



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Curso de Graduação em Farmácia



Rayanne Hellen do Nascimento Silva

**Ésteres derivados do ácido bifenil-4-carboxílico e atividade
antifúngica**

João Pessoa-PB
2017

Rayanne Hellen do Nascimento Silva

Ésteres derivados do ácido bifeníl-4-carboxílico e atividade antifúngica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do **Grau de Bacharel em Farmácia**.

Orientador: Prof. Dr. Damião Pergentino de Sousa

**João Pessoa-PB
2017**

S586e Silva, Rayanne Hellen do Nascimento.

Ésteres derivados do ácido bifenil-4-carboxílico e atividade antifúngica / Rayanne Hellen do Nascimento Silva. - - João Pessoa, 2016.

50f.: il. -

Orientador: Damião Pergentino de Sousa.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS, 2017.

1. Ésteres. 2. Atividade antifúngica. 3. *Cândida* spp.

Rayanne Hellen do Nascimento Silva

Ésteres derivados do ácido bifenil-4-carboxílico e atividade antifúngica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do Grau de **Bacharel em Farmácia**.

Aprovado em 10/03/2017

Banca Examinadora



Prof. Dr. Damiano Pergentino de Sousa
(Universidade Federal da Paraíba)
Orientador



Prof. Dr. Ricardo Dias de Castro
(Universidade Federal da Paraíba)
Examinador



Dr. Ricardo Carneiro Montes
(Universidade Federal da Paraíba)
Examinador

Dedico este trabalho a toda minha família, principalmente a minha mãe que sempre me proporcionou todo apoio desde o início do curso e é o maior motivo de eu ter chegado até aqui, como também a todas as pessoas que direta ou indiretamente colaboraram com minha graduação, se fizeram presente nesses últimos anos e estão ao meu lado para a realização desse grande sonho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelo dom da vida, por estar sempre me guiando, me mostrando o que é certo e errado, me reerguendo a cada obstáculo, sempre me dando a força necessária para prosseguir na caminhada, e por todas as coisas boas que Ele tem me proporcionado.

Agradeço a minha mãe por todo apoio, por sempre me incentivar, ser meu porto seguro, por ter mais fé em mim do que eu, por todo colo a cada momento difícil que eu passava, por enxugar minhas lágrimas, por chorar e sorrir comigo. Enfim, sou eternamente grata por tudo que ela já fez, e ainda faz por mim. Aos meus irmãos, Leonardo e Rayssa, que mesmo cada um já tendo seus filhos ainda cuidam de mim, se preocupam com tudo que se passa comigo, e estão sempre presentes na minha vida, não sei o que seria de mim sem eles. Aos meus sobrinhos que mesmo ainda sendo apenas crianças, ficam felizes e comemoram comigo minhas conquistas. Por eles tento ser cada dia melhor.

A todos meus familiares, principalmente minhas tias e tios, que contribuíram muito para que eu chegasse até aqui. Em especial meus padrinhos, Tia Mônica e Tio Carlos, que cuidam de mim como uma filha. Tia Luiza, Tia Cé e Tia Jô por todo apoio e amor. Tia Vera pelas aulas de química e matemática quando eu ainda nem sonhava em fazer Farmácia, ela como a boa química que é já estava a me preparar para o futuro. Aos meus primos e primas que estão sempre comigo, seja nos momentos felizes ou tristes, amo cada um deles.

As minhas amigas irmãs que o curso de Farmácia me proporcionou, Ana Júlia e Bárbara Cavalcanti, por estarem comigo a cada momento do curso, uma amizade verdadeira, onde não há parasitismo, mas sim mutualismo, mesmo com todas as nossas diferenças uma tenta entender e ajudar a outra, a elas serei eternamente grata.

Aos amigos de curso Talita Gomes, Ricardo Aurélio, Emmanuel Melquiades, e vários outros que tornaram os últimos anos mais felizes, eu sentirei muita saudade deles, são presentes de Deus em minha vida. Como também a todos os professores que me ensinaram e ajudaram ao decorrer do curso, sendo eles: Bagnólia, Adalberto, Vianney, Damião, etc.

Agradeço ao Professor Damião Pergentino por ter me dado à oportunidade de fazer Iniciação científica em seu laboratório, por todos os ensinamentos e incentivo

na pesquisa, que contribuíram muito para minha formação e me deram sentido sobre qual área eu deveria seguir, e também por aceitar ser meu orientador no presente trabalho, sou muito grata por ele ter acreditado e confiado no meu potencial, e por estar sempre disposto a ensinar e contribuir para que cada trabalho fique mais robusto.

Ao meu namorado, Jailton Ferrari, por ter tornado os últimos meses mais felizes, por me apoiar e ter paciência comigo, e por sempre estar disposto a ajudar no que é possível.

A todos os amigos do Laboratório de Química Farmacêutica: Marianna, Flávio, Lázaro, Ricardo, Anne, Carol, Mayara, Ana Júlia, Alana, Carlos e Joice obrigada por toda contribuição, apoio, torcida e amizade.

Aos meus companheiros de processo, Rafael e Flávia, que lutaram junto comigo nessa reta final do curso, todos em busca de um só objetivo, um ajudando o outro, pessoas que eu nunca pensei ser próxima e hoje são muito especiais para minha vida.

As minhas amigas de longa data Marielle, Ana Karen, Mayara, e a todos os amigos do meu terceiro, que até hoje mantém contato e fazem parte de minha vida. As minhas amigas e irmãs em cristo Jacqueline, Mercia, Gerlane, Wanessa Gois, Wanessa Sabino e todos os outros amigos que Deus me presenteou através da Crisma e do EJC.

E por fim, mas não menos importante agradeço aqueles que já partiram em especial meu pai, que se foi tão cedo, mas não me deixou desamparada, não tenho lembranças dele em minha memória, só tenho a certeza de que foi um grande homem, espero que esteja orgulhoso da pessoa que estou me tornando. A vovô Luiz que foi um grande e honroso homem. A minha Tia Léo que em vida sempre me apoiou, e fazia questão de estar sempre presente a cada conquista minha. As minhas duas vovós, vovó Luiza, queria ter tido mais tempo com ela. E vovó Edite, quanta falta ela faz, hoje ela estaria radiante por me ver quase formada, antes de partir me falou que não perderia minha formatura por nada, mas a vida não foi justa com nós duas, e ela não pode cumprir esta promessa, espero que de lá do céu ela esteja sorrindo e feliz por minha realização, porque é por ela toda a minha luta.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para minha formação e para realização desse grande sonho, muito obrigada. Sou muito grata por tudo.

RESUMO

O termo candidíase é utilizado para infecções oportunistas superficiais ou sistêmicas causadas por diferentes espécies do gênero *Candida*. Indivíduos com HIV, doenças crônicas como câncer, diabetes e transplantados, por serem pacientes imunocomprometidos, como também idosos e recém-nascidos são os grupos com maior predisposição a estas infecções. Algumas das espécies deste gênero apresentaram resistência a uma ampla quantidade de fármacos antifúngicos, aumentando a gravidade destas infecções e a complexidade do tratamento desta patologia. No presente trabalho foi preparada uma coleção de ésteres derivados do ácido bifenil-4-carboxílico, e investigada a atividade destes compostos frente à espécies patogênicas do gênero *Candida*. Para a preparação dos ésteres foram utilizadas dois tipos de reações, a esterificação de Fischer, e esterificação utilizando haletos de alquila. Os ensaios antifúngicos foram realizados com o método de microdiluição em caldo. Dessa forma, o principal objetivo deste trabalho foi traçar uma relação estrutura-atividade dos ésteres obtidos. Dentre os oito ésteres preparados no presente estudo, quatro apresentaram atividade frente a cepas de *Candida albicans* e *Candida tropicalis*. Os resultados mostraram-se relevantes, visto que as substâncias bioativas apresentaram de boa à moderada bioatividade. O éster 4-bifenil carboxilato de etila obteve CIM variando de 1024 à 512µg/mL, enquanto o éster 4-bifenil carboxilato de decanoíla obteve CIM de 512µg/mL para todas as cepas testadas, sendo estes os ésteres que apresentaram melhor bioatividade. Observou-se que os ésteres com cadeia alquílica com dois ou dez átomos de carbonos exibiram os melhores resultados. Ademais, todas as moléculas com a presença tanto de um heteroátomo ou grupos volumosos mais próximos da função éster demonstraram bioatividade.

Palavras-Chave: Ésteres. Atividade antifúngica. *Candida* spp.

ABSTRACT

The candidiasis is a superficial or a systemic fungal infection caused by a species of the yeast *Candida*. The groups with the greatest predisposition for these infections are immunocompromised patients such HIV infected individuals, carriers of chronic diseases as cancer, diabetes and transplanted patients, as well as the elderly and newborns. Some of the species of this genus have already shown resistance to a wide range of antifungal agents, which is increasing the severity of these infections and also the complexity of the treatment of this pathogenesis. In this work a collection of esters derivatives from biphenyl-4-carboxylic acid was prepared, and the activity of these compounds against the pathogenic species of the genus *Candida* was investigated. Two types of reactions were used to prepare the esters, the Fischer esterification, and the so-called non-Fischer esterification in which alkyl halides are used. The antifungal assays were performed with the broth microdilution method. Thus, the main objective of this work was to draw a structure-activity relation of the obtained compounds. Among the eight esters prepared in the present study, four presented activity against strains of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. The bioactive substances showed good to moderate bioactivity. The ethyl 4-biphenyl carboxylate ester obtained MIC ranging from 1024 to 512 μ g / mL, and the decanoyl 4-Biphenyl carboxylate ester obtained 512 μ g / mL MIC for all the strains tested and showing the best bioactivities among the evaluated compounds. In addition, all molecules with the presence of both a heteroatom or bulky groups closest to the ester function demonstrated bioactivity.

Keywords: Esters. Antifungal activity. *Candida* spp.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do ácido bifenil-4-carboxílico.....	21
Figura 2 - Reações gerais dos métodos de preparação de ésteres.....	23
Figura 3 - Mecanismo da reação de esterificação catalisada por ácido.....	24
Figura 4 - Mecanismo da reação de esterificação utilizando haleto de alquila.....	25
Figura 5 - Esquema da reação Esterificação de Fischer.....	27
Figura 6 - Esquema da reação de esterificação com haletos de alquila	28
Figura 7 – Álcoois e haletos utilizados.....	28
Figura 8 - Ésteres preparados.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tempo de reação, realização de coluna, sistemas, rendimentos e aspecto dos preparados	31
Tabela 2: Resultados da avaliação da atividade antifúngica em CIM ($\mu\text{g/mL}$) contra <i>Candida</i> spp. dos ésteres preparados.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µg – Micrograma

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ATCC – American Type Culture Collection

CCS – Centro de Ciências da Saúde

CFM – Concentração Fungicida Mínima

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CCDA – Cromatografia em Camada Delgada Analítica

h – Hora

IV – Infravermelho

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

LM – Laboratório de Micologia

mg – Miligrama

mL – Mililitro

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

UFPB – Universidade Federal da Paraíba

OBS: as abreviaturas e os símbolos utilizados neste trabalho e que não constam nesta relação, encontram-se descritas no texto ou são convenções adotadas universalmente.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1 O gênero <i>Candida</i>	15
2.2 Infecções fúngicas causadas por <i>Candida</i> spp.	17
2.3 Tratamento de infecções por <i>Candida</i> spp. e resistência aos antifúngicos disponíveis	18
2.4 Propriedades do ácido bifênol-4-carboxílico.....	21
2.5 Propriedades gerais e preparo dos ésteres.....	22
3. OBJETIVOS.....	26
3.1 Objetivo geral	26
3.2 Objetivos específicos.....	26
4. METODOLOGIA	27
4.1 Preparação dos ésteres	27
4.1.1 Preparação dos ésteres 1-6	29
4.1.2 Preparação dos ésteres 7-8	30
4.2 Avaliação da atividade antifúngica dos ésteres	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	33
5.1 Dados espectroscópicos dos ésteres preparados	33
5.2 Avaliação da atividade antifúngica dos ésteres preparados.....	37
6. CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a frequência das infecções fúngicas tem aumentado de forma significativa, no tocante a incidência e mortalidade, ou seja, essas patogenias estão se tornando mais graves, o que torna alguns tipos de fungos como importantes agentes infecciosos principalmente em pacientes imunocomprometidos (DE ALMEIDA et al., 2014; MCCARTY; PAPPAS, 2016).

