RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **TESE** será disponibilizado somente a partir de 26/03/2022.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Cymbopogon nardus (L.) Rendle (citronela): prospecção química-biológica do óleo essencial com destaque no estudo de biofilme e controle da candidíase vulvovaginal

Luciani Gaspar de Toledo

Orientadora: Profa. Dra. Taís Maria Bauab

Coorientadora: Profa. Dra. Margarete Teresa Gottardo de Almeida

Araraquara-SP

2020

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Cymbopogon nardus (L.) Rendle (citronela): prospecção química-biológica do óleo essencial com destaque no estudo de biofilme e controle da candidíase vulvovaginal

Luciani Gaspar de Toledo

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Taís Maria Bauab

Coorientadora: Profa. Dra. Margarete Teresa Gottardo de Almeida

Araraquara-SP

2020

T654c

Toledo, Luciani Gaspar de.
Cymbopogon nardus (L.) Rendle (citronela): prospecção química-biológica do óleo essencial com destaque no estudo de biofilme e controle da candidíase vulvovaginal / Luciani Gaspar de Toledo. – Araraquara: [S.n.], 2020.
150 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Taís Maria Bauab.
Coorientadora: Margarete Teresa Gottardo de Almeida.

1. *Cymbopogon nardus*. 2. Óleo essencial. 3. Microemulsão lipídica. 4. *Candida albicans*. 5. Candidíase vulvovaginal. I. Bauab, Taís Maria, orient. II. Almeida, Margarete Teresa Gottardo de, coorient. III. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara

CAPES: 33004030078P6
Esta ficha não pode ser modificada

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: CYMBOPOGON NARDUS (L.) RENDLE (CITRONELA): PROSPECÇÃO QUÍMICA-BIOLÓGICA DO ÓLEO ESSENCIAL COM DESTAQUE NO ESTUDO DE BIOFILME E CONTROLE DA CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

AUTORA: LUCIANI GASPAR DE TOLEDO
ORIENTADORA: TAIS MARIA BAUAB
COORIENTADORA: MARGARETE TERESA GOTTARDO DE ALMEIDA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de conhecimento: Sem Área de Conhecimento pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. TAIS MARIA BAUAB
Departamento de Ciências Biológicas / FCFAR - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. CARLOS HENRIQUE GOMES MARTINS
Instituto de Ciências Biomédicas / Universidade Federal de Uberlândia

Profa. Dra. CRISLENE BARBOSA DE ALMEIDA
União das Faculdades dos Grandes Lago-UNILAGO

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI
Departamento de Fármacos e Medicamentos / FCFAR - UNESP - Araraquara

Profa. Dra. ROSEMEIRE CRISTINA LINHARI RODRIGUES PIETRO
Departamento de Fármacos e Medicamentos / FCFAR - UNESP - Araraquara

Araraquara, 26 de março de 2020

Dedico esta Tese de Doutorado à espiritualidade e a todas as pessoas que fazem sorrir a minha alma e o meu coração, em especial, à minha mãezinha Maria, ao meu pai "nego velho" Valdomiro, aos meus queridos irmãos Luciano e Luciomar, às minhas cunhadas, que tenho como irmãs, Camila e Maria Emília, e aos meus maravilhosos sobrinhos, Maria Carolina, Ana Júlia e Felipe, por todo amor que a minha família tem dedicado a mim.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela força espiritual e ao meu anjo guardião que vela particularmente por mim me sustentando nas provas desta vida e me orientando na busca pela evolução espiritual e humana.

À minha família por toda dedicação, respeito e amor infinito, em especial, aos meus pais Valdomiro e Maria, pelo amor incansável e por doarem a própria vida a favor dos filhos, nos auxiliando com muita dedicação, amor e carinho em todos os momentos de nossas vidas. Gratidão imensa por ter nascido neste ninho familiar!!!

Aos meus irmãos Luciano e Luciomar pelo companheirismo e por me auxiliarem em todos os momentos delicados da minha vida, com muito incentivo na busca e realização dos meus sonhos e ideais.

Às minhas cunhadas Camila e Maria Emília por sempre me encorajarem na realização dos meus sonhos e pela amizade verdadeira que nos aproximam como irmãs.

Aos meus maravilhosos sobrinhos, Maria Carolina, Ana Júlia e Felipe por florescerem o jardim da minha alma, com muita alegria, me tirando sorrisos mesmo quando tudo estava cinza. Obrigada por sempre serem a luz da minha vida!

Aos meus avós Benedito Amâncio Soares, Leontina Dias Soares, Francisco Gaspar de Toledo, Antônia de Souza Toledo pela força espiritual e pelo exemplo de humildade e caráter a ser seguido eternamente.

À Ana Navarro Dacanal, “tia Anita” pela força espiritual recebida em sonho em todos os momentos delicados da minha vida, me amparando como uma mãe.

À minha segunda família, que levarei para sempre em meu coração, meus queridos tios, Pedro, Fatima, Rui e Celso, aos meus primos, Jociene, Fabiano, Pedro Manoel, Giovana, Ricardo, Lídia e Lucas pelo compartilhamento mútuo de todos os momentos felizes e também pelo apoio nos momentos difíceis.

As minhas queridas amigas Maria Shihomatsu e Jandira do Vale pelo carinho e por participarem desta etapa da minha vida, sempre me desejando votos positivos.

A vó Nilde, por ser uma fonte de inspiração na minha vida, por toda a amizade e por sempre me encorajar nos grandes desafios que enfrentei. Amor e gratidão a vó!

Ao Paulo Freitas por me encorajar sempre a seguir meus estudos, pelas conversas sobre o plano espiritual contribuindo para a minha evolução e por ter me dado a Camila, como uma grande irmã.

À minha psicóloga, Camila Fedatto por me abrir a mente a novas perspectivas e visões da vida, me auxiliando na busca da compreensão interna e das pessoas que convivo, me fortalecendo diante dos grandes desafios da vida. Grata!

À Prof. Taís Maria Bauab pela orientação no desenvolvimento deste trabalho, e por sempre ter me ajudado, estando de braços estendidos, mente e coração aberto em todos os momentos que necessitei, me auxiliando com muita sabedoria e carinho. Serei eternamente grata!

À Prof. Margarete Teresa Gottardo de Almeida, pela coorientação deste trabalho, estando sempre disposta a me ajudar com muita atenção, carinho e amizade. A agradeço pela oportunidade da minha experiência no exterior, me dando suporte em todos os momentos que necessitei e por estar presente desde o início da minha carreira científica. Gratidão define!

Ao Prof. Henk Busscher e Profa. Henny van der Mei por me receberem em seu laboratório durante meu estágio de pesquisa na Holanda, me proporcionando intenso aprendizado científico e pessoal, que contribuiu intensamente para o meu desenvolvimento profissional e como ser humano. Gratidão!

Ao Matheus Aparecido dos Santos Ramos pelo companheirismo diário, por todo amor existente nesta nossa vida e em outras vidas também. Obrigada por ser sempre meu porto-seguro, me fortalecendo e me impulsionando nas etapas mais difíceis e sensíveis da minha vida. Como sempre falo, “e o segredo querida Alice, é rodear-se de pessoas que te fazem sorrir o coração. Então, só então que estarás no país das maravilhas!”. Meu querido amigo, irmão de alma, Mat, obrigada por sempre fazer sorrir meu coração e pelo amor mútuo infinito!

Ao Felipe Hilário pelo companheirismo em todos os momentos, pela amizade verdadeira e pelo apoio nos tempos difíceis. Agradeço por ser um irmão que a vida me deu de presente, por todos os momentos felizes de muitas risadas e cuidado recíproco. Obrigada meu irmãozinho!!!

À Nathalie Salvador Zevoli pela amizade verdadeira, pura e real. Obrigada por ser uma irmã em minha vida, me auxiliando em todos os momentos delicados e sensíveis, dando colo, ouvido e coração a mim. Gratidão imensa por estar presente na minha experiência na Holanda, me fortalecendo no momento de maior desafio da minha vida, levarei para sempre em minha alma e em meu coração.

À Renata Fabiane Jorge Tiossi pela amizade sincera, verdadeira e pura. A agradeço por sempre estar de ouvidos e braços abertos nos momentos mais delicados da minha vida e pelo companheirismo recíproco no âmbito profissional, me encorajando nos grandes desafios que

nos dispomos a realizar juntas, a favor do bem as pessoas. Obrigada por ser um apoio emocional, profissional e fraterno! Gratidão e amor definem!

À minha querida “grande amiga” Crislene Barbosa Almeida, dona de um dos maiores corações que já conheci, pela amizade sincera, parceria recíproca e risadas infinitas. A agradeço por toda disponibilidade, afeto, amor e companheirismo nesta vida. Gratidão imensa!!!

À Larissa Spósito e Gessynger Morais pela amizade e incentivo no desenvolvimento desse trabalho, me auxiliando em todos os momentos sensíveis do meu doutorado e por compartilharem horas de alegria comigo. Gratidão!

À Giovanna Capaldi Fortunato e Francisco Boralli Junior pela amizade e companheirismo nos momentos delicados e também nos grandes momentos de felicidade, me apoiando sempre! Gratidão define!

Aos meus queridos amigos do Laboratório de Fisiologia de Microrganismos, FCFAR/UNESP, Bruna Furquim, Bruna Bonifácio, Anderson Noronha, Gabriel Marena, Laura Caminitti, Veridiana de Sá Gomes, Júlia Hunger, Erina Samezima, Caetano Toshiro, Isadora Masiero, Beatriz Souto, Jéssica Degrandi e Karina Soklic por todo apoio científico e amizade na realização deste trabalho e pelas horas felizes do café.

À Isabel Cristiane da Silva por todas as palavras de conforto e afeto durante o desenvolvimento deste doutorado, me incentivando e me auxiliando nos momentos mais difíceis e por compartilhar grandes alegrias! Gratidão, Belzinha!

À Mariana Santoro de Camargo por ser um presente que a Bel me deu, por todo companheirismo, pela sinceridade, lealdade e pela amizade verdadeira. Gratidão, Mari!!!

À Cibele Naidhig de Souza por ser um presente que a Mari me deu, e por me fazer despertar internamente para outras conexões que a vida oferece. Gratidão, Ci!

À Karen Cristina dos Santos pela amizade verdadeira, por estar sempre disposta a qualquer ajuda, pessoal ou profissional. Obrigada por todos os momentos de alegria, risadas e lágrimas! Grata, Ka!

À Camila Fernanda Rodero, por toda amizade, companheirismo no desenvolvimento deste doutorado, me auxiliando cientificamente e pessoalmente nos desafios desta vida. Gratidão, Ca!

À Mariana Sato pela amizade, por todos os momentos compartilhados neste doutorado, e pelo auxilio mutuo nas horas delicadas e felizes. Obrigada, Mari!

Ao Felipe Guiotti, por ser um grande amigo, que nos inspira o desejo de liberdade que ele carrega. Obrigada, Fe, por ser tão especial, por ser pai da Pitaya e por todos os momentos compartilhados em minha vida!

À Marina Paiva Abuçafy, Marininha, por toda amizade e companheirismo, que me oferece diariamente momentos de muita alegria, risadas e entendimentos pelo olhar. A agradeço por ter sido um estimulo na finalização do meu estágio de pesquisa no exterior, me proporcionando momentos felizes que estarão eternamente comigo. Além disso, a agradeço por me presentear com a amizade da Eloísa Berbel Manaia e Bruno Caetano, que se tornaram queridos e carinhosos amigos. Gratidão imensa a vocês!!

À Bruna Lallo pela amizade e troca de conselhos pessoais e profissionais e por todos os momentos de risadas verdadeiras que nos confortam a alma.

À Patrícia Bento da Silva por todo carinho, amizade e contribuições científicas de grande relevância, sendo sempre muito prestativa e dedicada no desenvolvimento deste trabalho.

À Luciana Magazoni, um presentinho que a Nathalie me deu, pela amizade e por me receber em São Paulo sempre com muito carinho e atenção.

Ao Fernando Bombarda Oda pela amizade e por toda disponibilidade e atenção que sempre dedicou ao meu projeto, mostrando eficiência, rapidez e preocupação com os resultados. Gratidão, Fer!

Ao Lucas Gomes pela amizade, pelas risadas infinitas e por todo carinho dedicado durante esta etapa da minha vida. Grata, Lu!

Aos meus queridos amigos Fábio e Hércules pelo suporte, parceria e carinho nesta trajetória.

Aos amigos Eduardo Rossini, Maria Izabel Milani, Marcelo Amorim e Talita Peixoto pela amizade e por terem participado desta etapa da minha vida, juntamente com o Felipinho.

Aos queridos amigos do Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP, Luceli Ferreira de Souza, Emília Cristina Gianizella, Natália Seron Brizzotti, Mayara Gambellini, Luis Paulo Teixeira, Maira Gazzola Arroyo, João Paulo Zen, Mariela Ribeiro, Maicon Henrique Caetano, Thiago Henrique Lemes, Beatriz Gomes Ricardo, Diego Maximiano, Fabio Buscariolo, Maísa Guimarães Sartim, Lorena Galete, Bianca Gottardo Almeida e Eduardo José de Carvalho Reis por estarem presente no início da minha carreira científica e por todo auxilio. Gratidão!

À Profa. Rosemeire Cristina Linhari Rodrigues Pietro por todo apoio científico e pelos votos de energias positivas no desenvolvimento desta tese. Além disso, te agradeço Rose, e também ao seu esposo Hamilton, pelos momentos de grandes alegrias compartilhados em congresso.

Ao Prof. Marlus Chorilli, por toda atenção, dedicação e disponibilidade, me auxiliando sempre com apoio científico, contribuindo muito com a minha evolução profissional e pessoal. Grata!

Ao Prof. André Gonzaga dos Santos, por toda dedicação contínua e apoio científico na realização do progresso desta tese.

Ao Prof. João Aristeu por todo carinho e atenção no dia-a-dia desta etapa da minha vida, me incentivando e encorajando no desenvolvimento desta tese. Obrigada, irmão!

