



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE – CES
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE – UAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

ANA CLARA DA ROCHA SOUSA

INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE *Sida planicaulis*
SOBRE FUNGOS FILAMENTOSOS POTENCIALMENTE
PATOGÊNICOS

Cuité – Paraíba

2017

ANA CLARA DA ROCHA SOUSA

**INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE *Sida planicaulis*
SOBRE FUNGOS FILAMENTOSOS POTENCIALMENTE
PATOGENICOS**

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, como requisito obrigatório para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

Cuité – Paraíba

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes - CRB 15 - 256

S725i Sousa, Ana Clara da Rocha.

Investigação do potencial antifúngico de *Sida planicaulis* sobre fungos filamentosos potencialmente patogênicos. / Ana Clara da Rocha Sousa. - Cuité: CES, 2017.

66 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) - Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

Orientador: Egberto Santos Carmo.

1. *Sida planicaulis*. 2. Fungos filamentosos. 3. Atividade antifúngica. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 635.8

ANA CLARA DA ROCHA SOUSA

**INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE *Sida planicaulis*
SOBRE FUNGOS FILAMENTOSOS POTENCIALMENTE
PATOGENICOS**

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, como requisito obrigatório para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM: __/__/__

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

(Orientador/ UAS/ CES/ UFCG)

Profa. Dra. Lidiane Pinto Correia

(Examinadora/ UNINASSAU/ CERTBIO)

Profa. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros

(Examinadora/ UAS/ CES/ UFCG)

Dedico esse trabalho aos meus pais, que são meu suporte, exemplo e inspiração.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, que me presenteia todos os dias com uma nova oportunidade. Obrigada Senhor por Suas bênçãos derramadas sobre mim.

À minha família, em especial meus pais, Odair e Francisca Mary, meu porto seguro, que estiveram sempre comigo. Obrigada pelo amor incondicional, pelo incentivo, orações e puxões de orelha, quando necessários. Ao meu irmão, Wanderson Tomaz, que apesar dos desentendimentos sei que sempre esteve orando por mim e sei que sempre posso contar. À minha avó, Joana Ana de Oliveira, minha segunda mãe, que cuida de mim desde sempre e é umas das pessoas que mais crê no meu sucesso profissional, a dona dos conselhos mais sábios que eu possa receber. À minha prima e amiga, Dalila Beatriz, pessoa de coração imenso e amizade mais pura que eu já encontrei, obrigada pelas ligações inesperadas, pela confiança, por me fazer rir sempre que podia.

À minha turma de graduação incondicionalmente. Com ele(as) a intensa jornada de estudos se tornou sustentavelmente leve e prazerosa, agradeço em especial as minhas amigas Nayana Rocha, Amanda Fernandes, Raqueline Cavalcanti e Jade Cardoso, as eternas esferas, que foram a minha família longe de casa. Obrigada pela amizade, por terem entrado na minha vida e me deixado entrar nas suas.

À todos os amigos que torcem por mim e a todos que me incluem em suas orações (tem funcionado!).

Ao professor Egberto Santos Carmo por ter me orientado durante o período de realização desse estudo, compartilhando comigo os seus conhecimentos, obrigada pela paciência e compreensão.

À professora Danielly Albuquerque da Costa por ter nos fornecido os extratos vegetais tão importantes para a realização deste trabalho.

À pequena grande Cuité, que me acolheu tão bem durante esses anos e para onde pretendo voltar algum dia.

*“Tudo é do Pai
Toda honra e toda glória
É Dele a vitória
Alcançada em minha vida.”*

Frederico Cruz

RESUMO

SOUSA, A. C. R. **Investigação do potencial antifúngico de *Sida planicaulis* sobre fungos filamentosos potencialmente patogênicos.** 2017. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2017.

Sida planicaulis, conhecida popularmente como “vassoura”, trata-se de uma espécie vegetal de porte herbáceo, muito comum no Curimataú Paraibano, porém pouco estudada com relação a seu potencial antimicrobiano. Levando-se em consideração tal fato, este trabalho objetivou avaliar a atividade antifúngica dos extratos etanólico bruto, fase hexânica, clorofórmica, acetoetílica e hidroalcoólica da referida planta sobre os fungos filamentosos *Rhizopus oryzae*, *Exophyala werneckii*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Cladosporium* 2B3 e *Microsporum canis*. A atividade antifúngica foi verificada inicialmente pela técnica de difusão em Ágar. Suspensões preparadas em solução salina a 0,85% (10^6 UFC/mL) foram semeadas em placas contendo Agar Sabouraud-Dextrose sobre as quais foram distribuídos discos de papel estéreis contendo os produtos vegetais. Realizou-se incubação em estufa bacteriológica a 28°C, por 7 a 15 dias. A atividade antifúngica foi avaliada pela medição dos valores dos halos de inibição, posteriormente foi realizada a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) pela técnica de microdiluição apenas com os extratos que apresentaram atividade antifúngica na triagem microbiológica, todos os testes foram realizados em triplicata. Os resultados evidenciaram atividade antifúngica contra o microrganismo *Trichophyton mentagrophytes*, os valores dos halos de inibição variaram entre 15 e 36 mm, no entanto frente as outras espécies os extratos não apresentaram atividade antifúngica. Os valores de CIM variaram de 625 a 10.000 $\mu\text{g/mL}$, porém nenhum se mostrou mais ativo do que o controle positivo cetoconazol (CIM = 1 $\mu\text{g/mL}$). Pode-se concluir que os extratos utilizados da espécie *Sida planicaulis* possuem efeito inibidor contra o fungo *T. mentagrophytes*, mas não obtiveram concentrações adequadas para o desenvolvimento de um novo antifúngico.

Palavras-chave: *Sida planicaulis*. Fungos filamentosos. Atividade antifúngica.

