



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

**GIRLENE MACENA SANTOS**

**MONOTERPENOS COM ATIVIDADE ANTI-*Cryptococcus neoformans*: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA.**

CUITÉ – PB

2022

**GIRLENE MACENA SANTOS**

**MONOTERPENOS COM ATIVIDADE ANTI-*Cryptococcus neoformans*: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do  
Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de  
Campina Grande – Campus Cuité, como requisito  
obrigatório para a conclusão do curso.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Igara Oliveira Lima.

CUITÉ-PB

2022

S237m Santos, Girlene Macena.

Monoterpenos com atividade anti-*Cryptococcus neoformans*: uma visão integrativa. / Girlene Macena Santos. - Cuité, 2023.

40 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Profa. Dra. Igara Oliveira Lima".

Referências.

1. Fungos. 2. Micose. 3. Criptococose. 4. Antifúngico. 5. Monoterpenos. 6. Anfotericina B. 7. Flucitosina. I. Lima, Igara Oliveira. II. Título.

CDU 582.28(043)

**GIRLENE MACENA SANTOS**

**MONOTERPENOS COM ATIVIDADE ANTI-*Cryptococcus neoformans*: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde, da Universidade Federal de Campina Grande, como forma de obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

**Aprovado em 12 de dezembro de 2022.**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profª Drª Igara Oliveira Lima

ORIENTADORA - UFCG

---

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

EXAMINADOR – UFCG

---

Me. Maria da Glória Batista de Azevedo

EXAMINADOR - UFCG

Aos meus pais,  
Genilda e Roberto, que foram minha maior inspiração,  
exemplo de coragem e simplicidade para realizar minhas metas  
e a minha filha Elissa, que é meu maior motivo para nunca desistir.

## AGRADECIMENTO

A Deus, por todas as oportunidades;

Aos meus pais, Genilda Macena e Roberto Macena, por todos os ensinamentos;

À minha filha Elissa Macena, por ser minha motivação diária para nunca desistir;

Aos meus familiares, em especial meus irmãos Rogério Macena e Rafael Macena, minha prima Débora Macena e minha tia Mariza Macena, por todo apoio e por compreenderem minha ausência durante o processo;

Às que compõem o meu quarteto: Elizabeth Cristina, Eloizia Lacerda e Lourena Renalli, por estarem comigo nos dias bons e ruins durante todos esses anos, em especial a Eloízia Lacerda, que me acolheu em sua casa e cuidou de minha filha para eu concluir meu TCC;

A Jackson Santos pelas oportunidades e incentivo para a conquista do primeiro degrau;

À Anna Paula Teixeira, Franciele Maiara e Gustavo Queiroga por todo ensinamento no grupo de pesquisa e por todos os momentos compartilhados;;

Ao corpo docente da UFCG-CES, em especial a minha orientadora Prof<sup>a</sup> Igara Lima, que contribuíram para meu desenvolvimento profissional e pessoal;

À banca avaliadora, na pessoa do Prof<sup>o</sup> Egberto Carmo e MSc Glória Batista, pelas considerações;

Enfim, a todos que acreditaram em mim, essa conquista é nossa.

“Os dias correm, somem e com o tempo não vão voltar, só há uma chance pra viver. Não perca a força, e o sonho, não deixe nunca de acreditar que tudo vai acontecer.”

(Rosa de Saron)

## RESUMO

A criptococose, doença classificada como micose sistêmica, causada por fungos do gênero *Cryptococcus*, vem se destacando como uma enfermidade que está presente entre as prioridades da Organização Mundial de Saúde, a qual publicou um Guia, recentemente, orientando sobre a necessidade de novas pesquisas, voltadas à doença e ao desenvolvimento de novos fármacos, devido aos relatos de resistência antifúngica e grau de toxicidade nos pacientes. O tratamento atual, para os portadores da enfermidade, se dá através do uso de anfotericina B associada à flucitosina para os casos graves da doença, e esta, quando estabilizada, passa a ser tratada como terapia de manutenção com o fluconazol. No entanto, seguindo as orientações da OMS, devido aos relatos de resistência antimicrobiana e toxicidade dos fármacos atuais, pesquisadores vêm visando alternativas para tratar a criptococose. O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre monoterpenos com atividade anti-*Cryptococcus neoformans*. A busca de material foi realizada nas bases de dados *Web of Science*, *Medline/PubMed*, *Scopus*, *Science Direct*, *Embase* e Portal regional da BVS, utilizando os descritores “*Cryptococcus*” e “monoterpenes” e refinando os artigos entre os anos 2012 e 2022. Foram encontrados um total de 453 artigos, sendo 17 incluídos neste estudo. Os monoterpenos com atividade anti-*Cryptococcus neoformans* foram: carvacrol, timol, linalol, geraniol, pineno, ocimeno, terpineol, terpinenol, sabineno, acetato de geranila, cimeno, limoneno, neral, geranial, citral e nerol, sendo os 10 primeiros com ação fungicida comprovada e os demais com atividade inibitória, os quais foram testados, *in vitro*, através das técnicas de microdiluição e subcultivo, macrodiluição e subcultivo e disco difusão utilizando os seguintes meios de cultura: Caldo Sabouraud Dextrose, Ágar Sabouraud Dextrose, RPMI-1640, Ágar Manitol de Levedura, Caldo de soja *Trypticase* e Caldo Nutriente. Verifica-se que os estudos *in vitro* podem contribuir com a continuação da investigação de monoterpenos com potencial antifúngico contra cepas de *Cryptococcus neoformans*.

**Palavras-chave:** criptococose; antifúngico; monoterpenos.

## ABSTRACT

Cryptococcosis, a disease classified as systemic mycosis, caused by fungi of the genus *Cryptococcus*, has been highlighted as a disease that is present among the priorities of the World Health Organization, which recently published a Guide, orienting on the need for new researches, directed to the disease and to the development of new drugs, due to the reports of antifungal resistance and degree of toxicity in patients. The current treatment for those with the disease is through the use of amphotericin B associated with flucytosine for severe cases of the disease, and this, when stabilized, is treated as maintenance therapy with fluconazole. However, following WHO guidelines, due to reports of antimicrobial resistance and toxicity of current drugs, researchers have been seeking alternatives to treat cryptococcosis. The aim of this study was to perform an integrative literature review on monoterpenes with anti-*Cryptococcus neoformans* activity. The search for material was conducted in Web of Science, Medline/PubMed, Scopus, Science Direct, Embase and BVS regional portal databases, using the descriptors "Cryptococcus" and "monoterpenes" and refining the articles between the years 2012 and 2022. A total of 453 articles were found, 17 of which were included in this study. The monoterpenes with anti-*Cryptococcus neoformans* activity were: carvacrol, thymol, linalool, geraniol, pinene, ocimene, terpineol, terpinenol, sabinene, geranyl acetate, cymene, limonene, neral, geranial, citral and nerol, the first ten with proven fungicide and the others with inhibitory activity, which were tested, *in vitro*, through the techniques of microdilution and subculture, macrodilution and subculture and disc diffusion using the following culture media: Sabouraud Dextrose Broth, Sabouraud Dextrose Agar, RPMI-1640, Mannitol Yeast Agar, Trypticase Soy Broth and Nutrient Broth. It appears that *in vitro* studies can contribute to the continuation of the investigation of monoterpenes with antifungal potential against strains of *Cryptococcus neoformans*.

**Keywords:** Cryptococcosis; Antifungal; Monoterpenes.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura geral do monoterpeno de acordo com Melo (2005) .....	19
<b>Figura 2.</b> Pesquisa na literatura sobre os monoterpenos com atividade anti- <i>Cryptococcus</i>	21

## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 1.</b> Classificação dos terpenos segundo quantitativo de unidades de isopreno.....	18
<b>Tabela 2.</b> Monoterpenos com atividade antifúngica contra <i>Cryptococcus</i> spp. de acordo com a pesquisa realizada na literatura entre 2012 a 2022.....	24

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÃO

% = Porcentagem

°C = Graus Célsius

µg/mL = Micrograma por mililitros

µL = Microlitros

AIDS = Síndrome da Imunodeficiência Humana

ASD = Agar Saboraud Dextrose

C = Carbono

CFM = Concentração Fungicida Mínima

CIM = Concentração Inibitória Mínima

CSD = Caldo Saboraud Dextrose

HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana

IFIC = Índice de Concentração Inibitória Fracionada

mL = Mililitros

n = Número

RPMI-1640 = Meio Roswell Park Memorial Institute

SNC = Sistema Nervoso Central

Spp = Espécie

TSB = Trypticase soy broth

UFC/mL = Unidade Formadora de Colônia por mililitros

YMA = Levedura, manitol e ágar

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
2.1 Objetivo geral .....	15
2.2 Objetivos específicos .....	15
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>16</b>
3.1 Criptococose .....	16
3.2. Óleos essenciais .....	17
3.3. Terpenos e monoterpenos .....	17
3.4. Crise dos antimicrobianos: Consequência associada ao uso exacerbado e à resistência microbiana e a necessidade de pesquisa para o desenvolvimento de novos antimicrobianos..	19
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>20</b>
4.1. Delineamento do estudo .....	20
4.2 Estratégia de busca .....	20
4.3. Critérios de inclusão e exclusão .....	20
4.4. Extração de dados .....	20
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>31</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As plantas medicinais vêm sendo utilizadas, ao longo do tempo, de modo alternativo para o tratamento de diversas enfermidades. Desse modo, tornaram-se importante fonte de estudo para o desenvolvimento de novos fármacos (CARNEIRO *et al.*, 2014; WANGCHUCK; TOBGAY, 2015; AZIZ *et al.*, 2018).

