



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA – UFPB – CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS – DCB
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

MARIA LÚCIA DANTAS DO NASCIMENTO BATISTA

**Atividade antifúngica de óleos essenciais de diferentes cultivares de *Humulus lupulus*
sobre espécies de *Candida* não *albicans***

João Pessoa/PB
2025

MARIA LÚCIA DANTAS DO NASCIMENTO BATISTA

**Atividade antifúngica de óleos essenciais de diferentes cultivares de *Humulus lupulus*
sobre espécies de *Candida* não *albicans***

Trabalho de Conclusão do Curso de Biomedicina da
Universidade Federal da Paraíba como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina

Orientadora: Dra. Gisely Maria Freire Abílio de
Castro

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

B333a Batista, Maria Lúcia Dantas do Nascimento.
Atividade antifúngica de óleos essenciais de
diferentes cultivares de *Humulus lupulus* sobre espécies
de *Candida* não albicans / Maria Lúcia Dantas do
Nascimento Batista. - João Pessoa, 2025.
39 f.

Orientação: Gisely Maria Freire Abílio de Castro.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. *Candida glabrata*. 2. *Candida krusei*. 3. Lúpulo.
4. Antifúngico. 5. Parede celular. 6. Membrana
plasmática. I. Castro, Gisely Maria Freire Abílio de.
II. Título.

UFPB/CCS

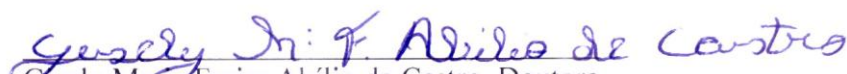
CDU 616.9:665(043.2)

MARIA LÚCIA DANTAS DO NASCIMENTO BATISTA

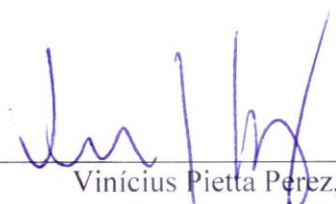
**Atividade antifúngica de óleos essenciais de diferentes cultivares de *Humulus lupulus*
sobre espécies de *Candida não albicans***

Trabalho de Conclusão do Curso de Biomedicina da
Universidade Federal da Paraíba como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovado em 22/04/25


Gisely Maria Freire Abílio de Castro, Doutora
Orientador – UFPB


Wallace Felipe Blohem Pessoa, Doutor
Examinador – UFPB


Vinícius Pietta Perez, Doutor
Examinador – UFPB

João Pessoa/PB
2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, cuja graça e fortaleza me permitiram enfrentar os medos mais profundos e superar cada obstáculo ao longo desta jornada;

Agradeço à minha orientadora, cuja dedicação incansável e sabedoria iluminaram cada etapa deste percurso, contribuindo de forma decisiva para o meu crescimento acadêmico e pessoal;

Agradeço ao meu namorado, pelo apoio constante, compreensão, amor e carinho que se fizeram presentes em todos os momentos;

Estendo meus sinceros agradecimentos à minha família e à minha sogra, cujo amor, suporte e auxílio foram essenciais para que eu pudesse trilhar este caminho com confiança e determinação;

Aos meus amigos, que foram verdadeiros companheiros, manifesto também minha eterna gratidão pela amizade genuína e pelo apoio em momentos decisivos.

[...] Talvez, se você estivesse num laboratório de Alquimia, agora seria o momento certo para estudar a melhor maneira de entender a Tábua da Esmeralda. Entretanto, você está no Deserto. Então mergulhe no deserto. Ele serve para compreender o mundo tanto como qualquer outra coisa sobre a face da terra. Você nem precisa entender o deserto: basta contemplar um simples grão de areia, e verá nele todas as maravilhas da Criação [...]

O Alquimista, Paulo Coelho.

RESUMO

A crescente incidência de infecções causadas por espécies de *Candida* não *albicans*, associada à resistência a antifúngicos convencionais, evidencia a importância da busca por alternativas naturais eficazes. Os óleos essenciais obtidos das variedades comerciais de *Humulus lupulus*: Pahto, Lupomax Citra, Lupomax Mosaic e Columbus foram testados frente às cepas de *Candida glabrata* ATCC 90030 e *Candida krusei* ATCC 6258, com intuito de avaliar a atividade antifúngica, utilizando a técnica de microdiluição em Caldo Sabouraud Dextrose, com diluições seriadas em placas de 96 poços e nistatina como controle positivo. Além disso, para a determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM) foram utilizadas concentrações equivalentes a Concentração Inibitória Mínima (CIM), CIMx2 e CIMx4, permitindo classificar os óleos como fungicidas ou fungistáticos com base na razão CFM/CIM. Investigou-se também o envolvimento da parede celular e da membrana plasmática como possíveis alvos desses óleos, utilizando sorbitol e ergosterol exógeno, respectivamente, com caspofungina e nistatina como controles positivos. Dessa forma, os óleos essenciais das variedades Pahto, Lupomax Citra e Lupomax Mosaic apresentaram valores de CIM=250 µg/mL, já a variedade Columbus destacou-se ao mostrar uma CIM de 250µg/mL para *C. glabrata* e 125µg/mL para *C. krusei*. Esses resultados indicam bioatividade moderada para as três primeiras variedades de lúpulo, já para o óleo essencial da variedade Columbus, apresenta uma bioatividade moderada contra *C. glabrata* e boa bioatividade contra *C. krusei*. A relação entre as concentrações fungicida e inibitória confirmou que todas as amostras apresentaram atividade fungicida. Ademais, o ensaio investigativo da parede celular fúngica demonstrou que os valores da CIM não apresentaram variação na presença do sorbitol, indicando que os óleos essenciais do lúpulo não apresentam um mecanismo de ação na parede fúngica. Por outro lado, a investigação da membrana plasmática apresentou elevação da CIM com a presença do ergosterol exógeno, especialmente para os óleos de Pahto e Columbus frente a *C. glabrata* e elevação da CIM em todas as quatro variedades de lúpulo na presença do ergosterol frente a *C. krusei*, sugerindo uma ação na membrana plasmática. Os óleos essenciais das variedades Pahto, Lupomax Citra e Lupomax Mosaic demonstraram atividade antifúngica moderada contra *C. glabrata* e *C. krusei*, enquanto o óleo de Columbus evidenciou atividade moderada contra *C. glabrata* e boa bioatividade contra *C. krusei*. A membrana plasmática fúngica de *C. krusei* configura alvo de ação para todas os óleos essenciais estudados. Para a *C. glabrata*, somente os óleos Pahto e Columbus demonstraram efetiva ação na membrana celular. Ressalta-se a importância de novos estudos para aprofundar a compreensão dos mecanismos de ação óleos essenciais obtidos de variedade de lúpulo.

Palavras-chave: *Candida glabrata*; *Candida krusei*, lúpulo; antifúngico; parede celular; membrana plasmática.

ABSTRACT

The increasing incidence of infections caused by *Candida non-albicans* species, coupled with resistance to conventional antifungal agents, highlights the importance of seeking effective natural alternatives. Among explored options, essential oils obtained from commercial varieties of *Humulus lupulus*: Pahto, Lupomax Citra, Lupomax Mosaic, and Columbus, were tested against strains *Candida glabrata* ATCC 90030 and *Candida krusei* ATCC 6258 to evaluate antifungal activity. Testing was conducted using the microdilution technique in Sabouraud Dextrose broth, employing serial dilutions in 96-well plates, with nystatin as a positive control. Additionally, for the determination of the Minimum Fungicidal Concentration (MFC), concentrations equivalent to the Minimum Inhibitory Concentration (MIC), MICx2, and MICx4 were used, allowing the classification of the oils as fungicidal or fungistatic based on the MFC/MIC ratio. Investigations also assessed the involvement of fungal cell wall and plasma membrane as possible targets, using sorbitol and exogenous ergosterol, respectively, alongside caspofungin and nystatin as positive controls. Essential oils from the Pahto, Lupomax Citra, and Lupomax Mosaic varieties showed identical MIC values of 250 µg/mL, whereas the Columbus variety stood out with a MIC of 250 µg/mL for *C. glabrata* and 125 µg/mL for *C. krusei*. These results indicate moderate bioactivity for the first three hop varieties, while Columbus essential oil exhibited moderate bioactivity against *C. glabrata* and good bioactivity against *C. krusei*. The fungicidal nature of all tested oils was confirmed by the MFC/MIC ratio. Moreover, investigation into the fungal cell wall showed no significant change in MIC values in the presence of sorbitol, indicating no action on the fungal cell wall. Conversely, assessment of the plasma membrane showed elevated MIC values in the presence of exogenous ergosterol, especially for Pahto and Columbus oils against *C. glabrata*, and for all four hop varieties against *C. krusei*, suggesting plasma membrane involvement. Essential oils from Pahto, Lupomax Citra, and Lupomax Mosaic varieties demonstrated moderate antifungal activity against both *C. glabrata* and *C. krusei*, while Columbus oil exhibited moderate activity against *C. glabrata* and strong activity against *C. krusei*. The plasma membrane of *C. krusei* was identified as the primary target for all studied essential oils, whereas for *C. glabrata*, only Pahto and Columbus oils showed effective plasma membrane action. Further studies are necessary to deepen the understanding of the action mechanisms of essential oils derived from hop varieties.

