1 (GlcNAc-1-P transferase dependente de dolicol-fosfato), enzima responsável pela etapa inicial da N-glicosilação de proteínas (SUMANG FA, et al., 2025). A interrupção dessa via compromete a maturação adequada de glicoproteínas de parede, como manoproteínas e adesinas, ou leva ao acúmulo de proteínas mal dobradas, impactando diretamente os processos de adesão, formação de biofilme e evasão da resposta imune do hospedeiro (DAWOOD AA e ALTOBJE MA, 2020). Além disso, por se tratar de um análogo estrutural das tunicamicinas com menor toxicidade reportada, a quinovosamicina Q4 surge como candidata promissora para o desenvolvimento de derivados com maior seletividade e potencial aplicação terapêutica (SUMANG FA, et al., 2025).

Outro eixo relevante envolve estratégias antivirulência, voltadas à atenuação da patogenicidade sem eliminação direta do microrganismo (KHAN MA, et al., 2024). Sob essa perspectiva, a metoxi-apo-enterobactina, isolada de *Streptomyces ambofaciens*, atuou como inibidor seletivo da expressão do gene *ECE1*, reduzindo a secreção de candidalisina, peptídeo citotóxico liberado durante o crescimento filamentoso que desempenha papel central na patogênese fúngica ao induzir dano epitelial e ativar respostas inflamatórias. Esse bloqueio resultou em atraso na transição levedura-hifa, modulação parcial de genes de resposta a xenobióticos (*CDR1/CDR2*) e redução da carga fúngica em modelo murinho de candidíase subcutânea, evidenciando seu potencial terapêutico como agente tópico direcionado à virulência (RUSSELL CM, et al., 2023; KIM ES, et al., 2025).

Adicionalmente, no estudo de Chen C, et al. (2021) observou-se potencial sinérgico entre metabólitos de *Streptomyces* e antifúngicos convencionais, capaz de reduzir em até 60 vezes a dose necessária de triazol para inibir o crescimento fúngico. O mecanismo subjacente dessa interação parece estar relacionado à natureza do metabólito equinomicina como um bis-intercalador de DNA, capaz de inserir cromóforos quinoxalina entre pares de bases e posicionar sua estrutura depsipeptídica no sulco menor, interferindo em processos essenciais de replicação e transcrição.

Esse modo de ação está em consonância com o que se conhece sobre agentes intercalantes, que podem induzir alterações estruturais no DNA - como desenrolamento local, bloqueio da interação de enzimas dependentes de DNA (polimerases e topoisomerases), mutações de quadro e até quebras de fita simples-, culminando em inibição de replicação e transcrição (MUKHERJEE A e SASIKALA WD, 2013). No contexto clínico, a sinergia entre um antifúngico convencional de ação sobre a via do ergosterol (triazol) e um metabólito intercalador de DNA (equinomicina) abre caminho para terapias combinadas mais eficientes, com potencial para reduzir custos e minimizar efeitos adversos do uso prolongado de triazóis.

Essa diversidade de alvos biológicos evidencia que os metabólitos de *Streptomyces spp.* apresentam padrões de ação distintos, porém complementares, sobre a biologia da *Candida albicans*. Nesse sentido, verifica-se que, enquanto compostos que atuam na membrana plasmática, como candicidina e derivados de filipina, promovem efeito fungicida direto por desestabilização estrutural e formação de poros (KRÁVOLÁ S, et al., 2021; BARREALES EG, et al., 2020), os inibidores metabólicos, como bacilimida e derivados do ácido mohángic H, exercem impacto mais sutil e progressivo ao comprometer vias adaptativas essenciais, como o ciclo do glioxilato (CHUNG B, et al., 2022; SON J et al., 2025). Já a quinovosamicina Q4 interfere na N-glicosilação de proteínas, afetando a maturação estrutural da parede celular e a funcionalidade de adesinas e manoproteínas (SUMANG FA, et al., 2025). Essa distinção sugere que mecanismos estruturais tendem a induzir morte celular imediata, ao passo que as estratégias metabólicas e antivirulência reduzem a capacidade de adaptação, persistência e dano tecidual, configurando abordagens potencialmente complementares no contexto terapêutico.