Os óleos essenciais, extraídos de diversas partes da planta, mediante a técnica de arraste a vapor, compreendem ao conjunto de metabólitos secundários. São compostos químicos voláteis, caracterizados por apresentarem odores intensos, serem lipofílicos, e possuírem grande potencial farmacológico. A constituição química dessas substâncias aromáticas é caracterizada de acordo com cada espécie vegetal, entretanto, os fenilpropanoides e terpenos são os mais encontrados (BUSATO *et al.*, 2014; MIRANDA *et al.*, 2016; LUNA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019).

Os terpenos constituem uma classe de compostos naturais formada através da agregação de moléculas de isopreno (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>), sendo classificada em subgrupos: monoterpenos (C<sub>10</sub>), sesquiterpenos (C<sub>15</sub>), diterpenos (C<sub>20</sub>), terpenos ésteres (C<sub>25</sub>), triterpenos (C<sub>30</sub>) e terpenos superiores (>C<sub>30</sub>), segundo o quantitativo de unidades de isoprenos. Os monoterpenos são, frequentemente, encontrados nos óleos essenciais, sendo responsáveis por 90% de sua composição. Estudos relatam que uma grande variedade estrutural é encontrada nesses fitoconstituintes, podendo ter cadeias carbônicas alifáticas, monocíclicas (PINTO *et al.*, 2015; HABTEMARIAM *et al.*, 2018; HUANG; OSBOURN, 2019; MATOS *et al.*, 2019; LIRA *et al.*, 2020).

Os terpenos são conhecidos por apresentar diversas atividades biológicas, a exemplo de ação anticâncer, anti-hiperglicêmica, analgésica, anti-inflamatória, antiparasitária, antiviral, antimicrobiana e antifúngica (GUIMARÃES *et al.*, 2014).

As infecções fúngicas são de grande relevância clínica, além disso, já existem registros na literatura de que algumas espécies possuem resistência aos antifúngicos. As micoses podem ser superficiais ou profundas, sendo ocasionados por fungos patogênicos ou oportunistas (PURCHIO, 2014).

Dentre os micro-organismos patogênicos, destacam-se os fungos dos gêneros *Candida*, *Aspergillus* e *Cryptococcus* como os três principais causadores de infecções no mundo (BRASSETTI *et al.*, 2020). *Cryptococcus* spp. é uma levedura, cosmopolita, oportunista e é o agente etiológico da criptococose, uma micose que acomete, em sua maioria das vezes, indivíduos imunossuprimidos. A enfermidade em questão pode afetar principalmente os

pulmões e, em seguida, pode atingir o sistema nervoso central, sendo potencialmente fatal (ZHAO; LIN, 2021). O tratamento de escolha é a anfotericina B associada à flucitosina, porém na literatura já existem relatos de resistência ao tratamento, além da toxicidade por parte da anfotericina B, necessitando de alternativas medicamentosas para tratar a criptococose (SETIANINGRUM; RAUTEMAA-RICHARDSON; DENNING, 2019).

A criptococose tem sido uma enfermidade de preocupação mundial e recentemente, a Organização Mundial de Saúde publicou um guia ressaltando a emergência em pesquisas e de políticas públicas de saúde para várias micoses e dentre elas, a criptococose. *C. neoformans* se encontra como um dos patógenos de alta prioridade, tendo em vista a severidade da doença nos indivíduos acometidos. (WHO, 2022).

Neste cenário, é importante ressaltar a existência de estudos que investigam o potencial antimicrobiano e mais especificamente, antifúngico. Tais estudos podem ser encontrados na fase pré-clínica (*in vitro* e *in vivo*) e clínica de investigação. O presente trabalho de conclusão de curso é sobre o levantamento na literatura a respeito da investigação de monoterpenos que possuem um potencial antifúngico contra cepas de *Cryptococcus neoformans*, durante a fase pré-clínica da pesquisa e que utilizam técnicas *in vitro* relacionadas à atividade dos referidos fitoconstituintes.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Investigar o potencial antimicrobiano dos monoterpenos frente a cepas de *Cryptococcus neoformans*.

### 2.2 Objetivos específicos

- Identificar quais monoterpenos foram investigados, nos estudos científicos, para determinação da atividade fungicida e fungistática;
- Analisar quais técnicas, *in vitro*, foram utilizadas para determinar a concentração inibitória mínima (CIM), a concentração fungicida mínima (CFM), ação antibiofilme e cinética dos monoterpenos frente a *Cryptococcus neoformans*;
- Destacar quais técnicas foram utilizadas para a determinação da CIM e CFM;
- Avaliar quais meios de culturas foram utilizados nos estudos experimentais.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Criptococose

As infecções fúngicas ou micose constituem um problema à saúde pública global, e as mesmas se apresentam de forma superficial, afetando o cabelo, mucosa, pele e unhas; ou ainda, de forma profunda, afetando órgãos como pulmões, trato gastrointestinal e sistema nervoso central (STRICKLAND; SHI, 2021). As infecções sistêmicas podem ser causadas por fungos patogênicos ou oportunistas, e neste último caso, são incluídas a candidíase e criptococose (PURCHIO, 2014).

A criptococose é uma doença fúngica que provoca infecção pulmonar ou disseminada, adquirida principalmente através da inalação de leveduras das espécies *Cryptococcus neoformans* ou *C. gattii* (OLIVEIRA *et al.*, 2008). Essas leveduras afetam pulmões, sistema nervoso central (SNC), e pele em humanos e animais; possuindo um fator de virulência importante, como a presença da cápsula que facilita a sobrevivência da levedura no hospedeiro (BARBOSA JÚNIOR *et al.*, 2013).

*C. neoformans* e *C. gatti* são leveduras que por meio de sua inalação pode suceder-se a infecções clínicas como criptococose pulmonar, criptococose meníngea e criptococose sistêmica (DROMER *et al.*, 2010). Vale destacar ainda que, *Cryptococcus* spp. ocasiona criptococose cutânea com erupções ou até mesmo ulcerações, ocorrendo em cerca de 10% a 20% de casos (CHIRIAC *et al.*, 2017).

A infecção criptocócica é abrangente em todo o globo, todavia, estudos sobre a distribuição global das espécies de *C. neoformans* e *C. gattii* revelam que a maioria dos casos ocorre na África e Ásia, seguidas da América Central e do Sul. Nessa perspectiva, o Brasil é o quarto país com maior número de pacientes com criptococose, estando atrás somente da África do Sul, China e Estados Unidos (PIZANI; SANTOS, 2017).

No Brasil, a letalidade é ocasionada pelos dois agentes de criptococose: *C. neoformans* e *C. gattii*. Em cerca de 45% a 65% em casos de meningite, seja ela associada ou não à AIDS está relacionada à meningite criptocócica. A espécie *C. neoformans* afeta principalmente indivíduos imunossuprimidos, em que cerca de um milhão de casos de meningoencefalite por ano em pacientes com AIDS em todo mundo, acontece aproximadamente 625 mil óbitos, apresentando letalidade 53,3%, enquanto que, a letalidade para *Cryptococcus gatti* (provoca criptococose em imunocompetentes) corresponde a 40% (BRASIL, 2019). Mais recentemente, tem sido relatada que a criptococose ocasionada por *C. neoformans* tem sido apresentando

índice de mortalidade em torno de 41% a 61% nos indivíduos imunossuprimidos em especial naqueles que se encontram infectados por HIV (WHO, 2022).

O tratamento atual para a criptococose se dá através do uso de anfotericina B associada à flucitosina, agindo respectivamente, nas células fúngicas formando complexos com ergosterol presente na membrana fúngica e, agindo através da inibição da síntese de ácidos nucleicos, inviabilizando a replicação do micro-organismo, para os casos graves da doença (fase de indução), e esta, quando estabilizada, passa a ser tratada como terapia de manutenção com o fluconazol (fase de consolidação e manutenção), que age através da inibição da enzima 14 $\alpha$ -lanosterol-desmetilase, com consequente inibição de síntese do ergosterol, por pelo menos oito semanas ou até resultado negativo em cultura (RIBEIRO; CERQUEIRA, 2019; BOSCH *et al.*, 2020; SASAKI *et al.*, 2022; WHO, 2022).

### **3.2. Óleos essenciais**

Desde a antiguidade, a sociedade fazia uso dos óleos essenciais sem conhecer as propriedades químicas das substâncias (tratamento empírico), a exemplo, dos egípcios, que utilizavam para o tratamento de algumas doenças, massagem de embelezamento no rosto, com o objetivo de se proteger do clima árido da região e como ferramenta de conservação dos cadáveres de seus entes queridos. Na idade média foi o período que se teve conhecimento científico da atividade antimicrobiana e iniciou-se a exploração, mediante a extração e comercialização, dessas substâncias voláteis pelos Árabes (BRITO *et al.*, 2013; ALMEIDA; GHERARDI, 2020).

Encontrados em plantas aromáticas, os óleos essenciais são definidos como um conjunto de diversas substâncias complexas constituídas de diversos produtos químicos, ou seja, metabólitos secundários de determinadas estirpes vegetais, sintetizados com a finalidade de combater micróbios e pragas. Também são caracterizados por apresentarem odores intensos, serem lipofílicos e voláteis, sendo os terpenos identificados como integrantes principais (BUSATO *et al.*, 2014; LEYVA-LÓPEZ, 2017; RAMSEY *et al.*, 2020).

### **3.3. Terpenos e monoterpenos**

Nas plantas, os terpenos são descritos como o maior grupo com mais diversidade de substâncias naturais, sendo o responsável pelo odor, sabor e cor das mesmas. Além disso, alguns

animais de categorias maiores, podem obter presença dessas substâncias, a exemplo, dos esteróis e esqualeno (COX-GEORGIAN *et al.*, 2019).