Keywords: *Candida glabrata*; *Candida krusei*; hop; antifungal; cell wall; plasma membrane.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados da CIM frente cepas de <i>Candida</i> para as amostras testadas.....	24
Tabela 2 - Resultados da CFM frente cepas de <i>Candida</i> para as amostras testadas.....	25
Tabela 3 - Razão CFM/ CIM frente cepas de <i>Candida</i> para as amostras testadas.....	26
Tabela 4 - Resultado da investigação de mecanismos de ação sobre parede celular frente <i>Candida glabrata</i> ATCC 90030 para as amostras testadas	26
Tabela 5 - Resultado da investigação de mecanismos de ação sobre parede celular frente <i>Candida krusei</i> ATCC 6258 para a amostra testada.....	27
Tabela 6 - Resultado da investigação de mecanismos de ação sobre membrana plasmática frente <i>Candida glabrata</i> ATCC 90030 para as amostras testadas.....	28
Tabela 7 - Resultado da investigação de mecanismos de ação sobre membrana plasmática frente <i>Candida krusei</i> ATCC 6258 para as amostras testadas.....	28

LISTA DE SIGLAS

ABC	Cassete de Ligação ao ATP
ASD	Ágar Sabouraud Dextrose
ATCC	American Type Culture Collection
CFM	Concentração Fungicida Mínima
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
CSD	Caldo Sabouraud Dextrose
DFM	Dose Fungicida Mínima
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
MFS	Superfamília dos Facilitadores Maiores
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
NAC	<i>Candida não albicans</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
UFC	Unidade Formadora de Colônias

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 Gênero <i>Candida</i>	12
2.1.1 <i>Candida albicans</i>	13
2.1.2 <i>Candida</i> não <i>albicans</i>	14
2.2 Antifúngicos.....	15
2.3 Produtos naturais como antifúngicos.....	17
2.4 Lúpulo (<i>Humulus lupulus</i>).....	18
3. OBJETIVO.....	20
3.1 Objetivo geral.....	20
3.2 Objetivos específicos.....	20
4. METODOLOGIA.....	21
4.1 Obtenção dos óleos essenciais.....	21
4.2 Cepas utilizadas.....	21
4.3 Local de Execução.....	21
4.4 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	21
4.5 Determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM).....	22
4.6 Ensaio de investigação na parede celular fúngica.....	22
4.7 Ensaio de investigação na membrana fúngica.....	23
5. RESULTADO E DISCUSSÃO.....	24
5.1 Concentração Inibitória Mínima.....	24
5.2 Concentração Fungicida Mínima.....	25
5.3 Ensaio de investigação na parede celular fúngica.....	26
5.4 Ensaio de investigação na membrana fúngica.....	27
6. CONCLUSÃO.....	30
7. REFERÊNCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

As espécies do gênero *Candida* são microrganismos ubíquos e comensais dos seres humanos, apresentando membrana citoplasmática fosfolipídica, com predomínio de esteróis na forma de ergosterol, permeada por proteínas (Trabulsi *et al.*, 2015), parede celular formada por polissacarídeos e quitina (Chaffin *et al.*, 1998). As espécies de *Candida*, geralmente não representam risco à saúde, no entanto, quando ocorre um desequilíbrio na resposta imunológica do hospedeiro, seja por alterações fisiológicas ou imunossupressão, estes microrganismos podem atuar como patógenos oportunistas (Zaitz *et al.*, 2010).

Dentre as espécies que compõem este gênero, destaca-se *Candida albicans* como a espécie de fungo mais frequentemente isolada e estudada (Gómez-Gaviria *et al.*, 2022). No entanto, outras espécies de *Candida* não *albicans*, como *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida rugosa*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*, também têm sido associadas a infecções hospitalares, mostrando-se uma preocupação significativa na assistência à saúde (Barbedo, 2010 e Riera *et al.*, 2022). Cepas de *C. glabrata*, cuja taxonomia atual as classifica como *Nakaseomyces glabratus*, se destacam pela gravidade das infecções invasivas que podem causar, resultando em taxas de mortalidade bastante elevadas de 20% a 50% em até 30 dias após o diagnóstico (WHO, 2022).

As infecções fúngicas por *Candida* spp. são nomeadas de candidíase, dentre as quais cita-se a candidíase oral, bastante recorrente em pacientes que utilizam próteses dentárias (Gajardo *et al.*, 2023) e a candidíase vulvovaginal. Segundo Zaman (2022), 43% dos casos de candidíase vulvovaginal ocorrem em mulheres em idade reprodutiva e dentre estas 46,2% associam-se a espécies de *Candida albicans*, 29,1% a *Candida krusei*, atualmente também conhecida como *Pichia kudriavzevii* (De hoog *et al.*, 2023), 19% a *Candida parapsilosis* e 5,7% a *Candida glabrata*.

A patogênese da candidíase envolve vários fatores como: adesão, formação de biofilmes, produção e secreção de enzimas hidrolíticas, como proteases e fosfolipases, além da capacidade de invasão das células hospedeiras. Somando-se a isso, a capacidade de mudar sua estrutura contribui significativamente para sua patogenicidade, permitindo que o gênero *Candida* se adapte ao ambiente (Naglik *et al.*, 2008).

Considerando-se a gravidade das infecções decorrentes da colonização por membros do gênero *Candida*, a indústria farmacêutica disponibiliza antifúngicos que podem ser divididos em três classes químicas: os poliênicos, que atuam na membrana plasmática do fungo; os

azólicos, que têm como objetivo inibir a síntese do ergosterol; e as equinocandinas, cujo alvo de ação é a parede celular fúngica (Sato, 2022).

Dados epidemiológicos que demonstram a alta incidência de infecções fúngicas e bacterianas, inclusive resistentes aos fármacos atualmente disponíveis, impulsionam a realização de investigações para identificação de novas substâncias que sejam capazes de atuar de maneira eficaz frente a essas desordens (Vieira; Santos, 2017).

Neste sentido, a literatura científica relata que compostos presentes nas inflorescências femininas de lúpulo (*Humulus lupulus*) apresentam atividade antimicrobiana contra isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), cepas padronizadas de *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus acidophilus* (Kolenc *et al.*, 2023), *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* (Cermák *et al.*, 2017) e até mesmo a parasitas, como *Trypanosoma brucei* e *Leishmania mexicana* (Bocquet *et al.*, 2019)

Ademais, Korbecka-Paczowska e colaboradores (2024) observaram uma redução 99,3% no crescimento de *Candida albicans* na presença de nanopartículas de prata acrescidas de extrato de lúpulo (*Humulus lupulus*), sendo considerada uma excelente atividade antifúngica.

Diante do exposto, este projeto se propôs a avaliar o potencial antifúngico dos óleos essenciais obtidos de diferentes variedades lúpulo (*Humulus lupulus*) sobre cepas de *Candida* não *albicans*. Espera-se que as amostras testadas possam levar à produção de novos medicamentos, ampliando o arsenal terapêutico e contribuindo para minimização de mecanismos de resistências expressos pelos microrganismos.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Gênero *Candida*

O gênero *Candida* abrange espécies que exibem dimorfismo, crescendo de forma leveduriforme (blastocónídeos) ou filamentosa (hifas) (Melo, 2022). Sua morfologia é altamente adaptável, podendo sobreviver tanto no solo quanto no indivíduo. Assim, algumas espécies possuem pseudo-hifas e alternam seu estado morfológico de leveduriforme para filamentosa de acordo com a concentração do pH (Barbedo, 2010). Normalmente, os membros desse gênero formam colônias de textura úmida e cremosa, variando de branco a creme em sua coloração possuindo um metabolismo majoritariamente aeróbico, embora certas espécies também possam se desenvolver em ambientes anaeróbicos (Melo, 2022).

As espécies agrupadas neste gênero, assim como todos os fungos, são células eucarióticas sem pigmento fotossintetizante, compostas por uma membrana citoplasmática. Por sua vez, a composição da membrana plasmática fúngica, inclui bicamada lipídica rica em proteínas e esteróis, sendo o ergosterol seu principal componente (Oliveira *et al.*, 2011). Apesar das semelhanças estruturais as membranas plasmáticas de células de mamíferos apresentam o colesterol como esterol predominante (Aguilar-Ballester *et al.*, 2020).