Outro aspecto relevante refere-se à capacidade desses metabólitos de interferir em mecanismos clássicos de resistência antifúngica descritos para *C. albicans*, como alterações na biossíntese de ergosterol, formação de biofilme e superexpressão de genes associados à resistência a azóis. A relevância clínica desse fenômeno é exemplificada pela supressão do gene *ERG11* em isolados resistentes ao fluconazol, o que indica uma possível reversão parcial do fenótipo de resistência (KARAMI-FELI M, et al., 2025; NAVES PLF, et al., 2013). Soma-se a isso a modulação de fatores de virulência - como a inibição da transição levedura-hifa e da

produção de candidalisina pela metoxi-apo-enterobactina -, que demonstra ser possível reduzir a agressividade do patógeno sem depender da erradicação celular completa (KIM ES, et al., 2025). Essa estratégia multifatorial tende a diminuir a pressão seletiva comum aos antifúngicos convencionais, mitigando o desenvolvimento de resistência adaptativa.

Sob a perspectiva do desenvolvimento farmacológico, a diversidade estrutural dos metabólitos de *Streptomyces* representa vantagem estratégica, uma vez que pequenas modificações químicas podem modular seletividade e toxicidade, como demonstrado nos derivados de filipina com menor afinidade por colesterol humano e redução da hemólise (BARREALES EG, et al., 2020**).** De forma semelhante, a quinovosamicina Q4, análoga às tunicamicinas, apresentou menor toxicidade reportada, o que indica potencial para otimização estrutural e desenvolvimento de derivados mais seguros (SUMANG FA, et al., 2025). Além disso, o efeito sinérgico da equinomicina com triazóis, que reduziu significativamente a dose necessária do antifúngico convencional, sugere que compostos naturais podem atuar como adjuvantes terapêuticos, viabilizando regimes combinados mais eficazes e potencialmente menos tóxicos.

Contudo, apesar do potencial promissor evidenciado, algumas limitações metodológicas devem ser consideradas. A maioria dos estudos incluídos baseia-se em modelos in vitro, com escassez de investigações em modelos animais sistêmicos e ausência de ensaios clínicos controlados. Observa-se ainda heterogeneidade metodológica quanto aos testes de suscetibilidade antifúngica, variações na padronização de concentrações inibitórias mínimas e diferenças nos modelos de biofilme empregados, o que dificulta comparações diretas de potência entre os compostos. Ademais, poucos estudos realizaram avaliação farmacocinética detalhada ou análise toxicológica em células humanas, etapa fundamental para a translação clínica segura. Essas lacunas indicam que, embora os dados mecanísticos sejam consistentes, a consolidação do uso terapêutico desses metabólitos requer investigações pré-clínicas padronizadas e estudos de segurança aprofundados.

Em síntese, os dados analisados demonstram que os metabólitos de *Streptomyces spp.* atuam de forma multifatorial sobre *C. albicans*, explorando vulnerabilidades estruturais, metabólicas e regulatórias que sustentam a viabilidade e a virulência do fungo. Portanto, a coexistência de mecanismos fungicidas diretos com estratégias que comprometem adaptação metabólica e expressão de fatores de virulência reforça o potencial desses compostos como candidatos promissores no enfrentamento da resistência antifúngica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados reunidos nesta revisão demonstram que os metabólitos secundários produzidos por *Streptomyces* spp. apresentam mecanismos de ação diversificados e complementares contra *Candida albicans,* envolvendo interferência estrutural na membrana e na parede celular, inibição de vias metabólicas essenciais, como o ciclo do glioxilato e a N-glicosilação, modulação de fatores de virulência e potencial sinérgico com antifúngicos convencionais. Essa multiplicidade mecanística amplia o potencial terapêutico desses compostos frente ao cenário crescente de resistência antifúngica e das limitações das terapias disponíveis. Contudo, a predominância de evidências *in vitro*, a escassez de estudos farmacocinéticos e toxicológicos sistemáticos e a ausência de ensaios clínicos constituem limitações relevantes para sua translação à prática clínica. Assim, embora os dados reforcem o papel de *Streptomyces* spp. como fonte estratégica de novos agentes antifúngicos, são necessários estudos pré-clínicos padronizados e investigações clínicas que confirmem sua eficácia e segurança em contextos terapêuticos reais.

REFERÊNCIAS

1. ABDELAZIZ R, et al. Bioactive metabolites of Streptomyces misakiensis display broad-spectrum antimicrobial activity against multidrug-resistant bacteria and fungi. Antibiotics, 2023; 13.
2. AIT ASSOU S, et al. Diversity and antimicrobial activities of actinobacteria isolated from mining soils in Midelt region, Morocco. The Scientific World Journal, 2023; 6106673.