Esses compostos são classificados quimicamente como alcenos naturais, pois apresentam em sua estrutura uma ligação dupla entre carbonos, definido como hidrocarboneto insaturado. Quando o terpeno apresenta oxigênio em sua constituição, a nomenclatura modifica-se para terpenoide, podendo apresentar em sua constituição diferentes funções orgânicas como cetonas, álcoois, fenóis, éteres, ácidos, aldeídos ou epóxidos terpênicos (FELIPE; BICAS, 2017).

Todas as substâncias voláteis pertencentes a esses grupos são formadas, independentes das divergências relacionadas à disposição de suas ligações químicas, estruturalmente em cinco carbonos, sendo denominadas como unidades de isopreno (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>), as quais são conectadas entre si mediante ligações “cabeça-a-cauda”, configurando assim a regra do isopreno. Ademais, as unidades de cinco carbonos são derivadas do isopentenil pirofosfato (IPP) ou de seu isômero dimetilalil pirofosfato (DMAPP), por meio das vias bioquímicas do mevalonato e do 1-desoxilulose 5-fosfato (DXP) (HILLIER; LATHE, 2019; BONCAN *et al.*, 2020).

Quanto à classificação, os terpenos se categorizam mediante o quantitativo de moléculas de isoprenos que há em sua estrutura (tabela 1), podendo ser também sub-classificados através do perfil de ciclização do composto, isto é, como acíclicos, monocíclicos ou bicíclicos (CHO *et al.*, 2017; LIRA *et al.*, 2020).

**Tabela 1.** Classificação dos terpenos segundo quantitativo de unidades de isopreno.

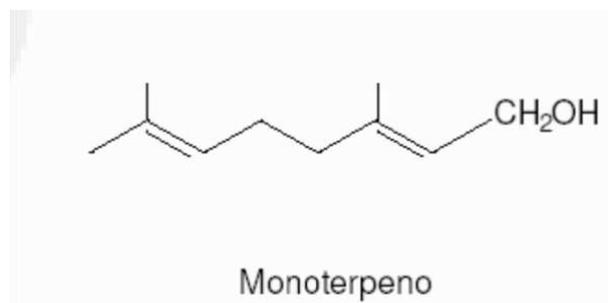
Classificação	Unidades de isopreno	Quantidade de Carbono
Hemiterpenos	1	5
Monoterpenos	2	10
Sesquiterpenos	3	15
Diterpenos	4	20
Triterpenos	6	30
Tetraterpenos	8	40
Politerpenos	>8	>40

**Fonte:** FELIPE; BICAS, 2017.

Os monoterpenos, por sua vez, correspondem a um maior e diversificado grupo de substâncias caracterizados por possuírem duas unidades de isoprenos conectadas em sua estrutura química, podendo ser oxidados e ciclizados de distintos modos. Além disso, em

decorrência a seu peso molecular baixo, a maioria dos fitoconstituintes dessa classe, fazem parte da composição dos óleos essenciais (ZIELINSKA-BLAJET; FEDER-KUBIS, 2020).

**Figura 1.** Estrutura geral do monoterpreno.



Fonte: Melo (2005).

### **3.4. Crise dos antimicrobianos: Consequência associada ao uso exacerbado e à resistência microbiana e a necessidade de pesquisa para o desenvolvimento de novos antimicrobianos.**

Definidos como compostos naturais ou sintéticos, os fármacos de atividade antimicrobiana, atuam inibindo o crescimento e/ou induzindo à morte de bactérias e fungos. Podem ser utilizados de forma preventiva ou na terapia farmacológica preconizada (MOTA *et al.*, 2010).

A descoberta dos antimicrobianos foi um marco significativo na história da humanidade, pois contribuiu positivamente no âmbito da saúde, tendo como consequência o declínio do número de mortes causadas por doenças desencadeadas de infecções bacterianas e/ou fúngicas. Devido ao uso indiscriminado dos fármacos pertencentes a essa classe, foram surgindo microrganismos multirresistentes, ou seja, micróbios que não possuem sensibilidade a um ou mais medicamento antimicrobiano, contribuindo para o aumento dos quadros clínicos graves e complexos de se aplicar um tratamento, refletindo negativamente na saúde pública (KADOSAKI; SOUSA; BORGES, 2012; BARBOSA, 2014; FURTADO *et al.*, 2019).

Diante disso, os monoterprenos têm sido moléculas promissoras na pesquisa de novos fármacos com um potencial antifúngico. O avanço sobre a elucidação dos mecanismos de ação envolvidos dessas substâncias associado ao conhecimento de seus usos tradicionais, enfatizam as possíveis publicações desses produtos em diversos campos, inclusive na medicina humana (NAZZARO *et al.*, 2017).

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1. Delineamento do estudo**

O presente estudo é uma revisão do tipo integrativa, com o objetivo de reunir informações acerca do tema proposto, compreendendo uma minuciosa investigação de pesquisas que contribuem para o desenvolvimento e a inovação de moléculas com potencial antifúngico (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Para o direcionamento do estudo foi formulada a seguinte pergunta: “Os monoterpenos apresentam atividade antimicrobiana promissora frente as cepas de *Cryptococcus neoformans*”?

### **4.2 Estratégia de busca**

A pesquisa foi realizada através das bases de dados *Web of Science*, *Medline/PubMed*, *Scopus*, *Science Direct*, *Embase* e Portal regional da BVS, utilizando os descritores “*Cryptococcus*” e “monoterpenes” e refinando os artigos entre os anos 2012 e 2022, conforme descrito no Anexo 1. Foram selecionados artigos em português, espanhol e inglês que abordassem a atividade dos monoterpenos contra *Cryptococcus neoformans*.

### **4.3. Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos artigos sobre a atividade antimicrobiana dos monoterpenos frente as cepas de *Cryptococcus neoformans* que foram publicados nas línguas inglesa, portuguesa e/ou espanhola.

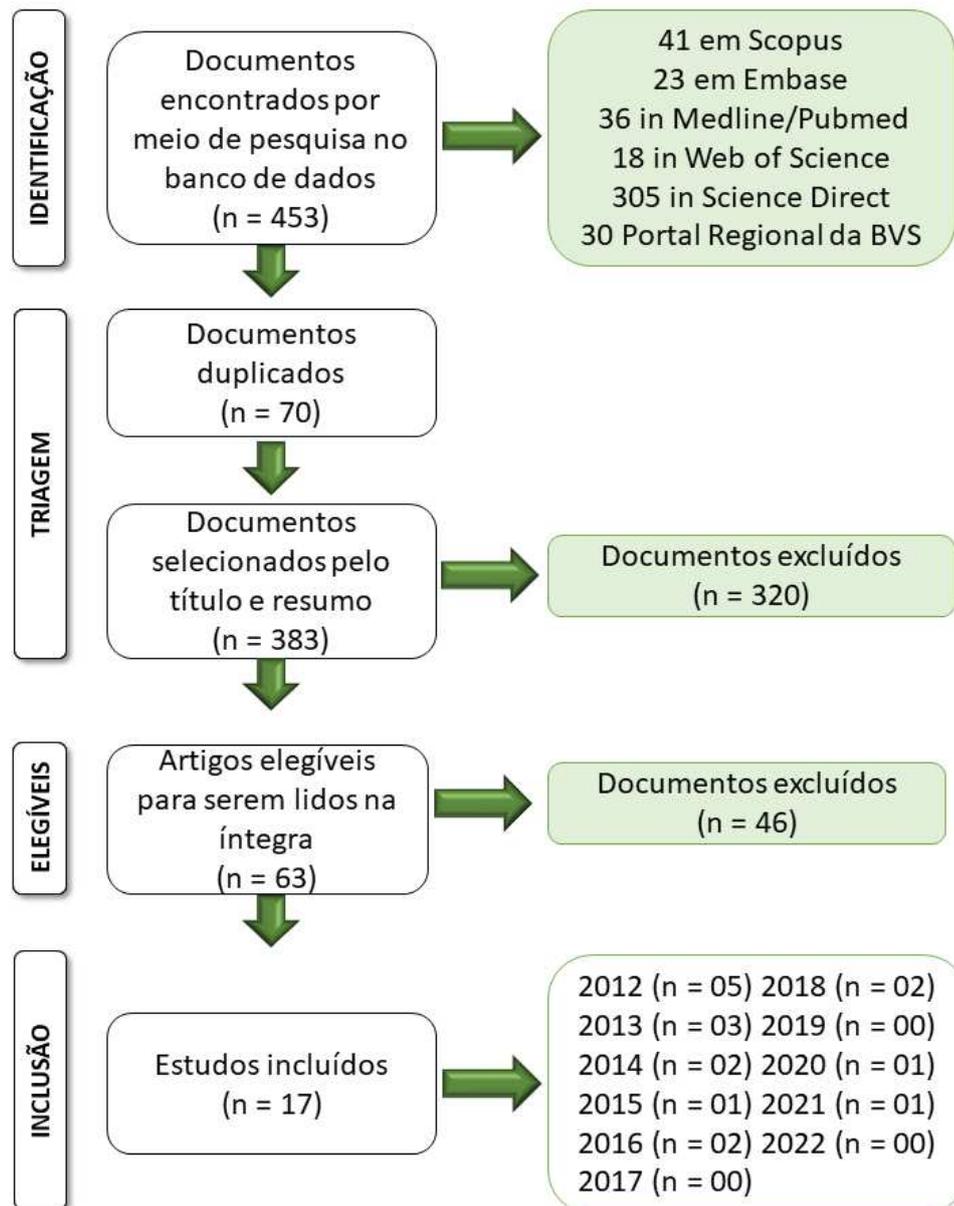
Foram excluídas pesquisas realizadas em tempo cronológico desconforme do delimitado, pela qual não apresentaram a atividade antimicrobiana dos monoterpenos frente as cepas de *Cryptococcus neoformans*, evidenciaram outras atividades farmacológicas, foram revisões da literatura, livros, capítulos de livros, ou que ainda, abordarem acerca de assuntos não pertinentes ao proposto.