Externamente à membrana plasmática, as leveduras de *Candida* spp. possuem uma parede celular composta principalmente por quitina, β -(1,3)-D-glucano, β -(1,4)-D-glucano, β -1,6-glucanos e glicoproteínas. Essas glicoproteínas são as responsáveis por conferir a capacidade de adesão aos tecidos, além de mediar a interação com o sistema imunológico (Santana *et al.*, 201; Szymanski *et al.*, 2022; Pallotta, 2023).

Vale ressaltar que o gênero *Candida* tem a capacidade de formar biofilmes que são estruturas microbianas compostas por aglomerados de fungos que podem aderir a superfícies inanimadas, algo corriqueiro a ser encontrado em pacientes que usam dispositivos como tubos endotraqueais, próteses orais, implantes, cateteres venosos centrais, cateteres urinários entre outros materiais de longa permanência no corpo do hospedeiro, facilitando a instalação de uma infecção fúngica na corrente sanguínea (candidemia). Este quadro clínico apresenta prognóstico de difícil tratamento e alta taxa de mortalidade, considerando que a formação dos biofilmes impede que o antifúngico ultrapasse a barreira biológica e atue devidamente no microrganismo (Pallotta, 2023).

Dentre as espécies que compõem este gênero destaca-se *Candida albicans* como a espécie de fungo mais frequentemente isolada e estudada (Gómez-Gaviria *et al.*, 2022). São

microrganismos reconhecidamente comensais, inofensivos quando em equilíbrio e colonizam principalmente o trato gastrointestinal, a microbiota vaginal e oral do ser humano (Barbedo, 2010). No entanto, em situações de desequilíbrio, este microrganismo pode se tornar patogênico, sendo considerado um patógeno oportunista. Além de *C. albicans*, o grupo das *Candida* não *albicans* (NAC) está crescendo e sendo reconhecido como causador de doenças oportunistas, incluindo micoses superficiais e invasivas nos seres humanos (Gómez-Gaviria *et al.*, 2022).

Para todas as espécies observa-se que a transição da forma comensal para a forma patogênica ocorre mais frequentemente em pacientes imunodeprimidos, pacientes hospitalizados por longos períodos com utilização de equipamentos hospitalares, portadores de doenças degenerativas, neoplasias e pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Barbedo, 2010).

2.1.1 *Candida albicans*

Candida albicans é a espécie de fungo mais frequentemente isolada e estudada, sendo o primeiro fungo zoopatogênico a ter seu material genético decifrado. Ela é considerada inofensiva e faz parte da microbiota humana, no entanto, em situações de desequilíbrio, este microrganismo pode se tornar patogênico, sendo considerado um patógeno oportunista (Freire *et al.*, 2016). Seu aspecto morfológico ocorre em três formas: leveduriforme (blastocónídios) pseudo-hifas ou hifas verdadeiras, essa, por sua vez apresenta uma capacidade maior de adesão e penetração quando o objetivo é causar um dano às células do indivíduo (Ribeiro *et al.*, 2024).

Dessa maneira, *Candida albicans*, quando está presente em indivíduos com a imunidade debilitada torna-se um dos principais patógenos a causar a infecção fúngica sistêmica, representando cerca de 70% dos casos registrados com taxa de mortalidade que pode chegar a 75% (Korbecka-Paczowska, 2024). Diversos fatores de virulência inerentes a esta espécie fúngica estão envolvidos na patogênese das candidíases: a aderência às células epiteliais através das adesinas; alteração morfológica de levedura para pseudo-hifas, facilitando a penetração nos tecidos; formação de biofilmes diminuindo o processo de fagocitose e aumentando a resistência fúngica a reação do hospedeiro e aos antifúngicos tradicionais; e a secreção de enzimas hidrolíticas, que tem como função degradar os componentes celulares e auxiliar na camuflagem do sistema imunológico do hospedeiro, tais como a aspartil proteinases e fosfolipases (Sato *et al.*, 2022).

2.1.2 *Candida* não *albicans*

As infecções causadas por espécies de *Candida* não *albicans* têm mostrado um aumento significativo, representando mais de 20% dos diagnósticos de candidíase. O programa de vigilância SENTRY de 2013 destacou que 96,2% das cepas de *Candida* isoladas de casos clínico, podendo ser de pacientes com infecções na corrente sanguínea e fluidos corporais normalmente estéreis, tecidos e abscessos, pertenciam a *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* e *Candida dubliniensis* (Castaneira *et al.*, 2016).

Além disso, foram identificadas 13 espécies de isolados clínicos do gênero *Candida* com redução da suscetibilidade ao fluconazol, bem como aumento na taxa de isolamento de espécies não *albicans*. Entre essas, *C. glabrata* apresenta prevalência de 10,2% a 11,7%, *C. tropicalis* de 5,4% a 8,0%, e *C. parapsilosis* de 4,8% a 5,6%, conforme dados do ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study (Pfaller *et al.*, 2010).

Candida glabrata, amplamente reconhecida como o segundo agente mais comum de infecções na corrente sanguínea, candidemia, diferencia-se por não depender das alterações morfológicas para promover seu potencial patogênico e, geralmente se mantém no formato leveduriforme, utilizando-se da sua capacidade de adesão, formação de um biofilme e produção de enzimas hidrolíticas durante o desenvolvimento de sua patogênese. Desse modo, esta espécie está causando preocupações clínicas devido à sua alta resistência intrínseca e adquirida a antifúngicos comumente utilizados, como é o caso do fluconazol (Gómez-Gaviria *et al.*, 2022; Hassan *et al.*, 2021; Katsipoulaki *et al.*, 2024), bem como à sua associação a altos índices (50%) de mortalidade em pacientes com câncer quando comparada às outras *Candida* não *albicans* (Barbedo, 2010 e Khoury *et al.*, 2025).

Dentre as infecções fúngicas humanas, cinco espécies de *Candida* respondem por mais de 90% dos casos sendo a *C. albicans* a mais prevalente seguindo depois para *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* (Katsipoulaki *et al.*, 2024). Recentemente, a *C. glabrata* obteve destaque como um patógeno significativo, quando a infecção está presente em pacientes imunocomprometidos (Gómez-Gaviria *et al.*, 2020) resultando em uma taxa de mortalidade que pode chegar até 67% em adultos que apresentam um quadro de candidíase invasiva (Who, 2022). Este achado pode relacionar-se a resistência antifúngica ao fluconazol (Gómez-Gaviria *et al.*, 2020), anfotericina B e itraconazol (Wu *et al.*, 2020).

Candida krusei é considerada uma levedura oportunista, com termodimorfismo, revelando-se na forma de pseudo-hifas a 37°C e como blastoconídios quando incubadas em

temperaturas menos elevadas. A patogênese destas espécies está relacionada a produção de enzimas hidrolíticas, como as proteases e fosfolipases, que facilitam sua adesão e invasão tecidual, e a formação de biofilmes. Embora *C. krusei* seja capaz de aderir às células epiteliais bucais humanas, sua eficiência é menor comparada a outras espécies do gênero, como *C. albicans* e *C. tropicalis* (Gómez-Gaviria *et al.*, 2020).

O tratamento para as *Candida glabrata* e *Candida krusei* configura-se como de difícil prognóstico terapêutico, uma vez que ambas apresentam resistência adquirida ou intrínseca aos diversos antifúngicos disponíveis para combater a candidíase (Barantsevich *et al.*, 2022). As equinocandinas, classe de antifúngicos de escolha, podem ser utilizadas como solução para tratar a candidíase invasiva caso as cepas de *Candida glabrata* e *Candida krusei* não apresentem resistência. No entanto, cepas multirresistentes de *Candida glabrata* estão sendo cada vez mais comuns, apresentando resistência a classe dos azóis e equinocandinas, sendo necessário utilizar a anfotericina B (Barantsevich *et al.*, 2022).

Recentemente a *Candida auris* ganhou visibilidade crescente ao ser incluída na lista de patógenos prioritários para fungos de acordo com a Organização Mundial da Saúde. Esta espécie apresenta resistência aos antifúngicos comumente utilizados, além de uma alta taxa de transmissibilidade de pessoa a pessoa e elevada sobrevivência em fômites, devido à sua capacidade de formar biofilmes (Du *et al.*, 2020).

2.2 Antifúngicos

Considerando-se a gravidade das infecções decorrentes da colonização por membros do gênero *Candida* a indústria farmacêutica disponibiliza antifúngicos que podem ser divididos em três classes químicas: azóis (triazóis, cetoconazol, miconazol, fluconazol e itraconazol), os poliênicos (anfotericina B e nistatina) e as equinocandinas (caspofugina) (Prasad *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2022).