A candidíase é caracterizada como a infecção fúngica mais comum, tendo como agente etiológico mais freqüente a *C. albicans*. Porém, outras espécies do gênero *Candida* também podem estar inseridas na etiologia dessa doença, sendo estas: *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* e *C. Tropicallis* (YANG, 2003). Geralmente, as manifestações clínicas das infecções fúngicas que tem como agente etiológico alguma espécie do gênero *Candida* ocorrem desde infecções localizadas nas mucosas até a disseminação, que pode envolver múltiplos órgãos (SILVA, 2010).

A maior parte dos fármacos utilizados no tratamento de infecções fúngicas é obtida através de síntese orgânica. Os antissépticos como tintura de iodo, violeta genciana, ácido salicílico e benzóico, derivados sulfamídicos, corantes, quinonas, antifúngicos poliênicos (nistatina, anfotericina) foram, e vários destes ainda são, utilizados na terapia antifúngica. Além desses, outros medicamentos são utilizados no tratamento de infecções fúngicas como os derivados azólicos (cetoconazol, econozal, sulconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol) que são os mais usados, e as alilaminas (naftina, terbinafina, hidroxipiridona, morfolina, compostos de selenium e anfotericina B lipossômica), e as equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina). O uso desses fármacos com frequência tornou o tratamento dessas infecções mais complexo, isso se dar pelo fato de que alguns agentes etiológicos já adquiriram resistência frente ação de alguns desses antifúngicos (ARAÚJO et al, 2004; SENA et al., 2009; COLOMBO, 2013). Diante deste problema estão inseridos os produtos naturais e sintéticos que estão envolvidos diretamente com o desenvolvimento de novos fármacos (NEWMAN; CRAGG, 2016).

Os ácidos carboxílicos e os seus derivados estão presentes em muitas plantas medicinais. São encontrados na maioria das vezes na forma oxidada, podendo apresentar grupos hidroxílicos na cadeia alifática ou no anel aromático.

Várias atividades farmacológicas têm sido atribuídas aos derivados de ácidos carboxílicos. Em destaque para a atividade antimicrobiana, sendo estabelecida uma relação entre as características estruturais destes compostos e à potência biológica. Este grupo de compostos ainda possui ação anti-inflamatória e antiviral, que justificam o crescente interesse do seu estudo e aplicação em diferentes áreas, a exemplo da farmacêutica. E também apresenta atividade antifúngica, inibindo assim o crescimento de fungos associados a um conjunto de patologias que acometem o homem (WEN-HUI; XING-CONG, 2011; SOUZA, 2012;).

Os derivados do ácido benzóico são de grande interesse para o campo científico, isso porque suas propriedades químicas e biológicas são de grande importância para a indústria alimentícia, e inclusive, a farmacêutica (CARNEIRO et al., 2010; SWISLOCKA et al., 2013). Dessa forma, o presente trabalho teve como finalidade preparar uma coleção de oito ésteres derivados do ácido bifenil-4-carboxílico e avaliar seu potencial antifúngico frente a cepas de algumas espécies proveniente do gênero *Candida*, traçando assim uma relação estrutura-atividade dos compostos preparados.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 O gênero *Candida*

Os fungos são seres eucarióticos, filamentosos ou leveduriformes; podendo ser encontrados em plantas, solo, água e ar. Adaptam-se facilmente a condições diversas e também podem estar no organismo humano, fazendo parte da microbiota anfibiótica. Nos ecossistemas são de grande importância por degradarem a matéria orgânica, atuando como organismos saprófitos, podem ainda viver em simbiose com outros seres vivos e, como também há espécies que se nutrem a partir do parasitismo de humanos e animais, causando as infecções fúngicas também conhecidas por micoses (MORAES; PAES; HOLANDA, 2009).

As espécies pertencentes ao gênero *Candida*, de acordo com a taxonomia, fazem parte do Reino *Fungi*, Divisão *Eumycota*, Subdivisão *Deuteromycotina*, Filo *Ascomycetes*, Classe *Blastomycetes*, Ordem *Cryptococcales*, Família *Cryptococcaceae*, Gênero *Candida* (GIOLO E SVIDZINSKI, 2010; LÓPEZ-MARTÍNEZ, 2010).

As espécies que fazem parte desse gênero são classificadas como fungos oportunistas e na maioria dos casos afetam pacientes submetidos a transplantes de órgãos ou transplante de medula óssea, com AIDS, em tratamento com medicamentos imunossupressores, pacientes em tratamento de câncer, aqueles que tenham sido submetidos a grandes cirurgias, idosos e recém-nascidos (WISPLINGHOFF et al., 2004). Este gênero também pode afetar pessoas que sofrem de estresse crônico, indivíduos com doenças metabólicas como diabetes, desnutridos, e aqueles que fazem tratamento com antibióticos de amplo espectro (RODEN et al., 2005). As espécies deste gênero vivem em equilíbrio dinâmico (comensais) com o hospedeiro. Porém, quando essa harmonia é quebrada, podem causar patologias que pode ser uma manifestação inflamatória local até micoses sistêmicas, podendo levar até o óbito do indivíduo. Causando assim infecções fúngicas superficiais em imunocompetentes, e infecções sistêmicas em imunodeprimidos (CROCCO et al., 2004; MOURA, 2005; OLIVEIRA, 2009; DONGARI-BAGTZOGLOU et al., 2009).

Estas infecções são geralmente causadas por espécies como a *C. albicans* e a *C. glabrata*. Tendo como taxa de prevalência para a *C. albicans* aproximadamente 70% (KOLACZKOWSKI et al. 2010). Já infecções causadas por *Candida* (NAC)

espécies não-*albicans*, como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica* e *C. norvegensis*, estão se tornando cada vez mais frequentes. Em alguns casos, as infecções de espécies NAC são predominantes, fato que foi observado por Demito e colaboradores (2010) no qual foi realizado um estudo no Hospital Universitário Regional de Maringá (HURM) com obtenção de 91 isolados e destes 41,8% pertenceram a espécie *C. albicans* (38 casos) e 58,2% a espécie de *C. não albicans*, sendo 23 de *C. tropicalis* (25,3%), 16 de *C. glabrata* (17,6%), 10 de *C. parapsilosis* (10,9%) e quatro de *C. krusei* (4,4%) (PFALLER; DIEKEMA 2007, KOTHAVADE et al. 2010).

O que torna também essas espécies como grandes agentes infecciosos são os fatores de virulência destes microrganismos, que é a produção de enzimas, sendo elas proteinase e fosfolipase, que atuam invadindo os tecidos, levando a uma disfunção ou até mesmo ruptura das membranas celulares, e um grau mais alto de adesão e colonização (MENEZES et al., 2006). Algumas espécies ainda possuem vários outros fatores de virulência, como por exemplo, a *C. albicans* que além de produzir estas enzimas, ainda possuem: dimorfismo, adesinas, capacidade de crescer a 37° C e adaptar-se a variações de temperatura e pH, variações fenotípicas (*switching*), formação de biofilmes, moléculas com receptor homólogo à integrina CR3 humana, as quais favorecem a adesão às células epiteliais e capacidade de sobrevivência dentro dos fagócitos, entre outros. Porém, para que o processo infeccioso ocorra é necessária uma relação multifatorial, que é determinada pela interação entre os fatores de virulência do microrganismo como também os fatores predisponentes, associados ao hospedeiro (CANNON; CHAFFIN, 1999; PENHA et al., 2000; MENEZES et al., 2005; AVRELLA; GOULART, 2008; GOMPERTZ et al., 2008; PEREIRA--CENCI et al., 2008; OLIVEIRA, 2009; BARBEDO; SGARBI, 2010; DE ROSSI et al., 2011).

2.2 Infecções fúngicas causadas por *Candidaspp.*

A candidíase é uma infecção causada por fungos do gênero *Candida*, que pode ser aguda ou crônica, com lesões superficiais ou profundas, assintomática, oligossintomática ou com sintomas graves, caso o indivíduo seja imunossuprimido (CHAVEZ et al., 2003; PEMÁN et al., 2011). Esta infecção ocorre geralmente de maneira endógena, visto que as espécies vivem como comensais em algumas mucosas do organismo e ao encontrarem condições apropriadas (desequilíbrio da microbiota, defesas imunológicas debilitadas) multiplicam-se e assim invadem os tecidos causando as manifestações típicas. A candidíase varia de acordo com o estado do indivíduo, em pacientes saudáveis esta apresenta-se apenas como uma infecção de pele ou mucosas, já nos que se enquadram nos fatores de risco a doença tem maior gravidade podendo evoluir para quadros sistêmicos e acometer diversos órgãos (SIDRIM; ROCHA, 2004).

Existem três tipos de manifestações clínicas já conhecidas, sendo estas: mucocutânea, cutânea e sistêmica. A candidíase mucocutânea acomete a cavidade oral e o canal vaginal, popularmente conhecida como “sapinho”, muito comum em humanos. Os fatores predisponentes para esta infecção são as alterações na microbiota anfibiônica após administração de antibióticos de uso prolongado, pH baixo das secreções salivares, hipertrofia das papilas da língua, glossite crônica e o uso de próteses dentárias (MENEZES et al., 2004; NETO et al., 2005; GUSMÃO, 2007; KONEMAN, 2008; SILVA et al., 2011).

A candidíase cutânea geralmente envolve áreas úmidas do corpo, sendo as mais frequentes: os espaços interdigitais, a região das mamas, axilas e virilhas, debaixo de unhas, ou no caso de erupções na pele causadas por fatores externos pode ocorrer manifestações de *Candida* cutânea (MENEZES et al., 2004; KONEMAN, 2008).

Já a forma disseminada da candidíase é rara, e ocorre no caso de pacientes terminais com doenças debilitantes, neoplasias, doenças imunossupressivas e em transplantados (GROSSI, 2009). Quando se trata da forma disseminada a infecção pode atingir diferentes órgãos e tecidos, como exemplo: pulmões, meninges, rins, bexiga, articulações, fígado, coração e olhos (ARAÚJO et al 2006; KONEMAN, 2008; KAUFFMAN et al., 2011). Quando o coração é acometido isso dá pelo fato

que o paciente tem valvopatia e está fazendo uso de cateteres, causando assim episódios de septicemia (FARIDI et al., 2007). Porém, essas infecções são consideradas esporádicas e secundárias, e a disseminação da candidíase pode ocorrer a partir de locais da infecção nos tratos gastrintestinal, respiratório, valvas cardíacas e assim causar uma infecção mais grave (LARBCHAROENSUB et al., 2010; ROILIDES, 2011).

Outras infecções causadas por *Candida* spp. são a candidúria e a candidemia. O termo candidúria, nem sempre envolve sinais e/ou sintomas de infecção urinária, tem por definição o crescimento de *Candida* spp. na urina do indivíduo infectado, e esses microrganismos podem ser observados em culturas de urina coletadas seguindo técnicas apropriadas. É uma patogenia muito frequente em pacientes expostos a fatores de risco, e cerca de 20% de pacientes hospitalizados podem apresentar candidúria ao decorrer de sua internação, principalmente pacientes de unidade de terapia intensiva. Os maiores riscos nestes pacientes são: idade avançada, sexo feminino, antibioticoterapia de amplo espectro, o uso de corticosteróides e imunossupressores, presença de anormalidades do trato urinário, diabetes, sondagem vesical de demora, pós-operatório de cirurgias de grande porte e doenças malignas (COLOMBO et al., 2007).