### **4.4. Extração de dados**

A princípio, foram encontrados um total de 453 artigos, desses, 70 documentos estavam duplicados. 383 documentos foram avaliados através dos títulos e resumos, com o objetivo de averiguar os critérios de elegibilidade estabelecidos. Em seguida, os artigos selecionados na

primeira etapa foram lidos na íntegra (n = 63). Após esse processo, os que não foram qualificados, ou seja, não atenderem ao propósito do estudo, foram excluídos (n = 46). Um total de 17 artigos foram selecionados para compor esse estudo, conforme descrito na figura 1.

**Figura 2.** Pesquisa na literatura sobre os monoterpenos com atividade anti-*Cryptococcus*.



## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 453 artigos encontrados com os descritores utilizados nas bases de dados, 17 foram selecionados para compor esse estudo. Do gênero *Cryptococcus*, a espécie *Cryptococcus neoformans* foi a única mencionada nos estudos, conforme descrito na tabela 2.

Os monoterpenos com atividade anti-*Cryptococcus neoformans* foram: carvacrol, timol, linalol, geraniol, pineno, ocimeno, terpineol, terpinenol, sabineno, acetato de geranila, cimeno, limoneno, neral, geranial, citral e nerol, sendo os 10 primeiros com ação fungicida comprovada e os demais com atividade inibitória, os quais foram testados, *in vitro*.

O monoterpeno timol foi o composto mais testado em cepas diferentes de *Cryptococcus neoformans*, totalizando 17 experimentos, seguido do carvacrol, que testou contra 11 cepas diferentes. Todos os estudos realizados foram, *in vitro*, através das técnicas de microdiluição e subcultivo, macrodiluição e subcultivo e disco difusão, sendo a primeira técnica mais utilizada. Os meios de culturas presentes nos estudos foram: Caldo Sabouraud Dextrose (CSD), Ágar Sabouraud Dextrose (ASD), RPMI-1640, Ágar Manitol de Levedura (YMA), Caldo de soja *Trypticas (TSB)* e Caldo Nutriente, sendo ASD o mais utilizado.

A CIM do carvacrol variou entre 25 a 81  $\mu\text{g/mL}$  e a CFM, 25 a 102  $\mu\text{g/mL}$  (NÓBREGA *et al.*, 2016). Houve estudo que apresentou CIM e CFM de 0,16  $\mu\text{L/mL}$  (ZUZARTE *et al.*, 2012; Zuzarte *et al.*, 2013). Acredita-se que o carvacrol pode agir inibindo o crescimento fúngico através de interações com a parede celular (NÓBREGA *et al.*, 2016).

A CIM do timol variou entre 20 a 50000  $\mu\text{g/mL}$  e a CFM variou de 40 a 100000  $\mu\text{g/mL}$  (LÓPEZ *et al.*, 2012; MBACK *et al.*, 2016; TEIXEIRA *et al.*, 2018; MSEDDEI *et al.*, 2020). Houve estudo que apresentou CIM e CLM de 0,16  $\mu\text{L/mL}$  (ZUZARTE *et al.*, 2013). No experimento de Mseddi *et al.*, (2020), a razão CIM/CFM foi de 2, sendo considerada fungicida, e ainda nesse mesmo estudo, ao realizar o teste de disco difusão, 10 mg/6mm do timol inibiu o crescimento de *C. neoformans* ATCC 14116 apresentando um halo de inibição de 12mm. Na análise de associação entre timol e o óleo essencial de *A. heliotropioides*, a interação foi sinérgica contra 02 cepas (IFIC  $\leq 0,5$ ) (Mback *et al.* (2016). Através dos ataques aos fosfolípidios da membrana, a atividade antifúngica do timol parece estar associada ao aumento da permeabilidade celular tendo como consequência a morte da célula (TEIXEIRA *et al.*;2020).

**Tabela 2.** Monoterpenos com atividade antifúngica contra *Cryptococcus* spp. de acordo com a pesquisa realizada na literatura entre 2012 a 2022.

<b>MONOTERPENOS COM ATIVIDADE ANTI-<i>Cryptococcus</i> spp.</b>								
	<b>Micro-organismo</b>	<b>Origem</b>	<b>Inóculo</b>	<b>Meio de cultura</b>	<b>Período de incubação</b>	<b>Testes <i>in vitro</i></b>	<b>Efeitos</b>	<b>Referência</b>
<b>Carvacrol</b>								
Carvacrol (Fluka)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	RPMI-1640-MOPS e ASD	35°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 µL do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,16 µL/mL e CLM: 0,16 µL/mL	Zuzarte <i>et al.</i> , 2012
Carvacrol	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1-2 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL	RPMI-1640 e ASD	35°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 µL do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,16 µL/mL e CLM: 0,16 µL/mL	Zuzarte <i>et al.</i> , 2013
Carvacrol (Sigma-Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (10 cepas)	Cepas clínicas	1-5 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	CSD e ASD	37°C por 72h	Microdiluição e subcultivo de 10 µL do poço sem crescimento fúngico visível	CIM: 25 a 81 µg/mL e CFM: 25 a 102 µg/mL	Nóbrega <i>et al.</i> , 2016
<b>Timol</b>								
Timol (Sigma-Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	ATCC 14116	2.0 McFarland	CSD e ASD	37°C por 48h	Disco difusão (10mg/6mm de disco), Microdiluição e subcultivo de 10 µL do poço sem crescimento fúngico visível	ZI: 12 mm; CIM: 50mg/mL; CFM: 100mg/mL; CIM/CFM: 2 (fungicida)	Mseddi <i>et al.</i> , 2020
Timol	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	ATCC 32264	1-5 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL	RPMI-1640	35°C por período não informado	Microdiluição	CIM: 62,5 µg/mL	López <i>et al.</i> , 2012
Timol (Sigma-Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (10 cepas)	Cepas clínicas	1-5 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	CSD e ASD	35°C por 48h	Microdiluição e subcultivo de 10 µL do poço sem crescimento fúngico visível	CIM: 20 a 51 µg/mL e CFM: 40 a 102 µg/mL	Teixeira <i>et al.</i> , 2018
Timol	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1-2 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL	RPMI-1640 e ASD	35°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 µL do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,16 µL/mL e CLM: 0,32 µL/mL	Zuzarte <i>et al.</i> , 2013
Timol (University of Yaoundé I)	<i>C. neoformans</i> (04 cepas)	Cepas clínicas	2,5 x 10 <sup>5</sup> UFC/mL	Caldo nutriente	35°C por 48h e 37°C por 72h	Microdiluição, subcultivo de 50 µL do poço sem crescimento fúngico visível em 150 µL de meio de cultura e associação de substâncias	CIM: 0,06 a 0,2 mg/mL; CFM: 0,2 a 1 mg/mL e associação com óleo essencial de <i>A. heliotropioides</i> : sinérgico contra 02 cepas (IFIC ≤0,5)	Mback <i>et al.</i> , 2016
<b>Linalol</b>								

Linalol	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	Ignorada	1-5 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	CSD e ASD	28°C por 2 a 5 dias	Disco difusão (50 µL/6mm de disco), Microdiluição e subcultivo de 10 µL do poço sem crescimento fúngico visível	ZI: 29 mm; CIM: 0,25 µg/mL; CFM: 0,5 µg/mL; CIM/CFM: 0,5 (fungicida)	Blažeković <i>et al.</i> 2018
Linalol (Fluka)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	RPMI-1640 e ASD	37°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 µL do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 5,0 µL/mL e CLM: 5,0 µL/mL	Pinto <i>et al.</i> , 2013
<b>Geraniol</b>								
Geraniol (Fluka)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	RPMI-1640 e ASD	37°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 µL do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,16 a 0,32 µL/mL e CLM: 0,32 µL/mL	Pinto <i>et al.</i> , 2013
Geraniol (Sigma-Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (2 cepas)	Isolados	Ajustado a 0,5 McFarland e diluído 1:50 em soro fisiológico seguido de diluição 1:20 em RPMI-MOPS	RPMI-1640-MOPS	35°C por 48h	Microdiluição	CIM: 16 a 128 µg/mL	Miron <i>et al.</i> , 2014
<b>Pineno</b>								
α-pineno	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	ATCC 14116	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	TSB	37°C por 48h	Microdiluição	CIM: 1,0 µg/mL	Rapper <i>et al.</i> , 2021
(+)-α-pineno (Sigma-Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	ATCC 32045	7,5 x 10 <sup>7</sup> UFC/mL	YMA	35°C por 24h	Microdiluição	CIM: 156,3 µg/mL	Owolabi <i>et al.</i> , 2020
(-)-α-pineno (Sigma-Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	ATCC 32045	7,5 x 10 <sup>7</sup> UFC/mL	YMA	35°C por 24h	Microdiluição	CIM: 156,3 µg/mL	Owolabi <i>et al.</i> , 2020
(+)-β-pineno (Sigma-Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	ATCC 32045	7,5 x 10 <sup>7</sup> UFC/mL	YMA	35°C por 24h	Microdiluição	CIM: 156,3 µg/mL	Owolabi <i>et al.</i> , 2020
α-pineno (Fluka)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	RPMI-1640-MOPS e ASD	37°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 µL do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,08 µL/mL e CFM: 0,32 µL/mL	Cavaleiro <i>et al.</i> , 2015
(+)-α-pineno (Sigma-Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	Cepa clínica	1 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL	RPMI-1640-MOPS	37°C por 48h	Microdiluição e associação de substâncias	CIM: 117 µg/mL e associação com anfotericina B: indiferente (IFIC >1.0 e <4.0)	Silva <i>et al.</i> , 2012