Ao Prof. Fernando Rogério Pavan por me receber em seu laboratório e por todo auxílio.

Ao Prof. Danilo Flumignan por me abrir as portas do seu laboratório para realização de experimentos e por todo auxílio.

À Edneia Correa, Débora Vaccari Trevisan, Margarete Rossi, Joselma Baptista e Sílvia, por todo apoio profissional e pessoal no desenvolvimento deste trabalho.

A todos do Laboratório de Farmacotécnica, Laboratório de Farmacognosia e Laboratório de Micobacteriologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara-FCFAR/UNESP, por todo auxilio.

À Profa. Elza Maria Castilho, pelo apoio científico e pelo suporte oferecido a minha mãe no momento mais delicado da minha vida e por estar presente no início da minha carreira científica, me auxiliando sempre. Gratidão eterna!

À Profa. Cleuzenir Toschi Gomes, à Profa. Mara Correa Lelles Nogueira e à Profa. Cinara Cassia Brandão de Mattos por estarem presentes no início da minha carreira científica, me incentivando positivamente e por todo carinho dedicado. Gratidão!

À Prof. Vanderli Marchiori pela inspiração profissional e pessoal e por todo carinho e cuidado dedicado à nossa amizade. Gratidão define!

Às minhas grandes amigas de infância, adolescência, vida e eternidade, Mariele Simon, Karla Green, Natália Bernardo, Elisama Brito, Roberta Green, Ana Paula Fais, Renata Ribeiro e Maria Claudia Piccolo por serem meu porto-seguro em todos os momentos da minha e por me fazerem conhecer o sentido de uma amizade verdadeira. Gratidão!

À Profa. Adriana Virgínia Maximiliano Gomes, professora de Língua Portuguesa do Ensino Médio, pelo incentivo inicial à leitura que me proporcionou o gosto pela escrita e pelas palavras. A agradeço pela amizade e pelas inspirações literárias!

A todos os amigos que a minha experiência de estágio no exterior, em Groningen, na Holanda me presenteou, Mari Miura Sugii, Jan Schnucker, Damla Keskin, Alessandro Barbini, Yanyan Wu, Abby Fox, Saskia, Thais Pereira, Lucas Zago, Daniela Navarro, Linzhu Su, Yuanfeng Li, Lu Yuan, Reiner, Lais Ribovski, Zhiwei Cui, Jeroen Vinke, Taraneh, Olga

Mergel, Olga Kasstaneda, Maria Isabel Vargas, Vera Carniello, Jong, Ruifang Gao, Brandon Peterson, por todo o auxílio e suporte na minha trajetória fora do país, todos contribuindo de forma positiva para a minha evolução profissional e pessoal, ampliando a minha visão de mundo diante da convivência com pessoas de diversas culturas. Gratidão eterna!

À Mari Miura Sugii (xixirica), Jan Schnucker, Damla Keskin, Alessandro Barbini, Yanyan Wu, Abby Fox e Saskia pela amizade verdadeira e por todo apoio durante meu estágio de pesquisa na Holanda, me auxiliando nos momentos de complicações de saúde e, sobretudo, por compartilharem ocasiões de extrema felicidade. Gratidão!

À *Univesity of Groningen*, *The Netherlands* e a todos os funcionários do *Department of Biomedical Engineering*, *University Medical Centre Groningen*, *The Netherlands*, em especial a secretária do Departamento Ina Heidema, às técnicas Minie Rustema-Abbing, Willy Visser, Jelly Atema por todo auxílio no desenvolvimento do meu projeto de pesquisa no exterior.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara-FCFAR, Universidade Paulista Júlio de Mesquisa Filho – UNESP pelo desenvolvimento desta tese.

A todos os funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara-FCFAR/UNESP que contribuíram direta e indiretamente para a realização desta tese. Em especial a todos os funcionários da Seção de Pós-graduação da FCFAr, a todos os funcionários da portaria e da limpeza.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo suporte financeiro desta tese (Processo 140313/2016-8).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Financial Code 001).

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da Bolsa de Doutorado no país (Processo 2015/23959-7), Bolsa de Estágio de Pesquisa no Exterior BEPE-FAPESP (Processo 2017/21356-9), Auxílio à Pesquisa - Regular (Processos 2013/25432-0 e 2016/08559-5) e Auxílio à Pesquisa – Publicações (Processo 2016/16436-0).

O menino que carregava água na peneira

"Tenho um livro sobre águas e meninos.
Gostei mais de um menino
que carregava água na peneira.

A mãe disse que carregar água na peneira
era o mesmo que roubar um vento e
sair correndo com ele para mostrar aos irmãos.

A mãe disse que era o mesmo
que catar espinhos na água.
O mesmo que criar peixes no bolso.

O menino era ligado em despropósitos.
Quis montar os alicerces
de uma casa sobre orvalhos.

A mãe reparou que o menino
gostava mais do vazio, do que do cheio.
Falava que vazios são maiores e até infinitos.

Com o tempo aquele menino
que era cismado e esquisito,
porque gostava de carregar água na peneira.
Com o tempo descobriu que
escrever seria o mesmo
que carregar água na peneira.

No escrever o menino viu
que era capaz de ser noviça,
monge ou mendigo ao mesmo tempo.

O menino aprendeu a usar as palavras.
Viu que podia fazer peraltagens com as palavras.
E começou a fazer peraltagens.

Foi capaz de modificar a tarde botando uma chuva nela.
O menino fazia prodígios.
Até fez uma pedra dar flor.

A mãe reparava o menino com ternura.
A mãe falou: Meu filho você vai ser poeta!
Você vai carregar água na peneira a vida toda.

Você vai encher os vazios
com as suas peraltagens,
e algumas pessoas vão te amar por seus despropósitos!"

Manoel de Barros

RESUMO

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma infecção fúngica oportunista que ocasiona relevante problema à saúde da mulher, visto os desagradáveis sintomas desta afecção, somada às dificuldades terapêuticas dos fármacos da prática clínica e ao surgimento de cepas resistentes. Neste sentido, as plantas medicinais associadas a alternativas que melhorem o potencial antifúngico, como o emprego da nanotecnologia, despontam como uma importante fonte no controle e erradicação de infecções fúngicas. Deste modo, o objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antifúngica do óleo essencial (OE) de *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle, em forma livre e incorporado em microemulsão lipídica (ME+OE) frente cepas ATCC e clínicas de *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. krusei.* O OE foi obtido por hidrodestilação. A análise química do OE foi realizada por cromatografia gasosa acoplada a espectrofotômetro de massas (CG-EM). As microemulsões lípidicas (ME) foram desenvolvidas e um diagrama de fases foi construído. A ME e ME+OE foram caracterizados por dispersão de luz dinâmica, análise do potencial zeta, microscopia de luz polarizada, ensaios reológicos, força mucoadesiva e microscopia eletrônica de transmissão (MET). A potencialidade antifúngica do OE e ME+OE foi avaliada pela determinação da concentração inibitória mínima (CIM), concentração fungicida mínima (CFM) por microdiluição, ensaio de interação sorbitol e ergosterol. O ensaio de inibição da formação de hifas de *C. albicans* em presença de probiótico e patógeno vaginal foi realizado por meio de sistema *transwells*®. Além disso, superfícies revestidas com OE, ME+OE e limpa foram caracterizadas por ângulo de contato (bolha cativa). O efeito do OE e ME+OE sobre processo de adesão em biofilme foi avaliado em câmara de fluxo em placas paralelas e força de adesão entres superfície revestidas e *C. albicans* por microscopia de força atômica (MFA). Adicionalmente, foi avaliado a ação do OE e ME+OE sobre biofilmes maduros monotípicos e heterotípicos (*C. albicans* + *Lactobacillus acidophilus*). A capacidade de toxicidade do OE e ME+OE foi analisada sobre linhagem celular humana HaCat e em modelo alternativo de *Artemia salina.* A avaliação da atividade terapêutica do OE e ME+OE em ensaio *in vivo* de CVV foi executada em camundongos fêmeas da linhagem C57BL/6. A análise química do OE apresentou como componentes químicos majoritários: citronelal, geranial, geraniol, citronelol, geranial e neral. A caracterização físico-química mostrou que ME e ME+OE apresentam tamanho de partículas e homogeneidade adequadas, potencial zeta negativo e estabilidade. Pela microscopia de luz polarizada, ME e ME+OE demonstraram um comportamento isotrópico, sugerindo a formação de sistema microemulsionado. ME e ME+OE apresentaram características não newtonianas, com comportamento pseudoplásico. A força mucoadesiva não foi alterada após a incorporação do OE na ME. As imagens de MET demonstraram estruturas esféricas para a ME, entretanto, as fotomicrografias de ME+OE mostraram possíveis gotículas de OE dentro das estruturas esféricas, indicando a incorporação do OE na ME. O OE apresentou efetiva ação inibitória para as cepas testadas. Sobretudo, frente a cepa padrão de *C. albicans*, quando o OE foi incorporado a microemulsão (ME+OE) exibiu melhora expressiva da atividade antifúngica com diminuição da CIM (de 500 para 31,2 µg/mL). Para as outras espécies de *Candida* (*C. krusei e C. glabrata*) ME+OE não apresentou inibição fúngica. Deste modo, os posteriores ensaios de atividade antifúngica foram realizados com a espécie *C. albicans.* OE e ME+OE exibem a capacidade de atuar na membrana celular de *C. albicans*, uma vez que a CIM se mostrou aumentada na presença de ergosterol. OE e ME+OE preveniram a formação de hifa de *C. albicans*, entretanto o OE foi mais efetivo. A presença de probiótico e patógeno vaginal reduz a formação de hifas de *C. albicans.* As superfícies revestidas com OE e ME+OE apresentaram-se menos hidrofílicas que o vidro limpo pela medida de ângulo de contato. ME+OE apresentou redução expressiva da adesão de *C. albicans* sobre superfície de vidro em câmara de fluxo. Sobretudo, após a passagem da interface ar-líquido (bolha de ar) foi observado efetivo destacamento das leveduras na superfície de vidro revestida com ME+OE. O OE e ME+OE inibiu o biofilme de cepa padrão e clínica de *C. albicans*, porém ressalta-se que o OE

foi capaz de promover ausência de crescimento fúngico (UFC/mL) em ágar (plaqueamento). O biofilme monotípico de *L. acidophilus* exibiu alta atividade metabólica bacteriana frente ao OE e ME+OE. O OE mostrou padrão aceitável de citotoxicidade em linhagem celular HaCat. O OE e ME+OE demonstraram baixa toxicidade em modelo alternativo de *Artemia salina.* Em ensaio *in vivo* de CVV o ME+OE conferiu a cura em 100% dos animais no terceiro dia de tratamento e o OE ocasionou a cura em 50% dos animais no segundo dia de tratamento. A utilização da nanotecnologia como a ME, para a incorporação do OE, aprimora a atividade antifúngica do OE de *C. nardus* sobre células planctônicas e promove inibição da formação de hifas em presença de probiótico e patógeno vaginal. Além disso, o ME+OE promove a prevenção de adesão de *C. albicans* em câmara de fluxo em placas paralelas somada ao aumento do destacamento de leveduras aderidas em superfície de vidro revestida com ME+OE. Adicionalmente, o OE e ME+OE inibem os biofilmes monotípicos e heterotípicos. Sobretudo, o OE incorporado em ME exibe relevante efeito em ensaio *in vivo* de CVV com camundongos, sendo uma alternativa promissora no controle de infecções causadas por *C. albicans*.

Palavras-chave: *Cymbopogon nardus*; óleo essencial; microemulsão lipídica; *Candida albicans*; candidíase vulvovaginal;

ABSTRACT

Vulvovaginal candidiasis (VVC) is an opportunistic fungal infection that causes relevant problem to woman's health, due to unpleasant symptoms, difficulties of the therapy and the emergence of resistant strains. In this context, the medicinal plants associated to alternatives that improve the antifungal potential, such as the nanotechnology, is an important source in the eradication and control of fungal infections. Thus, the objective of this study was to evaluate the antifungal activity of the essential oil (EO) of *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle, free form and loaded into a lipid microemulsion (ME+EO) against ATCC and clinical strains of *C. albicans*, *C. glabrata* and *C. krusei.* The EO was obtained by hydrodistillation. The chemical analysis of the EO was performed by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). The lipid microemulsions (ME) were developed and a phase diagram was constructed. The ME and ME+EO were characterized by scattering, zeta potential, polarized light microscopy, rheological assays, bioadhesiveness and transmission electronic microscopy (TEM). The antifungal activity of the EO and ME+EO were evaluated by determination of minimal inhibitory concentration (MIC) and minimal fungicidal concentration (MFC) by microdilution, sorbitol and ergosterol assay. The inhibition of *C. albicans* hyphae formation in presence of probiotic and vaginal pathogen was carried out by transwells® system. Moreover, the coated and clean surfaces were characterized by contact angle (captive bubble). The effect of EO and ME+EO was evaluated on biofilm adhesion process by flow chamber in parallel plates and adhesion force between coating surfaces and *C. albicans* by atomic force microscopy (AFM). Additionally, the action of EO and ME+EO was performed against monotypic and heterotypic mature antibiofilm (*C. albicans* + *Lactobacillus acidophilus*). The toxicity of EO and ME+EO was analyzed on human cell line HaCat and using alternative model assay with *A. salina.* The experimental *in vivo* VVC was carried out in female mice (C57BL/6). The chemical analysis of the EO showed as main compounds the oxygen-containing monoterpenes: citronellal, geranial, geraniol, citronellol, and neral. The characterization of ME and ME+EO exhibited suitable size and homogeneity, negative charge and stability. By polarized light microscopy, ME and ME + OE demonstrated an isotropic behavior, suggesting the formation of a microemulsified system. ME and ME+EO showed non-Newtonian characteristics, with pseudoplastic behavior. The bioadhesiveness was not altered after the incorporation of the EO in the ME. TEM images showed spherical structures for ME, however, the ME+EO photomicrographs showed possible droplets of OE within the spherical structures, indicating the incorporation of OE in the ME. The EO showed effective inhibitory action for all tested strains. The EO when loaded in the ME (ME+EO) exhibited expressive improvement of the antifungal action with reduction of the MIC (from 500 to 31, 2 µg/mL). For all *Candida* species (*C. krusei e C. glabrata*) the ME+EO did not cause fungal inhibition. Thus, the subsequent antifungal activity tests were carried out with *C. albicans.* The EO and ME+EO have the action in the fungal cell membrane, since the MIC was increased in presence of ergosterol. EO and ME+EO prevented the *C. albicans* hyphae formation, however, the EO was more active. The presence of probiotic and vaginal pathogen decreased *C. albicans* hyphae formation. ME+EO showed a significant reduction on *C. albicans* adhesion to the glass surface in flow chamber. Above all, after the passage of the air-liquid interface (air bubble) effective detachment was observed detachment on the ME+EO coated glass surface. EO and ME+EO coated surfaces were less hydrophilic than the control by contact angle measurement The EO and ME+EO inhibited the biofilm of standard and clinical strain of *C. albicans*, however, the EO was able to promote the absence of fungal growth on agar (CFU/mL). The *L. acidophilus* monotypic