Os antifúngicos do grupo azóis atuam inibindo a enzima 14 α -lanosterol desmetilase, presente no citocromo P450 e essencial para a biossíntese do esterol presente na membrana plasmática das espécies do gênero *Candida*, o ergosterol. A enzima 14 α -lanosterol desmetilase é codificada pelo gene *ERG11* e auxilia na conversão do lanosterol em ergosterol (Prasad *et al.*, 2016). Os azóis são o tratamento de escolha para candidíase. Todavia, atualmente a *C. albicans* desenvolveu resistência ao itraconazol (Taira e Chang 2011).

A resistência antifúngica as moléculas pertencentes ao grupo dos azóis pode estar associada a diversos fatores: (1) a superexpressão do gene *ERG11*, que ocorre em resposta ao

bloqueio da síntese do ergosterol, ou seja, ao realizar esse aumento da expressão do gene *ERG11* o fungo passa a aumentar os sítios-alvo disponíveis para o antifúngico e consequentemente diminui sua eficácia (Lee *et al.*,2022); (2) superexpressão das bombas de efluxo, como os transportadores transmembranar das superfamílias ABC (-Cassete de Ligação ao ATP) e MFS (-Superfamília dos Facilitadores Maiores), reduzindo a concentração intracelular do antifúngico, limitando sua ação e (3) modificação estrutural da enzima alvo (Erg11), reduzindo a afinidade do antifúngico pelo sítio alvo da Erg11, tornando esse azóis irrelevantes para a sobrevivência fúngicas (Lee *et al.*,2022).

Para a classe dos polienos destacam-se a anfotericina B e a nistatina, são conhecidas por serem moléculas anfipáticas e a classe mais antiga dentro da história de antifúngicos, pois apresenta um amplo espectro de ação contra fungos (Lee *et al.*,2022). Esta classe de antifúngicos apresenta a membrana plasmática como principal alvo de ação, resultando na formação de poros iônicos na membrana, extravasamento de componentes citoplasmáticos e consequentemente morte celular (Czajka *et al.*, 2023).

Apesar da sua reconhecida eficácia a anfotericina B é utilizada de forma limitada devido a sua alta taxa de nefrotoxicidade, um efeito tóxico dose-dependente. Além disso, a ausência de uma formulação com biodisponibilidade oral segura restringe ainda mais seu uso (Lee *et al.*,2022). Para a nistatina, a literatura científica descreve ação farmacológica através do mecanismo de formação de poros na membrana e propriedades químicas que permitem a sua utilização na forma de pomada, enxaguante oral, gel, pastilha e comprimido vaginais (Millsop *et al.*, 2016). Esta molécula em seu uso tópico é classificada como um antifúngico de escolha para profilaxia e tratamento de candidíase oral e vaginal em pacientes imunocomprometidos, recém-nascidos e bebês pelo fato de não desenvolver uma interação medicamentosa e apresentar boa eficácia (Lyu *et al.*,2016).

Nesse sentido, casos de resistência antifúngica ao polienos podem estar associados a exposição aos fármacos da classe azóis. Esta observação pode ser justificada pela redução na concentração de ergosterol disponível na membrana do fungo e consequentemente a alteração no gene *ERG11* (Lee *et al.*,2022). Por mais que os casos de resistência aos polienos demonstrem ser incomuns, alguns casos de resistência são relatados para espécies de *Candida* na literatura científica e estão associados a modificação na expressão do ergosterol, culminando na produção de esteróis alternativos e ineficácia dos polienos disponíveis (Lee *et al.*,2022).

A classe das equinocandinas é representada pelas moléculas caspofungina e micafungina, cujo mecanismo de ação envolve um desequilíbrio na estrutura da parede celular. Os membros desta classe ligam-se de forma não competitiva aos sítios de ligação das

subunidades *FKS1p* (enzima glicosiltransferase heterométrica transmembrana), impedindo a formação das ligações glicosídicas β -(1,3)-d-glucano e consequentemente produzindo uma parede celular frágil e instável, incapaz de suportar a pressão osmótica interna, culminando na morte celular fúngica (Szymanski *et al.*, 2022; Fotsing *et al.*, 2024).

Espécies de *Candida* raramente são resistentes ao tratamento com equinocandinas. No entanto, há estudos que relatam essa ocorrência, pois o gênero *Candida* pode sofrer mutações diante de exposição prolongada e estresse celular na presença dessas equinocandinas, que podem desencadear mutações fúngicas ampliando sua capacidade de virulência. Nesse sentido, o gene *FKS*, presente na parede celular da *Candida*, sofrem alterações genéticas passando a ser identificado como *FKS2* para a *Candida glabrata*, e *FKS1* para as demais espécies de *Candida*, pois é a mutação mais frequente e comum, resultando em diminuição de eficácia (Szymanski *et al.*, 2022).

A resistência antifúngica intrínseca as espécies de *Candida* pode ser favorecida pelo uso excessivo destas drogas, restringindo os medicamentos que podem ser úteis ao tratamento de um quadro de candidíase. Esta observação aliada à alta toxicidade inerente as moléculas antifúngicas impulsionam um crescente interesse em pesquisas sobre antifúngicos de origem vegetal que apresentem baixa toxicidade e alta eficácia (Riera, 2022; Santos Júnior, 2024).

2.3 Produtos naturais como antifúngicos

Diante das inúmeras resistências aos antifúngicos convencionais, novos tratamentos para candidíase estão sendo desenvolvidos com base na fitoterapia, utilização de plantas medicinais com fins terapêuticos, visando a utilização de fármacos eficazes, com menor toxicidade e maior aceitação por parte dos pacientes (Cechinel Filho e Zanchett, 2020).

Neste sentido, os óleos essenciais são compostos naturais extraídos de matérias-primas vegetais, geralmente por destilação com água, vapor ou prensagem mecânica, no caso de frutas cítricas (Durello *et al.*, 2019), caracterizados por sua alta volatilidade, baixa afinidade com a água e elevada solubilidade em gorduras (Sarrou *et al.*, 2013).

A literatura científica relata comprovada ação antimicrobiana para os óleos essenciais: palmarosa e tomilho apresentaram ação antifúngica contra *C. albicans* (Almeida *et al.*, 2012); gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) frente a cepas de *C. albicans* (Nakao *et al.*, 2020); melaleuca ou tea tree oil (*Melaleuca alternifolia* Cheel) contra patógenos como a *Escherichia coli* (Gustafson *et al.*, 1998), *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton schoenleinii* (Mingorance *et al.*, 2021) e *Candida albicans* com CIM de 91,217 μ g/mL (Tuan

et al., 2024); lavanda (*Lavandula dentata* L) para a inibição do crescimento de *Candida* spp. (Santos *et al.*, 2024).

A atividade antifúngica frente a cepas de *Candida* spp. também foi relatada para extratos de origem vegetal tais como para gengibre em concentração de 12,5%, que demonstrou capacidade de eliminar *C. albicans* em superfícies apicais de canais radiculares (Aguiar *et al.*, 2009) e *Arctium minus* (Hill) Bernh, também conhecida como “bardana”, cujo extrato aquoso apresenta efeito fungistático sobre espécies de *C. albicans* (12,5 µg/mL), *C. tropicalis* (12,5 µg/mL), *C. glabrata* (12,5 µg/mL), *C. stellatoidea* (12,5 µg/mL) e *C. dubliniensis* (12,5 µg/mL), e fungicida sobre *C. krusei* (12,5 µg/mL), com razão CFM/CIM= 1 (Lubian *et al.*, 2010).

2.4 Lúpulo (*Humulus lupulus*)

Humulus lupulus é uma planta milenar que ganhou destaque no século XII devido ao seu uso na produção de cerveja (Zanoli e Zavatti, 2008), na qual adiciona amargor, aroma e sabor (Astray *et al.*, 2020). Ela faz parte da família *Cannabaceae* que abrange o gênero *Humulus*, o qual se divide em três espécies: *Humulus lupulus*, *Humulus japonicus* e *Humulus yunnanensis* (Astray *et al.*, 2020). Outrossim, muito antes de ser utilizada na produção de cerveja, a planta já era valorizada e conhecida em outras culturas por suas diversas propriedades terapêuticas, pelo fato de possuir características antifúngicas (Mizobuchi e Sato, 1984; Zanoli e Zavatti, 2008) e antibacterianas (Zanoli e Zavatti, 2008; Astray *et al.*, 2020).