(+)- $\beta$ -pineno (Sigma-Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	Cepa clínica	1 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL	RPMI-1640-MOPS	37°C por 48h	Microdiluição e associação de substâncias	CIM: 234 $\mu$ g/mL e associação com anfotericina B: indiferente (IFIC >1.0 e <4.0)	Silva <i>et al.</i> , 2012
$\beta$ -pineno	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1-2 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL	RPMI-1640 e ASD	35°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 $\mu$ L do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,32 $\mu$ L/mL e CLM: 0,32 $\mu$ L/mL	Gonçalves <i>et al.</i> , 2012
$\alpha$ -pineno	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1-2 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL	RPMI-1640 e ASD	35°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 $\mu$ L do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 20 $\mu$ L/mL e CLM: 20 $\mu$ L/mL	Gonçalves <i>et al.</i> , 2012
<b>Ocimeno</b>								
$\beta$ -ocimeno	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1-2 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL	RPMI-1640 e ASD	35°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 $\mu$ L do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,64 $\mu$ L/mL e CLM: 0,64 $\mu$ L/mL	Gonçalves <i>et al.</i> , 2012
Ocimeno (SAFC)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1-2 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL	RPMI-1640-MOPS e ASD	35°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 $\mu$ L do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,16 a 0,32 $\mu$ L/mL e CLM: 0,16 a 0,32 $\mu$ L/mL	Valente <i>et al.</i> , 2013
Cis- $\beta$ -Ocimeno (SAFC)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	RPMI-1640-MOPS e ASD	35°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 $\mu$ L do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,16 a 0,32 $\mu$ L/mL e CLM: 0,16 a 0,32 $\mu$ L/mL	Zuzarte <i>et al.</i> , 2012
$\beta$ -ocimeno (Fluka)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	RPMI-1640-MOPS e ASD	37°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 $\mu$ L do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,16 $\mu$ L/mL e CFM: 0,16-0,32 $\mu$ L/mL	Cavaleiro <i>et al.</i> , 2015
<b>Terpineol</b>								
$\alpha$ -terpineol (Sigma-Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	ATCC 32045	7,5 x 10 <sup>7</sup> UFC/mL	YMA	35°C por 24h	Microdiluição	CIM: 156,3 $\mu$ g/mL	Owolabi <i>et al.</i> , 2020
$\alpha$ -terpineol (Merck)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	RPMI-1640-MOPS e ASD	37°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 $\mu$ L do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,64 a 1,25 $\mu$ g/mL e CFM: 1,25 $\mu$ L/mL	Pinto <i>et al.</i> , 2014
<b>Terpinenol</b>								
Terpinen-4-ol (Fluka)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	RPMI-1640 e ASD	37°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 $\mu$ L do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 1,25 $\mu$ L/mL e CLM: 1,25 a 2,5 $\mu$ L/mL	Pinto <i>et al.</i> , 2013
<b>Sabineno</b>								

Sabineno	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1-2 x 10 <sup>3</sup> UFC/mL	RPMI-1640- MOPS e ASD	35°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 µL do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,32 µL/mL e CLM: 0,64 µL/mL	Valente <i>et al.</i> , 2013
<b>Cimeno</b> p-cimeno (Sigma- Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	ATCC 32045	7,5 x 10 <sup>7</sup> UFC/mL	YMA	35°C por 24h	Microdiluição	CIM: 156,3 µg/mL	Owolabi <i>et al.</i> , 2020
<b>Limomeno</b> (+)-limoneno (Sigma- Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	ATCC 32045	7,5 x 10 <sup>7</sup> UFC/mL	YMA	35°C por 24h	Microdiluição	CIM: 156,3 µg/mL	Owolabi <i>et al.</i> , 2020
(-)-limoneno (Sigma- Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	ATCC 32045	7,5 x 10 <sup>7</sup> UFC/mL	YMA	35°C por 24h	Microdiluição	CIM: 156,3 µg/mL	Owolabi <i>et al.</i> , 2020
<b>Acetato de geranila</b> Acetato de geranila (DBH)	<i>C. neoformans</i> (1 cepa)	CECT 1078	1 x 10 <sup>6</sup> UFC/mL	RPMI-1640 e ASD	37°C por 48-72h	Macrodiluição e subcultivo de 20 µL do tubo sem crescimento fúngico visível	CIM: 0,32 µL/mL e CLM: 0,64 µL/mL	Pinto <i>et al.</i> , 2013
<b>Neral</b>								
Neral	<i>C. neoformans</i> (2 cepas)	Isolados	Ajustado a 0,5 McFarland e diluído 1:50 em soro fisiológico seguido de diluição 1:20 em RPMI-MOPS	RPMI-1640- MOPS	35°C por 48h	Microdiluição	CIM: 2 a 32 µg/mL	Miron <i>et al.</i> , 2014
<b>Geranial</b>								
Geranial	<i>C. neoformans</i> (2 cepas)	Isolados	Ajustado a 0,5 McFarland e diluído 1:50 em soro fisiológico seguido de diluição 1:20 em RPMI-MOPS	RPMI-1640- MOPS	35°C por 48h	Microdiluição	CIM: 1 a 16 µg/mL	Miron <i>et al.</i> , 2014
<b>Citral</b>								
Citral (Sigma- Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (2 cepas)	Isolados	Ajustado a 0,5 McFarland e diluído 1:50 em soro fisiológico seguido	RPMI-1640- MOPS	35°C por 48h	Microdiluição	CIM: 8 a 16 µg/mL	Miron <i>et al.</i> , 2014

				de diluição 1:20 em RPMI-MOPS					
<b>Nerol</b>									
Nerol (Sigma- Aldrich)	<i>C. neoformans</i> (2 cepas)	Isolados	Ajustado a 0,5 McFarland e diluído 1:50 em soro fisiológico seguido de diluição 1:20 em RPMI-MOPS	RPMI-1640- MOPS	35°C por 48h	Microdiluição	CIM: 128 µg/mL	Miron <i>et al.</i> , 2014	

**Legenda:** ATCC: *American Type Culture Collection*; CECT: *Spanish Type Culture Collection*; CIM: Concentração Inibitória Mínima; CFM: Concentração Fungicida Mínima; CLM: Concentração Letal Mínima; ZI: Zona de Inibição; UFC/mL: Unidade Formadora de Colônia por 1 mililitro; ASD: Ágar Sabouraud Dextrose; CSD: Caldo Sabouraud Dextrose; TSB: Tryptic Soy Broth; YMA: Yeast Manitol Ágar.

Fonte: A autoria própria, 2022.

O linalol também inibiu o *C. neoformans*, a CIM foi de 0,25 µg/mL e a CFM: 0,5 µg/mL, a razão CIM/CFM foi 0,5, sendo considerada fungicida (BLAŽEKOVIĆ *et al.* 2018). Houve estudo que apresentou CIM e CFM de 5,0 µL/mL (PINTO *et al.*, 2013). Pode haver a interferência do linalol na biossíntese da parede celular e/ou aumentar a permeabilidade iônica da membrana celular fúngica (DIAS *et al.* 2017).

A CIM do geraniol variou entre 16 a 128 µg/mL (MIRON *et al.*, 2014). PINTO *et al.* (2013) encontrou a CIM entre 0,16 a 0,32 µL/mL e CLM de 0,32 µL/mL. O acetato de geranila é classificado como monoterpene e é derivado do geraniol (CELLUPI *et al.*, 2022). Apresentou CIM de 0,32 µL/mL e CFM de 0,64 µL/mL (PINTO *et al.*, 2013). O geraniol atua desestabilizando a membrana fúngica, aumentando a permeabilidade celular, extravasando o conteúdo intracelular, possivelmente inibindo o crescimento fúngico (LEITE *et al.*, 2015).

Estudos envolvendo o monoterpene pineno também foi encontrando, através de seus isômeros  $\alpha$ -pineno e  $\beta$ -pineno, que divergem quanto à posição da dupla ligação em sua estrutura. A CIM do  $\alpha$ -pineno foi de 1,0 µg/mL, a do (-)- $\alpha$ -pineno foi de 153,6 µg/mL e a CIM de (+)- $\alpha$ -pineno variou entre 117 a 153,6 µg/mL (SILVA *et al.*, 2012; OWOLABI *et al.*, 2020; RAPPER *et al.*, 2021). A CIM do (+)- $\beta$ -pineno variou entre 153,6 e 234 µg/mL (SILVA *et al.*, 2012; OWOLABI *et al.*, 2020). Houve estudo que a CIM do  $\alpha$ -pineno variou entre 0,08 a 20 µL/mL e CFM variou entre 0,32 a 20 µL/mL (GONÇALVES *et al.*, 2012; CAVALEIRO *et al.*, 2015) e  $\beta$ -pineno, a CIM e CLM foram de 0,32 µL/mL (GONÇALVES *et al.*, 2012). Ao associar o (+)- $\alpha$ -pineno e o (+)- $\beta$ -pineno com a anfotericina B, a interação foi indiferente (Silva *et al.*, 2012).

O possível mecanismo de ação antifúngico do  $\alpha$ -pineno e  $\beta$ -pineno é através da inibição do transporte de íons e aumento da permeabilidade celular, inviabilizando a integridade celular fúngica, além disso, o  $\beta$ -pineno também pode estar envolvido na inibição da biossíntese do ergosterol, um importante constituinte da membrana celular fúngica (ANDRADE *et al.*, 2018).