ABSTRACT

SOUSA, A. C. R. **Investigation of the antifungal potential of *Sida planicaulis* on potentially pathogenic filamentous fungi.** 2017. 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2017.

Sida planicaulis, popularly known as "broom", is a herbaceous plant species, very common in Curimataú Paraibano, but little studied in relation to its antimicrobial potential. Taking into account this fact, this work aimed to evaluate the antifungal activity of crude, hexanic, chloroformic, aceto-ethylic and hydroalcoholic extracts of said plant on the filamentous fungi *Rhizopus oryzae*, *Exophyala werneckii*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Cladosporium 2B3* e *Microsporium canis*. The antifungal activity was initially verified by the diffusion technique in Agar. Suspensions prepared in 0.85% saline (10^6 CFU / mL) were seeded on Sabouraud-Dextrose Agar plates on which sterile paper discs containing the plant products were dispensed. Incubation was carried out in a bacteriological oven at 28°C for 7 to 15 days. The antifungal activity was evaluated by measuring the values of the inhibition halos, after which the determination of the Minimal Inhibitory Concentration (MIC) by the microdilution technique was performed only with the products that presented antifungal activity in the microbiological screening, all tests were performed in triplicate. The results showed antifungal activity against the microorganism *Trichophyton mentagrophytes*, the values of the inhibition halos varied between 15 and 36 mm, however the extracts showed no antifungal activity against the other species. MIC values were 625 µg/mL for the crude ethanolic extract and the chloroform phase, the hexane and acetophenyl phase with 2,500 µg/mL and the hydroalcoholic phase with 10,000 µg/mL, but none showed to be more active than the control positive ketoconazole (CIM = 1 µg/mL). It can be concluded that the extracts used of the species *Sida planicaulis* have an inhibitory effect against the fungus *T. mentagrophytes*, but did not obtain adequate concentrations for the development of a new antifungal.

Keywords: *Sida planicaulis*. Filamentous fungi. Antifungal activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Micromorfologia dos fungos. (a) pseudo-hifa, blastoconídios e clamidoconídios; (b) hifa contínua ou cenocítica.....	19
Figura 2	Aspecto das colônias fúngicas quanto à textura: 1- Algodonosas; 2- Furfuráceas; 3- Penugentas; 4- Arenosas; 5- Aveludadas; 6- Glabrosa.....	21
Figura 3	Locais de ação dos fármacos antifúngicos comuns.....	27
Figura 4	Estrutura química da anfotericina B.....	28
Figura 5	Estrutura química da nistatina.....	29
Figura 6	Estrutura química da flucitosina.....	29
Figura 7	Estrutura química do itraconazol, cetoconazol e fluconazol.....	30
Figura 8	Estrutura química das equinocandinas.....	31
Figura 9	Estrutura química da terbinafina.....	32
Figura 10	Estrutura química da naftifina.....	33
Figura 11	Estrutura química da griseofulvina.....	33
Figura 12	Mecanismos pelos quais a célula microbiana pode desenvolver resistência.....	34
Figura 13	Espécie <i>Sida planicaulis</i>	36
Figura 14	Extratos de <i>Sida planicaulis</i>	38
Figura 15	Representação da preparação do inóculo.....	40
Figura 16	Representação da metodologia da triagem microbiológica.....	41
Figura 17	Representação da determinação da CIM.....	42
Figura 18	Atividade antifúngica de <i>Sida planicaulis</i> sobre <i>T. mentagrophytes</i> : A – extrato etanólico bruto; B – fase hexânica; C – fase hidroalcoólica; D – fase acetoetflica; E – fase clorofórmica.....	44

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1	Classificação das micoses e exemplo de doenças.....	22
Tabela 1	Medida em milímetros dos halos de inibição do crescimento microbiano produzidos pelo extrato etanólico bruto de <i>Sida planicaulis</i> e suas fases.....	43
Tabela 2	Valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos brutos, fases e cetoconazol expressos em $\mu\text{g/mL}$ sobre o fungo <i>T. mentagrophytes</i>	46

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CIM	Concentração Inibitória Mínima
ASD	Ágar Sabourand Dextrose
CSD	Caldo Sabourand Dextrose
µg	Micrograma
µL	Microlitro
mL	Mililitro
5- FLU	5- fluorocitosina
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
RNA	Ácido Ribonucleico
°C	Graus Celsius
DMSO	Dimetilsulfóxido
UFC/ mL	Unidades Formadoras de Colônias por Mililitro
EEB	Extrato Etanólico Bruto
%	Porcentagem
p/v	Peso/ volume
OMS	Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo geral	17
2.2	Objetivos específicos	17
3	REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1	Fungos	18
3.2	Fungos filamentosos	20
3.3	Manifestações clínicas	22
3.4	Epidemiologia	24
3.5	Diagnóstico laboratorial	25
3.6	Tratamento	26
3.6.1	Antibióticos antifúngicos	26
3.6.2	Anfotericina B.....	28
3.6.3	Nistatina	28
3.6.4	Flucitosina.....	29
3.6.5	Azois	30
3.6.6	Equinocandinas	31
3.6.7	Outros fármacos antifúngicos	32
3.7	Resistência	33
3.8	Gênero <i>Sida</i>	35
4	METODOLOGIA E VIABILIDADE	37
4.1	Local de trabalho	37
4.2	Extratos naturais	37
4.3	Produto controle	38
4.4	Fungos	38
4.5	Meios de cultura	39
4.6	Inóculo	39
4.7	Atividade antifúngica <i>in vitro</i>	40
4.7.1	Triagem microbiológica	40
4.7.2	Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	41
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1	Avaliação do Potencial Antifúngico	43
5.2	Determinação da Concentração Inibitória Mínima	45
6	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

A incidência de infecções fúngicas tem aumentado no decorrer dos últimos anos, ocorrendo principalmente como infecções adquiridas durante a estadia prolongada em estabelecimentos de saúde e em indivíduos com sistema imunológico comprometido (TORTORA; FUNKE; CASE, 2002).