Enquanto que a candidemia é definida como presença de *Candida* spp. na corrente sanguínea, é a infecção fúngica mais comum em pacientes internos, sendo cerca de 15 a 20% de todas as infecções de sangue em hospitais nos países desenvolvidos, causando assim para o paciente uma hospitalização prolongada, aumento dos custos hospitalares como também aumento da taxa de mortalidade. Nas últimas décadas houve mudanças com relação às espécies causadoras desta infecção, com uma diminuição na frequência de *C. albicans* e aumento das espécies não-albicans, tais como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* (VILLALOBOS et al, 2016).

2.3 Tratamento de infecções por *Candida* spp. e resistência aos antifúngicos disponíveis

Para iniciar o tratamento de infecções fúngicas é necessário se pensar nos fatores predisponentes para que estes sejam removidos primeiramente, e assim o

tratamento ser o adequado (PANIZO et al., 2009). Uma grande variedade de antifúngicos está sendo indicada no tratamento de candidíase, porém, a literatura tem apresentado a ocorrência de cepas com sensibilidade diminuída e outras com resistência *in vivo* e *in vitro* a determinados medicamentos desta classe. A inclusão dos antifúngicos azólicos é considerada um grande avanço no tratamento dessas infecções fúngicas, mas sua ampla administração como profilaxia para indivíduos imunocomprometidos, no tratamento de fungos do gênero *Candida*, favoreceu ao surgimento de cepas resistentes a essa classe de medicamentos principalmente das espécies *C. não albicans*. A sensibilidade desses microrganismos é alterada em diferentes populações ou comunidades, o que torna necessário o estudo do agente etiológico causador da patologia antes de se iniciar o tratamento empírico, como também a realização do antifungograma em determinados indivíduos para se conhecer e monitorar a resistência a esses fármacos na população em estudo (DALAZEN et al, 2011).

Em leveduras essa resistência se dá como em qualquer outro microrganismo, sendo denominada como intrínseca, natural ou adquirida. A resistência intrínseca é o termo utilizado quando todos os membros da espécie são resistentes a certa substância ou classe de agentes antifúngicos antes da ocorrência de exposição ao fármaco, devido à expressão genética dessa condição. Já a resistência natural, é assim caracterizada quando algumas cepas de determinada espécie apresentam resistência. E a resistência secundária ou adquirida se desenvolve em resposta à exposição prévia a uma droga (DALAZEN et al, 2011).

Os fármacos geralmente utilizados no tratamento de infecções fúngicas são eles: antifúngicos poliênicos (nistatina, anfotericina), derivados azólicos (cetoconazol, econozal, sulconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol), as alilaminas (naftina, terbinafina, hidroxipiridona, morfolina, compostos de selenium e anfotericina B lipossômica), entre outros (SENA et al., 2009).

Alguns desses medicamentos citados possuem limitações terapêuticas, principalmente quando se analisa seus efeitos colaterais como a hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, um exemplo é a anfotericina B que é utilizado como a primeira opção de escolha para o tratamento da fungemia em pacientes críticos, especialmente a candidemia, devido ao seu amplo espectro de ação, porém, seu uso deve ser cuidadosamente monitorado devido suas reações adversas, que são elas: náusea, vômitos, febre, hipertensão ou hipotensão, hipóxia e eventos mais

graves como a lesão renal aguda, causando assim nefrotoxicidade frequentemente (SCHLOTTFELDT et al., 2015).

A terapia antimicótica teve um grande avanço com a descoberta dos azóis, pois estes possuem menor toxicidade comparados com a anfotericina B, tem baixo custo, apresentam largo espectro de atividade e alguns podem ser administrados por via oral, exercendo ação sistêmica (ANDRADE, 2006).

A resistência se dá por um processo de seleção natural. As infecções por *Candida* que tem maior predisposição as drogas estão sendo substituídas por infecções causadas pelas cepas mais resistentes. Uma das espécies mais susceptíveis aos antifúngicos é a *C. albicans*, e as que estão entre as menos susceptíveis são a *C. glabrata* e *C. krusei*, isso porque estas espécies já adquiriram resistência a alguns antifúngicos, porém, a *C. albicans* continua sendo a mais virulenta (CASTRO et al., 2006).

Em estudo realizado no Hospital Universitário Regional de Maringá em 2010, por Demitto e colaboradores, entre os antifúngicos testados frente a cepas de *Candida* espécies: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*, os derivados azólicos apresentaram menor susceptibilidade, principalmente o fluconazol onde a maioria das espécies foram resistentes, especialmente a *C. glabrata* e a *C. krusei* que apresentaram baixa sensibilidade intrínseca a este medicamento. Segundo o estudo os medicamentos que demonstraram maior eficácia foram a anfotericina B e a anidulafungina, o primeiro que é de uso restrito como já foi citado anteriormente e o segundo que é pertencente à classe das equinocandinas uma nova classe de antifúngicos que atua inibindo a síntese da (1,3)- β -D-glucana, polissacarídeo presente em grande parte da estrutura da parede celular do fungo. É indicado no tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de infecção invasiva por *Candida* spp.

Por esta classe ser muito utilizada para tratamento de candidíase invasiva, e ter seu uso difundido, têm sido concedido o fato de muitas infecções estarem sendo causadas por espécies naturalmente menos suscetíveis a estes antifúngicos ou que já desenvolveram mecanismos de resistência, como *C. parapsilosis*, *C. glabrata* respectivamente. Já foi reportado que isolados clínicos de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. kefyr* desenvolveram mecanismos que levam a uma menor susceptibilidade às equinocandinas, o que demonstra que a resistência de *Candida*

spp. a este grupo de antifúngicos está surgindo (ARENDRUP; PERLIN, 2014; MAUBON et al., 2014).

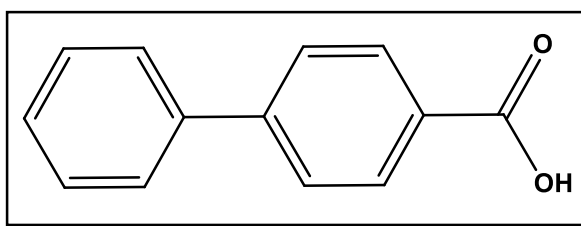
2.4 Propriedades do ácido bifenil-4-carboxílico

Os ácidos carboxílicos é um tipo de função química com três estados de oxidação, ou seja, no mesmo átomo de carbono se encontra um grupo oxo (=O), e outro substituinte que é a hidroxila (OH), formando assim uma carboxila. Esta é responsável pela polaridade da molécula e a possibilidade de ligações com hidrogênio. O hidrogênio da hidroxila pode dissociar-se do composto e atuar como ácido, essa possibilidade é favorecida por ressonância do íon carboxilato. Em uma molécula podem existir mais de um grupo carboxila, o que modifica o nome desta molécula, tendo assim prefixos como di, tri, tetra, etc (MIGUEL et al., 2014).

Um exemplo de ácido carboxílico é o ácido benzóico que é de grande importância na síntese orgânica, na indústria alimentícia como antimicrobiano por atuar nas membranas dos microrganismos, e seu efeito biológico pode ser aumentado quando microparticulado, pois neste estado pode penetrar com maior facilidade no interior dos microrganismos e assim proporcionar melhor efeito na conservação. Além disso, o ácido benzóico ainda é de grande interesse para a indústria farmacêutica, isso se dá pelo fato de que estes compostos e seus derivados já foram relacionados com outras atividades, sendo estas: antioxidante, anti-inflamatória (no sentido de inibir a liberação de mediadores inflamatórios), citotóxica em células cancerígenas, antiviral, antibacteriana e também antifúngica. E ainda possuem baixa toxicidade, (TRUSHEVA et al., 2010; KRÁTKÝ; VINŠOVÁ; BUCHTA, 2012; KRÁTKÝ et al., 2015; NGUYEN et al., 2015).

O ácido bifenil-4-carboxílico também chamado de ácido 4-fenilbenzóico é um ácido do tipo carboxílico, com estrutura química apresentada na **figura 1**:

Figura 1: Estrutura química do ácido bifenil-4-carboxílico



Fonte: SILVA, 2017.

Este ácido está envolvido na síntese de porfirinas que são utilizadas para células solares, o grupo 4-carboxibifenil foi selecionado como um grupo de ancoragem para estas moléculas orgânicas (COGAL et al., 2016). Além disso, o ácido bifenil-4-carboxílico e seus isômeros causaram inibição da tirosinase, sendo esta a enzima chave para a biossíntese da melanina, assim com eficácia na prevenção da pele (OYAMA et al.; 2016).

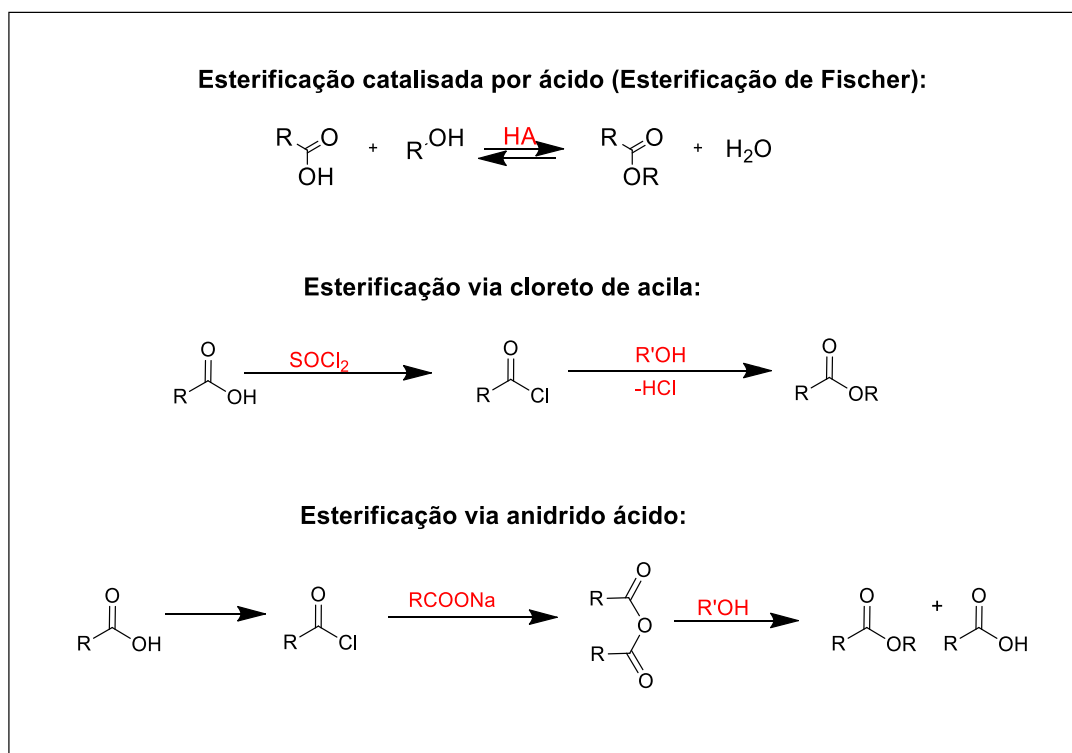
Em adição, um estudo recente realizado no Laboratório de Química Farmacêutica da UFPB com ésteres obtidos de ácidos carboxílicos aromáticos, o derivado do ácido bifenil-4-carboxílico apresentou boa atividade antifúngica (FERREIRA, 2016).

2.5 Propriedades gerais e preparo dos ésteres

Os ésteres possuem fórmula geral $RCOOR'$ e podem ser preparados a partir de um ácido e um álcool (SOLOMONS & FRYHLE, 2001). Dentre os compostos encontrados na natureza, os ésteres estão entre os mais comuns, e são compostos que estão relacionados com odor agradável das flores e frutos. Essas moléculas também podem ser encontradas na gordura animal e nos óleos vegetais (os triglicerídeos). Estes possuem importantes aplicações na indústria alimentícia como flavorizantes, permitindo características degustativas e olfativas.

Esses compostos são de baixa polaridade e com ponto de ebulição menor do que os ácidos carboxílicos de peso molecular semelhante. Também podem ser sintetizados através de reação entre um ânion carboxilato e um haleto de alquila ou ainda pela reação de esterificação de Fischer, conforme relatado (COSTA et al., 2004). Além disso, os ésteres são compostos conhecidos por apresentarem diversas atividades antimicrobianas, sendo uma delas a ação antifúngica (GERSHON et al., 1971; TEBBETS et al., 2012).