O ocimeno também apresentou atividade anti-*Cryptococcus*, com CIM que variou entre 0,16 a 0,32 µL/mL e CFM entre 0,16 a 0,32 µL/mL (VALENTE *et al.*, 2013). A CIM  $\beta$ -ocimeno variou entre 0,16 e 0,64 µL/mL e a CFM variou entre 0,16 e 0,64 µL/mL (GONÇALVES *et al.*, 2012b; CAVALEIRO *et al.*, 2015). *Cis*- $\beta$ -ocimeno apresentou CIM e CFM entre 0,16 a 0,32 µL/mL (ZUZARTE *et al.*, 2013). O monoterpene exerce atividade antifúngica interagindo com a membrana e enzimas devido à sua característica lipofílica, alterando a composição dos ácidos graxos, inibindo o crescimento microbiano (TEIXEIRA *et al.*, 2020).

O  $\alpha$ -terpineol apresentou CIM de 156,3 µg/mL (OWOLABI *et al.*, 2020). Nos resultados de Pinto *et al.* (2014), a CIM variou entre 0,64 a 1.25 µg/mL e CFM foi de 1,25 µL/mL.

A CIM do terpinenol foi de 1,25  $\mu\text{L/mL}$  e CLM variou entre 1,25 a 2,5  $\mu\text{L/mL}$  (PINTO *et al.* 2013). Sua atividade possivelmente ocorre devido aos multicomponentes que interferem na parede celular, realizam a desnaturação proteica e interferem na membrana do micro-organismo (SUN; ZHANG; LI, 2012).

O sabineno apresentou CIM de 0,32  $\mu\text{L/mL}$  e CFM de 0,64  $\mu\text{L/mL}$  (VALENTE *et al.* 2013). O sabineno possivelmente interage com enzimas e proteínas da membrana, penetrando a bicamada lipídica, tornando-a mais permeável, ocasionando o extravasamento do material celular (MATIAS *et al.*, 2016).

O cimeno e limoneno apresentaram CIM de 156,3  $\mu\text{g/mL}$  (OWOLABI *et al.*, 2020). A atividade antifúngica do cimeno pode ser atribuída com a interação com a glucosamina-6-fosfato sintase (DUTTA *et al.*, 2020; ACHIMÓN *et al.*, 2022). Enquanto que a atividade antifúngica do limoneno pode estar relacionada com a inibição da pectina metilesterase, responsável pela metilesterificação das pectinas - componente da parede celular fúngica – então ao inibi-la, inviabiliza a manutenção do conteúdo iônico na parede celular, afetando o desenvolvimento microbiano (ACHIMÓN *et al.*, 2022).

O neral (*cis*-citral) apresentou CIM entre 2 a 32  $\mu\text{g/mL}$ , o geranial (*trans*-citral) entre 1 a 16  $\mu\text{g/mL}$ , o citral apresentou CIM entre 18 a 16  $\mu\text{g/mL}$  e o nerol, CIM de 128  $\mu\text{g/mL}$  (MIRON *et al.*, 2014). O citral é uma mistura de dois isômeros geométricos – neral (isômero *cis*) e geranial (isômero *trans*), no entanto, possuiu CIM mais elevada do que o neral e geranial isolados. O possível mecanismo de ação do citral e nerol não ocorre pela inibição do controle da parede celular, ou seja, não interage com o sorbitol, mas possivelmente ocorre devido à afinidade com o ergosterol fúngico, formação de canais e uma consequente desestabilização da membrana fúngica (MIRON *et al.*, 2014; WICAKSONO, SULISTIONO, 2021).

Conforme relatado na literatura, o uso de produtos naturais bioativos vem sendo amplamente estudado com a finalidade de ser uma alternativa para o tratamento de doenças, dentre elas, as infecções fúngicas. São acessíveis à população e possui amplo conhecimento empírico, porém algumas desvantagens são a toxicidade em humanos, além de ainda não possuir o mecanismo de ação bem elucidado (NETO *et al.*, 2014).

Por isso, é importante mencionar que os resultados apresentados da atividade anti-*Cryptococcus neoformans*, são o começo das pesquisas de novas moléculas antifúngicas, sendo sugerida a realização de ensaios complementares como modificações na parede celular e membrana celular fúngica, associação de substâncias, modificações na cápsula polissacarídica do *Cryptococcus neoformans*, interferência na formação do biofilme fúngico, citotoxicidade entre outros ensaios, para elucidar seus efeitos completos. Esses estudos servem de base para o

desenvolvimento da pesquisa com monoterpenos, com ensaios pré-clínicos *in vivo*, como toxicidade aguda e crônica, bem como investigação do possível efeito antifúngico dos monoterpenos em modelos animais, além dos ensaios clínicos de fase I, II, III e IV.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, neste estudo, foi possível observar a ação de monoterpenos contra leveduras do gênero *Cryptococcus*, dentre eles: linalol, geraniol, pineno, ocimeno, terpineol, terpinenol, cimeno, limoneno, acetato de geranila, neral, nerol, geranial, citral, destacando-se carvacrol, timol, linalol, geraniol, pineno, ocimeno, terpineol, terpinenol, sabineno, acetato de geranila por apresentarem ação fungicida e os demais atividade fungistática. Ao associar o pineno com o antifúngico anfotericina B que está disponível do mercado, obteve-se efeito indiferente.

O possível mecanismo de ação da maioria dos monoterpenos ocorre através de ataque à membrana, afinidade com o ergosterol fúngico, formação de canais e uma consequente desestabilização da membrana fúngica.

Por fim, de acordo com os resultados obtidos, faz-se necessário estudos mais aprofundados sobre tais substâncias para avaliar a possibilidade de pesquisas que visem o desenvolvimento de novos medicamentos no mercado.

## 7 REFERÊNCIAS

- ACHIMÓN, F.; LEAL, L. E.; PIZZOLITTO, R. P.; BRITO, V. D.; ALARCÓN, R.; OMARINI, A. B.; ZYGADLO, J. A. Insecticidal and antifungal effects of lemon, orange, and grapefruit peel essential oils from Argentina. **AGRISCIENTIA**, v. 39, p. 71-82, 2022.
- ALMEIDA, J. C.; ALMEIDA, P. P.; GHERARDI, S. R. M. Potencial antimicrobiano de óleos essenciais: uma revisão de literatura de 2005 a 2018. **Nutri Time**, v. 17, n. 1, p. 8623-8633, 2020.
- ANDRADE, A. C. M. *et al.* Antifungal activity, mode of action, docking prediction and anti-biofilm effects of (+)- $\beta$ -pinene enantiomers against *Candida* spp. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 18, n. 29, p. 2481-2490, 2018.
- AZIZ, M. A.; ADNAN, M. KHAN, A. H.; SHAHAT, A. A.; AL-SAID, M. S.; ULLAH, R. Traditional uses of medicinal plants practiced by the indigenous communities at Mohmand Agency, FATA, Pakistan. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 14, p. 1-16, 2018.
- BARBOSA, L. A. Resistência bacteriana decorrente do uso abusivo de antibióticos: informações relevantes para elaboração de programas educativos voltados para profissionais da saúde e para a comunidade. **Acervo da Iniciação Científica**, v. 1, p. 1-12, 2014.
- BARBOSA JUNIOR, A. M., SANTOS, B. F. D. O., CARVALHO, E. D. O., MÉLO, D. L. F. M. D., TRINDADE, R. D. C., & STOIANOFF, M. A. D. R. Biological activity of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* from clinical and environmental isolates. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, p. 160-168, 2013.
- BIZZO, H. R.; HOVELL, A. M. C.; REZENDE, C. M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 588-594, 2009.
- BLAŽEKOVIĆ, B.; YANG, W.; WANG, Y., LI C.; KINDL, M.; PEPELJNJAK, S.; VLADIMIR-KNEŽEVIĆ, S. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of essential oils of *Lavandula*× *intermedia* 'Budrovka' and *L. angustifolia* cultivated in Croatia. **Industrial crops and products**, v. 123, p. 173-182, 2018.
- BONCAN, D. A. T.; TSANG, S. S. K.; LI, C.; LEE, I. H. T.; LAM, H.-M.; CHAN, T.-F.; HUI, J. H. L. Terpenes and terpenoids in plants: Interactions with environment and insects. **International Journal of Molecules Sciences**, v. 21, p. 1-19, 2020.
- BOSCH, C.; TOPLIS, B.; VREULINK, J. M.; VOLSCHEK, H.; BOTHA, A. NITROGEN concentration affects amphotericin B and fluconazole tolerance of pathogenic cryptococci. **FEMS Yeast Research**, v. 20, n. 2, p. foaa010, 2020.
- BRASIL. Criptococose: causas, sintomas, tratamento e prevenção. **Ministério da Saúde**. Brasília, DF, 2019. Disponível em: <http://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/criptococose#:~:text=A%20criptococose%20%C3%A9%20uma%20doen%C3%A7a,C>. Acesso em: 14 de maio de 2021.