O tratamento das micoses, no entanto, muitas vezes não é satisfatório, uma vez que os antifúngicos podem levar a recidiva das infecções e podem apresentar importante toxicidade (SHARON; SORREL, 2007). Em virtude do acelerado surgimento de resistência destes microrganismos tem se tornado constante a busca por novos fármacos antifúngicos mais potentes, mas, sobretudo, mais seguros que os existentes, envolvendo desde briófitas até angiospermas e, esta têm se tornado uma alternativa promissora no combate às infecções causadas tanto por bactérias quanto por fungos (ZACCHINO et al., 2003; MORANTES et al., 2007; LEE et al., 2008; PERES et al., 2009; SANTOS et al., 2010).

Nesse contexto, o estudo de plantas medicinais é considerado uma significativa estratégia na pesquisa de novos compostos com atividade antifúngica recebendo assim grande atenção dos pesquisadores. Dentre os principais meios de busca desses compostos, estão as informações de como as plantas são utilizadas por diferentes grupos étnicos, nos estudos de etnobotânica e os estudos farmacológicos das preparações utilizadas, abordadas no âmbito da etnofarmacologia (SOUZA et al., 2003; FENNER et al., 2006).

Com uma estrutura química que se difere daquela dos antibióticos provenientes de microrganismos, os antibióticos vegetais são capazes de regular o metabolismo intermediário de patógenos, ativando ou bloqueando reações e síntese enzimática, inclusive alterando a estrutura de membranas (MICHELIN et al., 2005).

Segundo Silva et al. (2005), a evolução de uma ampla variedade de compostos fitoquímicos com atividade antifúngica resultou da intensa pressão seletiva exercida por fungos patogênicos sobre as plantas, isso tem sido demonstrado conforme pesquisas de isolamento de componentes antifúngicos ativos provenientes dos extratos brutos das plantas (COSTA et al., 2000; SILVA et al., 2001; PASSOS et al., 2002; SOUZA et al., 2002). Apesar de a literatura mostrar que um número relevante de famílias e espécies de plantas já tenham sido estudadas até o momento, se levarmos em consideração que existem cerca de 300.000 espécies de plantas conhecidas, ainda há muito trabalho a ser feito. Logo mais se julgamos que para a grande parte

destas plantas apenas uma de suas partes, como folha, raiz ou caule, ou somente um tipo de preparação como óleo essencial ou extrato foram estudados (DUARTE, 2006).

Recentemente, pesquisas envolvendo espécies do gênero *Sida* cresceram consideravelmente em diversas partes do mundo por estas possuírem diferentes propriedades terapêuticas e relatos de uso. As investigações fitoquímicas realizadas para espécies da família Malvaceae mostraram que estas espécies são ricas em ácidos graxos, óleos essenciais, sesquiterpenóides, esteróides, triterpenos, compostos fenólicos, flavonoides, entre muitos outros compostos (SILVA et al., 2006a; COSTA et al., 2007; SILVA et al., 2010).

Nesse contexto, a espécie *Sida planicaulis*, conhecida popularmente como “vassoura” é uma planta cujo potencial antimicrobiano ainda não foi explorado, dessa forma a avaliação da possível atividade antifúngica de seus extratos contra fungos filamentosos potencialmente patogênicos, foi o alvo do presente estudo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- ✓ Investigar a possível atividade antifúngica da planta *Sida planicaulis*, sobre fungos filamentosos potencialmente patogênicos no que diz respeito à avaliação de seu extrato etanólico bruto, fase hexânica, clorofórmica, acetoetfílica e hidroalcoólica.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Verificar, através de uma triagem microbiológica, se o extrato e/ou frações, apresentam efeito antimicrobiano sobre fungos filamentosos;
- ✓ Determinar a concentração inibitória mínima (CIM) do(s) produto(s) com atividade antifúngica verificada na etapa anterior.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Fungos

Fungos são microrganismos eucariontes, não fotossintéticos, pertencentes ao reino Fungi (GALIZA et al., 2014). Presume-se que existam cerca de 1,5 milhão de espécies de fungos, sendo que destas somente cerca de 74 mil espécies foram descritas (ESPOSITO; AZEVEDO, 2004). A maioria dos fungos é categorizada metabolicamente como quimioheterotrófico obtendo, assim, energia a partir da degradação de moléculas oriundas do meio externo (FREE, 2013). Durante algum tempo os fungos foram considerados como plantas e, somente a partir 1969, passaram a ser classificados como uma reino a parte. Estes podem ser diferenciados dos vegetais devido a um conjunto de características que possuem, como a ausência de celulose em sua parede celular (predominantemente), não sintetizam clorofila, nem apresentam o amido como substancia de reserva (WALTER; BARRA, 2001; LACAZ et al., 2002). Apresentam parede celular, que dispõe-se como uma estrutura rígida que protege a célula de choques osmóticos, sendo composta, geralmente, por mananas, quitina, glucanas, lipídeos e proteínas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

O principal componente estrutural da parede fúngica é a quitina. Os lipídeos estão presentes como substâncias polares e apolares, sendo os principais lipídeos apolares os esteróis, e os triacilgliceróis e os polares são os diacilglicerofosfolinas e diacilglicerolaminas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