Uma variedade de fitoquímicos distribuídos por toda a planta pode ser encontrada no lúpulo (*Humulus lupulus*), com maior concentração nas inflorescências femininas, conhecidas como cones de lúpulo (Astray *et al.*, 2020). Os fitoquímicos incluem resinas, óleos essenciais, proteínas, polifenóis, lipídios, ceras, celulose e aminoácidos (Valente *et al.*, 2024). Os polifenóis, responsáveis pelas propriedades antioxidantes, estão presentes em cerca de 4% nas flores secas de lúpulo. Já as resinas, que conferem o amargor característico, variam entre 15% e 30% nessas mesmas flores, enquanto os óleos essenciais, responsáveis pelo aroma marcante, correspondem a 0,5% a 3% da composição dessas flores (Durello *et al.*, 2019).

A resina total do lúpulo pode ser dividida em resinas macias e duras, sendo as macias subdivididas em α -ácidos e β -ácidos. Os α -ácidos (humulonas) são compostos fundamentais para conferir o amargor característico da cerveja. Já os β -ácidos (lupulonas), contribuem também para o amargor e desempenham um papel crucial na estabilidade microbiológica da cerveja, atuando como agentes antimicrobianos ao se incorporarem nas membranas celulares dos microrganismos alterando o fluxo de íons (Durello *et al.*, 2019).

Além da tradicional utilização dos cones de *Humulus lupulus* na fabricação de cerveja, esta matéria vegetal também é empregada na medicina popular como tranquilizante e tônico digestivo amargo (Zanoli e Zavatti, 2008 e Tagasgira *et al.*, 2014). As propriedades sedativas do *Humulus lupulus* são amplamente exploradas na fitoterapia. Além disso, estudos científicos identificaram que compostos presentes como o lupulone e os derivados cromados-4-um demonstram eficácia superior aos fármacos de referência, como diazepam e paroxetina, sugerindo um potencial promissor para o desenvolvimento de sedativos extraídos do lúpulo (Belal *et al.*, 2024).

Os óleos essenciais de *Humulus lupulus* são compostos voláteis extraídos das flores do lúpulo e sua composição química pode variar a depender do cultivo, da variedade da espécie, maturidade da colheita, estado do solo, condição de armazenamento e exposição ao oxigênio podendo influenciar significativamente na proporção e nas características desses constituintes, impactando diretamente o seu potencial antimicrobiano (Durello *et al.*, 2019).

Ademais, o extrato de lúpulo apresenta características com atividade antioxidante, efeito anti-inflamatório e estimulam a proliferação celular, promovendo a regeneração cutânea (Valente *et al.*, 2024). De maneira similar, ele também tem ação antibacteriana e antifúngica, sendo utilizado como agente antimicrobiano seguro, sem efeitos tóxicos ao organismo humano, o que o torna um componente adequado para o uso farmacêutico (Khaliullina *et al.*, 2024). Recentemente, as propriedades antifúngicas dos lúpulos têm atraído a atenção dos pesquisadores para o tratamento de doenças fúngicas, pois apresentam inibição do crescimento de certas espécies de *Candida*. (Bocquet *et al.*, 2019).

Pesquisas foram realizadas mostrando que os extratos de lúpulo exibiram um efeito antimicrobiano marcante, superando os controles positivos (estreptomicina, ampicilina, cetoconazol e bifonazol) em ensaios realizados contra bactérias como *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*, bem como contra fungos do gênero *Penicillium* (Alonso-Esteban *et al.*, 2019).

Diversas variedades de lúpulo (*Humulus lupulus*) podem ser comercializadas na forma de extrato e pellet possibilitando a sua utilização na fabricação de cervejas artesanais, dentre as quais podemos citar: Pahto, Lupomax Citra, Lupomax Mosaic e Columbus. A variedade comercial de lúpulo Pahto, é amplamente utilizado devido ao seu amargor limpo e suave, além de possuir leves aromas herbais, terrosos e florais. Dentre as variedades de lúpulo mais populares lançadas entre os anos de 2014 e 2019, a variedade comercial Pahto se destaca, ocupando o segundo lugar em novas áreas de plantio e consolidando-se como o sétimo lúpulo mais cultivado nos Estados Unidos no ano de 2019 (Chris, 2019).

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

- Avaliar o potencial antifúngicos frente a cepas de *Candida* não *albicans* para os óleos essenciais extraídos das seguintes variedades comerciais de lúpulo (*Humulus lupulus*): Pahto, Lupomax Citra, Lupomax Mosaic e Columbus.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) frente a cepas de *Candida glabrata* e *Candida krusei* para os óleos essenciais extraídos das seguintes variedades comerciais de lúpulo (*Humulus lupulus*): Pahto, Lupomax Citra, Lupomax Mosaic e Columbus;
- Determinar a Concentração Fungicida Mínima (CFM) frente a cepas de *Candida glabrata* e *Candida krusei* para os óleos essenciais extraídos das seguintes variedades comerciais de lúpulo (*Humulus lupulus*): Pahto, Lupomax Citra, Lupomax Mosaic e Columbus;
- Investigar a parede celular fúngica como alvo de ação das amostras que apresentarem atividade antimicrobiana;
- Investigar a membrana celular fúngica como alvo de ação das amostras que apresentarem atividade antimicrobiana.

4. METODOLOGIA

4.1 Obtenção dos óleos essenciais

Foram utilizados óleos essenciais extraídos de pellets de 4 variedades comerciais de lúpulo (*Humulus lupulus*): Pahto, Lupomax Citra, Lupomax Mosaic e Columbus. As amostras foram devidamente preparadas e disponibilizadas pelo Prof. Dr. Kristerson Reinaldo de Luna Freire, docente do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba.

4.2 Cepas utilizadas

Para as análises foram utilizadas cepas de *Candida* não *albicans* padronizadas, sendo elas: *Candida glabrata* ATCC 90030 e *Candida krusei* ATCC 6258.

4.3 Local de Execução

Todos os experimentos foram conduzidos no Laboratório de Farmacologia Experimental e Cultivo Celular (LAFECC), vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

4.4 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).

A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) teve como propósito determinar a menor concentração de cada amostra testada capaz de impedir o crescimento das cepas investigadas. Para este experimento, foi utilizada a técnica de microdiluição em Caldo Sabouraud Dextrose (CSD, KASVI, Curitiba, Brasil) seguindo a aplicação das diretrizes estabelecidas pelo “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI, 2002) para analisar a CIM. As concentrações iniciais das amostras testadas foram de 1.000 µg/mL a 7,81µg/mL.

Dessa maneira, para cada amostra o experimento foi conduzido em placas de 96 poços, onde inicialmente pipetou 100 µL de CSD em cada um dos poços. Posteriormente, 100 µL da solução do óleo essencial foi adicionada no primeiro poço, seguida por diluições seriadas. Assim, esse processo envolveu a transferência de 100 µL da solução mais concentrada para a menos concentrada, até completar a série, com o descarte do volume excedente.

Sequencialmente, foram adicionados 100 µL do inóculo fúngicos em cada poço. A concentração de células fúngicas foi ajustado de acordo com o protocolo do CLSI (2002)

obtendo-se uma concentração final de $2,5 \times 10^3$ UFC/mL. Dessa forma, as placas foram incubadas a 37°C por 24 horas, e após esse período, foi realizada a leitura visual dos resultados, com foco na presença de aglomerados de células fúngicas no fundo dos poços. Nesse sentido, a CIM foi identificada no poço onde a amostra testada conseguiu inibir visivelmente o crescimento das células fúngicas.

Como controle positivo, foi utilizada a nistatina (Sigma-Aldrich, São Paulo, Brasil), um antifúngico da classe dos poliênicos, na concentração inicial de 48 µg/mL. Adicionalmente realizado o controle de esterilidade do meio e crescimento das cepas testadas. Vale salientar que todas as análises foram realizadas em triplicata.

4.5 Determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM)

Com base nos resultados previamente obtidos da Concentração Inibitória Mínima (CIM), foi realizado a semeadura de 50 µL do conteúdo dos poços correspondentes à CIM de cada amostra testada para cada cepa de *Candida*. Adicionalmente, foram testadas duas concentrações superiores, equivalentes a CIMx2 e CIMx4. Esse processo foi realizado em placas de Petri contendo ágar Sabouraud Dextrose (CLSI, 2002). Após o preparo, as placas foram incubadas em estufa a 37°C por 24 horas. Em seguida, realizou-se uma leitura visual para avaliar a presença ou ausência de crescimento fúngico.

A CFM foi determinada como sendo a menor concentração da amostra capaz de destruir completamente a célula fúngica no subcultivo, conforme os critérios estabelecidos pelo CLSI (2002). Ademais, com o intuito de classificar as amostras como fungicidas ou fungistáticas, calculou-se a razão CFM/CIM. Assim, o resultado dessa razão é interpretado conforme os parâmetros descritos no quadro 1 (Siddiqui *et al.*, 2013).