- BRITO, A. M. G.; RODRIGUES, S. A.; BRITO, R. G.; XAVIER-FILHO, L. Aromaterapia: da gênese a atualidade. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 4, p. 789-793, 2013.
- BUSATO, Nathália Viégas et al. Estratégias de modelagem da extração de óleos essenciais por hidrodestilação e destilação a vapor. **Ciência Rural**, v. 44, p. 1574-1582, 2014.
- BUSH, K.; COURVALIN, P.; DANTAS, G.; DAVIES, J.; EISENSTEIN, B. *et al.* Tackling antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 12, p. 894-896, 2011.
- CARNEIRO, F. M.; SILVA, M. J. P.; BORGES, L. L.; ALBERNAZ, L. C.; COSTA, J. D. P. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Revista Sapiência: Sociedade, Saberes e Práticas Educacionais**, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.
- CAVALEIRO, C.; SALGUEIRO, L.; GONÇALVES, M. J.; HRIMPENG, K.; PINTO, J.; PINTO, E. Antifungal activity of the essential oil of *Angelica major* against *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* and dermatophyte species. **Journal of natural medicines**, v. 69, n. 2, p. 241-248, 2015.
- CELUPPI, L. C. M.; CAPELEZZO, A. P.; CIMA, L. B.; ZEFERINO, R. C. F.; ZANETTI, M.; RIELA, H. G.; FIORI, M. A. Antimicrobial cellulose acetate films by incorporation of geranyl acetate for active food packaging application. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e40111125141-e40111125141, 2022.
- CHIRIAC, A.; MARES, M.; MIHAILA, D.; SOLOVAN, C.; MOLDOVAN, C.; STOLNICU, S.; HAGEN, F. Primary cutaneous cryptococcosis during infliximab therapy. **Dermatologic therapy**, v. 30, n. 1, p. e12405, 2017.
- CHO, K. S.; LIM, Y.-R.; LEE, K.; LEE, J.; LEE, J. H.; LEE, I.-S. Terpenes from forests and human health. **Toxicological Research**, v. 33, n. 2, p. 97-106, 2017.
- COX-GEORGIAN, D.; RAMADOSS, N.; DONA, C.; BASU, C. Therapeutic and medicinal uses of terpenes. **Medicinal Plants**, v. 12, p. 333-359, 2019.
- DIAS, I. J. TRAJANO, E. R. I. S.; CASTRO, R. D.; FERREIRA, G. L. S.; MEDEIROS, H. C. M.; GOMES, D. Q. C. Atividade antifúngica do linalol em casos de *Candida* spp. isoladas de indivíduos com candidíase oral. **Revista Brasileira de Biologia**, v. 78, p. 368-374, 2017.
- DROMER, F.; CASADEVALL, A.; PERFECT, J.; SORRELL, T. *Cryptococcus neoformans*: latency and disease. **Cryptococcus: from human pathogen to model yeast**, p. 429-439, 2010.
- DUTTA, S. *et al.* Characterization, antifungal properties and in silico modelling perspectives of *Trachyspermum ammi* essential oil. **Lwt**, v. 131, p. 109786, 2020.
- FELIPE, L. O.; BICAS, J. L. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Química Nova**, v. 39, n. 2, p. 120-130, 2017.
- FURTADO, D. M. F.; SILVEIRA, V. S.; FURTADO, D. M. F.; KILISHEK, M. P.; CARNEIRO, I. C. R. S. Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 10, p. 1-8, 2019.

GONÇALVES, M. J.; TAVARES, A. C.; CAVALEIRO, C.; CRUZ, M. T.; LOPES, M. C.; CANHOTO, J.; SALGUEIRO, L. Composition, antifungal activity and cytotoxicity of the essential oils of *Seseli tortuosum* L. and *Seseli montanum* subsp. *peixotoanum* (Samp.) M. Laínz from Portugal. **Industrial Crops and Products**, v. 39, p. 204-209, 2012.

GUIMARÃES, A. C.; MEIRELES, L. M.; LEMOS, M. F.; GUIMARÃES, M.; ENDRINGER, D. C.; FRONZA, M.; SCHERER, R. Antibacterial activity of terpenes and terpenoids present in essential oils. **Molecules**, v. 24, n. 13, 2019.

GUIMARÃES, A. G.; SERAFINI, M. R.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Terpenes and derivatives as a new perspective for pain treatment: A patent review. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 24, n. 3, p. 243–265, 2014.

HABTEMARIAM, S. Antidiabetic potential of monoterpenes: a case of small molecules punching above their weight. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, 2018.

HILLIER, S. G.; LATHE, R. Terpenes, hormones and life: isoprene rule revisited. **Journal of Endocrinology**, v. 242, n. 2, p. R9-R22, 2019.

HUANG, A. C.; OSBOURN, A. Plant terpenes that mediate below-ground interactions: prospects for bioengineering terpenoids for plant protection. **Pest Management Science**, v. 75, n. 9, p. 2368-2377, 2019.

KADOSAKI, L. L.; SOUSA, S. F.; BORGES, J. C. M. Análise do uso e da resistência bacteriana aos antimicrobianos em nível hospitalar. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 2, p. 128-135, 2012.

LEITE, M. C. A.; BEZERRA, A. P. B.; SOUSA, J. P.; LIMA, E. O. Investigating the antifungal activity and mechanism (s) of geraniol against *Candida albicans* strains. **Medical mycology**, v. 53, n. 3, p. 275-284, 2015.

LEYVA-LÓPEZ, N.; GUTIÉRREZ-GRIJALVA, E. P.; VAZQUEZ-OLIVO, G.; HEREDJA, J. B. Essential oils of oregano: Biological activity beyond their antimicrobial properties. **Molecules**, v. 22, n. 989, p. 1-24, 2017.

LIRA, M. H. P.; ANDRADE JÚNIOR, F. P.; MORAES, G. F. Q.; MACENA, G. S.; PEREIRA, F. O.; LIMA, I. O. Antimicrobial activity of geraniol: an integrative review. **Journal of Essential Oil Research**, v. 32, 2020.

LÓPEZ, S.; LIMA, B.; ARAGÓN, L.; ESPINAR, L. A.; TAPIA, A.; ZACCHINO, S.; ZYGADLO, J.; FERESIN, G. E.; LÓPEZ, M. L. Essential Oil of *Azorella cryptantha* Collected in Two Different Locations from San Juan Province, Argentina: Chemical Variability and Anti-Insect and Antimicrobial Activities. **Chemistry & biodiversity**, v. 9, n. 8, p. 1452-1464, 2012.

LUNA, E. C.; LUNA, I. S.; SCOTTI, L.; MONTEIRO, A. F. M.; SCOTTI, M. T.; MOURA, R. O.; ARAÚJO, R. S. A.; MONTEIRO, K. L. C.; AQUINO, T. M.; RIBEIRO, F. F.; MEDONÇA JUNIOR, F. J. B. M. Active essential oils and their components in use against neglected diseases and arboviruses. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, 2019.

MATIAS, E. F. F.; ALVES, E. F.; SILVA, M. K.; CARVALHO, V. R.; FIGUEREDO, F. G.; FERREIRA, J. V.; COUTINHO, H. D. M.; SILVA, J. M. F. L.; RIBEIRO-FILHO, J.; COSTA, J.G.M.; COSTA, J. G. Seasonal variation, chemical composition and biological activity of the essential oil of *Cordia verbenacea* DC (Boraginaceae) and the sabinene. **Industrial Crops and Products**, v. 87, p. 45-53, 2016.

MATOS, S. P.; TEIXEIRA, H. F.; LIMA, A. A. N.; VEIGA-JUNIOR, V. F.; KOESTER, L. S. Essential oils and isolated terpenes in nanosystems designed for topical administration: A review. **Biomolecules**, v. 9, n. 4, 2019.

MBACK, M. N.; AGNANIET, H.; NGUIMATSIA, F.; DONGMO, P. M. J.; FOKOU, J. B. H.; BAKARNGA-VIA, I.; BOYOM, F. F.; MENUT, C. Optimization of antifungal activity of *Aeollanthus heliotropioides* oliv essential oil and Time Kill Kinetic Assay. **Journal de mycologie medicale**, v. 26, n. 3, p. 233-243, 2016.

MELO, R. C. A. Plantas Mediciniais, óleos essenciais e aromas. Parte I: Definições. **Revista Eletrônica Nutritime**, v. 2, n. 2, p. 193-200, 2005.

MIRANDA, C. A. S. F.; CARDOSO, M. G.; BATISTA, L. R.; RODRIGUES, L. M. A.; FIGUEIREDO, A. C. S. Óleos essenciais de folhas de diversas espécies: propriedades antioxidantes e antibacterianas no crescimento espécies patogênicas. **Revista Ciência Agrônômica**, v. 47, n. 1, p. 213-220, 2016.

MIRON, D.; BATTISTI, F.; SILVA, F. K.; LANA, A. D.; PIPPI, B.; CASANOVA, B.; GNOATTO, S.; FUENTEFRÍA, A.; MAYORGA, P.; SCHAPOVAL, E. E. Antifungal activity and mechanism of action of monoterpenes against dermatophytes and yeasts. **Revista Brasileira de farmacognosia**, v. 24, p. 660-667, 2014.

MOTA, L. M.; VILAR, F. C.; DIAS, L. B. A.; NUNES, T. F.; MORIGUTI, J. C. Uso racional de antimicrobianos. **Medicina**, v. 43, n. 2, p. 164-72, 2010.

MSEDDI, K.; ALIMI, F.; NOUMI, E.; VEETTIL, V. N.; DESHPANDE, S.; ADNAN, M.; HAMDÍ A.; ELKAHOUI S.; AHMEDALGHAMDI; KADRI A.; PATEL, M.; SNOUSSI, M.; SNOUSSI, M. *Thymus musilii* Velen. as a promising source of potent bioactive compounds with its pharmacological properties: *In vitro* and *in silico* analysis. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 6782-6801, 2020.

NAZZARO, F. FRATIANNI, F.; COPPOLA, R.; DE FEO, V. Essential oils and antifungal activity. **Pharmaceuticals**, v. 10, n. 4, pág. 86, 2017.