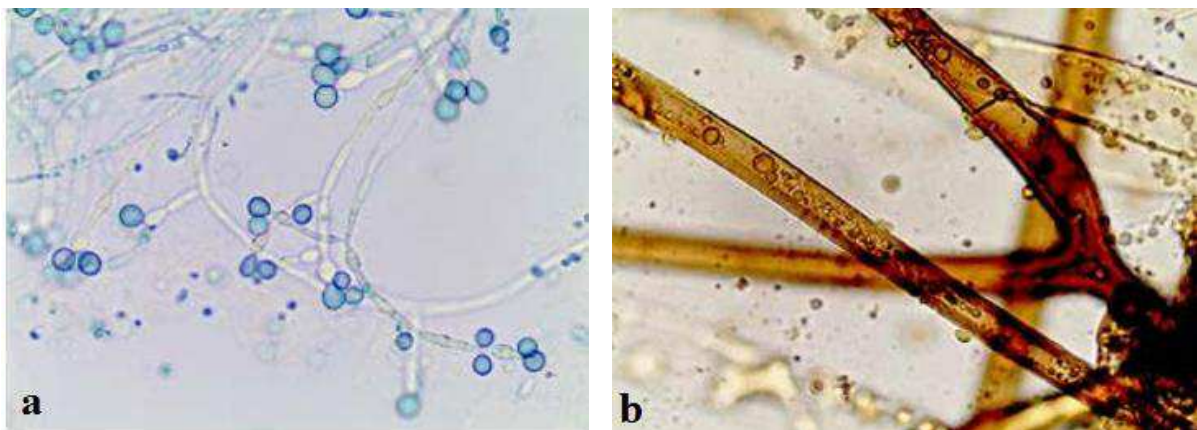
A membrana plasmática fúngica é uma bicamada lipídica, que se difere da bicamada animal pela presença do ergosterol, em substituição ao colesterol. Essa substância exerce papel importante na estrutura, na fluidez e na permeabilidade da membrana desses microrganismos e ainda é importante pois constitui uma estratégia para a maioria da ação dos compostos antifúngicos (KAVANAGH, 2005; ALCAZAR- FUOLI; MELLADO, 2013).

Além dessas, outras estruturas estão presentes na célula fúngica, citoplasma com retículo endoplasmático, mitocôndrias, aparelho de Golgi, vacúolos, ribossomos, vesículas secretoras e microfilamentos associados a microtúbulos com integrantes do citoesqueleto. O núcleo, se comparado às demais células eucarióticas, apresenta tamanho menor (LACAZ et al., 2002; KAVANAGH, 2005).

Conforme Fisher; Cook (2001) os fungos, em sua maioria, são constituídos de estruturas filamentosas chamadas de hifas que crescem por ramificações ou pelo prolongamento das

pontas, estas podem ser septadas ou asseptadas. Os fungos que formam hifas, como a maioria, são multinucleados e constituem os fungos filamentosos. Um número menor de fungos compõe os fungos leveduriformes, que são majoritariamente formas unicelulares, com apenas um núcleo (LACAZ et al., 2002). Contudo, existe um terceiro grupo, os fungos dimórficos, que podem apresentar-se na forma leveduriforme ou filamentososa, para isso, a temperatura a que é exposto deve ser levada em conta; na temperatura de 37-39 °C, apresenta-se como levedura e na temperatura ambiente (25-28 °C), mostra-se como filamentososo (SIDRIM; ROCHA, 2010).

Figura 1 - Micromorfologia dos fungos. (a) pseudo-hifa, blastoconídios e clamidoconídios; (b) hifa contínua ou cenocítica.



Fonte: OLIVEIRA, 2014.

O desenvolvimento de um fungo é influenciado por alguns fatores do meio, tais como: localização, umidade relativa do ar, estação do ano, entre outros. Seu crescimento pode ser dividido em duas fases: reprodutiva e vegetativa. Assim, a morfologia *in vitro* é diferente daquela apresentada no estado parasitário (LEME et al., 2011).

Os fungos podem ser formados assexuadamente, gerados por mitose (mitósporos) que podem ser dos tipos: conídios, esporângios, clamidósporos ou artrósporos (ALTERTHUM, 2001; AGRIOS, 2005). A reprodução sexuada, por sua vez, envolve plasmogamia (união de citoplasmas), cariogamia (união de núcleos) e conseqüentemente meiose, produzindo esporos (meiósporos) que podem ser dos tipos zigósporos, basidiósporos ou ascósporos. Esses esporos são produzidos por hifas diferenciadas denominadas, respectivamente, basídios, zigosporângios e ascos (AGRIOS, 2005; ARAÚJO et al., 2010).

Os fungos ainda podem ser divididos em três grandes grupos, de acordo com a adaptação ao meio ambiente e ao seu habitat em antropofílicos, zoofílicos e geofílicos. Os dermatófitos

antropofílicos normalmente infectam os humanos, podendo ser transmitidos direta ou indiretamente de pessoa a pessoa, apesar de que existem relatos de infecção por estes fungos em cães. Os fungos zoofílicos são aqueles adaptados à queratina dos animais, contudo podem ser transmitidos aos humanos. Os geofílicos vivem no solo e infectam ocasionalmente humanos e animais (SIQUEIRA, 2005; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2010; FERREIRO et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2015).

Fisiologicamente, os fungos se adaptam a sobrecargas mais severas que a maioria dos microrganismos, podendo crescer em substratos com alta concentração de açúcar, uma vez que são pouco sensíveis a altas pressões osmóticas; toleram pH entre 2,0 e 9,0, enquanto o pH ótimo para a maior parte das espécies se situa em torno de 5,6. Também podem se desenvolver numa ampla faixa de temperatura, além da faixa ótima entre 22 e 30 °C para a maioria das espécies. Há espécies que se desenvolvem entre 35 e 37 °C ou em temperaturas superiores e outros ditos psicrófilos, ou seja, que crescem bem à temperatura de refrigeração (PUTZKE; PUTZKE, 2002; ESPOSITO; AZEVEDO, 2004).