Quadro 1 - Interpretação da razão CFM/CIM

Razão CFM/CIM	Atividades
(CFM/CIM $\geq$ 4)	Atividade fungistática
(CFM/CIM < 4)	Atividade fungicida

Fonte: Siddiqui *et al.*, 2013; Nogueira *et al.*, 2023

4.6 Ensaio de investigação na parede celular fúngica

Foi investigado o mecanismo de ação dos óleos essenciais sobre a parede celular de espécies de *Candida*, utilizando a técnica de microdiluição seriada, onde no primeiro poço da

placa de 96 a concentração era de 1000 µg/mL e no último poço com uma concentração de 7,81µg/mL conforme o protocolo descrito na CLSI (2002), com modificação da adição de sorbitol anidro (INLAB, São Paulo, Brasil) a 0,8 M como protetor osmótico da parede celular fúngica. Posteriormente, o experimento seguiu com os mesmos princípios da CIM, e ao final as placas foram incubadas na estufa a 37°C, e a leitura dos resultados ocorreu somente após 24 horas.

Como controle positivo utilizou-se o diacetato de caspofungina (Sigma-Aldrich, São Paulo, Brasil), que pertencente à classe das equinocandinas, como um controle positivo, uma vez que apresenta comprovada atividade antifúngica sobre a parede celular (Letscher-Bru & Herbrecht, 2003). A caspofungina foi aplicada no primeiro poço em uma concentração inicial de 1µg/mL (Letscher-Bru; Herbrecht, 2003). Portanto, ao considerar a atuação do sorbitol como protetor osmótico da parede celular fúngica, valores maiores de CIM em meios com adição de sorbitol (meio padrão) implicaria na determinação da parede celular como um dos possíveis alvos celulares do composto testado (Melo, 2021).

4.7 Ensaio de investigação na membrana fúngica.

O ensaio foi conduzido com a presença de ergosterol exógeno a uma concentração de 400 µg/mL, utilizando a técnica de microdiluição seriada, com finalidade de investigar o possível mecanismo de ação na membrana plasmática fúngica dos óleos essenciais testados em uma concentração de 1000 µg/mL a 7,81µg/mL. Em seguida, as placas foram incubadas a 37°C, onde ocorreu a leituras após 48 horas (CLSI, 2002).

Para controle positivo, utilizou-se a nistatina, um antifúngico bem conhecido na literatura por apresentar seu mecanismo de ação na membrana plasmática fúngica, resultando na formação de poros iônicos na membrana, extravasamento de componentes citoplasmáticos e consequentemente morte celular (Czajka *et al.*, 2023). Caso a CIM apresente um valor elevado na presença do ergosterol exógeno, isso indica que o mecanismo de ação ocorre na membrana plasmática do fungo, exigindo maior concentração do antifúngico (Alves *et al.*, 2020)

5. REFERÊNCIAS

- AGUIAR, A. P. S. *et al.* Avaliação in vitro da ação do extrato glicólico de gengibre sobre *Candida albicans*. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, [s.l.], v. 21, n. 2, p. 144-149, mai-ago 2009. Disponível em: <https://publicacoes.unicid.edu.br/revistadaodontologia/article/view/449/344>. Acesso em: 29 mar. 2025.
- AGUILAR-BALLESTER, María. *et al.* Impact of cholesterol metabolism in immune cell function and atherosclerosis. **Nutrients**, [s.l.], v. 12, n. 7, p. 2021, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12072021>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/2021> . Acesso em: 18 mar. 2025.
- ALMEIDA, L.F.D.; *et al.* Atividade antifúngica de óleos essenciais frente a amostras clínicas de *Candida albicans* isoladas de pacientes HIV positivos. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, Botucatu, v. 14, n. 4, p. 649-655, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-05722012000400012>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/fSWZSQYRWk47yHyZKVz5HXF/>. Acesso em: 04 abr. 2025.
- ALONSO-ESTEBAN, José Ignacio. *et al.* Phenolic composition and antioxidant, antimicrobial and cytotoxic properties of hop (*Humulus lupulus* L.) seeds. **Industrial Crops & Products**, [s.l.], v. 134, p. 154-159, 2019. DOI: 10.1016/j.indcrop.2019.03.071. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/15/5074>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- ALVES, Danielle da Nóbrega. *et al.* Breakpoints for the classification of anti-*Candida* compounds in antifungal screening. **BioMed Research International**, [s.l.], 2021, art. 6653311. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6653311>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339401/>. Acesso em: 26 mar. 2025.
- ALVES, Danielle da Nóbrega. *et al.* Docking prediction, antifungal activity, anti-biofilm effects on *Candida* spp. and toxicity against human cells of cinnamaldehyde. **Molecules**, [s.l.], v. 25, n. 24, p. 5969, 16 dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25245969>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339401/>. Acesso em: 26 mar. 2025.
- ASTRAY, Gonzalo. *et al.* *Humulus lupulus* L. as a natural source of functional biomolecules. **Applied Sciences**, [s.l.], v. 10, n. 15, p. 5074, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/app10155074>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/15/5074>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- BARANTSEVICH, Natalia; BARANTSEVICH, Elena. Diagnosis and treatment of invasive candidiasis. **Antibiotics**, [s.l.], v. 11, n. 6, p. 718, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11060718. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740125/>. Acesso em: 22 mar. 2025.
- BARBEDO, Leonardo Silva; SGARBI, Diana Bridon da Graça. Candidíase. **DST - J bras Doenças Sex Transm**, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010. Disponível em: <file:///C:/Users/Gior-dano%20-%20NOTE/Downloads/4-+Candidiase-2.pdf> Acesso em: 20 jan. 2025.
- BELAL, Amany. *et al.* A. Innovative antifungal strategies: enhanced biofilm inhibition of *Candida albicans* by a modified tea tree oil formulation. **Frontiers in Microbiology**, [s.l.], v.

15, 2024. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1165498. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11778174/>. Acesso em: 21 mar. 2025.

BOCQUET, Laetitia. *et al.* Compostos fenólicos de *Humulus lupulus* como produtos antimicrobianos naturais: novas armas na luta contra a *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Leishmania mexicana* e *Trypanosoma brucei* strains. **Molecules**, [s.l.], 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24061024> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875854/> Acesso em: 22 mar. 2025.

CASTANEIRA, Mariana. *et al.* Padrões de suscetibilidade antifúngica de uma coleção global de isolados de fungos: resultados do Programa de Vigilância Antifúngica SENTRY (2013). **Diagnóstico Microbiologia e Doenças Infecciosas**, [s.l.], v. 85, n. 2, p. 200-204, jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.02.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889316300104?via%3Dihub>. Acesso em: 29 mar. 2025.

CECHINEL FILHO, Valdir; ZANCHETT, Camile Cecconi Cechinel. **Fitoterapia avançada: uma abordagem química, biológica e nutricional**. Porto Alegre: Artmed, 2020. E-pub. Editado também como livro impresso em 2020. ISBN 978-65-81335-15-1.

CERMÁK, Pavel. *et al.* Strong antimicrobial activity of xanthohumol and other derivatives from *Humulus lupulus* L. on gut anaerobic bacteria. **Anaerobe**, [s.l.], DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.12747>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960474/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

CHAFFIN, W. L. *et al.* P. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, [s.l.], v. 62, n. 1, p. 130-180, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1128/mmbr.62.1.130-180.1998>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mmbr.62.1.130-180.1998> . Acesso em: 12 mar. 2025.

CHRIS. **Analyzing the USA Hop Production Statistics of 2019 - Beer Maverick**. Disponível em: <https://beermaverick.com/analyzing-the-usa-hop-production-statistics-of-2019/>. Acesso em: 22 jan. 2025.

CZAJKA, Karolina M. *et al.* Molecular mechanisms associated with antifungal resistance in pathogenic *Candida* species. **Cells**, [s.l.], 2024. ISSN 2073-4409. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37998390/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

DE HOOG, Sybren; WALSH, Thomas J; ALASTRUEY-IZQUIERDO, Ana; *et al.* Um quadro conceitual para a estabilidade nomenclatural e a validade dos fungos clinicamente importantes: uma orientação de consenso global proposta para alterações de nome fúngica apoiadas pela ABP, ASM, CLSI, ECMM, ESCMID-EFISG, EUCAST-AFST, FDLC, IDSA, ISHAM, MMSA e MSGERC. **Journal of Clinical Microbiology**, [s.l.], v. 61, n. 11, p. e00873-23, 26 out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.00873-23>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37882528/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

DU, Han. *et al.* *Candida auris*: epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. **PLoS Pathogens**, [s.l.], v. 16, n. 10, e1008921, 2020. ISSN 1553-7374. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/296611061.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2025.

DURELLO, Renato S.; SILVA, Lucas M.; BOGUSZ JR., Stanislaw. Química do lúpulo. **Química Nova**, [s.l.], v. 42, n. 8, p. 900-919, 2019. DOI: 10.21577/0100-4042.201700412. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/296611061.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2025.