biofilm exhibited high bacterial metabolic activity in presence of EO and ME+EO. The EO showed acceptable standard of toxicity on cell line HaCat. The EO and ME+EO demonstrated low toxicity in alternative model assay with *A. salina*. *In vivo* VVC assay the ME+EO was able to promote the cure of the 100% of the animals in the third day of the treatment and the EO caused the cure in 50% of the animals in the second day of treatment. The use of nanotechnology as a lipid microemulsion, for the incorporation of EO, improves the antifungal activity of OE from *C. nardus* on planktonic cells, inhibiting the formation of hyphae in the presence of probiotic and vaginal pathogen. Moreover, ME+EO promotes the prevention of adherence of *C. albicans* in a parallel chamber flow chamber and increased the detachment of adhered yeasts to a ME+EO coated glass surface. Additionally, OE and ME + OE inhibit monotypic and heterotypic biofilms. Above all, the EO incorporated in the ME shows a relevant effect in *in vivo* CVV assay with mice, being a promising alternative to control of infections caused by *C. albicans*.

Keywords: *Cymbopogon nardus;* essential oil; lipid microemulsion; *Candida albicans;* vulvovaginal candidiasis;

1. INTRODUÇÃO

Infecções fúngicas causadas por leveduras do gênero *Candida* tem aumentado expressivamente nas últimas décadas (DEORUKHKAR; SAINI; MATHEW, 2014). A biota humana é colonizada por tais leveduras no trato gastrointestinal, mucosa oral e vaginal, entretanto em situações de imunodeficiência, disfunções endócrinas, transplante de órgãos, terapia antineoplásica e tratamento prolongado com antibióticos, estas leveduras podem causar infecções superficiais, subcutâneas e sistêmicas (LUM et al., 2015; PRASAD; RAWAL, 2014; SCORZONI et al., 2013).

As infecções causadas por espécies fúngicas são descritas como oportunistas e/ou invasivas (GARBEE; PIERCE; MANNING, 2017). As infecções invasivas causadas por *Candida* estão relacionadas a episódios de severa imunossupressão, porém, com o crescimento do predomínio das doenças crônicas, tem aumentado a incidência de infecções invasivas por *Candida* em pacientes que não apresentam imunossupressão (KUMAR et al., 2018).

A espécie prevalente em infecções sistêmicas é *C. albicans,* entretanto espécies não *albicans* como *C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis e C. tropicalis,* têm emergido na esfera clínica (LOCKHART et al., 2014; STORM et al., 2014), devido a melhoria dos métodos diagnósticos e aos padrões decorrentes de resistência aos antimicrobianos (SILVA et al., 2012).

Os fatores de virulência apresentados pelas espécies de *Candida* abrangem a alteração da morfologia entre levedura e forma hifal, processo de adesão, formação de biofilme e produção de enzimas hidrolíticas (HOLLAND et al., 2014).

A filamentação de *Candida* está relacionada com a invasão de tecidos e ao aumento da força de compressão nos biofilmes, o que torna a presença de hifas importante para a resistência do biofilme quando comparadas à forma leveduriforme (VYLKOVA; LORENZ, 2014). A característica polimórfica de *Candida*, confere aos biofilmes a capacidade de invasão desta levedura no sistema imune do hospedeiro, contribuindo para o seu desenvolvimento e sendo capaz de formar biofilmes robustos (OLSON; JAYARAMAN; KAO, 2018).

Os biofilmes são comunidades de microrganismos sésseis que aderem fortemente a uma superfície sendo protegidos por uma matriz extracelular polimérica (MEP) (COSTA-ORLANDI et al., 2017; SARDI et al., 2014). A formação do biofilme segue estágios sequenciais como adesão microbiana, multiplicação celular, formação de hifas, retenção de matriz extracelular (MAYER; WILSON; HUBE, 2013).

Diferenças estruturais no biofilme são observadas de espécie para espécie o que atribui proteção contra a defesa do hospedeiro e ao ambiente externo, proporciona resistência a

perturbação física e química e favorece a cooperação metabólica (RAMAGE et al., 2012). A presença de *Candida* spp em biofilmes polimicrobianos potencializa a virulência, aumenta a formação de biofilmes e a resistência antimicrobiana para bactérias patogênicas (OLSON; JAYARAMAN; KAO, 2018).

As espécies de *Candida* formam biofilmes compostos de camada densa de levedura, hifa, pseudohifa (com exceção de *C. glabrata*) e MEP. Principalmente em *C. albicans*, muitos genes estão envolvidos na adesão, produção de MEP, *quorum sensing* e morfogênese de biofilme (BONHOMME; D'ENFERT, 2013).

A erradicação do biofilme é árdua devido à baixa penetração dos fármacos, variabilidade fenotípica e proliferação de células (JAFRI; HUSAIN; AHMAD, 2014). Quando a terapia é descontinuada, células persistentes podem reconstruir os biofilmes, o que explica a recorrência de infecções com biofilmes microbianos (COSTA-ORLANDI et al., 2017).

As limitações da terapia antifúngica como o custo elevado, toxicidade, interações medicamentosas, baixa biodisponibilidade dos fármacos dificultam a eficiência terapêutica dos antifúngicos convencionais, representados pelos compostos azólicos, poliênicos e equinocandinas (FERREIRA et al., 2015). Além disso, a emergência de cepas resistentes aos fármacos atuais tem estimulado a busca por novos agentes antifúngicos com diferentes mecanismos de ação que visam a biossíntese de proteínas fúngicas, lipídios e parede celular (PERFECT, 2016).

Neste contexto, as plantas denotam importância no âmbito da atividade antifúngica de extratos vegetais como uma possibilidade terapêutica frente às infecções fúngicas. Assim, estudos têm demonstrado eficaz ação antifúngica de extratos vegetais alcóolicos (COSTA et al., 2015; NAICKER; PATEL, 2013) e óleos essenciais (AZZIMONTI et al., 2015; HUSAIN et al., 2015; TOLEDO et al., 2016). A presença de metabólitos secundários como taninos, terpenos, alcaloides, flavonoides, entre outros, evidencia as propriedades bioativas das plantas (MATU et al., 2012; PICCINELLI et al., 2014).

O óleo essencial é uma mistura complexa de hidrocarbonetos monoterpenos e sesquiterpenos (10 e 15 átomos de carbono, respectivamente) e seus derivados oxigenados como álcoois, aldeídos, cetonas (DO et al., 2014; REHMAN; ALI; KHAN, 2014). Diversos estudos documentam a ação antibacteriana, antifúngica, antimutagênica e anti-*quorum sensing* dos óleos essenciais (BOUKHATEM et al., 2014; JAFRI; HUSAIN; AHMAD, 2014; KIM et al., 2012).

O gênero *Cymbopogon*, da família Poaceae, tem sido investigado pelo potencial farmacológico. A espécie *C. nardus* se destaca nos estudos envolvendo ação sobre mosquitos

Aedes aegypti, Culex quinquefasciatus e *Anopheles dirus* (OLIVERO-VERBEL; NERIO; STASHENKO, 2010), além de outras pesquisas que demonstram atividade antibacteriana (DUARTE et al., 2005) e antifúngica (TOLEDO et al., 2016). A espécie *C. citratus* apresentou atividades como anti-inflamatória, antifúngica (BOUKHATEM et al., 2014), antibacteriana (SFEIR et al., 2013) e anti-helmíntica (KIM et al., 2012).

A planta *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle, citronela, é cultivada em áreas subtropicais e tropicais da Ásia, África e América, incluindo o Brasil (CHANTHAI; RUANGVIRIYACHAI; LUTHRIA, 2012; CHEN et al., 2014). O óleo essencial da folha de *C. nardus* é empregado na perfumaria, cosméticos e como repelente de insetos em decorrência dos seus principais constituintes químicos que são geraniol, citral, citronelal e citronelol (CHANTHAI; RUANGVIRIYACHAI; LUTHRIA, 2012). Estudos têm demonstrado a atividade desta planta como antibacteriana, antiviral, antifúngica e antioxidante (AINI et al., 2006; INNSAN et al., 2011; NAKAHARA et al., 2003; TOLEDO et al., 2016).

As vantagens apresentadas pelos extratos vegetais incitam o conhecimento na aplicação de alternativas que possibilitam a melhora da atividade antifúngica de plantas, como a utilização da nanotecnologia que possibilita melhora da solubilidade do óleo essencial, potencializa a atividade biológica, com possibilidade da ocorrência de liberação controlada de fármacos e redução de efeitos colaterais (GHOSH et al., 2013; RAMOS et al., 2018).

Os benefícios relacionados a liberação controlada de fármacos, além da proteção do princípio ativo a degradação térmica ou fotodegradação, despertam o interesse das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de sistemas lipídicos nanoestruturados, como as microemulsões (GUTERRES; ALVES; POHLMANN, 2014).

As microemulsões (ME) são classificadas como sistemas lipídicos nanoestruturados de liberação de fármacos. As ME são classificadas como emulsões transluzentes em que a parte oleosa está dispersa num meio aquoso, ou reciprocamente, que apresentam um tensoativo, que pode estar em conjunto com um co-tensoativo adequado, o que confere um sistema termodinamicamente estável com gotículas da fase interna em nanômetros, otimizando a solubilização dos fármacos (MUZAFFAR; SINGH; CHAUHAN, 2014; RAMOS et al., 2018).

A ME são classificadas como sistemas reservatórios, uma vez que uma membrana ou interface separa o fármaco do meio dissolução, e para ocorrer a liberação do fármaco para o meio é necessário que esta membrana seja superada. (BONIFÁCIO et al., 2014; SILVA et al., 2015). Além disso, as ME são uma notável escolha, devido as suas diversas aplicações na forma de administração eficiente para o uso oral, parenteral e tópico (PELTOLA et al., 2003).

Considerando os benefícios apresentados pelas plantas medicinais, em virtude do imenso potencial destas em sintetizar metabólitos secundários com atividade antimicrobiana, somado às vantagens apresentadas pelo uso de sistemas lipídicos nanoestruturados para liberação de fármaco, são fatores que estimulam a busca por novas alternativas no desenvolvimento de agentes antifúngicos. Sobretudo, o conhecimento sobre o potencial terapêutico dos vegetais estimulou o interesse científico deste trabalho, no estudo da ação antifúngica do óleo essencial de *C. nardus* associado a utilização da nanotecnologia como finalidade de ampliar e melhorar a atividade biológica do óleo essencial sobre as espécies de *Candida*

7. CONCLUSÕES

- ✓ A composição química do OE de *C. nardus* apresenta como compostos majoritários monoterpenos oxigenados, como principais constituintes químicos: citronelal, geraniol, geranial, citronelol e neral;
- ✓ A ME e ME+OE apresentam tamanho e homogeneidade adequada, carga elétrica negativa de superfície, estabilidade, comportamento isotrópico (campo escuro), características não newtonianas, com comportamento pseudoplástico e sistemas altamente estruturados;
- ✓ A força mucoadesiva não é alterada após a incorporação do OE na ME;
- ✓ As imagens de microscopia eletrônica de transmissão apresentam estruturas esféricas para a ME, entretanto, as fotomicrografias de ME+OE mostram possíveis gotículas de OE dentro das estruturas esféricas, o que indica que ocorreu a incorporação do OE;
- ✓ O OE apresenta ação inibitória sobre as espécies de *Candida*: *C. albicans, C. krusei, C. glabrata.*
- ✓ O OE quando incorporado em uma ME (ME+OE) demonstra expressiva ação inibitória frente cepa ATCC e clínica de *C. albicans*, com diminuição expressiva da CIM;
- ✓ O OE quando incorporado em uma ME (ME+OE) não apresenta ação inibitória sobre as cepas padrões e clínicas de *C. krusei* e *C. glabrata;*
- ✓ A aplicabilidade da nanotecnologia possibilita melhora no potencial antifúngico sobre *C. albicans;*
- ✓ O OE e ME+OE apresentam possível interação sobre permeabilidade iônica da membrana celular fúngica;
- ✓ A caracterização das superfícies revestidas com OE e ME+OE apresentaram características menos hidrofílicas que o controle;
- ✓ OE e ME+OE previnem a formação de hifa de *C. albicans*, entretanto o OE foi mais efetivo na presença e ausência de *L. acidophilus*;
- ✓ A presença de probiótico e patógeno vaginal reduz a formação de hifas de *C. albicans;*
- ✓ ME+OE apresentou redução expressiva da adesão de *C. albicans* sobre superfície de vidro em câmara de fluxo em placas paralelas;
- ✓ Após a passagem da interface ar-líquido (bolha de ar) ocorre efetivo destacamento das leveduras aderidas na superfície de vidro revestida com ME+OE;
- ✓ A força de adesão entre *C. albicans* e superfície revestida com ME+OE foi expressivamente menor em relação ao OE e controle;

- ✓ O OE e ME+OE inibem os biofilmes monotípicos de *C. albicans*, porém ressalta-se que o OE foi capaz de promover ausência de crescimento fúngico, enquanto que o ME+OE promove apenas inibição do biofilme;
- ✓ O biofilme monotípico de *L. acidophilus* exibiu alta atividade metabólica bacteriana frente ao OE e ME+OE, não ocorrendo inibição deste biofilme;
- ✓ O OE apresenta padrão aceitável de citotoxicidade em linhagem celular HaCat;
- ✓ O OE e ME+OE exibem baixa toxicidade em modelo alternativo de *Artemia salina;*
- ✓ O ME+OE confere a cura em 100% dos animais no terceiro dia de tratamento em ensaio *in vivo* de CVV;
- ✓ O OE ocasiona a cura em 50% dos animais no segundo dia de tratamento em ensaio *in vivo* de CVV;
- ✓ A utilização da nanotecnologia como a microemulsão lipídica, para a incorporação de OE, aprimora a atividade antifúngica do OE de *C. nardus*, sendo uma alternativa promissora no controle de infecções causadas por *C. albicans*;

8. REFERÊNCIAS

ABENA, A. A.; GBENOU, J. D.; YAYI, E.; MOUDACHIROU, M.; ONGOKA, R. P.; OUAMBA, J. M.; SILOU, T. Comparative chemical and analgesic properties of essential oils of *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle of Benin and Congo. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 4, n. 2, p. 267–272, 2007.