Conjuntamente com outros microrganismos, os fungos, compõem a microbiota normal encontrada na epiderme e mucosas de humanos onde desempenham importante papel na preservação da homeostase (MIKELSAAR, 2011). Essa relação é pacífica, no entanto os fungos são capazes de gerar infecções denominadas genericamente como micoses no momento em que o equilíbrio entre o sistema imunológico e a colonização por fungos é alterada, sendo responsáveis por grandes agravos à saúde e em casos mais graves são capazes levar à morte (BURLAUD et al., 2010).

3.2 Fungos filamentosos

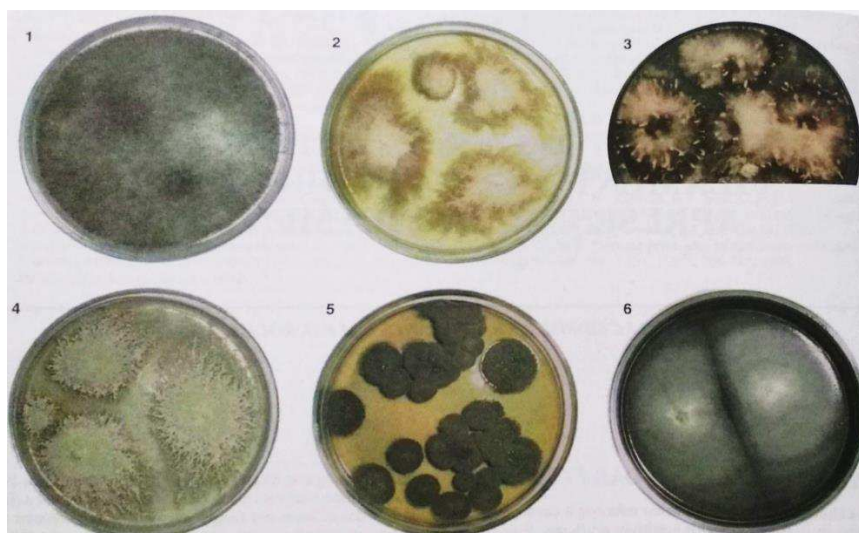
Os fungos filamentosos são formados basicamente por elementos multicelulares, as hifas, que podem ser septadas ou não septadas (cenocíticas). A partir da hifa forma-se os esporos, também chamados de propágulos, que podem ter origem sexuada ou assexuada e são responsáveis pela propagação das espécies. Os conídios caracterizam o modo mais habitual de reprodução assexuada e cumpre papel de destaque na disseminação dos fungos na natureza (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

A identificação dos aspectos gerais de fungos filamentosos e dimórficos na apresentação filamentosa, reporta-se a habilidade de caracterização das suas colônias. Na interpretação das características culturais destes organismos, devemos enfatizar os aspectos subsequentes: a)

tamanho da colônia, b) características das bordas, c) textura, d) relevo e e) pigmentação. Comumente, apresentam-se com tamanho bastante variado. São conhecidas na prática micológica por macrocolônias. Nas bordas, podem ser notados muitos desenhos, que vão desde morfologias bem delimitadas até achados de projeções desiguais, que lembram franjas (SIDRIM; ROCHA, 2010).

A relevância da análise das bordas pode ser justificada quando se observa em algumas colônias que suas bordas tornam-se mais escuras de acordo com o envelhecimento da cultura. As colônias ainda podem ser classificadas quanto a textura, como: 1- algodonosas, 2- furfuráceas, 3- penugentas, 4- arenosas, 5- aveludadas e 6- glabrosa (Figura 2). O relevo, assim como a pigmentação são características que também subsidiam a identificação de determinadas espécies fúngicas e micromorfologicamente podem ser caracterizadas, através de estruturas de ornamentação (hifas em espiral, candelabro fávico, etc.) e de frutificação (macroconídeos e microconídeos) sendo realizadas, quando necessário, provas bioquímicas, nutricionais, formação de tubo germinativo, entre outras (SIDRIM; ROCHA, 2010).

Figura 2 - Aspecto das colônias fúngicas quanto à textura: 1- Algodonosas; 2- Furfuráceas; 3- Penugentas; 4- Arenosas; 5- Aveludadas; 6- Glabrosa.



Fonte: SIDRIM; ROCHA, 2010.

Algumas espécies dos fungos filamentosos apresentam características especiais, no que se refere às suas necessidades nutricionais. O estudo sistematizado dos requerimentos nutricionais que algumas espécies demonstram é conhecido como provas nutricionais. Essas são bem estudadas em alguns grupos de fungos, nos quais, às vezes, os achados micromorfológicos não são suficientemente substanciados para a determinação de uma espécie fúngica, as espécies

de dermatófitos pertencentes ao gênero *Trichophyton* e *Microsporum* são alguns exemplos (SIDRIM; ROCHA, 2010).

3.3 Manifestações clínicas

As micoses apresentam uma maior incidência em grupos de pessoas imunossuprimidas, com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), transplantados e pessoas submetidas à quimioterapia (AMERSON; MAURER, 2010; BADIEE et al., 2011). Nessas pessoas o sistema imunológico encontra-se comprometido o que possibilita a criação de condições favoráveis ao desenvolvimento dos fungos. As manifestações clínicas resultam da patogenicidade dos dermatófitos, da reação dos hospedeiros e também da espécie fúngica envolvida (SANTOS; COELHO; NAPPI, 2002; SILVA, 2008).

As lesões resultantes de infecções fúngicas evidenciam-se, do ponto de vista clínico, das mais variadas formas, podendo então ser classificadas de uma forma geral conforme o tecido e órgãos acometidos no hospedeiro em micoses superficiais, subcutâneas e sistêmicas ou profundas (Quadro 1).

Quadro 1 - Classificação das micoses e exemplo de doenças.