A obtenção dos ésteres se dá por reações de esterificação por ácido carboxílico e esterificação via cloreto de acila e anidrido de ácido. Como demonstrado na **figura 2** (SOLOMONS; FRYHLE, 2012).

Figura 2: Reações gerais dos métodos de preparação de ésteres

Fonte: Adaptado do SOLOMONS; FRYHLE, 2012 p. 795, 797, 799.

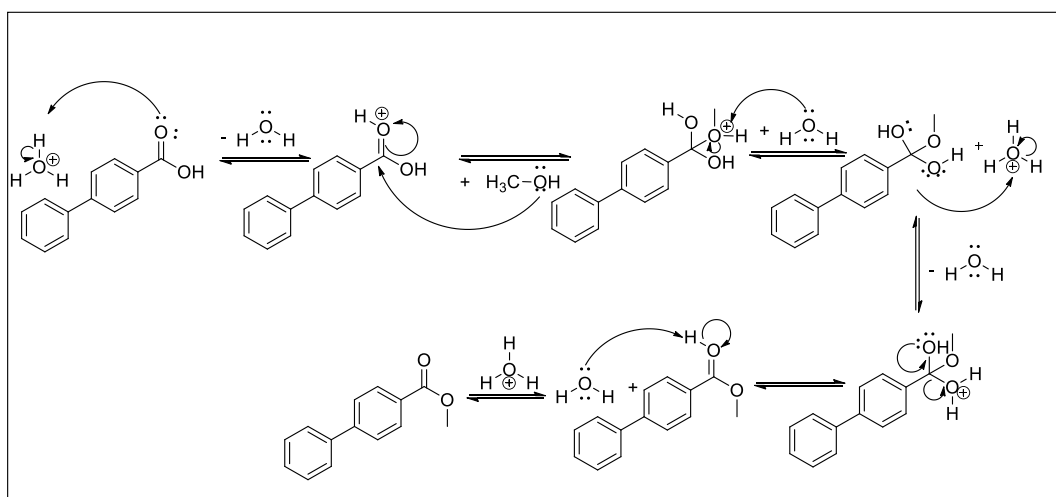
Na reação esterificação via cloreto de acila, o éster é primeiramente preparado com utilização do ácido correspondente. Geralmente é utilizado o tricloreto de fósforo (PCl_3), pentacloreto de fósforo (PCl_5) ou cloreto de tionila (SOCl_2). O processo não precisa de catalisador e é necessário a adição de piridina ao meio reacional para reagir com o HCl que é liberado, evitando reações indesejadas (**figura 2**). Os anidridos de ácidos carboxílicos também reagem com álcoois tendo como produto os ésteres. Estes anidridos são obtidos através da reação do cloreto de acila com o sal sódico do ácido, entre outras formas (SOLOMONS; FRYHLE, 2012).

A esterificação catalisada por ácido, que é denominada Esterificação de Fischer, ocorre a partir da utilização de um ácido carboxílico e um álcool em excesso. É uma reação reversível e ocorre lentamente, mas com o uso de um refluxo e a adição de um ácido forte, este agindo como catalisador, como por exemplo, o ácido sulfúrico, consegue-se atingir o equilíbrio em poucas horas. Para obter-se um melhor rendimento com base no reagente limitante desloca-se o equilíbrio para a formação dos produtos, dessa forma se acrescenta o álcool em excesso, visto que se trata de uma reação reversível, no sentido direto conduz à

formação de ésteres e no sentido inverso leva à hidrólise dos mesmos. O rendimento pode ainda ser maior se a água formada na reação for retirada (SOLOMONS; FRYHLE, 2012; CAVALCANTE et al., 2015).

O método de Esterificação de Fischer é o mais simples e o mais utilizado no meio industrial como também em laboratório (LI; ELI; LI, 2008; OLIVEIRA et al., 2014). E ainda se trata de uma reação de adição-eliminação nucleofílica catalisada por ácido em átomos de carbono acílico, a carbonila (**figura 3**). O preparo e a purificação dos ésteres devem ser com muito cuidado para que não ocorra hidrólise do mesmo, e podem ocorrer tanto em meio ácido como básico caso seja utilizadas bases fortes, tendo assim a formação de um sal (SOLOMONS; FRYHLE, 2012; OLIVEIRA et al., 2014).

Figura 3: Mecanismo da reação de esterificação catalisada por ácido



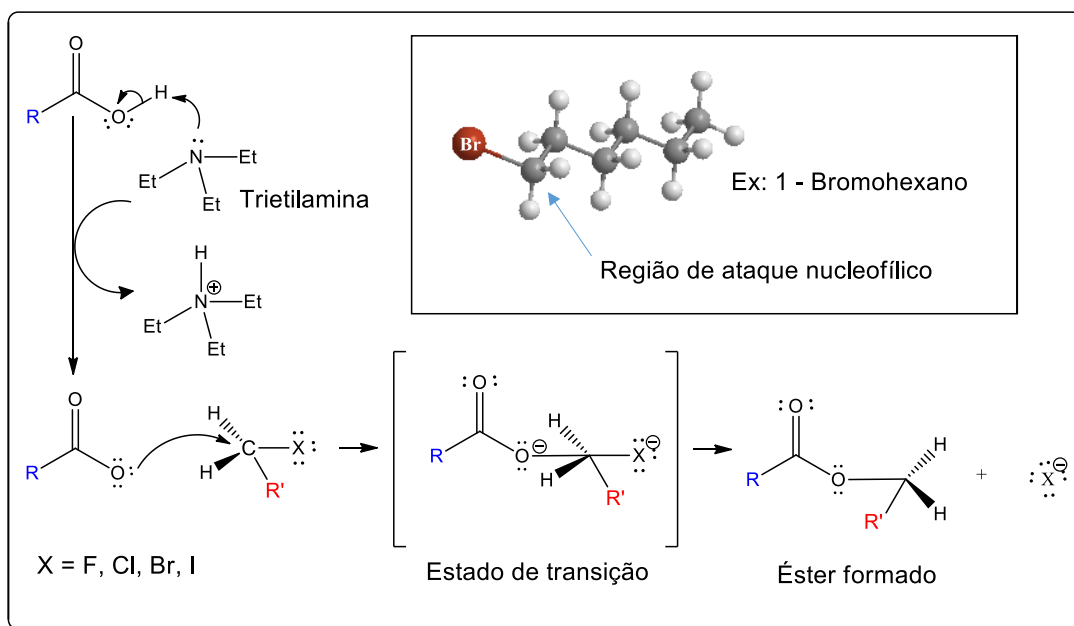
Fonte: Adaptado do SOLOMONS; FRYHLE, 2012 p. 798.

Além dos tipos citados as esterificações podem ser realizadas por outro método (**Figura 4**). Sendo esta reação uma estratégia muito viável para a alquilação de íons carboxilato. O uso de hidróxido de potássio (KOH) em solventes polares apróticos pode ser utilizado para a alquilação de ácidos carboxílicos, amidas e fenóis com halogenetos de alquila reativos, em condições apropriadas podem resultar em seus ésteres correspondentes, amidas alquiladas e éteres arílicos respectivamente, com rendimentos satisfatórios. Segundo Boeck e colaboradores (2005) nestas reações ao se fazer o uso de uma combinação de iodeto de metila, hidróxido de potássio em acetona resulta em ésteres com bons rendimentos. Isso porque o rendimento desta reação depende do solvente que é utilizado, e a acetona

apresentou melhor eficiência entre os solventes testados, pois esta proporciona os ésteres em algumas horas e com altos rendimentos.

Outro procedimento de realização deste método é o uso do ácido carboxílico, um haleto de alquila, e adição de trietilamina em acetona como solvente (AUGUSTO, 2016).

Figura 4: Mecanismo da reação de esterificação utilizando haleto de alquila



Fonte: adaptado do MUSKAWAR et al., 2014 p. 218.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Preparar uma coleção de ésteres derivados do ácido bifenil-4-carboxílico estruturalmente relacionados; avaliar a atividade antifúngica dos mesmos e estabelecer uma relação entre a estrutura dos compostos obtidos e a atividade antifúngica.

3.2 Objetivos específicos

- Preparar oito ésteres utilizando o ácido bifenil-4-carboxílico como material de partida;
- Avaliar a atividade antifúngica das substâncias obtidas frente cepas de *Candida* spp;
- Traçar uma relação entre a estrutura e a atividade biológica, estabelecendo características químicas dos compostos obtidos para o desenvolvimento de novos protótipos de fármacos antifúngicos.

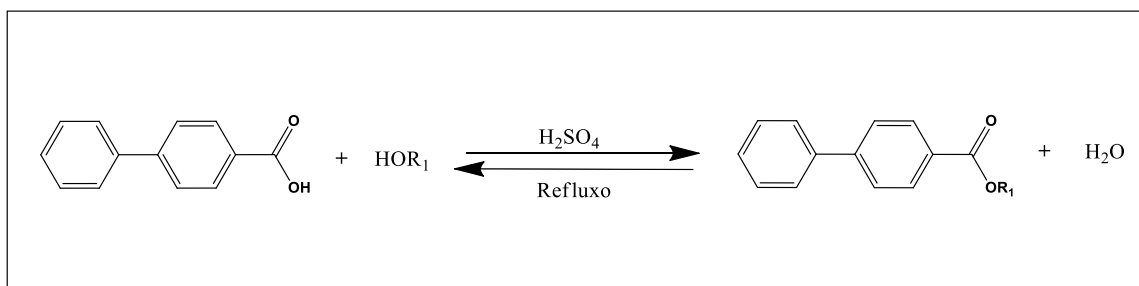
4. METODOLOGIA

Os procedimentos de preparação dos ésteres foram realizados no Laboratório de Química Farmacêutica do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde (CCS) - Universidade Federal da Paraíba (UFPB). A avaliação da atividade antifúngica foi realizada no Laboratório de Micologia do CCS/UFPB, sob a coordenação da Prof^ª. Dr^ª. Edeltrudes de Oliveira Lima, frente às cepas de *Candida* spp.

4.1 Preparação dos ésteres

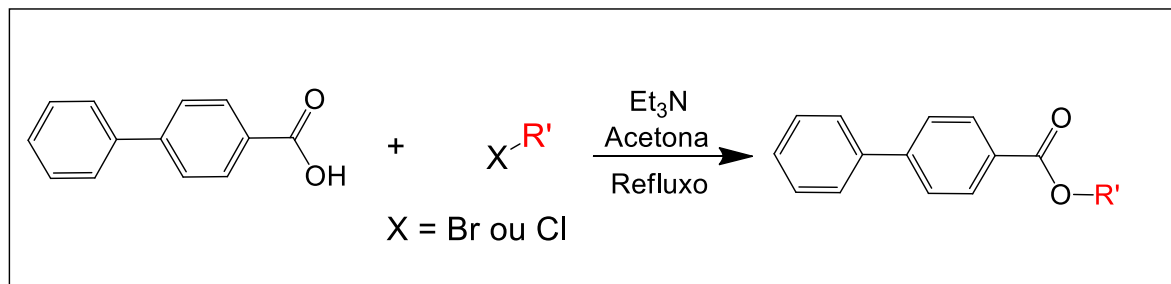
Os ésteres de 1 a 6 foram obtidos a partir de reações de Esterificação de Fischer na qual se utiliza um ácido carboxílico com álcool em excesso, mais adição de um catalisador o ácido sulfúrico (H_2SO_4), sob refluxo (De Campos Buzzi et al., 2009) como demonstrado na (Figura 5):

Figura 5: Esquema da reação de esterificação de Fischer



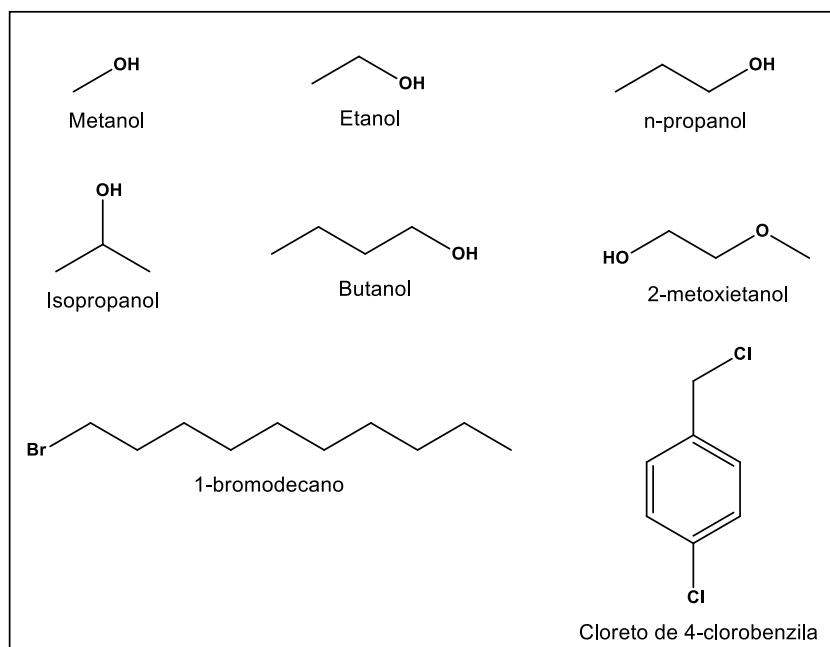
Fonte: Silva, 2017.