NETO, F. R. G.; ALMEIDA, G. S. S. A.; JESUS, N. G.; FONSECA, M. R. Estudo Etnobotânico de plantas medicinais utilizadas pela Comunidade do Sisal no município de Catu, Bahia, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 16, n. 4, p.856- 865, 2014.

NOBREGA, R. O.; TEIXEIRA, A. P. C.; OLIVEIRA, W. A.; LIMA, E. O.; LIMA, I. O. INVESTIGATION of the antifungal activity of carvacrol against strains of *Cryptococcus neoformans*. **Pharmaceutical biology**, v. 54, n. 11, p. 2591-2596, 2016.

OLIVEIRA, C. B. B.; RIBEIRO, M. C.; LIMA, A. D'A.; FARIA, M. F.; RAVANHOLI, G. M.; LOPES, L. M.; SOUZA, K. M. J.; MONROE, A. A. Experiências de adoecimento por condições crônicas transmissíveis: revisão integrativa da literatura. **Revista Saúde e Sociedade**, v. 26, n. 2, p. 510-520, 2017.

- OLIVEIRA, F.; BAZAN, C.; SOLIVA, A.; RITZ, R.; FAGUNDES, E.; CAMARGO, G.; AUGUSTO, M.; SURIAN, C.; CALDERARO, T. PEREIRA, R. E. P. Criptococose. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**. Ano VI, n. 11, 2008.
- OWOLABI, M. S.; OGUNDAJO, A.; SOLOMON, B. O.; OLATUNDE, L.; DOSOKY, N. S.; SETZER, W. N. Essential Oil Compositions, Antibacterial and Antifungal Activities of Nigerian Members of the Burseraceae: *Boswellia dalzielii* and *Canarium schweinfurthii*. **Natural Product Communications**, v. 15, n. 8, p. 1934578X20946940, 2020.
- PINTO, E. B.; NERI, C. M. M.; OLIVEIRA FILHO, A. A.; PINTO, N. B. Avaliação do potencial tóxico dos monoterpenos carvacrol, linalol e p-cimeno: uma abordagem *in silico*. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 2, p. 210-224, 2015.
- PINTO, E.; GONÇALVES, M. J.; HRIMPENG, K.; PINTO, J.; VAZ, S.; VALE-SILVA, L. A.; CAVALEIRO, C.; SALGUEIRO, L. Antifungal activity of the essential oil of *Thymus villosus* subsp. lusitanicus against *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* and dermatophyte species. **Industrial Crops and Products**, v. 51, p. 93-99, 2013.
- PINTO, E.; GONÇALVES, M. J.; OLIVEIRA, P.; COELHO, J.; CAVALEIRO, C.; SALGUEIRO, L. ACTIVITY of *Thymus caespititius* essential oil and  $\alpha$ -terpineol against yeasts and filamentous fungi. **Industrial Crops and Products**, v. 62, p. 107-112, 2014.
- PIZANI, A. T.; SANTOS, M. O. Criptococose em pacientes HIV positivos: Revisão sistemática da literatura. **Revista Saúde UniToledo**, v. 1, n. 1, 2017.
- PURCHIO, A. Micose sistêmicas. **Técnicas de laboratório**, p. 495-510, 2014.
- RAMSEY, J. T.; SHROPSHIRE, B. C.; NAGY, T. R.; CHAMBERS, K. D.; LI, Y.; KORACH, K. S. Essential Oils and Health. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 93, n. 2, p. 291-305, 2020.
- RAPPER, S. L.; TANKEU, S. Y.; KAMATOU, G.; VILJOEN, A.; VAN VUUREN, S. The use of chemometric modelling to determine chemical composition-antimicrobial activity relationships of essential oils used in respiratory tract infections. **Fitoterapia**, v. 154, p. 105024, 2021.
- RIBEIRO, A. S.; CERQUEIRA, C. T. R. Criptococose disseminada em paciente imunocompetente: Relato de Caso. **Revista Uningá**, v. 56, n. 4, p. 164-170, 2019.
- RIVAS, A. C. S.; LOPES, P. M.; BARROS, M. M. A.; MACHADO, D. C. C.; ALVIANO, C. S.; ALVIANO, D. S. Biological activities of  $\alpha$ -pinene and  $\beta$ -pinene enantiomers. **Molecules**, v. 17, n. 6, p. 6305-6316, 2012.
- SASAKI, Marli *et al.* Criptococose disseminada por *Cryptococcus gattii* com perfil de resistência intermediário a fluconazol em imunocompetente-manejo e tratamento de caso. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102477, 2022.
- SILVA, R. O. M.; CASTRO, J. W. G.; DANTAS JUNIOR, O. M.; ARAÚJO, A. C. J.; LEANDRO, M. K. N. S.; COSTA, R. J. O.; PINTO, L. L.; LEANDRO, L. M. G.; SILVA, L. E.; AMARAL, W.; PARABOCZ, L. D.; FERRIANI, A. P.; GARCIA, B.; MAIA, B. H. L. N. S.; ROCHA, J. E.; BEZERRA, C. F.; FREITAS, T. S.; COSTA, M. S.; CAMPINA, F. F.; MATIAS, E. F. F.; IRITI, M.; COUTINHO, H. D. M. Photoinduced antibacterial activity of

the essential oils from *Eugenia brasiliensis* Lam and *Piper mosenii* C. DC. by blue led light. **Antibiotics**, v. 8, n. 4, 2019.

SOUZA, H. P.; OLIVEIRA, W. T. G. H.; SANTOS, J. P. C.; TOLEDO, J. P.; FERREIRA, I. P. S.; ESASHIKA, S. N. G. S.; LIMA, T. F. P.; DELÁCIO, A. S. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. 1-7, 2020.

STRICKLAND, A. B.; SHI, M. Mechanisms of fungal dissemination. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 78, n. 7, p. 3219-3238, 2021.

SUN, L.; ZHANG, C.; LI, P. Characterization, antibiofilm, and mechanism of action of novel PEG-stabilized lipid nanoparticles loaded with terpinen-4-ol. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 60, n. 24, p. 6150-6156, 2012.

TEIXEIRA, A. P. C.; NÓBREGA, R. O.; LIMA, E. O.; ARAÚJO, W. O.; LIMA, I. O. Antifungal activity study of the monoterpene thymol against *Cryptococcus neoformans*. **Natural product research**, v. 34, n. 18, p. 2630-2633, 2018.

TEIXEIRA, J. J. M.; BESERRA, S. J. O.; SILVA, Í. C. L.; LIMA, C. G. Análise antimicrobiana dos óleos essenciais de palmarosa (*Cymbopogon Martini* (Roxb.) JF Watson) e pimenta rosa (*Schinus Terebenthifolius* Raddi) frente à *Staphylococcus aureus* multirresistentes. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 34935-34953, 2020.

VALENTE, J.; ZUZARTE, M.; GONÇALVES, M. J.; LOPES, M. C.; CAVALEIRO, C.; SALGUEIRO, L.; CRUZ, M. T. Antifungal, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Oenanthe crocata* L. essential oil. **Food and chemical toxicology**, v. 62, p. 349-354, 2013.

WANGCHUCK, P.; TOBGAY, T. Contributions of medicinal plants to the Gross National Happiness and Biodiscovery in Bhutan. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 11, 205.

WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022.

WICAKSONO, R. R.; SULISTIONO, E. Extrato combinado de Lidah Mertua (*Sansevieria verticilata*) e Sereh (*Cymbopogon nardus* L.) Secagem indiferente como antimicrobiano. **Nusantara Science and Technology Proceedings**, p. 1-4, 2021.

ZIELINKA-BLAJET, M.; FEDER-KUBIS, J. Monoterpenes and their derivatives—Recent development in biological and medical applications. **International Journal of Molecules Sciences**, v. 21, n. 19, 2020.

ZUZARTE, M.; GONÇALVES, M. J.; CAVALEIRO, C.; CRUZ, M. T.; BENZARTI, A.; MARONGIU, B.; MAXIA, A.; PIRASD, A.; SALGUEIRO, L. Antifungal and anti-inflammatory potential of *Lavandula stoechas* and *Thymus herba-barona* essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 44, p. 97-103, 2013.

ZUZARTE, M.; VALE-SILVA, L.; GONÇALVES, M. J.; CAVALEIRO, C.; VAZ, S.; CANHOTO, J.; PINTO, E.; SALGUEIRO, L. Antifungal activity of phenolic-rich *Lavandula multifida* L. essential oil. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 31, n. 7, p. 1359-1366, 2012.



**APÊNDICE**

**Apêndice A.** Estratégia de pesquisa para a revisão.

MEDLINE/PUBMED (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE)	((("cryptococcus"[MeSH Terms] OR "cryptococcus"[All Fields]) AND ("monoterpenos"[MeSH Terms] OR "monoterpenos"[All Fields] OR "monoterpene"[All Fields] OR "monoterpenic"[All Fields] OR "monoterpenos"[Todos os campos])) AND (2012:2022[pdat]))
Science Direct	#1 Cryptococcus #2 Monoterpenes #3 #1 AND #2 AND 2012-2022
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY ( cryptococcus AND monoterpenes ) AND PUBYEAR > 2011 AND PUBYEAR > 2011
EMBASE	#4 #1 AND #2 AND #3 #3 [2012-2022]/py #2 "Monoterpenes"/exp or monoterpenes #1 'Cryptococcus'/exp or Cryptococcus
WEB OF SCIENCE	((ALL=(menthol)) AND ALL=(antifungal)) AND ALL=(menthol derivatives) Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Timespan=2012 or 2014 or 2015 or 2016 or 2020 or 2021 or 2022
PORTAL REGIONAL DA BVS	(cryptococcus AND monoterpenes) OR (cryptococcus e monoterpenos) AND (year_cluster:[2012 TO 2022])