Tipos de micoses	Exemplo de doenças
Superficiais	Micoses superficiais estritas, dermatofitoses, hialo-hifomicoses, feo- hifomicoses e micoses monocutâneas ou levedurosas.
Subcutâneas	Esporotricose, cromoblatomicose, eumicetoma e lobomicose.
Sistêmicas/ Profundas	Paracoccidioidomicose, coccidioidomicose, blastomicose, histoplasmosse e criptococose.

FONTE: TRABULSI; ALTERTHUM, 2008.

As infecções superficiais estão difundidas em todo o mundo, fatores climáticos como calor e umidade, contribuem para o aumento da suscetibilidade a essas doenças. Podem atingir elevados níveis endêmicos e necessitar de intervenções públicas específicas (HAY, 2006). Estas infecções ocorrem no tecido morto queratinizado, especialmente na epiderme e nos folículos.

São ocasionadas por dermatófitos, fungos filamentosos não-dermatófitos ou leveduras (espécies de *Candida* e *Malassezia*) (DAWSO; DELLAVALLE; ELSTON, 2012).

As micoses subcutâneas abrangem primariamente a derme e o tecido subcutâneo e dificilmente disseminam-se (PANG et al., 2004). Também são definidas como micoses de inserção, visto que os microrganismos responsáveis são oriundos do meio externo e atingem o tecido subcutâneo e a derme após uma lesão do tecido (HAY, 2006), em geral, são adquiridas por traumatismos com materiais contaminados, como vegetais e madeiras, podendo ser transmitidas também por mordidas de animais e picadas de insetos (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

As micoses sistêmicas são causadas principalmente pela inalação de propágulos fúngicos levados dos solos pelo vento. *Histoplasma capsulatum* e *Cryptococcus neoformans* são exemplos de agentes de infecções sistêmicas que podem ser, respectivamente, veiculados por fezes de morcegos e de pombos (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Infecções sistêmicas com manifestação cutânea são incomuns, contudo ocorrem com alta frequência em pacientes imunocomprometidos, tendo o pulmão como o foco primário da infecção (DAWSON; DELLAVALLE; ELSTON, 2012).

As dermatofitoses são infecções superficiais cutâneas produzidas por fungos queratinofílicos denominados dermatófitos (VERONESI; FOCACCIA, 2009). Os dermatófitos são fungos filamentos, septados e hialinos que pertencem a três gêneros: *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*, possuem semelhanças taxonômicas, morfológicas, fisiológicas e imunológicas (GUPTA et al., 2005), se reproduzem de forma assexuada através de macroconídios e microconídios e pertencem, em seu estado anamórfico, a subdivisão *Deuteromycota*, classe *Hyphomycetes*, ordem *Hyphomycetales*. As principais espécies representantes destes gêneros são *M. canis*, *M. gypseum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. verrucosum* e *E. floccosum*, os dermatófitos são fonte de zoonoses e de fácil disseminação, sendo considerados problemas de saúde pública (SIDRIM; MOREIRA, 1999; LACAZ et al., 2002).

O gênero *Epidermophyton* apresenta uma única espécie de importância clínica que é o *E. floccosum*. O gênero *Microsporum* apresenta algumas espécies importantes como: *M. canis*, *M. gypseum*, *M. audouinii*, *M. cookei* e *M. nanum*. Enquanto o gênero *Trichophyton* tem como espécies mais importantes: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *T. violaceum* e *T. verrucosum* (SANTOS; COELHO; NAPPI, 2002).

Esses fungos precisam da queratina para o crescimento sendo capazes de invadir os tecidos queratinizados de animais e do homem, causando as dermatofitoses (RUIZ; ZAITZ,

2001). Por serem queratolíticos, eles estão limitados aos cabelos, unhas e superfície da pele, não colonizando superfície de mucosas (HAINER, 2003). As espécies queratinofílicas que não são capazes de produzir dermatofitoses são designadas espécies correlatas de dermatófitos (GUPTA et al., 2005).

A transmissão para o homem pode acontecer entre indivíduos, a partir de dermatófitos de animais ou do solo e até mesmo de forma indireta através de material contaminado, como escovas de cabelo, artigos de tapeçaria, chapéus e outros. Contudo, os organismos antropofílicos são causadores da maioria das infecções de pele e sua transmissão ocorre por contato direto, exposição a células esfoliadas ou por meio de cortes de pele em pessoas imunodeficientes (HAINER, 2003).

3.4 Epidemiologia

As infecções fúngicas adquiriram notável importância no decurso da última década, em consequência do aumento significativo na incidência de agentes oportunistas, elas ocasionam um problema sanitário mundial dada a sua alta prevalência. A epidemiologia dos agentes etiológicos varia conforme o clima e com as características socioeconômicas e culturais da população (WILLE; ARANTES; SILVA, 2009). Apesar de variados fungos pertencerem a microbiota normal, quando estes encontram fatores locais ou sistêmicos predisponentes podem invadir tecidos tornando-se patogênicos (SOUZA et al., 2007a).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os dermatófitos afetam cerca de 25% da população mundial. Presume-se que 30 a 70% dos adultos sejam portadores assintomáticos desses patógenos e que a incidência dessa doença intensifique-se com a idade. De modo geral, os dermatófitos apresentam um caráter cosmopolita, sendo encontrados em diversas regiões do mundo, ocorrendo variações regionais (SEEBACHER; BOUCHARA; MIGNON, 2008, apud PERES et al., 2010; GAFFI, 2016); mais de 40 espécies são causadoras de infecções de pele, contudo, a maioria das infecções é causada por poucas espécies (FENNER et al., 2006).

Trichophyton rubrum é o dermatófito mais comum. Estima-se que 70% da população do Estados Unidos irá desenvolver pelo menos uma infecção por *T. rubrum* em sua vida. Outras espécies comuns nesse país são o *T. tonsurans* e *T. mentagrophytes* (DAWSON; DELLAVALLE; ELSTON, 2012).