Enquanto, os ésteres 7 e 8 foram obtidos a partir de reações de esterificação utilizando haletos de alquila em meio básico onde foram com acetona sob refluxo (Figura 6).

Figura6: Esquema da reação de esterificação com haletos de alquila

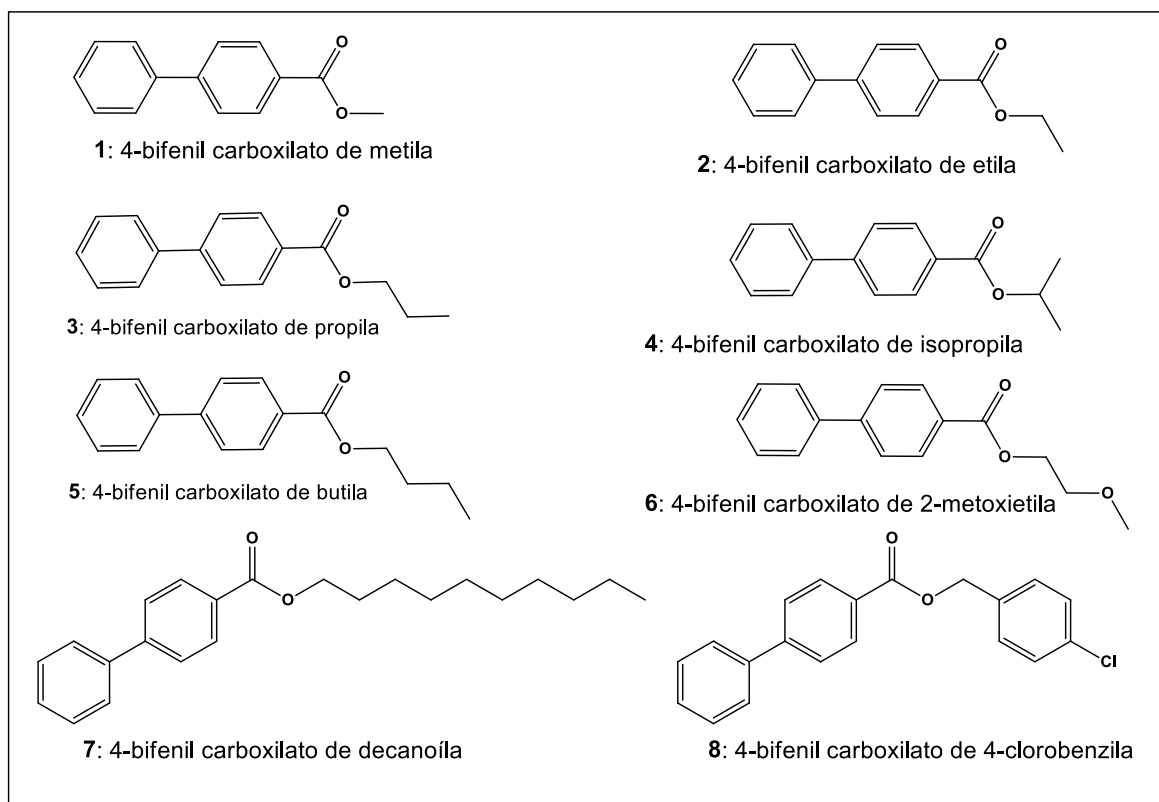
Fonte: Adaptado do AUGUSTO et al.,2016.

Os alcoóis utilizados como materiais de partida foram: metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol e 2-metoxietanol. Os haletos utilizados foram: 1-bromodecano e o cloreto de 4-clorobenzila. Os reagentes foram obtidos da empresa Sigma-Aldrich.

Figura 7: Álcoois e haletos utilizados

Fonte: Silva, 2017.

Para todas as reações foi utilizado o ácido bifênil-4-carboxílico como material de partida. As estruturas químicas dos ésteres obtidos estão na **Figura 8**.

Figura 8: Ésteres preparados

Fonte: Silva, 2017.

4.1.1 Preparação dos ésteres 1-6

Em um balão de 250 mL, foi adicionado 0,1 ou 0,2 g do ácido bifenil-4-carboxílico, o qual foi dissolvido em 20 ou 40 mL do álcool alifático. À solução foi adicionada lentamente 0,4 mL de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado. O balão foi acoplado a um condensador de refluxo e colocado em banho de óleo. A mistura reacional foi mantida sob refluxo, com agitação magnética, durante 24 horas, e monitorada através de cromatografia de camada delgada analítica (CCDA) de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila. Após a reação, o solvente foi parcialmente evaporado sob pressão reduzida até cerca da metade. A solução obtida foi transferida para um funil de separação, adicionado 15 mL de água destilada e extraída com clorofórmio (3 x 10 mL). As fases orgânicas resultantes foram reunidas, neutralizada com (3 x 10 mL) de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) a 5%, lavadas com 10 mL de água destilada, e seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporado o solvente com auxílio da pressão reduzida.

Para os ésteres 5 e 6 foi necessário ser realizada a purificação por meio de coluna cromatográfica em sílica gel 60, utilizando como eluentes o hexano e o acetato de etila, em gradiente crescente de polaridade, este procedimento também foi acompanhado através de CCDA. Ao final de cada coluna se obteve o éster puro (FARIAS et al., 2016).

4.1.2 Preparação dos ésteres 7-8

Em um balão de 100 mL, o ácido bifênol-4-carboxílico (0,2 g), foi dissolvido em 13 mL de acetona anidra. A esta solução foi adicionada 0,6 mL de trietilamina (4,4 mmol) e o haleto (1,04 mmol). Em seguida, o balão foi acoplado a um condensador de refluxo e colocado em banho de óleo. A mistura reacional foi mantida sob refluxo com agitação magnética, durante 48 horas, até o consumo do material de partida, a reação foi monitorada por CCDA. Após a formação do produto, o solvente foi parcialmente evaporado sob pressão reduzida, para se iniciar a extração. O produto reacional foi transferido a um funil de separação. No funil adicionou-se 15 mL de água destilada e extraiu com (3 x 10 mL) de clorofórmio. As orgânicas foram reunidas, tratadas com (3 x 10 mL) de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) a 5%, para a neutralização da solução, que foi lavada com 10 mL de água destilada, e seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), logo após foi realizada a filtração e evaporado o solvente com auxílio da pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de coluna cromatográfica em sílica gel 60, utilizando como eluentes o hexano e o acetato de etila, em gradiente crescente de polaridade, com objetivo de isolar o produto desejado (BOECK et al., 2005; LI et al., 2012).

Na **tabela 1** estão designados os tempos de reação, utilização de coluna cromatográfica, proporção dos sistemas utilizados para cada coluna, o aspecto de cada amostra, os rendimentos e o aspecto de cada éster.

Tabela 1 - Tempo de reação, realização de coluna, proporção dos sistemas, rendimentos e aspecto dos preparados

ÉSTERES	Tempo de reação (h)	Coluna	Proporção sistemas	Rendimento (%)	Aspecto
(1) 4-Bifenil carboxilato de metila	24	-	-	91,2	Sólido amorfo branco
(2) 4-Bifenil carboxilato de etila	24	-	-	92,4	Sólido amorfo amarelo
(3) 4-Bifenil carboxilato de propila	24	-	-	62,7	Sólido amorfo amarelo
(4) 4-Bifenil carboxilato de isopropila	24	-	-	63,3	Óleo amarelo
(5) 4-Bifenil carboxilato de butila	24	Sim	9:1	93,1	Óleo amarelo
(6) 4-Bifenil carboxilato de 2-metoxietila	24	Sim	9:1	65,0	Óleo incolor
(7) 4-Bifenil carboxilato de decanoíla	48	Sim	8:2	64,7	Sólido cristalino branco
(8) 4-Bifenil carboxilato de 4-clorobenzila	48	Sim	8:2	95,5	Sólido amorfo amarelado

Fonte: Silva, 2017.

As estruturas químicas dos ésteres preparados foram confirmadas por Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear do ^1H e ^{13}C .

4.2 Avaliação da atividade antifúngica dos ésteres

Foram utilizadas as seguintes cepas: *Candida albicans* (ATCC-76485), *C. albicans* (LM-111), *Candida tropicalis* (ATCC -13803) e *C. tropicalis* (LM-14). O método utilizado foi de microdiluição em caldo. Os compostos preparados foram devidamente solubilizados em dimetil-sulfóxido (DMSO) numa proporção de até 10 % e tween 80 a 0,02%. Em seguida, foi completado com água destilada esterilizada (q.s.p. 3mL) para obter uma emulsão na concentração inicial de 1024 $\mu\text{g/mL}$ (CLEELAND; SQUIRES, 1991; NASCIMENTO et al., 2007; PEREIRA et al., 2014).

Para o controle dos resultados dos ensaios biológicos, foi usada como padrão a droga licenciada: nistatina 100 UI/ mL/leveduras.

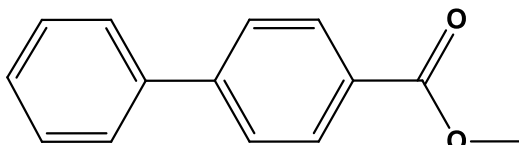
Foi realizada a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos produtos testados; os quais foram avaliados em concentrações que variaram de 1024 até 64 $\mu\text{g/mL}$. Após a determinação da CIM foi feito o cálculo da concentração fungicida mínima (CFM).

Os ensaios foram realizados em duplicata e os resultados expressos pela média geométrica dos valores da CIM e CFM.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Dados espectroscópicos dos ésteres preparados

1- 4-Bifenil carboxilato de metila



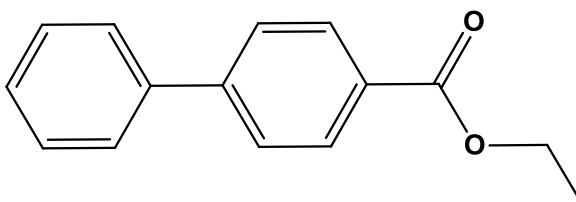
Sólido amorfo branco; rendimento 91,2%;

IV (cm⁻¹): 3030, 2987, 1701, 1606, 1502, 1479, 1278, 1004, 752.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ_H8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (dd, *J* = 19,0; 7,6 Hz, 4H), 7,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ_C52,1; 127,0; 127,3; 128,1; 128,9; 129,0; 130,1; 139,9; 145,6; 167,0.