FAROOQ, Humaira. *et al.* A review of studies on *Candida* species in Peninsular Malaysia. **Advanced Biomedical Research**, [s.l.], v. 11, p. 98, 28 nov. 2022. DOI: https://doi.org/10.4103/abr.abr_3_22. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9843594/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

FOTSING, Laurena N. Dongmo; BAJAJ, Tushar. Caspofungina. In: **STATPEARLS** [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2025 [jan.]. Atualizado em: 28 fev. 2024. Disponível em: https://www.ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK545140/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=pt&x_tr_hl=pt&x_tr_pto=tc. Acesso em: 22 mar. 2025.

FREIRE, Julliana Cariry Palhano. *et al.* Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura / Herbal of antifungal activity on oral candidose: a literature review. **Salusvita**, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016. Disponível em: https://secure.unisagrado.edu.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v35_n4_2016_art_07.pdf. Acesso em: 20 jan. 2025.

GAJARDO, Fabiane. *et al.* Candidíase oral recorrente em pacientes portadores de prótese total e/ou prótese parcial removível: relato de caso clínico / Recurring oral candidiasis in patients wearing complete prosthesis and/or removable partial prosthesis: clinical case report / Candidiasis oral recorrente en pacientes con prótesis completas y/o prótesis parciales removibles: reporte de un caso clínico. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 4, n. 1, 2023. ISSN 2675-6218. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/4405/3018>. Acesso em: 22 mar. 2025.

GÓMEZ-GAVIRIA, Manuela. *et al.* Non-albicans *Candida* Species: immune response, evasion mechanisms, and new plant-derived alternative therapies. **Journal of Fungi**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 11, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof9010011>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9862154/pdf/jof-09-00011.pdf>. Acesso em: 22 mar. 2025.

GÓMEZ-GAVIRIA, Manuela *et al.* Current aspects in the biology, pathogeny, and treatment of *Candida krusei*, a neglected fungal pathogen. **Infect Drug Resist**, [s.l.], v. 13, p. 1673-1689, 2020. DOI: 10.2147/IDR.S247944. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606818/>. Acesso em: 22 mar. 2025

GUSTAFSON, J. E. *et al.* Effects of tea tree oil on *Escherichia coli*. **Letters in Applied Microbiology**, [s.l.], v. 26, p. 194-198, 1998. DOI: 10.1046/j.1472-765x.1998.00306.x. Disponível em: https://www.academia.edu/94748780/Effects_of_tea_tree_oil_on_Escherichia_coli. Acesso em: 21 mar. 2025

HASSAN, Yahaya *et al.* *Candida glabrata*: pathogenicity and resistance mechanisms for adaptation and survival. **Journal of Fungi (Basel)**, [s.l.], v. 7, n. 8, p. 667, 17 ago. 2021. DOI:

<https://doi.org/10.3390/jof7080667>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34436206/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

KADERÁBKOVÁ, Nikol; MAHMOOD, Ayesha J. S.; MAVRIDOU, Despoina A. I. Antibiotic susceptibility testing using minimum-inhibitory concentration (MIC) assays. **NPJ Antimicrobials & Resistance**, [s.l.], v. 2, p. 37, 07 nov. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00051-6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39843555/>. Acesso em: 02 abr. 2025.

KATSIPOULAKI, Myrto. *et al.* Candida albicans and Candida glabrata: global priority pathogens. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, [s.l.], v. 88, n. 2, p. e0002123, 27 jun. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1128/membr.00021-23>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38832801/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

KHALIULLINA, Alyona. *et al.* The antimicrobial potential of the hop (*Humulus lupulus* L.) extract against *Staphylococcus aureus* and oral streptococci. **Pharmaceuticals**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 162, 27 jan. 2024. DOI: 10.3390/ph17020162. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10893079/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

KHOURY, Pamela El; ZEIDAN, Ahmad; KHALAF, Roy A. Proteomic characterization of clinical *Candida glabrata* isolates with varying degrees of virulence and resistance to fluconazole. **PLOS ONE**, [s.l.], v. 20, n. 3, e0320484, 25 mar. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0320484>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0320484>. Acesso em: 29 mar. 2025.

KOLENC, Zala. *et al.* Antimicrobial properties of different hop (*Humulus lupulus*) genotypes. **Plants**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 120, 26 dez. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants12010120>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2223-7747/12/1/120>. Acesso em: 29 mar. 2025.

KORBECKA-PACZKOWSKA, Marzena; KARPÍŃSKI, Tomasz M. In Vitro assessment of antifungal and antibiofilm efficacy of commercial mouthwashes against *Candida albicans*. **Antibiotics**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 117, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13020117>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/13/2/117>. Acesso em: 22 mar. 2025.

KOWALSKA-KROCHMAL, Beata; DUDEK-WICHER, Ruth. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: methods, interpretation, clinical relevance. **Pathogens**, [s.l.], v. 10, n. 2, p. 165, 4 fev. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10020165>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7913839/>. Acesso em: 03 abr. 2025.

LEE, Yunjin; PUUMALA, Emily; ROBBINS, Nicole; COWEN, Leah E. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in *Candida albicans* and beyond. **Chemical Reviews**, [s.l.], v. 121, n. 6, p. 3390-3411, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00199>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8519031/>. Acesso em: 18 mar. 2025.

LEITE, Maria Clerya Alvino. *et al.* Evaluation of antifungal activity and mechanism of action of Citral against *Candida albicans*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2014. DOI: 10.1155/2014/378280. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2014/378280>. Acesso em: 22 mar. 2025.

LETSCHER-BRU, Valérie; HERBRECHT, Raoul. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 51, n. 3, p. 513-521, Mar. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkg117>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12615851/> Acesso em: 25 mar. 2025.

LUBIAN, C. T. *et al.* Atividade antifúngica do extrato aquoso de *Arctium minus* (Hill) Bernh.(Asteraceae) sobre espécies orais de *Candida*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 12, n. 2, p. 157-162, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/M3ZrNsDVpj75tcGzR3RmXHF/> Acesso em: 18 mar. 2025.

LYU, Xin. *et al.* Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. **Drug Design, Development and Therapy**, [s.l.], v. 10, p. 1161-1171, 2016. DOI: 10.2147/DDDT.S100795. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042008/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

MELO, Ana Karoline Vieira. **Estudo *in silico* e *in vitro* da atividade antifúngica do p-cumarato de 4-clorobenzila sobre *Candida* spp.** 2021. 61 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2021. Disponível em: https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/22584/1/AnaKarolineVieiraMelo_Dissert.pdf. Acesso em: 02 de abr. 2025.

MELO, Isadora Souza Ferraz de. *et al.* *CANDIDA* sp, uma breve revisão bibliográfica (*Candida* sp, a brief bibliographic review). **RECISATEC – Revista Científica Saúde e Tecnologia**, v. 2, n. 5, 2022. ISSN 2763-8405. Disponível em: <https://recisatec.com.br/index.php/recisatec/article/view/129/110>. Acesso em: 22 mar. 2025.

MILLSOP, Jillian W.; FAZEL, Nasim. Oral candidosis. **Clinics in Dermatology**, [s.l.], 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.022>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343964/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

MINGORANCE ÁLVAREZ, Esther; VILLAR RODRÍGUEZ, Julia; LÓPEZ RIMPAU, Olga; MAYORDOMO, Raquel. Antifungal activity of Tea Tree (*Melaleuca alternifolia* Cheel) essential oils against the main onychomycosis-causing dermatophytes. **Journal of Fungi**, [s.l.], v. 7, n. 9, p. 757, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof7090757>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11508421/>. Acesso em: 21 mar. 2025.

MIZOBUCHI, Shigeyuki; SATO, Yuko. A new flavanone with antifungal activity isolated from hops. **Agric. Biol. Chem.**, [s.l.], v. 48, n. 11, p. 2771-2775, 1984. DOI: 10.1080/00021369.1984.10866510. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/15/5074>. Acesso em: 22 mar. 2025.

NAGLIK, Julian R. *et al.* Quantitative expression of the *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase gene family in human oral and vaginal candidiasis. **Microbiology (Reading)**, [s.l.], v. 154, Pt. 11, p. 3266-3280, Nov. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1099/mic.0.2008/022293-0>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18957581/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

NAKAO, Aline Kiyomi. *et al.* Atividade antimicrobiana dos óleos de gengibre e melaleuca frente *Candida albicans* (Antimicrobial activity of ginger and melaleuca oils against *Candida albicans*). **Revista Científica UMC**, Mogi das Cruzes, v. 5, n. 2, ago. 2020. ISSN 2525-5250.

Disponível em: <https://seer.umc.br/index.php/revistaumc/article/view/1061/775>. Acesso em: 22 mar. 2025.