O Brasil é um dos países que possui elevados índices de infecções fúngicas, principalmente as micoses superficiais, tal fato dá-se pelo clima tropical, por isso, este e outros

fatores são decisivos para o aparecimento de microepidemias (ARAÚJO et al., 2012). Estudos de incidência de dermatofitoses nas Regiões Sul e Sudeste do Brasil têm apontado *T. rubrum*, *M. canis* e *T. mentagrophytes*, respectivamente, como as três espécies mais prevalentes de dermatófitos isolados. Na Região Nordeste, tem sido observados como as espécies mais prevalentes o *T. tonsurans*, seguido por *T. rubrum* e do *M. canis* (SIDRIM; ROCHA, 2010). Estas infecções não constituem doenças de notificação compulsória, assim não se tem ideia exata da extensão do problema. Tal fato mostra a necessidade da elaboração frequente de levantamentos da periodicidade das micoses e de seus agentes etiológicos, em função dos fatores geográficos, socioeconômicos e climáticos, como medida de prevenção epidemiológica (ARAÚJO et al., 2012).

Vários fatores estão relacionados ao crescimento da incidência das infecções fúngicas de pele, dentre as quais podemos citar: o melhor diagnóstico laboratorial e clínico, o aumento da sobrevivência dos pacientes com doenças imunossupressoras e o uso de medicamentos que, de uma forma ou de outra, exercem uma pressão seletiva e permitem a instalação de microrganismos convencionalmente saprófitos (SIDRIM; ROCHA, 2010).

3.5 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial das micoses pode ser feito através de exame direto, cultura do material patológico, biópsia (histopatologia), provas imunológicas, exame radiológico e por inoculação em animal (OLIVEIRA, 2014). Em termos gerais, o método mais utilizado no diagnóstico de rotina é o exame microscópico direto, além de ser sensível e rápido, permite a visualização do fungo e, em muitas ocasiões, sua identificação (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008), qualquer tipo de material patológico pode ser utilizada no exame direto: raspado cutâneo, pelos, escarros, unhas, exsudatos diversos, cabelos, medula óssea, urina, fezes, sangue, líquido, fragmentados de tecidos. O exame pode ser a fresco, sem fixação, entre lâmina e lamínula, adicionados ou não com certos líquidos de exame como potassa (hidróxido de potássio) em percentagens diversas, então, o material poderá ser fixado na lâmina e corado por um determinados métodos, podendo ser o Gram, o Ziehl, o Giemsa e o Ácido Periódico de Schiff (OLIVEIRA, 2014).

No exame microscópico o material clínico depende do tipo da micose, nas superficiais e cutâneas são coletados principalmente escamas de pele, pelos, ou unhas, ao passo que, nas sistêmicas geralmente são examinados escarros, urina, fezes e líquido cefalorraquidiano. A

biópsia também é bastante útil para elucidar o diagnóstico, especialmente das micoses sistêmicas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

A identificação dos fungos é feita por suas características morfológicas, estruturas antigênicas e comportamento bioquímico. Como os órgãos de reprodução dos fungos, muito úteis na sua identificação, são muito frágeis, frequentemente é necessário utilizar técnicas especiais de cultura para que eles possam se desenvolver e se manter satisfatoriamente. As dificuldades desta técnica estão relacionadas ao crescimento lento de muitos agentes, na dificuldade de identificação de algumas amostras e na contaminação por outros microrganismos. O meio de cultura mais utilizado para o isolamento dos fungos é o meio de Ágar Sabouraud Dextrose (ASD). As principais características deste meio são seu pH ácido (5,8) e alto teor em glicose que o torna mais seletivo para fungos. Porém, o meio não é absolutamente um impedimento para bactérias, logo ele pode ser acrescido de antibióticos que inibam o crescimento desses microrganismos que poderiam prejudicar o isolamento dos fungos. O cloranfenicol é o mais utilizado devido a comodidade do seu uso, pois pode ser utilizado na autoclave com o meio e por seu largo espectro de ação (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

Ainda hoje o diagnóstico laboratorial das micoses não é muito utilizado. Contudo, considerando-se a semelhança das manifestações clínicas por infecções fúngicas com as de outras etiologias, evidencia-se a importância da caracterização laboratorial para se proporcionar um tratamento eficaz, o que também permitirá a redução dos custos gerados pela terapia empírica (PERÓN; TEIXEIRA; SVIDZINSKI, 2005; SOUZA et al., 2007a). Torna-se cada vez mais relevante conhecer o perfil de sensibilidade das cepas clínicas e o espectro de ação dos antifúngicos, pois a determinação de resistência poderia ser de suma importância na hora de escolher uma alternativa terapêutica ou outra (REX et al., 2001, apud ESTRELLA-CUENCA; TUDELA-RODRÍGUEZ, 2002).