2- 4-Bifenil carboxilato de etila



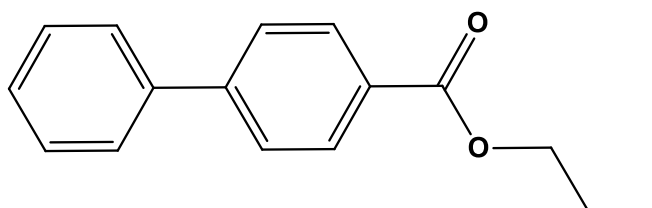
Sólido amorfo amarelo; rendimento 92,4%;

IV (cm⁻¹): 3028, 2964, 1701, 1606, 1512, 1460, 1276, 1006, 750.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ_H8,10 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 1,40 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ_C14,5; 61,1; 127,1; 127,4; 128,2; 129,0; 129,4; 130,2; 140,2; 145,6; 166,6.

3- 4-Bifenil carboxilato de propila



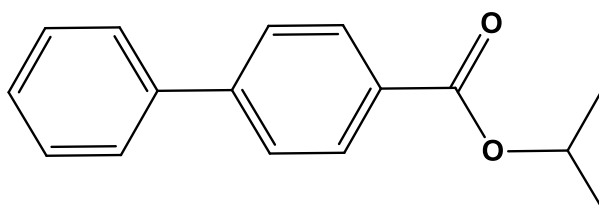
Sólido amorfo amarelo; rendimento 62,7%;

IV (cm⁻¹): 3055, 2953, 1714, 1608, 1502, 1469, 1290, 1004, 740.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ_H8,13 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,62 (dd, *J* = 2,6, 1,8 Hz, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,05 (dd, *J* = 9,5, 5,4 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ_C10,6; 22,3; 66,7; 127,1; 127,4; 128,2; 129,0; 129,4; 130,2; 140,2; 145,6; 166,7.

4- 4-Bifenil carboxilato de isopropila



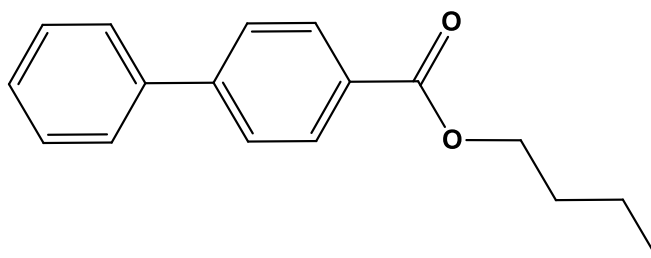
Óleo amarelo; rendimento 63,3%;

IV (cm⁻¹): 3030, 2958, 1718, 1608, 1500, 1450, 1278, 1008, 748,

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ_H8,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 16,2, 7,8 Hz, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ_C22,1; 68,5; 127,1; 127,4; 128,2; 129,0; 129,8; 130,1; 140,2; 145,5; 166,1.

5- 4-Bifenil carboxilato de butila



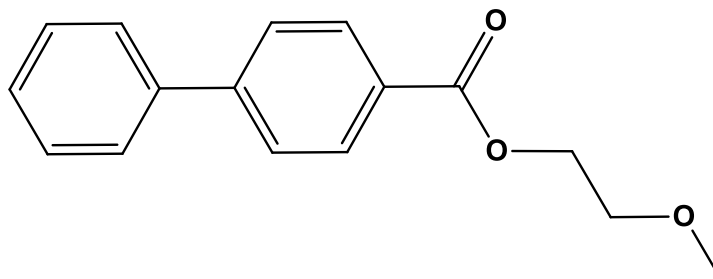
Óleo amarelo; rendimento 93,1%;

IV (cm⁻¹): 3032, 2927, 1720, 1608, 1512, 1450, 1276, 1006, 748.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ_H8,09 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,96 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ_C13,4. 18,6; 30,7; 64,8; 126,9; 127,2; 128,1; 128,9; 129,3; 130,0; 140,0; 145,5; 166,5.

6- 4-Bifenil carboxilato de metoxietila



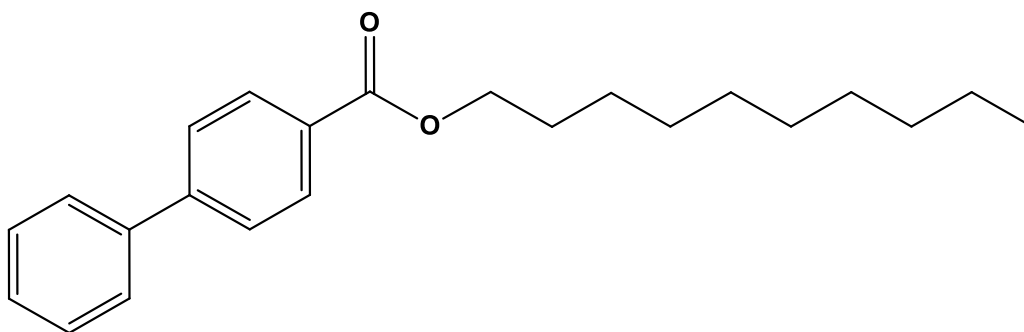
Óleo incolor; rendimento 65,0 %;

IV (cm⁻¹): 3030, 2953, 1714, 1608, 1502, 1469, 1292, 1004, 740.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ_H8,12 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,41 (m, *J* = 8,8 Hz, 3H), 4,48 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,43 (s, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ_C58,9; 63,9; 70,5; 126,9; 127,1; 128,1; 128,7; 128,9; 130,1; 139,9; 145,6; 166,4.

7- 4-Bifenil carboxilato de decanoíla



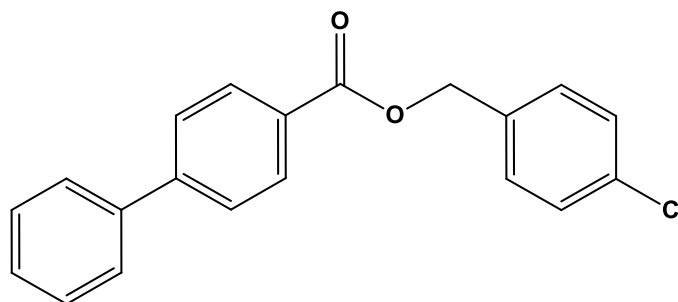
Sólido cristalino branco; rendimento 64,7%;

IV (cm⁻¹): 3028, 2970, 1712, 1606, 1514, 1452, 1278, 1006, 742.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ_H8,09 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 4,32 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,32 (m, 12H), 0,87 (dd, *J* = 8,3; 5,7 Hz, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ_C14,2; 22,8; 26,2; 28,9; 29,4; 29,7; 32,0; 65,3; 127,1; 127,4; 128,2; 129,0; 129,4; 130,2; 140,2; 145,7; 166,7.

8- 4-Bifenil carboxilato de 4-clorobenzila



Sólido amorfo amarelado; rendimento 95,5%;

IV (cm⁻¹): 3026, 2949, 1730, 1612, 1502, 1450, 1282, 1049, 1008, 746.

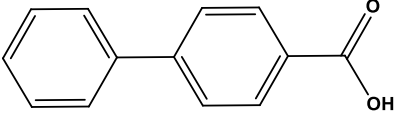
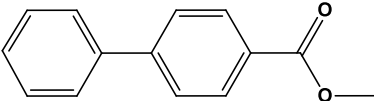
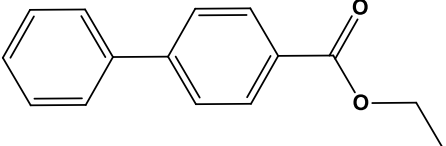
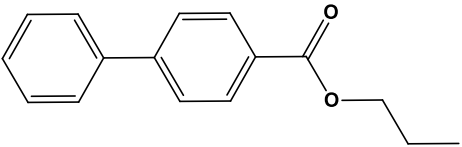
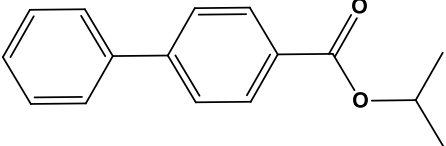
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ_H8,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (dd, *J* = 22,6; 7,8 Hz, 4H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 5,33 (s, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ_C65,9; 127,1; 127,3; 128,2; 128,6; 128,8; 129,6; 130,2; 134,2; 134,6; 139,9; 140,9; 145,9; 166,2.

5.2 Avaliação da atividade antifúngica dos ésteres preparados

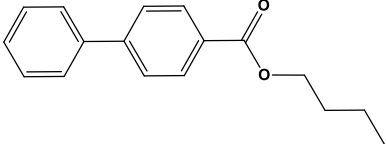
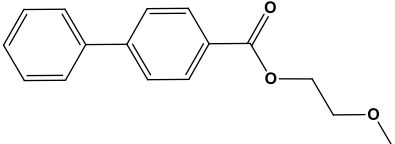
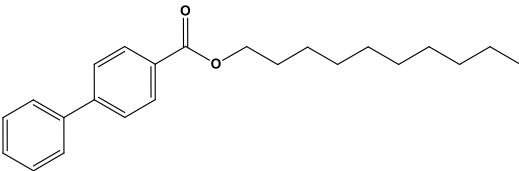
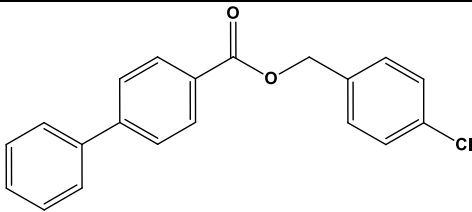
No presente trabalho foram preparados oito ésteres análogos do ácido bifeníl-4-carboxílico com diferentes substituições alquílicas ou benzílicas provenientes do álcool ou haleto utilizado na reação, e foi investigada a capacidade antifúngica dos compostos pelo método de microdiluição em caldo para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos ésteres bioativos; os resultados podem ser observados na **tabela 2**.

Tabela 2: Resultados da avaliação da atividade antifúngica em CIM ($\mu\text{g/mL}$) contra *Candida* spp. dos ésteres preparados

Substância ($\mu\text{g/mL}$) / Leveduras	<i>Candidaalbicans</i> ATCC-76485	<i>Candidaalbicans</i> LM-111	<i>Candidatropicalis</i> ATCC-13803	<i>Candidatropicalis</i> LM-14
 (Ácido)	+	+	+	+
 (1)	+	+	+	+
 (2)	1024	1024	512	512
 (3)	+	+	+	+
 (4)	1024	1024	1024	1024

Fonte: Silva, 2017.

Continuação da **Tabela 2:**

Substâncias (µg/mL) / Leveduras	<i>Candidaalbica</i> ans ATCC-76485	<i>Candidaalbica</i> ans LM-111	<i>Candidatropica</i> calis ATCC-13803	<i>Candidatropica</i> calis LM-14
 <p>(5)</p>	+	+	+	+
 <p>(6)</p>	1024	1024	1024	1024
 <p>(7)</p>	512	512	512	512
 <p>(8)</p>	+	+	+	+
Meio de cultura	-	-	-	-
Controle: nistatina	-	-	-	-

+: Crescimento do microrganismo. -: Não houve crescimento do microrganismo.

Fonte: SILVA, 2017.

A CIM, concentração inibitória mínima, na atividade antifúngica expressa em µg/mL, dos ésteres bioativos foi considerada a concentração mais baixa capaz de

inibir visualmente o crescimento do microrganismo, isso quando comparado ao controle contendo o meio de cultura e o inóculo. A atividade dos ésteres preparados foi analisada de acordo com os critérios de CIM: 50-500 µg/mL é considerada um composto com ótima atividade, 600-1500 µg/mL é caracterizado como um composto de moderada atividade, já valores acima de 1500 µg/mL é considerado um composto com fraca atividade ou inativo frente a às cepas de *Candida* spp. (SARTORATTO et al., 2004; HOUGHTON, 2007).

Entre os oito ésteres avaliados, quatro apresentaram bioatividade contra as cepas de *Candida* spp., demonstrando ter boa à moderada bioatividade. O 4-Bifenil carboxilato de decanoíla (**7**) foi o composto de melhor bioatividade, apresentando as menores CIMs frente a todas as cepas testadas. No presente estudo, além de investigar a atividade antifúngica dos ésteres contra *Candida* spp., foi analisada também a influência das características estruturais das substâncias preparadas na atividade biológica, ou seja, a relação estrutura-atividade.