3. BARREALES EG, et al. Structural and bioactivity characterization of filipin derivatives from engineered Streptomyces filipinensis strains reveals clues for reduced haemolytic action. Antibiotics, 2020; 9(7): 413.
4. BAYS DJ, et al. Epidemiology of invasive candidiasis. Clinical Epidemiology, 2024; 16: 549-566.
5. BENHADJ M, et al. Broad-spectrum antimicrobial activity of wetland-derived Streptomyces sp. ActiF450. EXCLI Journal, 2020; 19: 360-371.
6. CHEN C, et al. Characterization of Streptomyces sp. LS462 with high productivity of echinomycin, a potent antituberculosis and synergistic antifungal antibiotic. Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, 2021; 48(9-10).
7. CHUNG B, et al. Inhibitory effects of nitrogenous metabolites from a marine-derived Streptomyces bacillaris on isocitrate lyase of Candida albicans. Marine Drugs, 2022; 20(2): 138.
8. DAWOOD AA, ALTOBJE MA. Inhibition of N-linked glycosylation by tunicamycin may contribute to the treatment strategies targeting glycoprotein synthesis. Microbial Pathogenesis, 2020; 149: 104586.
9. DOS SANTOS SA, et al. A patogenicidade, epidemiologia e os principais fatores de virulência de Candida albicans: uma revisão narrativa. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, 2026; 12(2): 1-10.
10. GHANNOUM MA, RICE LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clinical Microbiology Reviews, 1999; 12(4): 501-517.
11. GHAREEB A, et al. Multifaceted biomedical applications of biogenic titanium dioxide nanoparticles fabricated by marine actinobacterium Streptomyces vinaceusdrappus AMG31. Scientific Reports, 2025; 15(1).
12. IVANOV M, ĆIRIĆ A, STOJKOVIĆ D. Emerging antifungal targets and strategies. International Journal of Molecular Sciences, 2022; 23(5): 2756.
13. KARAMI-FELI M, et al. Antifungal potential of Streptomyces-derived metabolites against fluconazole-resistant oral Candida albicans: in vitro evaluation and mechanistic insights. Iranian Biomedical Journal, 2025; 29(3): 126-137.
14. KHAN MA, AZAM M, YOUNUS H. In silico and in vitro studies to explore the effect of thymoquinone on isocitrate lyase, biofilm formation, and virulence genes in Candida albicans. Current Issues in Molecular Biology, 2024; 46(11): 12951-12967.
15. KIM ES, et al. Inhibition of candidalysin production by methoxy-apo-enterobactin from Streptomyces ambofaciens CJD34 as a novel antifungal strategy against Candida albicans. Journal of Microbiology, 2025; 63(6).
16. KIM H, et al. Inhibitory effects of diketopiperazines from marine-derived Streptomyces puniceus on isocitrate lyase of Candida albicans. Molecules, 2019; 24(11): 2111.
17. KRÁLOVÁ S, et al. Streptomyces tardus sp. nov.: a slow-growing actinobacterium producing candicidin, isolated from sediments of the Trondheim Fjord. Frontiers in Microbiology, 2021; 12.
18. NAVES PLF, et al. Novas abordagens sobre os fatores de virulência de Candida albicans. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, 2013; 12(2): 229-233.
19. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, 2021; 372.
20. RAMMALI S, et al. Antimicrobial and antioxidant activities of Streptomyces species from soils of three different cold sites in the Fez-Meknes region Morocco. Scientific Reports, 2022; 12(1).
21. RUSSELL CM, et al. Candidalysin: connecting pore-forming mechanism to immunostimulatory properties. Journal of Biological Chemistry, 2023; 299(2).
22. SEROV DA, et al. Review of antimicrobial properties of titanium dioxide nanoparticles. International Journal of Molecular Sciences, 2024; 25(19): 10519.
23. SHARMA P, THAKUR D. Antimicrobial biosynthetic potential and diversity of culturable soil actinobacteria from forest ecosystems of Northeast India. Scientific Reports, 2020; 10(1).
24. SON J, et al. Mohangic acid H and mohangiol: new p-aminoacetophenone derivatives from a mudflat-derived Streptomyces sp. Marine Drugs, 2025; 23(8): 307.
25. SUMANG FA, et al. Biosynthesis of the quinovosamycin nucleoside antibiotics diverges from that of tunicamycins by additional sugar processing genes. Bioorganic Chemistry, 2025; 160: 108431.
26. YANG SQ, et al. Streptomyces-derived active extract inhibits Candida albicans biofilm formation. Current Microbiology, 2022; 79(11): 332.