NOGUEIRA, Paula Lima, *et al.* Derivative of 7-hydroxycoumarin has antifungal potential against *Candida* species and low cytotoxicity against human cells: In silico studies and biological evaluation. **Fungal Biol**, [s.l.], v. 127, n. 12, p. 1451-1465, Dec. 2023. DOI: 10.1016/j.funbio.2023.10.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38097319/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

OLIVEIRA, Marcelo Tempesta. *Candida* não-albicans: avaliação de fatores de virulência e perfil no estudo epidemiológico de candidúria. 2011. 91 F. Tese(Doutorado em Ciências Biológicas) – **Universidade estadual de Londrina**, Londrina, 2011. Disponível em: <https://repositorio.uel.br/items/3c4232cc-db0e-40ef-9ec3-4e3486381fd4>. Acesso em: 22 mar. 2025.

OLIVEIRA, S.; SOUZA, D.; CAMPOS, T. **Candida albicans: Fatores de virulência e de resistência e o uso de derivados vegetais como alternativa de tratamento da candidíase oral**. 2011. [s.l.: s.n.]. Disponível em: https://repositorio.ueg.br/jspui/bitstream/riueg/5398/2/SILVIA%20OLIVEIRA%20DE%20SOUZA_%20SILVIA%20OLIVEIRA%20DE%20SOUZA_TCC_F.pdf. Acesso em: 21 jan. 2025.

PALLOTTA, Francesco; VIALE, Pierluigi; BARCHIESI, Francesco. *Candida auris*: the new fungal threat. **Le Infezioni in Medicina**, [s.l.], n. 3, p. 323-328, 2023. DOI: 10.53854/liim-3103-6. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10495051/pdf/1124-9390_31_3_2023_323-328.pdf. Acesso em: 22 mar. 2025.

PFALLER, Michael A. *et al.* Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. **Journal of Clinical Microbiology**, [s.l.], v. 48, n. 4, p. 1366-1377, 17 fev. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02117-09>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2849609/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

PRASAD, R.; SHAH, A. H.; RAWAL, M. K. Antifungals: mechanism of action and drug resistance. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [S.L.], p. 327-349, 2016. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-25304-6_14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721281/> Acesso em: 16 ago. 2024.

RIBEIRO, Anna Victória Cardeal Simão. *et al.* Efeito antifúngico de fitoterápicos frente a *Candida albicans* e *Candida glabrata*: revisão integrativa. **Revista Ft**, [s.l.], v. 28, n. 139, p. 22-23, 14 out. 2024. DOI: 10.69849/revistaft/ch10202410141422. Disponível em: <https://revistaft.com.br/efeito-antifungico-de-fitoterapicos-frente-a-candida-albicans-e-candida-glabrata-revisao-integrativa/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

RIERA, Fernando Oscar. *et al.* Invasive candidiasis: update and current challenges in the management of this mycosis in South America. **Antibiotics**, [s.l.], v. 11, n. 7, p. 877, 30 jun. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070877>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35884131/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

SANTANA, Diorgenes Pinto. *et al.* Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans* / New approaches on virulence factors of *Candida albicans*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [s.l.], v. 12, n. 2, 2010. ISSN 1677-5090. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/23079/1/15_v.12_2.pdf. Acesso em: 22 mar. 2025.

SANTOS JÚNIOR, Claudio José dos. *et al.* Atividade antifúngica de isolados clínicos de *Candida* não-albicans aos óleos essenciais de *Syzygium aromaticum* (cravo-da-índia) e *Eucalyptus globulus* (eucalipto-comum). **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 54, n. 1, p. e168684, 2021. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2021.168684. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/168684>. Acesso em: 22 mar. 2025.

SANTOSA, A. *et al.* Lavandula dentata L. essential oil: a promising antifungal and antibiofilm agent against oral *Candida albicans*. **The International Journal on Global Biodiversity and Environment**, [s.l.], ISSN 1519-6984 (impresso); ISSN 1678-4375 (online). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjb/a/NCDv9JXyFcdfV5hG5PwvJBD/?lang=en>. Acesso em: 29 mar. 2025.

SARROU, Eirini. *et al.* Constituintes voláteis e atividade antioxidante de cascas, flores e óleos de folhas de *Citrus aurantium* L. crescendo na Grécia. **Molecules**, [s.l.], v. 18, n. 9, p. 10639-10647, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules180910639>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/18/9/10639#:~:text=The%20volatile%20constituents%20of%20the%20essential%20oils%20of%2Cprocedures%20enabled%20the%20quantitative%20determination%20of%2031%20components>. Acesso em: 21 mar. 2025.

SATO, Mônica Yuri. Eficácia e segurança de antifúngicos para profilaxia e tratamento de candidíase oral em pacientes com câncer: revisão sistemática. 2022. 2 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação) — **Universidade Federal do Paraná**, Curitiba, 2022. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/xmlui/bitstream/handle/1884/78911/R%20-%20D%20-%20MONICA%20YURI%20SATO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 22 mar. 2025.

SIDDIQUI, Zeba N. *et al.* Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of novel halopyrazole derivatives. **Journal of Saudi Chemical Society**, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 237-243, abr. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.10069X>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S131961031100069X>. Acesso em: 02 abr. 2025.

SILVA, Vinicius Araújo. *et al.* Anais CIONN - Congresso Internacional de Odontologia Norte e Nordeste, Edição 2024. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, [S. l.], v. 13, p. 1–224, 2024. DOI: 10.21270/archi.v13i.6513. Disponível em: <https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/6513>. Acesso em: 9 abr. 2025.

SZYMANSKI, Mateusz. *et al.* Adam. Echinocandins – structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 876-894, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2050224>. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8933026/pdf/IENZ_37_2050224.pdf. Acesso em: 22 mar. 2025.

TAGASGIRA, Motoyuki; WATANABE, Motoshi; UEMITSU, Nobuo. Antioxidative activity of hop bitter acids and their analogues. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 59, p. 740-744, 1995. DOI: 10.1271/bbb.59.740. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.59.740>. Acesso em: 21 mar. 2025.

TAIRA, Deborah Ledesma; CHANG, Marilene Rodrigues. Atividade enzimática e susceptibilidade antifúngica de *Candida* spp. isoladas de pacientes com candidemia em hospital universitário de Campo Grande-MS, 1998–2010. 2011. 60 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – **Universidade Federal do Mato Grosso do Sul**, Campo Grande, MS, Brasil. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232011000400004. Acesso em: 29 mar. 2025.

The Largest Hop Varieties Database - Beer Maverick. Disponível em: <<https://beermaverick.com/hops/>>. Acesso em: 21 jan. 2025.

TRABULSI, F.; ALTERTHUM, L. R. *et al* **Microbiologia**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. ISBN 13: 978-8538806776. Acesso em: 16 ago. 2024.

TUAN, Dang Anh. *et al*. Innovative antifungal strategies: enhanced biofilm inhibition of *Candida albicans* by a modified tea tree oil formulation. **Frontiers in Microbiology**, [s.l.], v. 15, 2024. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1518598. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11778174/pdf/fmicb-15-1518598.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2025.

VALENTE, João Vasco. *et al*. *Humulus lupulus* aqueous extract and hydrolate as a potential ingredient for cosmetics: chemical characterization and in vitro antimicrobial, cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory assessment. **Fitoterapia**, [s.l.], 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.105861>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.105861>. Acesso em: 21 mar. 2025.

VIEIRA, Ana Júlia Hoffmann; SANTOS, Jairo Ivo dos. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **RBAC**, [s.l.], v. 49, n. 3, p. 235–239, 2017. DOI: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201600407>. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/11/RBAC-vol-49-3-2017-ref-407-corr.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2025.

WU, Yongqin. *et al*. Antifungal activity and mode of action of miltefosine against clinical isolates of *Candida krusei*. **Frontiers in Microbiology**, [s.l.], v. 11, 18 May 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00854>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2020.00854/full>. Acesso em: 22 mar. 2025.

ZAITS, Clarisse *et al*. **Compêndio de Micologia Médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 456 p. ISBN 9788527716109.

ZAMAN, Ronaq. *et al*. Azoles resistance of candida species causing vulvo-vaginitis in reproductive age women at a tertiary care setting. **Pak J Med Sci.**, [s.l.], v. 38, n. 8, p.

2239-2245, 2022. DOI: 10.12669/pjms.38.8.5984. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36415248/>. Acesso em: 12 mar. 2025.

ZANOLI, Paola; ZAVATTI, Manuela. Perfil farmacognóstico e farmacológico de *Humulus lupulus* L. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 116, p. 383-396, 2008. DOI: 10.1016/j.jep.2007.12.009. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/10/15/5074>. Acesso em: 22 mar. 2025.