Primeiramente, o 4-bifenil carboxilato de metila (**1**), o composto mais simples entre os ésteres preparados, tendo apenas um carbono em sua cadeia alquílica, o qual não apresentou bioatividade, em comparação com o éster 4-bifenilcarboxilato de etila (**2**) que apresentou atividade moderada para as cepas da espécie *C. albicans* e boa atividade para as espécies de *C. tropicalis*. Pode-se sugerir que o aumento de um carbono na cadeia alquílica já confere ao éster bioatividade que altera de boa a moderada.

O composto 4-bifenilcarboxilato de propila (**3**) não foi bioativo, enquanto que o 4-Bifenil carboxilato de isopropila (**4**) foi bioativo para todas as cepas testadas, tendo atividade moderada. Estes dois ésteres são isômeros, porém, a diferença no volume alquílico próximo a função éster foi determinante para a presença da atividade antifúngica.

Comparando os compostos 4-bifenil carboxilato de butila (**5**) que não apresentou atividade, e o 4-bifenil carboxilato de 2-metoxietila (**6**) que foi bioativo frente a todas as cepas atuando de forma moderada, sugere que a presença de um heteroátomo, o oxigênio, na cadeia alquílica torna a molécula bioativa.

O 4-bifenil carboxilato de decanoíla (**7**) que obteve melhor atividade frente a todas as cepas testadas possui a maior cadeia alquílica entre os compostos preparados no presente trabalho, esta cadeia sendo formada por dez carbonos, o que se pode sugerir que este aumento na cadeia alquílica proporciona a molécula

uma maior lipofilicidade, sendo assim, esta molécula se torna mais permeável, o que lhe permite maior atividade, ou seja, quanto maior a cadeia carbônica maior a lipofilicidade, isso porque talvez a substância pode ter a possibilidade de se ligar aos esteróis da membrana celular e assim causar o extravasamento dos constituintes celulares e até morte celular. Porém, esta afirmação aplica-se a comprimentos específicos da cadeia carbônica, dependendo de vários fatores tanto da molécula testada quanto do microrganismo.

O 4-bifenil carboxilato de 4-clorobenzila **(8)** não apresentou bioatividade, comparando-o com o éster **(7)**, pode-se sugerir que a troca de uma cadeia carbônica por um anel aromático não resulta em atividade para o composto, já que o anel aromático é um grupo volumoso isto pode dificultar a ligação da molécula com seu alvo, o que torna a molécula pouco ativa ou até mesmo inativa conforme os resultados obtidos o presente estudo.

6. CONCLUSÕES

Obteve-se oito ésteres estruturalmente relacionados, utilizando o ácido bifênil-4-carboxílico como material de partida. Todos os produtos foram preparados via reações de fácil execução e apresentando bons a ótimos rendimentos, variando de 62,7 a 95,5%.

Com relação à atividade antifúngica, dentre os oito ésteres preparados, quatro foram bioativos frente a cepas de *Candida* spp., inibindo o crescimento fúngico em CIM que variaram de moderadas a boas. O éster que obteve melhor atividade apresentando menor CIM entre todos os preparados foi o que possui maior cadeia alquílica, isso conferiu a este composto melhor bioatividade e maior potência frente a todas as cepas testadas.

De acordo com os resultados, estes compostos podem ser utilizados para o estudo de produtos com melhor perfil biológico para contribuir nas pesquisas de novos protótipos de fármacos, e assim se obter antifúngicos mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, J. C. L. V.; LIMA, E. O.; CABALLOS, B. S. O.; FREIRE, K. R. L.; SOUZA, E. L. Ação antimicrobiana de óleos essenciais sobre microorganismos potencialmente causadores de infecções oportunistas. **Revista de Patologia Tropical**, v. 33, p. 55-64, 2004.
- ARAÚJO, T. SCHARCHNER, L. Erupções vesicopustulosas benignas no neonate Benign vesicopustular eruptions in the neonate. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 4, p. 359-366, 2006.
- ARENDRUP, Maiken C.; PERLIN, David S. Echinocandin resistance. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 27, n. 6, p. 484–492, 2014.
- AUGUSTO, J. **Haletos de alquila e reações de haleto de alquila**; disponível em: <<http://www.iqm.unicamp.br/sites/default/files/Aula%2011%20Haletos%20Alquila%20SN%20e%20E.pdf>> Acesso: 22 de jul. de 2016.
- AVRELLA, D; GOULART, L.S. Isolamento de *Candidaspp.* da mucosa oral de pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico. **Rev. Bras. Análises Clínicas**, v. 40, n. 3, p. 205-207, 2008.
- BAKAN, B. et al. Possible role of Plant Phenolics in the Production of Trichothecenes by *Fusariumgraminearum* strains on different Fractions of Maize Kernels. **Journal and Agricultural Food Chemistry**, n. 51, p. 2826-2831, 2003.
- BARBEDO, L. S; SGARBI, D. B. G; Candidíase. **J. Bras. Doenças Sex. Transm**, v. 2, n. 1, p. 22-38, 2010.
- BOECK, P.; SÁ, M, M.; SOUZA, B, S. CERCENA, R.; ESCALANTED, A. M.; ZACHINO, S. A.; FILHO, V. C.; YUNES, R. A. A Simple Synthesis of Kaurenoic Esters and other Derivatives and Evaluation of their Antifungal Activity. **Journal the Brazilian Chemical Society**. v. 16, n. 6B, p. 1360-1366, 2005.
- CANNON, R. D; CHAFFIN, W. L. Oral Colonization by *Candida albicans*. **Oral Biology & Medicine**. v. 10, n. 3, p. 359-383, 1999.
- CARNEIRO, D. D.; OLIVEIRA, M. I. S.; MENDES, M. F.; COELHO, G. L. V. Produção em condições supercríticas e avaliação do potencial do ácido benzóicomicroparticulado em alimentos. **Centro de Pesquisa e Processamento de Alimentos-UFPR**. v. 28, n. 1, p. 1-10, 2010.
- CASTRO, T. L.; COUTINHO, H. D. M.; GEDEON, C. C.; SANTOS, J. M.; SANTANA, W. J.; SOUZA, L. B. S. Mecanismos de resistência da candidaspwwa antifúngicos. **Infarma**. v. 18, n. 9/10, p. 30-35, 2006.
- CAVALCANTE, P. M. M.; SILVA, R. L. FREITAS, J. J. R.; FREITAS, J. C. R.; FILHO, J. R. F. Proposal of preparation and characterization of esters: an undergraduate experiment of organic analysis. **Educación Química**. v. 26, n. 4, 2015.

COGAL, S.; ERTEN-ELA, S.; OCAKOGLU, K.; OKSUZ, A. U. 4-Carboxybiphenyl and thiophene substituted porphyrin derivatives for dye-sensitized solar cell. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**. v. 637, p. 87-95, 2016.

COSTA, T. S.; ORNELAS, D. L.; GUIMARÃES, P. I. C.; MERÇON, F. Confirmando a Esterificação de Fischer por Meios de Aromas. **Química Nova na Escola**. n. 19, p. 36-38, 2004.

CHAVES, G. M.; CAVALCANTI, M. A. Q.; PORTO, A. L. F. Pathogenicity characteristics of stocked and fresh yeasts strains. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 34, n. 3, p. 197-202, 2003.

CLELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials “*in vitro*” and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. M. D. **Antibiotics in Laboratory Medicine**. Willians& Wilkins, p. 739-788, 1991.

COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**.v. 40, n. 3, p. 332-337, 2007.

COLOMBO, A. L., et al. Brazilian guide lines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, p. 283–312, 2013.

CROCCO, E. I.; MÍMICA, L. M. J.; MURAMATU, L. H.; GARCIA, C.; SOUZA, V. M. S.; RUIZ, L. R. B.; ZAITZ, C. Identificação de espécies de *Candida* e susceptibilidade antifúngica *in vitro*: estudo de 100 pacientes com candidíases superficiais. **An. Bras. Dermatol**, v. 79, n. 6, p. 689-697, 2004.

DALAZEN, D.; ZANROSSO, D.; WANDERLEY, L.; SILVA, N. L.; FUENTEFRIA, A. M. Comparison of susceptibility profile among clinical isolates of oral and vulvovaginal *Candida* spp. In southern Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 47, n. 1, p. 33-38, 2011.

DE ALMEIDA, B. M.; BREDAS, G. L.; QUEIROZ-TELLES, F.; TUON, F. F. Positive tip culture with *Candida* and negative blood culture: to treat or not to treat? A systematic review with meta-analysis. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 46, n. 12, p. 854 – 861, 2014.

DE FARIAS, M. O.; LIMA, T. C.; PÉREZ, A. L. A. L.; SILVA, R. H. N.; OLIVEIRA, A. J. M. S.; LIMA, E. O.; DE SOUSA, D. P. Antifungal activity of Ester derivatives from caffeic acid against *Candida* species. **International Journal Of Pharmacy & Pharmaceutical Research**. v. 7, n. 1, p. 151-159, 2016.

DEMITTO, F. O.; AMARAL, R. C. R.; BIASI, R. P.; GUILHERMETTI, E.; SVIDZINSKI, T. I. E.; BAEZA, L. C. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. *in vitro* among patients from Regional University Hospital of Maringá-PR. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**,v. 48, n. 5, p. 315-321, 2012.

DE ROSSI, T.; LOZOVYOY, M. A.B.; SILVA, R. V.; FERNANDES, E. V.; GERALDINO, T. H.; COSTA, I. C.; SARIDAKIS, H.O.; WATANABE, M. A. E.; FELIPE, I. Interações entre *Candida albicans* e Hospedeiro. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 32, n. 1, p. 15-28, 2011.

DE SOUSA, D. P. Medicinal Essential Oils: Chemical, Pharmacological and Therapeutic Aspects. New York: **Nova Science Publishers**, ed, 1, v. 1, p. 236, 2012.

DONGARI-BAGTZOGLOU, A.; KASHLEVA, H.; DWIVEDI, P.; DIAZ P.; VASILAKOS, J. Characterization of Mucosal *Candida albicans* Biofilms. **PLoS ONE**, v. 4, n.11, p. 67-70, 2009.

FARIDI, M. M. A.; ARORA, G. L.; DUA, T.; KHALIL, A. Infective endocarditis in a neonate: A case report. *Journal of Neonatology*, New Delhi, v. 21, n. 2, p. 142-143, 2007.

FERREIRA, A. R. Avaliação da atividade antifúngica de ésteres benzoicos estruturalmente relacionados frente a espécies de *Candida*. **Trabalho de Conclusão de Curso – Farmácia (UFPB)**, 2016.

GERSHON, H.; MCNEIL, M. W.; PARMEGIANI, R.; GODEFREY, P.K.; Antifungal Activity of Substituted Nitrobenzenes and Anilines. **Applied Microbiology**. p. 438-440, 1971.

GIOLO, M. P., SVIDZINSKI, T. I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 3, p. 225-34, 2010.

GODOY, P.; AZEVEDO, A. C.; REIS, V.; ALVES, T.; ALMEIDA, L. P.; COLOMBO, A. L. Performance of the Albicans ID20 chromogenic medium for rapid identification of *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, n. 3, p. 218-220, 2006.

GUSMÃO, J. M. R. **Leveduras do gênero *Candida* na saliva de usuários de prótese parcial removível a grampo**. 2007. 76f. Dissertação (Mestrado em Prótese Dentária) – Universidade de Taubaté, Taubaté, 2007.

HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, p.391-400, 2007.

KOLACKOWSKI, M.; KOLACKOWSKI, A.; SRODA, K.; RAMALHETE, C.; MICHALAK, K.; MULHOVO, S.; FERREIRA, M. J. Substrates and modulators of the multidrug transporter CDR1p of *Candida albicans* in antifungal extracts of medicinal plants. **Mycoses Diagnosis Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases**.53(4), p. 305-310, 2010.

KOTHAVADE, R. J.; KURA, M. M.; VALAND, A. G.; PANTHAKI, M. H. *Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazol. **Journal of Medical Microbiology**. 59, p. 873-880, 2010.