ADAM, B.; BAILLIE, G. S.; DOUGLAS, L. J. Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis* Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. **Jornal of Medical Microbiology**, v. 51, n. MAY, p. 344–349, 2002.

ADAMS, R. P. **Identification of essential oil components by gas chromatography: Mass spectrometry**. 4th. ed. Carol Stream, Illinois: Allured Publishing, 2007. 804p.

AGUIAR, R. W. DE S.; OOTANI, M. A.; ASCENCIO, S. D.; FERREIRA, T. P. S.; SANTOS, M. M. DOS; SANTOS, G. R. DOS. Fumigant Antifungal Activity of *Corymbia citriodora* and *Cymbopogon nardus* Essential Oils and Citronellal against Three Fungal Species . **The Scientific World Journal**, v. 2014, p. 1–8, 2014.

AHMAD, A.; VILJOEN, A. The *in vitro* antimicrobial activity of *Cymbopogon* essential oil (lemon grass) and its interaction with silver ions. **Phytomedicine**, v. 22, n. 6, p. 657–665, 2015.

AHMAD, N.; ALAM, M. K.; SHEHBAZ, A.; KHAN, A.; MANNAN, A.; HAKIM, S. R.; BISHT, D.; OWAIS, M. Antimicrobial activity of clove oil and its potential in the treatment of vaginal candidiasis. **Journal of Drug Targeting**, v. 13, n. 10, p. 555–561, 2005.

AINI, M. N. N.; SAID, M. I.; NAZLINA, I.; HANINA, M. N.; AHMAD, I. B. Screening for Antiviral Activity of Sweet Lemon Grass (*Cymbopogon nardus* (L .) Rendle) Fractions, **Journal of Biological Science**s, v. 6, n. 3, p. 507–510, 2006.

AL-WABLI, R. I.; AL-GHAMDI, A. R.; GHABBOUR, H. A.; AL-AGAMY, M. H.; ATTIA, M. I. Synthesis and Spectroscopic Identification of Certain Imidazole-Semicarbazone Conjugates Bearing Benzodioxole Moieties: New Antifungal Agents. **Molecules**, v. 24, n. 1, p. 1–11, 2019.

ALIGIANNIS, N.; KALPOUTZAKIS, E.; MITAKU, S.; CHINOU, I. B. Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils of Two Origanum Species. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, p. 4168–4170, 2001.

ALIM, D.; SIRCAIK, S.; PANWAR, S. The Significance of Lipids to Biofilm Formation in *Candida albicans*: An Emerging Perspective. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 4, p. 140, 2018.

ALSHAMI, I.; ALHARBI, A. E. Hibiscus sabdariffa extract inhibits in vitro biofilm formation

capacity of *Candida albicans* isolated from recurrent urinary tract infections. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, n. 2, p. 104–108, 2014.

ANGEBAULT, C.; DJOSSOU, F.; ABÉLANET, S.; PERMAL, E.; SOLTANA, M. BEN; DIANCOURT, L.; BOUCHIER, C.; WOERTHER, P.; CATZE, F.; ANDREMONT, A.; ENFERT, C.; BOUGNOUX, M. *Candida albicans* Is Not Always the Preferential Yeast Colonizing Humans : A Study in Wayampi Amerindians. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 208, p. 1–12, 2019.

AZAMI, S. J.; AMANI, A.; KESHAVARZ, H.; NAJAFI-TAHER, R.; MOHEBALI, M.; FARAMARZI, M. A.; MAHMOUDI, M.; SHOJAEE, S. Nanoemulsion of atovaquone as a promising approach for treatment of acute and chronic toxoplasmosis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 117, p. 138–146, 2018.

AZZIMONTI, B.; COCHIS, A.; BEYROUTHY, M. EL; IRITI, M.; UBERTI, F.; SORRENTINO, R.; LANDINI, M. M.; RIMONDINI, L.; VARONI, E. M. Essential Oil from Berries of Lebanese *Juniperus excelsa* M. Bieb Displays Similar Antibacterial Activity to Chlorhexidine but Higher Cytocompatibility with Human Oral Primary Cells. **Moleucles**, v. 20, p. 9344–9357, 2015.

BAE, S.; LEE, E. J.; LEE, J. H.; PARK, I. C.; LEE, S. J.; HAHN, H. J.; AHN, K. J.; AN, S.; AN, I. S.; CHA, H. J. Oridonin protects HaCaT keratinocytes against hydrogen peroxide-induced oxidative stress by altering microRNA expression. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 33, n. 1, p. 185–193, 2014.

BANU, S. F.; RUBINI, D.; SHANMUGAVELAN, P.; MURUGAN, R.; GOWRISHANKAR, S.; PANDIAN, S. K.; NITHYANAND, P. Effects of patchouli and cinnamon essential oils on biofilm and hyphae formation by *Candida* species. **Journal de Mycologie Medicale**, v. 28, n. 2, p. 332–339, 2018.

BENZAID, C.; BELMADANI, A.; DJERIBI, R.; ROUABHIA, M. The Effects of *Mentha* × *piperita* Essential Oil on *C. albicans* Growth, Transition, Biofilm Formation, and the Expression of Secreted Aspartyl Proteinases Genes. **Antibiotics**, v. 8, n. 1, p. 10, 2019.

BLOSTEIN, F.; MPH, E. L.; WAGNER, J.; FOXMAN, B. Annals of Epidemiology Recurrent vulvovaginal candidiasis. **Annals of Epidemiology**, v. 27, n. 9, p. 575–582, 2017.

BONHOMME, J.; D'ENFERT, C. *Candida albicans* biofilms: Building a heterogeneous, drug-tolerant environment. **Current Opinion in Microbiology**, v. 16, n. 4, p. 398–403, 2013.

BONIFÁCIO, B. V.; SANTOS RAMOS, M. A. DOS; SILVA, P. B. DA; NEGRI, K. M. S.; OLIVEIRA LOPES, É. DE; SOUZA, L. P. DE; VILEGAS, W.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. Nanostructured lipid system as a strategy to improve the anti-*Candida*

albicans activity of *Astronium* sp. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 5081–5092, 2015.

BONIFÁCIO, B. VIDAL; SILVA, P. B. DA; RAMOS, M. A. DOS S.; NEGRI, K. M. S.; BAUAB, T. M.; CHORILLI, M. Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines : a review. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, p. 1–15, 2014.

BOTET-CARRERAS, A.; MONTERO, M. T.; DOMÈNECH, Ò.; BORRELL, J. H. Effect of cholesterol on monolayer structure of different acyl chained phospholipids. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 174, p. 374–383, 2019.

BOUKHATEM, M. N.; FERHAT, M. A.; KAMELI, A.; SAIDI, F.; KEBIR, H. T. Lemon grass (*Cymbopogon citratus*) essential oil as a potent anti-inflammatory and antifungal drugs. **Libyan Journal of Medicine**, v. 1, p. 1–10, 2014.

BREAK, T. J.; JAEGER, M.; SOLIS, N. V.; FILLER, S. G.; RODRIGUEZ, C. A.; LIM, J. K.; LEE, C.-C. R.; SOBEL, J. D.; NETEA, M. G.; LIONAKIS, M. S. CX 3 CR1 Is Dispensable for Control of Mucosal *Candida albicans* Infections in Mice and Humans . **Infection and Immunity**, v. 83, n. 3, p. 958–965, 2015.

BRUGNERA, D. F.; OLIVEIRA, M. M. M.; PICCOLI, R. H. Essential Oils of *Cymbopogon* sp .in the Control of Foodborne Pathogenic Bacteria. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 22, n. 3, p. 339–343, 2011.

BUSSCHER, H. J.; GEERTSEMA-DOORNBUSCHH, G. I.; MEI, H. C. VAN DER. Adhesion to silicone rubber of yeasts and bacteria isolated from voice prostheses : Influence of salivary conditioning films. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 34, p. 201–209, 1997.

BUSSCHER, H. J.; MEI, H. C. VAN DER. Microbial Adhesion in Flow Displacement Systems. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 1, p. 127–141, 2006.

CADOGAN, S. P.; HAHN, C. J.; RAUSCH, M. H.; FRÖBA, A. P. Study on the applicability of dynamic light scattering (DLS) to microemulsions including supercritical carbon dioxide-swollen micelles. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 499, p. 202–208, 2017.

CALABRESE, E. C.; CASTELLANO, S.; SANTORIELLO, M.; SGHERRI, C.; QUARTACCI, M. F.; CALUCCI, L.; WARRILOW, A. G. S.; LAMB, D. C.; KELLY, S. L.; MILITE, C.; GRANATA, I.; SBARDELLA, G.; STEFANCICH, G.; MARESCA, B.; PORTA, A. Antifungal activity of azole compounds CPA18 and CPA109 against azole-susceptible and -resistant strains of *Candida albicans*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 5, p. 1111–1119, 2013.

CALIXTO, G.; YOSHII, A. C.; ROCHA, H.; STRINGHETTI, B.; CURY, F.; CHORILLI, M. Polyacrylic acid polymers hydrogels intended to topical drug delivery : preparation and

characterization. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 7450, p. 1–7, 2014.

CAMPOY, S.; ADRIO, J. L. Antifungals. **Biochemical Pharmacology**, v. 133, p. 86–96, 2017.

CARVALHO, C.; BARBI, M. S.; HUGO, V.; SARMENTO, V.; CHIAVACCI, L. A.; NETTO, M.; GREMIA, M. P. D. Surfactant systems for nasal zidovudine delivery : structural , rheological and mucoadhesive properties. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, p. 430–439, 2010.

CASSONE, A.; SOBEL, J. D. Experimental Models of Vaginal Candidiasis and Their Relevance to Human Candidiasis. **Infection and Immunity**, v. 84, n. 5, p. 1255–1261, 2016.

CASTRO, R. D. DE; MURIELLY, T.; ANDRADE, P.; MORAIS, L.; BEZERRA, D.; LACET, G.; FERREIRA, S.; MARIA, E.; BRITO, M. DE; CAVALCANTI, A. L. Antifungal activity and mode of action of thymol and its synergism with nystatin against *Candida* species involved with infections in the oral cavity : an *in vitro* study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 417, p. 1–7, 2015.

CHAMILOS, G.; LIONAKIS, M. S.; LEWIS, R. E.; KONTOYIANNIS, D. P. Role of mini-host models in the study of medically important fungi. **Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 1, p. 42–55, 2007.

CHANDRA, J.; MUKHERJEE, P. K. *Candida* Biofilms: Development, Architecture, and Resistance. **Microbiology Spectrum**, v. 5, n. 6, p. 1–8, 2016.

CHANTHAI, S.; PRACHAKOLL, S.; RUANGVIRIYACHAI, C.; LUTHRIA, D. L. Influence of extraction methodologies on the analysis of five major volatile aromatic compounds of citronella grass (*Cymbopogon nardus*) and lemongrass (*Cymbopogon citratus*) grown in Thailand. **Journal of AOAC International**, v. 95, n. 3, p. 763–772, 2012.

CHANTHAI, S.; RUANGVIRIYACHAI, C.; LUTHRIA, D. Influence of Extraction Methodologies on the Analysis of Five Major Volatile Aromatic Compounds of Citronella Grass (*Cymbopogon nardus*) and Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) Grown in Thailand. **Journal of AO**, v. 95, n. 3, p. 763–772, 2012.

CHEN, Q.; XU, S.; WU, T.; GUO, J.; SHA, S.; ZHENG, X.; YU, T. Effect of citronella essential oil on the inhibition of postharvest *Alternaria alternata* in cherry tomato. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 94, p. 2441–2447, 2014.

CHITHRANI, B. D.; GHAZANI, A. A.; CHAN, W. C. W. Determining the Size and Shape Dependence of Gold Nanoparticle Uptake into Mammalian Cells. **Nano Letters**, v. 6, n. 4, p. 662–668, 2006.

CLSI. Metodologia dos Testes de Sensibilidade a Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactéria de Crescimento Aeróbico : Norma Aprovada - Sexta Edição. **Clinical and Laboratory**

Standards Institute, v. 23, n. 2, p. 1–81, 2006.

CLSI. Reference Method for Broth Dilution. **Clinical and Laboratory Standards Institute**, v. 3, n. 14, p. 1–13, 2008.

COELHO, A. C.; DÍEZ, J. G. Biological risks and laboratory-acquired infections : a reality that cannot be ignored in. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 3, p. 1–10, 2015.

COSTA-ORLANDI, C. B.; SARDI, J. C. O.; PITANGUI, N. S.; OLIVEIRA, H. C. DE; SCORZONI, L.; GALEANE, M. C.; KAILA P. MEDINA-ALARCÓN , WANESSA C. M. A. MELO, M. Y. M.; BRAZ, J. D.; ANA MARISA FUSCO-ALMEIDA, M. J. S. M.-G. Fungal Biofilms and Polymicrobial Diseases. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 22, p. 1–24, 2017.

COSTA, G. M.; ENDO, E. H.; APARÍCIO, D.; CORTEZ, G. Effect of plant extracts on planktonic growth and biofilm of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 4, n. 6, p. 908–917, 2015.

DALAZEN, D.; ZANROSSO, D.; WANDERLEY, L.; SILVA, N. L.; FUENTEFRIA, A. M. Comparação do perfil de suscetibilidade entre isolados clínicos de *Candida* spp . orais e vulvovaginais no Sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 1, p. 33–38, 2011.

DÉCIGA-CAMPOS, M.; RIVERO-CRUZ, I.; ARRIAGA-ALBA, M.; GABRIELA CASTAÑEDA-CORRAL, GUADALUPE E. ANGELES-LÓPEZ, A. N.; MATA, R. Acute toxicity and mutagenic activity of Mexican plants used in traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, p. 334–342, 2007.

DENNING, D. W.; KNEALE, M.; SOBEL, J. D.; RAUTEMAA-RICHARDSON, R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 11, p. 339–347, 2018.

DEORUKHKAR, S. C.; SAINI, S.; MATHEW, S. Non- *albicans Candida* Infection: An Emerging Threat. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2014, p. 1–7, 2014.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**. 3rd. ed. United Kingdom 2009: [s.n.]. v. 53

DHAKAD, A. K.; PANDEY, V. V.; BEG, S.; RAWAT, J. M.; SINGH, A. Biological, medicinal and toxicological significance of *Eucalyptus* leaf essential oil: a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 98, n. 3, p. 833–848, 2018.

DO, T. K. T.; HADJI-MINAGLOU, F.; ANTONIOTTI, S.; FERNANDEZ, X. Authenticity of essential oils. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 66, p. 146–157, 2014.

DOUGLASS, A. P.; OFFEI, B.; BRAUN-GALLEANI, S.; COUGHLAN, A. Y.; ORTIZ-

MERINO, A.; BYRNE, K. P.; WOLFE, K. H.; MARTOS, A. A. R. Population genomics shows no distinction between pathogenic *Candida krusei* and environmental *Pichia kudriavzevii*: One species , four names. PLoS Pathogens. v. 14, n. 7, ID e1007138, 27 p., 2018. doi: 10.1371/journal.ppat.1007138.

DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELINA, C. Anti- *Candida* activity of Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 305–311, 2005.

DUARTE, M. C. T.; LEME, E. E.; DELARMELINA, C.; SOARES, A. A.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A. Activity of essential oils from Brazilian medicinal plants on *Escherichia coli.* **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, p. 197–201, 2007.

ELOY, J. O.; PETRILLI, R.; RIBEIRO, H. M.; PALMA, J.; BARCELLOS, A.; CHESCA, D. L.; SERAFINI, L. N.; TIEZZI, D. G.; LEE, R. J.; MARCHETTI, J. M.; PRETO, R.; PRETO, R.; STATES, U. Co-loaded paclitaxel/rapamycin liposomes: Development, characterization and *in vitro* and *in vivo* evaluation for breast cancer therapy. **Colloids Surfaces B: Biointerfaces**, v. 141, p. 74–82, 2016.

ELSHAFIE, H. S.; CAMELE, I. An Overview of the Biological Effects of Some Mediterranean Essential Oils on Human Health. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–14, 2017.

ESPINA, L.; SOMOLINOS, M.; LORÁN, S.; CONCHELLO, P.; GARCÍA, D.; PAGÁN, R. Chemical composition of commercial citrus fruit essential oils and evaluation of their antimicrobial activity acting alone or in combined processes. **Food Control**, v. 22, n. 6, p. 896–902, 2011.

ESSID, R.; GHARBI, D.; ABID, G.; KARKOUCH, I.; BEN, T.; FARES, N.; TRABELSI, D.; MHADHBI, H.; ELKAHOUI, S.; LIMAM, F. Combined e ff ect of *Thymus capitatus* and *Cinnamomum verum* essential oils with conventional drugs against *Candida albicans* biofilm formation and elucidation of the molecular mechanism of action. **Industrial Crops & Products**, v. 140, p. 111720, 2019.

ETGETON, S. A.; CHASSOT, F.; BOER, C. G.; DONATTI, L.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Influência da co-agregação entre *Candida. albicans* e *Lactobacillus acidophilus* na capacidade de adesão destes microrganismos às células epiteliais vaginais humanas (CEVH). **Acta Scientiarum Health Sciences**, v. 33, n. 1, p. 1–8, 2011.

FERREIRA, D.; GRENOUILLET, F.; BLASCO, G.; SAMAIN, E.; HÉNON, T.; DUSSAUCY, A.; MILLON, L.; MERCIER, M.; SEBASTIEN; OUTCOMES. Outcomes associated with routine systemic antifungal therapy in critically ill patients with *Candida* colonization. **Intensive Care Medicine**, v. 41, p. 1077–1088, 2015.

FERREIRA, V. T. P.; INFANTE, V. H. P.; FELIPPIM, E. C.; CAMPOS, P. M. B. G. M. Application of Factorial Design and Rheology to the Development of Photoprotective Formulations. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 46, p. 1–8, 2020.

FORMARIZ, T. P.; CHIAVACCI, L. A.; SCARPA, M. V; SILVA-JÚNIOR, A. A.; EGITO, E. S. T.; TERRUGI, C. H. B.; FRANZINI, C. M.; SARMENTO, V. H. V; OLIVEIRA, A. G. Structure and viscoelastic behavior of pharmaceutical biocompatible anionic microemulsions containing the antitumoral drug compound doxorubicin. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 77, p. 47–53, 2010.

FOX, E. P.; COWLEY, E. S.; NOBILE, C. J.; HARTOONI, N.; NEWMAN, D. K.; JOHNSON, A. D. Anaerobic Bacteria Grow within *Candida albicans* Biofilms and Induce Biofilm Formation in Suspension Cultures. **Current Biology**, v. 24, n. 20, p. 2411–2416, 2014.

FREIRES, I. D. A.; MENDONC, R.; ALENCAR, S. M. DE; FIGUEIRA, G. M.; APARECIDA, J.; RODRIGUES, D. O.; CRISTINA, M.; DUARTE, T.; ROSALEN, P. L. *Coriandrum sativum* L . (Coriander) Essential Oil : Antifungal Activity and Mode of Action on *Candida* spp ., and Molecular Targets Affected in Human Whole-Genome Expression. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. 1–13, 2014.

FUKUSHIMA, R. S.; WEIMER, P. J.; KUNZ, D. A. Use of Photocatalytic Reduction to Hasten Preparation of Culture Media for *Saccharolytic clostridium* Species. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 34, p. 22–26, 2003.

GABBOUN, N. H.; NAJIB, N. M.; IBRAHIM, H. G.; ASSAF, S. Release of salicylic acid , diclofenac acid and diclofenac acid salts from isotropic and anisotropic nonionic surfactant systems across rat skin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 212, p. 73–80, 2001.

GANJEWALA, D.; LUTHRA, R. Essential Oil Biosynthesis and Regulation in the Genus *Cymbopogon*. **Natural Product Communications**, v. 5, n. 1, p. 1–16, 2010.

GARAVAGLIA, J.; MARKOSKI, M. M.; OLIVEIRA, A.; MARCADENTI, A. Grape seed oil compounds: Biological and chemical actions for health. **Nutrition and Metabolic Insights**, v. 9, p. 59–64, 2016.

GARBEE, D. D.; PIERCE, S. S.; MANNING, J. Opportunistic Fungal Infections in Critical Care Units. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 29, n. 1, p. 67–79, 2017.

GHAFFARI, Z.; RAHIMMALEK, M.; SABZALIAN, M. R. Variations in Essential Oil Composition and Antioxidant Activity in Perovskia abrotanoides Kar. Collected from Different Regions in Iran. **Chemistry and Biodiversity**, v. 15, n. 6, 2018.

GHOSH, V.; SARANYA, S.; MUKHERJEE, A.; CHANDRASEKARAN, N. Antibacterial microemulsion prevents sepsis and triggers healing of wound in wistar rats. **Colloids and**

Surfaces B: Biointerfaces, v. 105, p. 152–157, 2013.

GIONGO, J. L.; VAUCHER, R. DE A.; FAUSTO, V. P.; QUATRIN, P. M.; LOPES, L. Q. S.; SANTOS, R. C. V.; GÜNDEL, A.; GOMES, P.; STEPPE, M. Microbial Pathogenesis Anti-*Candida* activity assessment of *Pelargonium graveolens* oil free and nanoemulsion in biofilm formation in hospital medical supplies. **Microbial Pathogenesis**, v. 100, p. 170–178, 2016.

GLOCKNER, A. Treatment and Prophylaxis of Invasive Candidiasis with Anidulafungin, Caspofungin and Micafungin - Review of the Literature. **European Journal of Medical Research**, v. 16, p. 167–179, 2011.

GOH, P. S.; NG, M. H.; CHOO, Y. M.; BOYCE, A. N.; CHUAH, C. H. Production of nanoemulsions from palm-based tocotrienol rich fraction by microfluidization. **Molecules**, v. 20, n. 11, p. 19936–19946, 2015.

GONÇALVES, B.; FERREIRA, C.; ALVES, C. T.; HENRIQUES, M.; AZEREDO, J.; SILVA, S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. **Critical Reviews in Microbiology,** v. 42, n. 6. p. 905-927, 2016).

GONZÁLEZ-LARA, M. F.; TORRES-GONZÁLEZ, P.; CORNEJO-JUÁREZ, P.; VELÁZQUEZ-ACOSTA, C.; MARTINEZ-GAMBOA, A.; RANGEL-CORDERO, A.; BOBADILLA-DEL-VALLE, M.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; PONCE-DE-LEÓN, A.; SIFUENTES-OSORNIO, J. Impact of inappropriate antifungal therapy according to current susceptibility breakpoints on *Candida* bloodstream infection mortality, a retrospective analysis. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 753, 2017.

GU, Y.; TANG, X.; YANG, M.; YANG, D.; LIU, J. Transdermal drug delivery of triptolide-loaded nanostructured lipid carriers: Preparation, pharmacokinetic, and evaluation for rheumatoid arthritis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 554, n. October 2018, p. 235–244, 2019.

GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R. Polymeric Nanoparticles , Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications. **Drug Target Insights**, v. 2, p. 147–157, 2014.

GUTIÉRREZ-DEL-RÍO, I.; FERNÁNDEZ, J.; LOMBÓ, F. Plant nutraceuticals as antimicrobial agents in food preservation: terpenoids, polyphenols and thiols. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 52, n. 3, p. 309–315, 2018.

HAMAD, M.; KAZANDJI, N.; AWADALLAH, S.; ALLAM, H. Prevalence and epidemiological characteristics of vaginal candidiasis in the UAE. **Mycoses**, p. 184–190, 2014.

HANI, U.; SHIVAKUMAR, H. G.; VAGHELA, R.; OSMANI, R. A. M.; SHRIVASTAVA, A. Candidiasis: a fungal infection--current challenges and progress in prevention and treatment.

Infectious disorders drug targets, v. 15, n. 1, p. 42–52, 2015.

HERNÁNDEZ, F.; SANCHO, J. V.; IBÁÑEZ, M.; ABAD, E.; PORTOLÉS, T.; MATTIOLI, L. Current use of high-resolution mass spectrometry in the environmental sciences. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 403, n. 5, p. 1251–1264, 2012.

HIROTA, K.; YUMOTO, H.; SAPAAR, B.; MATSUO, T.; ICHIKAWA, T.; MIYAKE, Y. Pathogenic factors in *Candida* biofilm-related infectious diseases. **Journal of Applied Microbiology**, v. 122, n. 2, p. 321–330, 2017.

HOLLAND, L. M.; SCHRODER, M. S.; TURNER, S. A.; TAFF, H.; ANDES, D.; GRÓZER, Z.; GÁCSER, A.; AMES, L.; HAYNES, K.; HIGGINS, D. G.; GERALDINE, B. Comparative Phenotypic Analysis of the Major Fungal Pathogens *Candida* Comparative Phenotypic Analysis of the Major Fungal Pathogens *Candida parapsilosis* and *Candida albicans*. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, p. 1–18, 2014.

HUNG, C. F.; FANG, C. L.; LIAO, M. H.; FANG, J. Y. The effect of oil components on the physicochemical properties and drug delivery of emulsions: Tocol emulsion versus lipid emulsion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 335, n. 1–2, p. 193–202, 2007.

HUNTER, R. J. **Zeta potential in colloid science: principles and applications**. Academic Press; 1981.

HUSAIN, F. M.; AHMAD, I.; KHAN, MOHAMMAD S.; AHMAD, E.; TAHSEEN, Q.; KHAN, MOHD SHAHNAWAZ; ALSHABIB, N. A. Sub-MICs of *Mentha piperita* essential oil and menthol inhibits AHL mediated quorum sensing and biofilm of Gram-negative bacteria. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 1–12, 2015.

HYLDGAARD, M.; MYGIND, T.; MEYER, R. L. Essential oils in food preservation: Mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, p. 1–24, 2012.

INNSAN, M. F. M. F.; SHAHRIL, M. H.; SAMIHAH, M. S.; ASMA, O. S.; RADZI, S. M.; JALIL, K. A.; HANINA, M. N. Pharmacodynamic properties of essential oils from *Cymbopogon* species. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 24, p. 2676–2679, 2011.

JAFRI, H.; HUSAIN, F. M.; AHMAD, I. Antibacterial and antibiofilm activity of some essential oils and compounds against clinical strains of *Staphylococcus aureus* **Journal of Biomedical & Therapeutic Sciences**, v. 1, n. 1, p. 65–71, 2014.

JANG, S. J.; LEE, K.; KWON, B.; YOU, H. J.; KO, G. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. **Scientific Reports**, v. 9, p. 1–9, 2019.