KAUFFMAN, D. A.; FISHER, J. F., SOBEL, J. D.; NEWMAN, C. A. Candida Urinary Tract Infections- Diagnosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 6, p. 452-456, 2011.

LARBSCHARROENSUB, N.; WONGWICHAI, S.; CHONGTRAKOOL, P.; BOONGIRD, A.; NOINANG, A.; WATCHARANANAN, S. P.; TUNLAYADECHANONT, S.; WITONPANICH, R.; PHUDHICHAREONRAT, S. Cerebral aspergillosis and cerebral candidiasis; a retrospective analysis of clinicopathologic features in Ramathibodi Hospital. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 93, n. 12, p. 1443-1450, 2010.

LÓPEZ-MARTÍNEZ, R. Candidosis, a new challenge. **Clinics in Dermatology**, v. 28, n. 2, p. 178–184, 2010.

LI, X.; ELI, W.; LI, G. Solvent-free synthesis of benzoic esters and benzyl esters in novel Bronsted acidic ionic liquids under microwave irradiation. **Catalysis Communications**, v. 9, n. 13, p. 2264–2268, 2008.

LI, W.; LI, N.; TANG, Y.; LI, B.; LI, L.; ZHANG, X.; FU, H.; DUAN, J. Biological activity evaluation and structure–activity relationships analysis of ferulic acid and caffeic acid derivatives for anticancer. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. n. 22, p. 6085- 6088, 2012.

KRÁTKÝ, M.; BŐSZE, S.; BARANYAI, Z.; SZABÓ, I.; STOLARÍKOVÁ, J.; PARASKEVOPOULOS, G.; VINSOVÁ, J. Synthesis and in vitro biological evaluation of 2-(phenylcarbamoyl)phenyl 4-substituted benzoates. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 4, p. 868–875, 2015.

KRÁTKÝ, M.; VINSOVÁ, J.; BUCHTA, V. *In Vitro* Antibacterial and Antifungal Activity of Salicylanilide Benzoates. **The Scientific World Journal**, v. 2012, n. Mic, p. 1–7, 2012.

KONEMAN, E.; WOODS, G.; PROCOP, G.; SCHRECKENBERGER, P.; ALLEN, S.; WINN JR, W. C.; JANDA, W. **Diagnóstico microbiológico**. Ed. 6, ed Guanabara Koogan, p. 1565, 2008.

MCCARTY, T. P.; PAPPAS, P. G. Invasive Candidiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 103-124, 2016.

MAUBON, D.; GARNAUD, C.; CALANDRA, T.; SANGLARD, D.; CORNET, M. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: Where are we now? **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 9, p. 1241–1255, 2014.

MENEZES, E. A.; CAVALCANTE, M. S.; FARIAS R. B.; TEIXEIRA, A. B.; PINHEIRO, F. G.; BEZERRA, B. P.; TORRES, J. C. N.; CUNHA, F. A. Frequência e atividade enzimática da *Candida albicans* isoladas da mucosa oral de crianças de uma creche da prefeitura de Fortaleza. **J. Bras. de Patol. Med. Lab**, v. 41, n.1, p. 9-13, 2005.

MENEZES, E. A.; GUERRA, A. C. P.; RODRIGUES, R. C. B.; PEIXOTO, M. M. L. V.; LIMA, L. S.; CUNHA, F. A. Isolamento de *Candida* spp. No mamilo de lactantes do Banco de Leite Humano da Universidade Federal do Ceará e teste de susceptibilidade a antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 5, p. 299-305, 2004.

MENEZES, E. A.; MONTEIRO, M. N. R.; PARENTE, T. M.; CUNHA, F. A.; AUGUSTO, K. L.; FREIRE, C. C. F. Frequência e atividade enzimática de *Candida albicans* isolado da cavidade oral de pacientes HIV-positivos em Fortaleza, Ceará. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 4, p. 253-256, 2006.

MIGUEL, T. M. J.; ANDRES, H. P. M.; ALBERTO, F. M. J. RIQUETT, D. Algunas reacciones de ácidos carboxílicos y sus derivados. **Química Orgânica**. Disponível em: http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/34803711/Informe_Quimica_Organica_7_Algunas_reacciones_de_acidos_carboxilicos_y_sus_derivados.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1488050070&Signature=9pXr6BJcjXtJZkDVZYSz3kGi8Mw%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DALGUNAS_REACCIONES_DE_ACIDOS_CARBOXILICO.pdf Acesso em: 25/02/2017, p. 1-20.

MORAES, A. M. L.; PAES, R. A.; HOLANDA, V. L. Micologia. In: TEVA, Antônio, et al. **Conceitos e Métodos para a Formação de Técnicos em Laboratórios de Saúde**. EPSJV, Cap. 4, p. 399-496, p. 2009.

MOURA, J. S. **Aderência de *Candida* spp. a resinas acrílicas: método de polimerização e presença ou não de saliva**. 2005. 54f. Tese (Doutorado em Clínica Odontológica – Área de Prótese Dental)- Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, 2005.

MUSKAWAR, P. N.; THENMOZHI, K.; GAJBHIYE, J. M.; BHAGAT, P. R.; Facile esterification of carboxylic acid using amide functionalized benzimidazolium dicationic liquids. **Applied Catalysis A: General** **482**, p. 214–220, 2014.

NASCIMENTO, P. F. C.; NASCIMENTO, A. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. P. O.; JÚNIOR, A. M. B., TRINDADE, R. C. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 108-113, 2007.

NETO, M. M.; DANESI, C.C.; UNFER, D. T. Candidíase Bucal: Revisão da Literatura. **Saúde**, v. 31, n.1- 2, p. 16-26, 2005.

NGUYEN, P. H.; ZHAO, B. T.; LEE, J. H.; KIM, Y. H.; MIN, B. S. WOO, M. H. Isolation of benzoic and cinnamic acid derivatives from the grains of *Sorghum bicolor* and their inhibition of lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW 264.7 cells. **Food Chemistry**, v. 168, p. 512–519, 2015.

OLIVEIRA, C. E. ***Candida albicans* e estomatite por dentadura: avaliação da presença do fungo na lesão, na prótese total superior e no sangue**. 2009. 79f.

Dissertação (Mestrado Odontologia– área de Patologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, 2009.

OLIVEIRA, C. A. et al. Síntese de ésteres de aromas de frutas: Um experimento para cursos de graduação dentro de um dos princípios da química verde. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 1, p. 152–167, 2014.

OYAMA, T.; TAKAHASHI, S.; YOSHIMORI, A.; YAMAMOTO, T.; SATO, A.; KAMIYA, T.; ABE, H.; ABE, T.; TANUMA, S. Discovery of a new type of scaffold for the creation of novel tyrosinase inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 24, p. 4509-4515, 2016.

PANIZO, María Mercedes, et al. *Candida* spp. in vitro susceptibility profile to four antifungal agents. Resistance surveillance study in Venezuelan strains. **Medical Mycology**, v. 47, n. 2, p. 137–43, 2009.

PEMÁN, J.; ZARAGOZA, R.; QUINDÓS, G.; ALKORTA, M.; CUÉTARA, M. S.; CAMARENA, J. J.; RAMÍREZ, P.; GIMÉNEZ, M. J.; MARTÍN-MAZUELOS, E.; LINARES-SICILIA, M. J.; PONTÓN, J.; Clinical factors associated with a *Candida albicans* Germ Tube Antibody positive test intensive Care Unit patients. **BMC Infectious Diseases**, v. 11, n. 60, p. 1-7, 2011.

PENHA, S. S.; BIRMAN, E. G.; SILVEIRA, F. R. X.; PAULA, C. R. Frequency and enzymatic activity (proteinase and phospholipase) of *Candida albicans* from edentulous patients, with and without denture stomatitis. **Pesq. Odont. Bras**, v. 14, n. 2, p. 119-122, 2000.

PEREIRA-CENCI, T. **Avaliação da formação de biofilme de espécies de *Candida* sobre a superfície de resinas acrílicas para base e reembasamento de próteses removíveis**. 2008. 101f. Tese (Doutorado em Clínica Odontológica – área de Prótese Dentária) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Piracicaba, 2008.

PEREIRA, F. O.; MENDES, J. M.; LIMA, I. O.; MOTA, K. S. L.; OLIVEIRA, W. A.; LIMA, E. O. Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against *Trichophyton rubrum* involves inhibition of ergosterol biosynthesis. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 2, p. 1–7, 2014.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 20, n. 1, p. 133-163, 2007.

RASOOLI, I.; ABYANEH, M. R. Inhibitory effects of thyme oils on growth and aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus*. **Food Control**, n. 15, p. 479-483, 2004.

RODEN, M. M.; ZAOUTIS, T. E.; BUCHANAN, W. L.; KNUDSEN, T. A.; SARKISOVA, T. A.; SCHAUFLE, R. L.; SEIN, M.; SEIN, T.; CHIOU, C. C.; CHU, J. H.; KONTOYIANNIS, D. P.; WALSH, T. J. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. **Clinical Infectious Diseases**. 41(5), p. 634-653, 2005.

ROILIDES, E. Invasive candidiasis in neonates and children. **Early Humam Development**, v. 87, n. 1, p. 75-76, 2011.

SARTORATTO, A.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELINA, C.; FIGUEIRA, G. M.; DUARTE, M. C. T.; REHDER, V. L. G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, p. 275-280, 2004.

SENA, M. F.; GONDIM, L. A. M.; SOUZA, G. C. A.; FERREIRA, M. A. F.; LIMA, K. C. Tratamento de candidíase oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática. **Revista da AMRIGS**. v. 53, n. 3, p. 241-245, 2009.

SIDRIM, José J. C.; ROCHA, Marcos F. G. Candidíase. In: SIDRIM, José J. C.; ROCHA, Marcos F. G. **Micologia Médica à luz de autores contemporâneos**. Guanabara Koogan, 2004. Caps. 2 (p. 25-26), 5 (p. 41-42) 9 (p. 89), 25 (p. 265-274). SILVA, R. L. F. Chapter 8 - Fungal infections in immunocompromised patients. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 36, n. 1, p. 142-147, 2010.

SILVA, H. F.; MARTINS-FILHO, P.R.S.; PIVA, M. R. Denture-related oral mucosal lesions among farmers in a semi-arid Northeastern Region of Brazil. **Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugía Bucal**, v. 16, n. 6, p. 740-744, 2011.

SOLOMONS, T. W. G.; FRUHLE, C. B. Química Orgânica, 7ª edição, LTC – **Livros Técnicos e Científicos Editora S. A.**, Rio de Janeiro, p. 56-57, 2001.

SOLOMONS, Graham; FRYHLE, Craig. Ácidos Carboxílicos e seus Derivados. Adição-Eliminação Nucleofílica do Carbono Acílico. In: SOLOMONS, Graham; FRYHLE, Craig. **Química Orgânica**. vol. 2, 10º ed: LTC, Cap. 17, p. 795-799, 2012.

ŚWISŁOCKA, R. et al. Experimental and theoretical study on benzoic acid derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 1044, p. 181–187, 2013.

TRUSHEVA, B.; TODOROV, I.; NINOVA, M.; NAJDENSKI, H.; DANESHMAND, A.; BANKOVA, V. Antibacterial mono- and sesquiterpene esters of benzoic acids from Iranian propolis. **Chemistry Central journal**, v. 4, p. 8, 2010.

VILLALOBOS, J. M.; CASTRO, J. A.; AVILÉS, A.; PELÁEZ, M. C.; SOMOGYI, T.; SANDOVAL, L. *Candida parapsilosis*: a major cause of bloodstream infection in a tertiary care hospital in Costa Rica. **Revista chilena de infectología**, v. 33, n. 2, 2016.

WISPLINGHOFF, H.; BISCHOFF, T.; TALLENT, S. M.; SEIFERT, H.; WENZEL, R. P.; EDMOND, M. B.; Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Clinical Infectious Diseases**.39(3), p. 309-317, 2004.

WEN-HUI, X.; XING-CONG, L. Antifungal Compounds from Piper Species. **Current Bioactive Compounds**. v. 7, n. 4, p. 262-267, 2011.