JANTRAWUT, P.; BOONSERMSUKCHAROEN, K.; THIPNAN, K.; CHAIWARIT, T.;

HWANG, K.-M.; PARK, E.-S. Enhancement of Antibacterial Activity of Orange Oil in Pectin Thin Film by Microemulsion. **Nanomaterials**, v. 8, n. 7, p. 545, 2018.

KALE, J. N.; JUNIOR, L. V. A. Studies on microemulsions using Brij 96 as surfactant and glycerin, ethylene glycol and propylene glycol as cosurfactants. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 57, p. 87-93, 1989.

KANAFANI, Z. A.; PERFECT, J. R. Resistance to antifungal agents: Mechanisms and clinical impact. **Chinese Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 10, n. 4, p. 320, 2010.

KANDIMALLA, R.; KALITA, S.; CHOUDHURY, B.; DASH, S.; KALITA, K.; KOTOKY, J. Chemical composition and anti-candidiasis mediated wound healing property of *Cymbopogon nardus* essential oil on chronic diabetic wounds. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, p. 1–8, 2016.

KATHIRAVAN, M. K.; SALAKE, A. B.; CHOTHE, A. S.; DUDHE, P. B.; WATODE, R. P.; MUKTA, M. S.; GADHWE, S. The biology and chemistry of antifungal agents: A review. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 19, p. 5678–5698, 2012.

KELIDARI, H. R.; MOAZENI, M.; BABAEI, R.; SAEEDI, M.; AKBARI, J.; PARKOOHI, P. I.; NABILI, M.; GOHAR, A. A.; MORTEZA-SEMNANI, K.; NOKHODCHI, A. Improved yeast delivery of fluconazole with a nanostructured lipid carrier system. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 89, p. 83–88, 2017.

KHAN, M. S. A.; AHMAD, I. Phytomedicine In vitro antifungal , anti-elastase and anti-keratinase activity of essential oils of *Cinnamomum* - , *Syzygium* - and *Cymbopogon* -species against *Aspergillus fumigatus* and *Trichophyton rubrum*. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 19, n. 1, p. 48–55, 2011.

KHAN, M. S. A.; AHMAD, I. Biofilm inhibition by *Cymbopogon citratus* and *Syzygium aromaticum* essential oils in the strains of *Candida albicans*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 140, n. 2, p. 416–423, 2012.

KIM, J.-R.; HARIBALAN, P.; SON, B.-K.; AHN, Y.-J. Fumigant Toxicity of Plant Essential Oils Against *Camptomyia corticalis* (Diptera: Cecidomyiidae). **Journal of Economic Entomology**, v. 105, n. 4, p. 1329–1334, 2012.

KIM, J.; SUDBERY, P. *Candida albicans*, a Major Human Fungal Pathogen. **The Journal of Microbiology**, v. 49, n. 2, p. 171–177, 2011.

KOBA, K.; SANDA, K.; GUYON, C.; RAYNAUD, C.; CHAUMONT, J. P.; NICOD, L. *In vitro* cytotoxic activity of *Cymbopogon citratus* L. and *Cymbopogon nardus* L. essential oils from Togo. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 4, n. 1, p. 29–34, 2009.

KONG, B.; SEOG, J. H.; GRAHAM, L. M.; LEE, S. B. Experimental considerations on the

cytotoxicity of nanoparticles. **Nanomedicine**, v. 6, n. 5, p. 929–941, 2011.

KOS, M.; KAHRU, A.; DROBNE, D.; SINGH, S.; KALČÍKOVÁ, G.; KÜHNEL, D.; ROHIT, R.; GOTVAJN, A. Ž.; JEMEC, A. A case study to optimise and validate the brine shrimp Artemia franciscana immobilisation assay with silver nanoparticles: The role of harmonisation. **Environmental Pollution**, v. 213, p. 173–183, 2016.

KPOVIESSI, S.; BERO, J.; AGBANI, P.; GBAGUIDI, F.; KPADONOU-KPOVIESSI, B.; SINSIN, B.; ACCROMBESSI, G.; FRÉDÉRICH, M.; MOUDACHIROU, M.; QUETIN-LECLERCQ, J. Chemical composition, cytotoxicity and in vitro antitrypanosomal and antiplasmodial activity of the essential oils of four *Cymbopogon* species from Benin. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 151, n. 1, p. 652–659, 2014.

KUHN, D. .; GEORGE, T.; J.CHANDRA; P.K.MUKHERJEE; GHANNOUM, M. A. Antifungal Susceptibility of *Candida* Biofilms: Unique Efficacy of Amphotericin B Lipid Formulations and Echinocandins. **American Society for Microbiology**, v. 46, n. 6, p. 1773–1780, 2002.

KUMAR, ANAND; ZARYCHANSKI, R.; PISIPATI, A.; KUMAR, ASEEM; KETHIREDDY, S.; BOW, E. J. Fungicidal versus fungistatic therapy of invasive *Candida* infection in non-neutropenic adults: a meta-analysis. **Mycology**, v. 9, n. 2, p. 116–128, 2018.

KURTZMAN, C. P.; SMILEY, M. J.; JOHNSON, C. J. Emendation of the Genus *Issatchenkia Kudriavzev* and Comparison of Species by Deoxyribonucleic Acid Reassociation , Mating Reaction , and Ascospore Ultrastructure. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 30, n. 2, p. 503–513, 2018.

KWAMIN, F.; NARTEY, N. O.; CODJOE, F. S.; NEWMAN, M. J. Distribution of *Candida* species among HIV-positive patients with oropharyngeal candidiasis in Accra , Ghana. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 7, n. 1, p. 41–45, 2013.

LARA, H. H.; GUISBIERS, G.; MENDOZA, J.; MIMUN, L. C.; VINCENT, B. A.; LOPEZ-RIBOT, J. L.; NASH, K. L. Synergistic antifungal effect of chitosan-stabilized selenium nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation in liquids against *Candida albicans* biofilms. **International Journal of Nanomedicine**, v. 13, p. 2697–2708, 2018.

LEWINSKI, N.; COLVIN, V.; DREZEK, R. Cytotoxicity of Nanoparticles. **Small**, v. 4, n. 1, p. 26–49, 2008.

LI, X.; HOU, Y.; YUE, L.; LIU, S.; DU, J.; SUN, S. Potential Targets for Antifungal Drug Discovery Based on Growth and Virulence in *Candida albicans*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 10, p. 5885–5891, 2015.

LOCKHART, S. R.; WAGNER, D.; IQBAL, N.; PAPPAS, P. G.; ANDES, D. R.;

KAUFFMAN, C. A.; BRUMBLE, L. M.; HADLEY, S.; WALKER, R.; ITO, J. I.; BADDLEY, J. W.; CHILLER, T.; PARK, B. J. Comparison of *In Vitro* Susceptibility Characteristics of Candida Species from Cases of Invasive Candidiasis in Solid Organ and Stem Cell Transplant **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 7, p. 2404–2410, 2014.

LOHSE, M. B.; GULATI, M.; JOHNSON, A. D.; NOBILE, C. J. Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms. **Nature Reviews Microbiology**, v. 344, n. 6188, p. 1173–1178, 2015.

LUM, K. Y.; TAY, S. T.; LE, C. F.; LEE, V. S.; SABRI, N. H.; VELAYUTHAN, R. D.; HASSAN, H.; SEKARAN, S. D. Activity of novel synthetic peptides against *Candida albicans.* **Scientific Reports**, v. 5, p. 1–12, 2015.

MAKANJUOLA, O.; BONGOMIN, F.; FAYEMIWO, S. A. An Update on the Roles of Non-albicans *Candida* Species in Vulvovaginitis. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 121, p. 1–17, 2018.

MARAK, M. B.; DHANASHREE, B. Antifungal Susceptibility and Biofilm Production of *Candida* spp. Isolated from Clinical Samples . **International Journal of Microbiology**, v. 2018, p. 1–5, 2018.

MARTINS, M. D. R.; ARANTES, S.; CANDEIAS, F.; TINOCO, M. T.; CRUZ-MORAIS, J. Antioxidant, antimicrobial and toxicological properties of *Schinus molle* L. essential oils. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 151, n. 1, p. 485–492, 2014.

MARUYAMA, N.; TAKIZAWA, T.; ISHIBASHI, H.; HISAJIMA, T.; INOUYE, S.; YAMAGUCHI, H.; ABE, S. Protective Activity of Geranium Oil and Its Component, Geraniol, in Combination with Vaginal Washing against Vaginal Candidiasis in Mice. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, n. 8, p. 1501–1506, 2008.

MASKARINEC, S. A.; PARLAK, Z.; TU, Q.; LEVERING, V.; ZAUSCHER, S.; LÓPEZ, G. P.; FOWLER, V. G.; PERFECT, J. R. On-demand release of *Candida albicans* biofilms from urinary catheters by mechanical surface deformation. **Biofouling**, v. 34, n. 6, p. 595–604, 2018.

MATSUBARA, V. H.; WANG, Y.; BANDARA, H. M. H. N.; MAYER, M. P. A.; SAMARANAYAKE, L. P. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of *Candida albicans* biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 14, p. 6415–6426, 2016.

MATU, E. N.; KIRIRA, P. G.; KIGONDU, E. V. M.; MOINDI, E. Antimicrobial activity of organic total extracts of three Kenyan medicinal plants. **African Journal of Pharmacology and Therapeutics**, v. 1, n. 1, p. 14–18, 2012.

MAUPAS, C.; MOULARI, B.; BÉDUNEAU, A.; LAMPRECHT, A.; PELLEQUER, Y. Surfactant dependent toxicity of lipid nanocapsules in HaCaT cells. **International Journal of**

Pharmaceutics, v. 411, n. 1–2, p. 136–141, 2011.

MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 119–128, 2013.

MICKIENĖ, R.; BAKUTIS, B.; BALIUKONIENĖ, V. Antimicrobial activity of two essential oils. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, p. 139–144, 2011.

MILLSAP, K. W.; BOS, R.; MEI, H. C. VAN DER; BUSSCHER, H. J. Adhesion and surface-aggregation of *Candida albicans* from saliva on acrylic surfaces with adhering bacteria as studied in a parallel plate flow chamber. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 75, p. 351–359, 1999.

MILLSOP, J. W.; FAZEL, N. Oral candidiasis. **Clinics in Dermatology**, v. 34, n. 4, p. 487–494, 2016.

MIRÓ, M. S.; RODRÍGUEZ, E.; VIGEZZI, C.; ICELY, P. A.; GARCÍA, L. N.; PAINETTI, N.; CRISTINA A. MALDONADO, F. O. R.; CAEIRO, J. P.; SOTOMAYOR, C. E. Contribution of TLR2 pathway in the pathogenesis of vulvovaginal candidiasis. **Pathogens and Disease**, v. 75, n. 7, p. 1–10, 2018.

MOGHIMIPOUR, E.; SALIMI, A.; EFTEKHARI, S. Design and Characterization of Microemulsion Systems for Naproxen. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 3, n. 1, p. 63–71, 2013.

MOSCI, P.; PIETRELLA, D.; RICCI, G.; PANDEY, N.; MONARI, C.; PERICOLINI, E.; GABRIELLI, E.; PERITO, S.; BISTONI, F.; VECCHIARELLI, A. Mouse Strain-Dependent Differences in Estrogen Sensitivity During Vaginal Candidiasis. **Mycopathologia**, v. 175, n. 1–2, p. 1–11, 2013.

MOTA, K. S. DE L. **Atividade Antifúngica do Óleo Essencial de Thymus vulgaris L. e Fitoconstituintes contra Rhizopus oryzae e Rhizopus microsporus: Interação com Ergosterol**. 2013. 128 p. Tese (Doutorado em Farmacologia) - João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2013.

MUHD HAFFIZ, J.; NORHAYATI, I.; GETHA, K.; NOR AZAH, M. A.; MOHD ILHAM, A.; LILI SAHIRA, H.; ROSHAN JAHN, M. S.; MUHD SYAMIL, A. Chemical composition and *in vitro* antitrypanosomal activity of fractions of essential oil from *Cymbopogon nardus* L. **Tropical Biomedicine**, v. 30, n. 1, p. 9–14, 2013.

MUKAREMERA, L.; LEE, K. K.; MORA-MONTES, H. M.; GOW, N. A. R. *Candida albicans* yeast, pseudohyphal, and hyphal morphogenesis differentially affects immune recognition. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. Jun, p. 1–12, 2017.

MUZAFFAR, F.; SINGH, U. K.; CHAUHAN, L. Review on Microemulsion As Futuristic Drug Delivery. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n.

3, p. 39–53, 2014.

NAGLIK, J. R.; FIDEL, P. L.; ODDS, F. C. Animal models of mucosal *Candida* infection. **FEMS Microbiology Letters**, v. 283, n. 2, p. 129–139, 2008.

NAICKER, S. D.; PATEL, M. *Dodonaea viscosa* var . *angustifolia* Inhibits Germ Tube and Biofilm Formation by *C. albicans.* **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 1–7, 2013.

NAKAHARA, K.; ALZOREKY, N. S.; YOSHIHASHI, T.; NGUYEN, H. T. T.; TRAKOONTIVAKORN, G. Chemical Composition and Antifungal Activity of Essential Oil from *Cymbopogon nardus* (Citronella Grass). **Japan Agricultural Research Quarterly**, v. 37, n. 4, p. 249–252, 2003.

NEVES, J.; AMARAL, M. H.; BAHIA, M. F. Performance of an in vitro mucoadhesion testing method for vaginal semisolids: Influence of different testing conditions and instrumental parameters. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, p. 622–632, 2008.

OLIVEIRA, C. A.; GOUVÊA, M. M.; ANTUNES, G. R.; ZAIDA MARIA FARIA DE FREITAS, F. F. DE C. M.; RICCI-JUNIOR, E. Nanoemulsion containing 8-methoxypsoralen for topical treatment of dermatoses : Development , characterization and *ex vivo* permeation in porcine skin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 547, n. 1–2, p. 1–9, 2018.

OLIVERO-VERBEL, J.; NERIO, L. S.; STASHENKO, E. E. Bioactivity against *Tribolium castaneum* Herbst (Coleoptera: Tenebrionidae) of *Cymbopogon citratus* and *Eucalyptus citriodora* essential oils grown in Colombia. **Pest Management Science**, v. 66, n. 6, p. 664–668, 2010.

OLSON, M. L.; JAYARAMAN, A.; KAO, K. C. Relative Abundances of *Candida albicans* and *Candida glabrata* in *In Vitro* Coculture Biofilms Impact Biofilm Structure and Formation. **Appied and Environmental Microbiology**, v. 84, n. 8, p. 1–14, 2018.

OVCHINNIKOVA, E. S.; KROM, B. P.; BUSSCHER, H. J.; MEI, H. C. VAN DER. Evaluation of adhesion forces of *Staphylococcus aureus* along the length of *Candida albicans* hyphae. **BMC Microbiology**, v. 12, n. 281, p. 1–7, 2012.

OVCHINNIKOVA, E. S.; KROM, B. P.; HARAPANAHALLI, A. K.; BUSSCHER, H. J.; MEI, H. C. VAN DER. Surface Thermodynamic and Adhesion Force Evaluation of the Role of Chitin-Binding Protein in the Physical Interaction between *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. **Langmuir**, v. 29, p. 1–7, 2013.

PAGE, B.; PAGE, M.; NOËL, C. A new fluorometric assay for cytotoxicity measurements *in vitro*. **International Journal of Oncology**, v. 3, p. 473–476, 1993.

PARRA, A. L.; YHEBRA, R. S.; SARDIÑAS, I. G.; BUELA, L. I. Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD_{50} value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. **Phytomedicine**, v. 8, n. 5, p. 395–400, 2001.

PARTEARROYO, M. A.; OSTOLAZA, H.; GOÑI, F. M.; BARBERÁ-GUILLEM, E. Surfactant-induced cell toxicity and cell lysis. **Biochemical Pharmacology**, v. 40, n. 6, p. 1323–1328, 1990.

PEIXOTO, L. R.; ROSALEN, P. L.; GABRIELA LACET SILVA FERREIRA, I. A. F.; FABÍOLA GALBIATTI DE CARVALHO, LÚCIO ROBERTO CASTELLANO, R. D. DE C. Antifungal activity, mode of action and anti-biofilm effects of *Laurus nobilis* Linnaeus essential oil against *Candida* spp. **Archives of Oral Biology**, v. 73, p. 179–185, 2017.

PELTOLA, S.; SAARINEN-SAVOLAINEN, P.; KIESVAARA, J.; SUHONEN, T. M.; URTTI, A. Microemulsions for topical delivery of estradiol. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 254, p. 99–107, 2003.

PÉNZES, T.; ILDIKÓ, C.; ISTVÁN, E. Rheological analysis of the structural properties effecting the percutaneous absorption and stability in pharmaceutical organogels. **Rheologica Acta**, v. 43, p. 457–463, 2004.

PEREIRA, J. V.; FREIRES, I. A.; CASTILHO, A. R.; CUNHA, M. G. DA; ALVES, H. DA S.; ROSALEN, P. L. Antifungal potential of *Sideroxylon obtusifolium* and *Syzygium cumini* and their mode of action against *Candida* albicans. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 10, p. 2312–2319, 2016.

PERFECT, J. R. " Is there an emerging need for new antifungals ?" **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 21, n. 2, p. 129–131, 2016.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J.; GIBBS, D. L.; NEWELL, V. A.; MEIS, J. F.; GOULD, I. M.; FU, W.; COLOMBO, A. L.; RODRIGUEZ-NORIEGA, E.; THE GLOBAL ANTIFUNGAL SURVEILLANCE GROUP. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2005: an 8.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species and Other Yeast Species to Fluconazole and Voriconazole Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion Testing. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 6, p. 1735–1745, 2007.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J.; GIBBS, D. L.; NEWELL, V. A.; NAGY, E.; DOBIASOVA, S.; RINALDI, M.; BARTON, R.; VESELOV, A.; THE GLOBAL ANTIFUNGAL SURVEILLANCE GROUP. *Candida krusei*, a Multidrug-Resistant Opportunistic Fungal Pathogen:Geographic and Temporal Trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. **Journal of Clinical Microbiology,** v. 46, n.

2, p. 515-521, 2008.

PIAZZINI, V.; BIGAGLI, E.; LUCERI, C.; BILIA, A. R.; BERGONZI, M. C. Enhanced Solubility and Permeability of *Salicis cortex* Extract by Formulating as a Microemulsion. **Planta Medica**, v. 84, n. 12/13, p. 976–984, 2018.

PICCINELLI, A. C.; FIGUEIREDO, D.; AQUINO, D. S.; MORATO, P. N.; KURAOKA-OLIVEIRA, Â. M.; LAURIANO, R.; STRAPASSON, B.; PEREIRA, É.; ÉLIDA, M.; STEFANELLO, A.; OLIVEIRA, R. J.; APARECIDA, C.; KASSUYA, L. Activities of Ethanolic Extract and Fruticulin A from *Salvia lachnostachys* Leaves in Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 1–8, 2014.

PIERCE, C. G.; SRINIVASAN, A.; UPPULURI, P.; RAMASUBRAMANIAN, A. K.; LÓPEZ-RIBOT, J. L. Antifungal therapy with an emphasis on biofilms. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 13, n. 5, p. 726–730, 2013.

PIETRELLA, D.; ANGIOLELLA, L.; VAVALA, E.; RACHINI, A.; MONDELLO, F.; RAGNO, R.; BISTONI, F.; VECCHIARELLI, A. Beneficial effect of *Mentha suaveolens* essential oil in the treatment of vaginal candidiasis assessed by real-time monitoring of infection. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 11, n. 1, p. 18, 2011.

PITANGUI, N. S.; SARDI, J. C. O.; SILVA, J. F.; BENADUCCI, T.; SILVA, R. A. M.; RODRÍGUEZ-ARELLANES, G.; TAYLOR, M. L.; MENDES-GIANNINI, M. J. S.; FUSCO-ALMEIDA, A. M. Adhesion of *Histoplasma capsulatum* to pneumocytes and biofilm formation on an abiotic surface. **Biofouling**, v. 28, n. 7, p. 711–718, 2012.

PRASAD, R.; RAWAL, M. K. Efflux pump proteins in antifungal resistance. **Frontiers in Pharma**, v. 5, p. 1–13, 2014.

PRYDATKO, A. V; BELYAEVA, L. A.; JIANG, L.; LIMA, L. M. C.; SCHNEIDER, G. F. Contact angle measurement of free-standing square-millimeter single-layer graphene. **Nature Communications**, p. 1–7, 2018.

QUATRIN, P. M.; VERDI, C. M.; SOUZA, M. E. DE; GODOI, S. N. DE; KLEIN, B.; GUNDEL, A.; WAGNER, R.; ALMEIDA VAUCHER, R. DE; OURIQUE, A. F.; SANTOS, R. C. V. Antimicrobial and antibiofilm activities of nanoemulsions containing *Eucalyptus globulus* oil against *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* spp. **Microbial Pathogenesis**, v. 112, p. 230–242, 2017.

QUINTIN, J.; ASMAR, J.; MATSKEVICH, A. A.; LAFARGE, M.; FERRANDON, D. The Drosophila Toll Pathway Controls but Does Not Clear *Candida glabrata* Infections. **The Journal of Immunology**, v. 190, n. 6, p. 2818–2827, 2013.

RADULOVIĆ, N. S.; MLADENOVIĆ, M. Z.; BLAGOJEVIĆ, P. D.; STOJANOVIĆ-RADIĆ,

Z. Z.; ILIC-TOMIC, T.; SENEROVIC, L.; NIKODINOVIC-RUNIC, J. Toxic essential oils. Part III: Identification and biological activity of new allylmethoxyphenyl esters from a *Chamomile* species (*Anthemis segetalis* Ten.). **Food and Chemical Toxicology**, v. 62, p. 554–565, 2013.

RAMAGE, G.; RAJENDRAN, R.; SHERRY, L.; WILLIAMS, C. Fungal Biofilm Resistance. **International Journal of Microbiology**, p. 1–14, 2012.

RAMOS, M. A. S.; CALIXTO, G.; TOLEDO, L. G.; BONIFÁCIO, B. V.; SANTOS, L. C.; ALMEIDA, M. T. G.; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. Liquid crystal precursor mucoadhesive system as a strategy to improve the prophylactic action of *Syngonanthus nitens* (Bong.) Ruhland against infection by *Candida krusei*. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 7455–7466, 2015.

RAMOS, M. A. S.; SILVA, P. B.; SPÓSITO, L.; TOLEDO, L. G.; BONIFÁCIO, B. V; RODERO, C. F.; SANTOS, K. C.; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. Nanotechnology-based drug delivery systems for control of microbial biofilms: a review. **International Journal of Nanomedicine**, v. 13, p. 1179–1213, 2018.

RAMOS, M. A. S.; SILVA, P. B.; TOLEDO, L. G.; ODA, F. B.; SILVA, I. C.; SANTOS, L. C.; SANTOS, A. G.; ALMEIDA, M. T. G.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. Intravaginal Delivery of Syngonanthus nitens (Bong .) Ruhland Fraction Based on a Nanoemulsion System Applied to Vulvovaginal Candidiasis Treatment. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 15, p. 1072–1089, 2019.

RAMOS, M. A. S.; TOLEDO, L. G.; CALIXTO, G. F.; BONIFÁCIO, B. V; ARAÚJO, M. G. F.; SANTOS, L. C.; ALMEIDA, M. T. G.; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. *Syngonanthus nitens* Bong. (Rhul.)-loaded nanostructured system for Vulvovaginal candidiasis treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 8, p. 1368–1387, 2016.

REHMAN, J. U.; ALI, A.; KHAN, I. A. Fitoterapia Plant based products : Use and development as repellents against mosquitoes : A review. **Fitoterapia**, v. 95, p. 65–74, 2014.

RENCBER, S.; AY, Z.; KATIP, I.; UNIVERSITESI, C.; LIMONCU, M. H. Mucoadhesive in situ gel formulation for vaginal delivery of clotrimazole : formulation , preparation , and *in vitro* / *in vivo* evaluation. **Pharmaceutical Development and Technology**, p. 1–11, 2016.

RODERO, C. F.; CALIXTO, G. M. F.; SANTOS, K. C.; SATO, M. R.; RAMOS, M. A. S.; MIRÓ, M. S.; RODRÍGUEZ, E.; VIGEZZI, C.; BAUAB, T. M.; SOTOMAYOR, C. E.; CHORILLI, M. Curcumin-Loaded Liquid Crystalline Systems for Controlled Drug Release and Improved Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 10, p. 4491–4504, 2018.

RODRIGUES, C. F.; SILVA, S.; HENRIQUES, M. *Candida glabrata*: A review of its features and resistance. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 33, n. 5, p. 673–688, 2014.

RODRIGUES, K. A. D. F.; DIAS, C. N.; AMARAL, F. M. M. DO; MORAES, D. F. C.; MOUCHREK FILHO, V. E.; ANDRADE, E. H. A.; MAIA, J. G. S. Molluscicidal and larvicidal activities and essential oil composition of *Cymbopogon winterianus*. **Pharmaceutical Biology**, v. 51, n. 10, p. 1293–1297, 2013.

ROOSJEN, A.; KAPER, H. J.; MEI, H. C. VAN DER; NORDE, W.; BUSSCHER, H. J. Inhibition of adhesion of yeasts and bacteria by poly (ethylene oxide) -brushes on glass in a parallel plate flow chamber. **Microbiology**, v. 149, p. 3239–3246, 2003.

ROSATI, D.; BRUNO, M.; JAEGER, M.; OEVER, J.; NETEA, M. G. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis : An Immunological Perspective. **Microorganisms**, v. 8, n. 144, p. 1–15, 2020.

ROTAVA, R.; ZANELLA, I.; SILVA, L. P. DA; MANFRON, M. P.; CERON, C. S.; ALVES, S. H.; KARKOW, A. K.; SANTOS, J. P. A. Atividade antibacteriana, antioxidante e tanante de subprodutos da uva. **Ciência Rural**, v. 39, n. 3, p. 941–944, 2009.

SAENGMEE-ANUPHARB, S.; SRIKHIRIN, T.; THAWEBOON, B.; THAWEBOON, S.; AMORNSAKCHAI, T.; DECHKUNAKORN, S.; SUDDHASTHIRA, T. Antimicrobial effects of silver zeolite, silver zirconium phosphate silicate and silver zirconium phosphate against oral microorganisms. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 3, n. 1, p. 47–52, 2013.

SALERNO, C.; PASCALE, M.; CONTALDO, M.; ESPOSITO, V.; BUSCIOLANO, M.; MILILLO, L.; GUIDA, A.; PETRUZZI, M.; SERPICO, R. *Candida*-associated denture stomatitis. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 16, n. 2, p. 139–143, 2011.

SALMAZI, R.; CALIXTO, G.; BERNEGOSSI, J.; RAMOS, M. APARECIDO DOS SANTOS; BAUAB, T. M.; CHORILLI, M.; SCHOOL. A curcumin-loaded liquid crystal precursor mucoadhesive system for the treatment of vaginal candidiasis. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 4815–4824, 2015.

SAMARANAYAKE, Y. H.; SAMARANAYAKE, L. P. Experimental oral candidiasis in animal models. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 2, p. 398–429, 2001.

SANO, A.; UCHIDA, R.; SAITO, M.; SHIOYA, N.; KOMORI, Y.; THO, Y.; HASHIZUME, N. Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. **Journal of nutritional science and vitaminology**, v. 53, n. 2, p. 174–82, 2007.

SANTI, M. E. S. O. DE; PRATES, R. A.; FRANÇA, C. M.; LOPES, R. G.; SOUSA, A. S.; FERREIRA, L. R.; BUSSADORI, S. K.; FERNANDES, A. U.; DEANA, A. M. Antimicrobial

photodynamic therapy as a new approach for the treatment of vulvovaginal candidiasis: preliminary results. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 9, p. 1925–1931, 2018.

SANTOS, C. I. DOS; FRANÇA, Y. R.; CAMPOS, C. D. L.; BOMFIM, M. R. Q.; MELO, B. O.; HOLANDA, R. A.; SANTOS, V. L.; MONTEIRO, S. G.; MOFFA, E. B.; MONTEIRO, A. S.; MONTEIRO, C. A.; MONTEIRO-NETO, V. Antifungal and Antivirulence Activity of Vaginal *Lactobacillus* spp. Products against *Candida* Vaginal Isolates. **Pathogens**, v. 8, p. 1–20, 2019.

SANZ, R.; CLARES, B.; MALLANDRICH, M.; SUÑER-CARBÓ, J.; JESÚS, M.; CALPENA, A. C. Development of a mucoadhesive delivery system for control release of doxepin with application in vaginal pain relief associated with gynecological surgery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 393–401, 2018.

SARDI, J. D. C. O.; PITANGUI, N. D. S.; RODRÍGUEZ-ARELLANES, G.; TAYLOR, M. L.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; MENDES-GIANNINI, M. J. S. Highlights in pathogenic fungal biofilms. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 31, n. 1, p. 22–29, 2014.

SCORZONI, L.; LUCAS, M. P. DE; MESA-ARANGO, A. C.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; LOZANO, E.; CUENCA-ESTRELLA, M.; MENDES-GIANNINI, M. J.; ZARAGOZA, O. Antifungal Efficacy during *Candida krusei* Infection in Non-Conventional Models Correlates with the Yeast *In Vitro* Susceptibility Profile. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. 1–13, 2013.

SFEIR, J.; LEFRANÇOIS, C.; BAUDOUX, D.; DERBRÉ, S.; PATRICIA, L. In Vitro Antibacterial Activity of Essential Oils against *Streptococcus pyogenes*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1–9, 2013.

SHIRADHONE, A. B.; INGLE, S. S.; ZORE, G. B. Microenvironment Responsive Modulations in the Fatty Acid Content, Cell Surface Hydrophobicity , and Adhesion of *Candida albicans* Cells. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 47, p. 1–15, 2018.

SHUKLA, P. K.; SINGH, P.; YADAV, R. K.; PANDEY, S.; BHUNIA, S. S. Past, Present, and Future of Antifungal Drug Development. **Topics in Medicinal Chemistry**, v. 9, p. 1–68, 2014.

SILVA, P. B. DA; RAMOS, M. A. DOS S.; BONIFÁCIO, B. V.; NEGRI, K. M. S.; SATO, M. R.; BAUAB, T. M.; CHORILLI, M. Nanotechnological Strategies for Vaginal Administration of Drugs — A Review. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 10, p. 2218–2243, 2015.

SILVA, P. B.; FREITAS, E. S.; SOLCIA, M. C.; SOUZA, P. C.; SILVA, M. M.; BATISTA, A. A.; EISMANN, C. E.; ROLISOLA, A. M. C. M.; MENEGÁRIO, A. A.; CARDOSO, R. F.; CHORILLI, M.; PAVAN, F. R. A nanostructured lipid system to improve the oral bioavailability of Ruthenium(II) complexes for the treatment of infections caused by *Mycobacterium tuberculosis*. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 1–11, 2018.

SILVA, P. B.; SOUZA, P. C.; CALIXTO, G. M. F.; LOPES, E. O.; FREM, R. C. G.; NETTO, A. V. G.; MAURO, A. E.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M. *In Vitro* Activity of Copper (II) Complexes , Loaded or Unloaded into a Nanostructured Lipid System , against *Mycobacterium tuberculosis*. **International Journal of Molecular Sciences Article**, v. 17, p. 745–7557, 2016.

SILVA RAMOS, R.; RODRIGUES, A. B. L.; FARIAS, A. L. F.; SIMÕES, R. C.; PINHEIRO, M. T.; FERREIRA, R. M. D. A.; COSTA BARBOSA, L. M.; PICANÇO SOUTO, R. N.; FERNANDES, J. B.; SANTOS, L. D. S.; ALMEIDA, S. S. M. D. S. DE. Chemical Composition and *in vitro* Antioxidant, Cytotoxic, Antimicrobial, and Larvicidal Activities of the Essential Oil of *Mentha piperita* L. (Lamiaceae). **The Scientific World Journal**, p. 1–9, 2017.

SILVA, S.; NEGRI, M.; HENRIQUES, M.; OLIVEIRA, R.; WILLIAMS, D. W.; AZEREDO, J. *Candida glabrata, Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, p. 288–305, 2012.

SILVEIRA, P. V.; PANARIELLO, B. H. D.; ARAÚJO COSTA, C. A. G.; MAULE, SHAWN M.; MAULE, SHANE M.; JANAL, M. N.; ZANIN, I. C. J.; DUARTE, S. Twice-daily red and blue light treatment for *Candida albicans* biofilm matrix development control. **Lasers in Medical Science**, v. 34, n. 3, p. 441–447, 2018.

SINGH, S.; FATIMA, Z.; HAMEED, S. Citronellal-induced disruption of membrane homeostasis in *Candida albicans* and attenuation of its virulence attributes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 4, p. 465–472, 2016.

SMITH, M. C.; CRIST, R. M.; CLOGSTON, J. D.; MCNEIL, S. E. Zeta potential: a case study of cationic, anionic, and neutral liposomes. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 409, n. 24, p. 5779–5787, 2017.

SOBEL, J. D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **The American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 214, n. 1, p. 15–21, 2016.

SONG, L.; HOU, J.; MEI, H. C. VAN DER; VEEREGOWDA, D. H.; BUSSCHER, H. J.; SJOLLEMA, J. Antimicrobials Influence Bond Stiffness and Detachment of Oral Bacteria. **Research Reports: Biological Antimicrobials**, v. 95, n. 7, p. 793–799, 2016.

SORIANO-RUIZ, J. L.; SUÑER-CARBÓ, J.; CALPENA-CAMPMANY, A. C.; FEBRER, N. B.; HALBAUT-BELLOWA, L.; BOIX-MONTAÑÉS, A.; SOUTO, E. B. Clotrimazole multiple W / O / W emulsion as anticandidal agent : Characterization and evaluation on skin and mucosae. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 175, p. 166–174, 2019.

SOUZA, M. E.; LOPES, L. Q. S.; BONEZ, P. C.; GÜNDEL, A.; MARTINEZ, D. S. T.;

SAGRILLO, M. R.; GIONGO, J. L.; VAUCHER, R. A.; RAFFIN, R. P.; BOLIGON, A. A.; SANTOS, R. C. V. *Melaleuca alternifolia* nanoparticles against *Candida* species biofilms. **Microbial Pathogenesis**, v. 104, p. 125–132, 2017.

ŠPÁNIK, I.; MACHYŇÁKOVÁ, A. Recent applications of gas chromatography with high-resolution mass spectrometry. **Journal of Separation Science**, v. 41, n. 1, p. 163–179, 2018.

SRIPATHI, R.; JAYAGOPAL, D.; RAVI, S. A study on the seasonal variation of the essential oil composition from *Plectranthus hadiensis* and its antibacterial activity. **Natural Product Research**, v. 32, n. 7, p. 871–874, 2018.

STORM, L.; LAUSCH, K. R.; ARENDRUP, M. C.; MORTENSEN, K. L.; PETERSEN, E. Vertebral infection with *Candida albicans* failing caspofungin and fluconazole combination therapy but successfully treated with high dose liposomal amphotericin B and flucytosine. **Medical Mycology Case Reports**, p. 1–16, 2014.

SWIDSINSKI, A.; GUSCHIN, A.; TANG, Q.; DÖRFFEL, Y.; VERSTRAELEN, H.; TERTYCHNYY, A.; KHAYRULLINA, G.; LUO, X.; SOBEL, J. D.; JIANG, X. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 220, n. 1, p. 1–8, 2019.

TADROS, T. F.; VANDAMME, A.; LEVECKE, B.; BOOTEN, K.; STEVENS, C. V. Stabilization of emulsions using polymeric surfactants based on inulin. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 109, p. 207–226, 2004.

TEEGUARDEN, J. G.; HINDERLITER, P. M.; ORR, G.; THRALL, B. D.; POUNDS, J. G. Particokinetics *In Vitro*: Dosimetry Considerations for *In Vitro* Nanoparticle Toxicity Assessments. **Toxicological Sciences**, v. 95, n. 2, p. 300–312, 2007.

TENG, Z.; YU, M.; DING, Y.; ZHANG, H.; SHEN, Y.; JIANG, M.; LIU, P.; OPOKU-DAMOAH, Y.; WEBSTER, T. J.; ZHOU, J. Preparation and characterization of nimodipine-loaded nanostructured lipid systems for enhanced solubility and bioavailability. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 119–133, 2018.

TOLEDO, L. G.; RAMOS, M. A. S.; SPÓSITO, L.; CASTILHO, E. M.; PAVAN, F. R.; LOPES, E. O.; ZOCOLO, G. J.; SILVA, F. A. N.; SOARES, T. H.; SANTOS, A. G.; BAUAB, T. M.; ALMEIDA, M. T. G. Essential Oil of *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle: A Strategy to Combat Fungal Infections Caused by *Candida* Species. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, p. 1252–1268, 2016.

TOURNU, H.; DIJCK, P. VAN. *Candida* biofilms and the host: Models and new concepts for eradication. **International Journal of Microbiology**, p. 1–17, 2012.

TRINDADE, L. A.; ARAÚJO OLIVEIRA, J. DE; CASTRO, R. D. DE; OLIVEIRA LIMA, E.

DE. Inhibition of adherence of *C. albicans* to dental implants and cover screws by *Cymbopogon nardus* essential oil and citronellal. **Clinical Oral Investigations**, v. 19, n. 9, p. 2223–2231, 2015.

TSUI, C.; KONG, E. F.; JABRA-RIZK, M. A. Pathogenesis of *Candida* albicans biofilm. **Pathogens and disease**, v. 74, n. 4, p. 1–13, 2016.

TURECKA, K.; CHYLEWSKA, A.; KAWIAK, A.; WALERON, K. F. Antifungal activity and mechanism of action of the Co(III) coordination complexes with diamine chelate ligands against reference and clinical strains of *Candida* spp. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 1–14, 2018.

TYAGI, A. K.; MALIK, A. Liquid and vapour-phase antifungal activities of selected essential oils against *Candida albicans* : microscopic observations and chemical characterization of *Cymbopogon citratus*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 10, n. 1, p. 65, 2010.

VALÉRIO, A.; CONTI, D. S.; ARAÚJO, P. H. H.; SAYER, C.; ROCHA, S. R. P. DA. Synthesis of PEG-PCL-based polyurethane nanoparticles by miniemulsion polymerization. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 135, p. 35–41, 2015.

VANDENDOOL, H.; KRATZ, P. D. A Generalization of the Retention Index System Including Linear Temperature Programmed Gas-Liquid Partition Chromatography. **Journal of chromatography**, v. 11, n. 3, p. 463–71, 1963.

VECCHIARELLI, A.; GABRIELLI, E.; PERICOLINI, E. Experimental models of vaginal candidiasis and inflammation. **Future Microbiology**, v. 10, n. 8, p. 1265–1268, 2015.

VELRAEDS, M. M. C.; MEI, H. C. VAN DER; REID, G.; BUSSCHER, H. J. Physicochemical and biochemical characterization of biosurfactants released by *Lactobacillus* strains. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 8, p. 51–61, 1996.

VYLKOVA, S.; LORENZ, M. C. Modulation of Phagosomal pH by *Candida albicans* Promotes Hyphal Morphogenesis and Requires Stp2p , a Regulator of Amino Acid Transport. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, p. 1–13, 2014.

WANG, S.; LU, W.; TOVMACHENKO, O.; RAI, U. S.; YU, H.; RAY, P. C. Challenge in Understanding Size and Shape Dependent Toxicity of Gold Nanomaterials in Human Skin Keratinocytes. **Chemical Physics Letters**, v. 463, p. 145–149, 2013.

WEBSTER, D.; TASCHEREAU, P.; SAND, C.; RENNIE, R. P. Antifungal activity of medicinal plant extracts ; preliminary screening studies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 115, p. 140–146, 2008.

WOLF, D. C.; GAN, J. Influence of rhamnolipid biosurfactant and Brij-35 synthetic surfactant

on 14 C-Pyrene mineralization in soil. **Environmental Pollution**, v. 243, p. 1846–1853, 2018.

WONGSUK, T.; PUMEESAT, P.; LUPLERTLOP, N. Fungal quorum sensing molecules: Role in fungal morphogenesis and pathogenicity. **Journal of Basic Microbiology**, v. 56, n. 5, p. 440–447, 2016.

XIA, E.; HE, X.; LI, H.; WU, S.; LI, S.; DENG, G. Biological Activities of Polyphenols from Grapes. **Polyphenols in Human Health and Disease**, v. 1, p. 47–58, 2013.

XIAO-YAN, L. I. U.; XIN, N. I. U.; QIAN-JIN, F.; XUE-ZHI, Y.; DAN-WEI, W.; TONG, Z.; LEI, L. I.; HONG, D. U. A new biocompatible microemulsion increases extraction yield and bioavailability of *Andrographis paniculata*. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 14, n. 9, p. 683–691, 2016.

YANG, L.; LIU, X.; ZHONG, L.; SUI, Y.; QUAN, G.; HUANG, Y.; WANG, F.; MA, T. Dioscin Inhibits Virulence Factors of *Candida albicans* . **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–9, 2018.

YANO, J.; NOVERR, M. C.; FIDEL, P. L. Cytokines in the host response to *Candida* vaginitis: Identifying a role for non-classical immune mediators, S100 alarmins. **Cytokine**, v. 58, n. 1, p. 118–128, 2012.

ZARSHENAS, M.; SAMANI, S.; PETRAMFAR, P.; MOEIN, M. Analysis of the essential oil components from different *Carum copticum* L. samples from Iran. **Pharmacognosy Research**, v. 6, n. 1, p. 62, 2013.