3.6 Tratamento

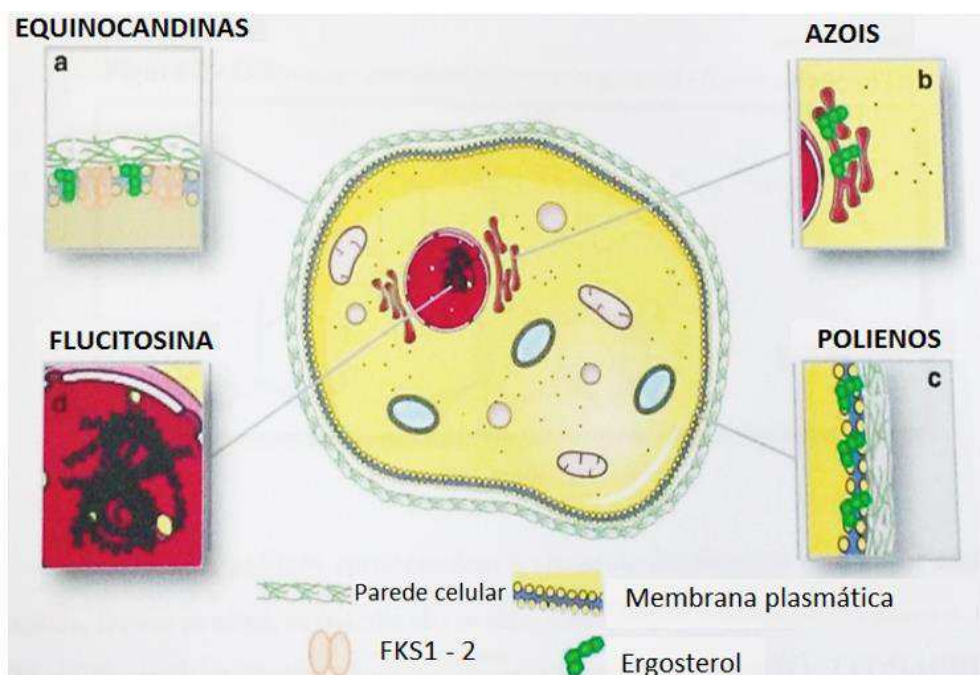
3.6.1 Antibióticos antifúngicos

O termo antimicrobiano é empregado, embora muitas vezes como sinônimo de antibiótico, para representar fármacos utilizados no tratamento de doenças infecciosas no geral, ou seja, infecções bacterianas, fúngicas e virais (ANDREAZZA, 2000). A terapia antifúngica utilizada na terapia contemporânea tem aumentado muito nestes últimos anos, buscando atender

uma demanda crescente (SOUSA, 2010). O tratamento destas infecções é realizado com a utilização de agentes antifúngicos que interagem com componentes estruturais e metabólicos dos fungos (ASSIS, 2013).

Os antifúngicos, de forma geral, podem ser classificados de acordo com o seu modo de ação em quatro classes (Figura 3), os polienos atuam na membrana e interagem com o ergosterol, neste grupo estão a nistatina, anfotericina B e as formulações lipídicas; os derivados azólicos, imidazólicos e triazólicos, os quais inibem a síntese do ergosterol, do qual fazem parte cetoconazol, fluconazol, voriconazol, e mais recentemente o posaconazol; os análogos das pirimidinas que inibem a síntese de DNA e RNA, como a flucitosina (pró-fármaco) que é convertida 5-fluorocitosina (5-FC) pelas células fúngicas e as equinocandinas, sendo composta pela caspofungina, anidulafungina e micafungina, as quais inibem a síntese do 1,3- β -D-glucano, principal componente da parede celular fúngica (SANGLARD; ODDS, 2002; BERGOLD; GEORGIADIS, 2004).

Figura 3 - Locais de ação dos fármacos antifúngicos comuns.



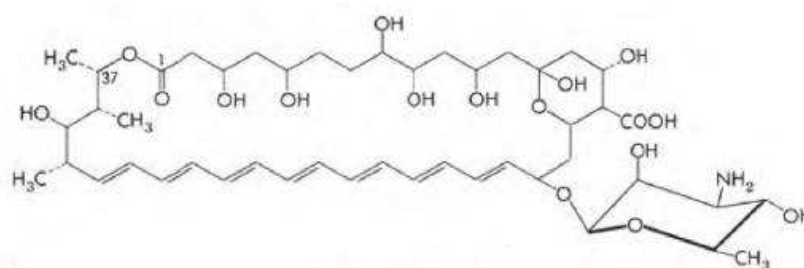
Fonte: MAUBON et al., 2014.

3.6.2 Anfotericina B

A anfotericina B é um antibiótico macrolídeo poliênico obtido a partir de culturas da actinobactéria *Streptomyces nodosus* (DISMUKES, 2006), usado na terapia por via intravenosa (IV) ou intra-tecal (meningite fúngica) (SOUSA, 2010). Os efeitos adversos são menos frequentes na formulação lipossomal da anfotericina B, especialmente a nefrotoxicidade (BAGINSKI; CZUB, 2009).

A anfotericina B (Figura 4) é utilizada no tratamento de infecções graves sistêmicas e do sistema nervoso central causadas por espécies de *Candida*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus ssp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Torulopsis glabrata* e *Coccidioides immitis* (MISHRA; SAXENA; SINGH, 2007).

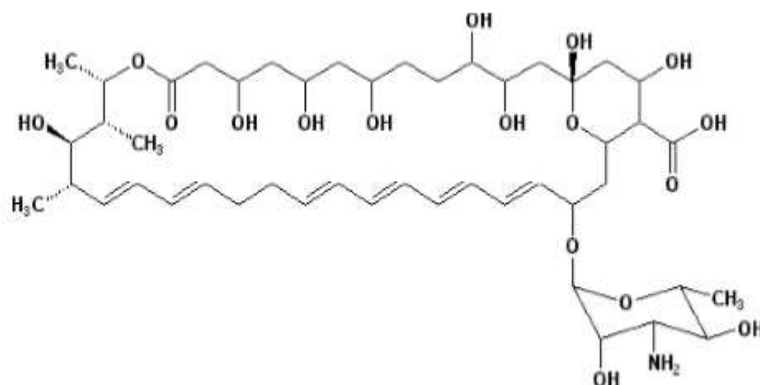
Figura 4 - Estrutura química da anfotericina B.



Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANM, 2012.

3.6.3 Nistatina

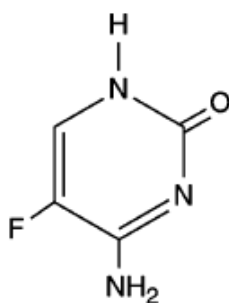
A nistatina (Figura 5) é obtida a partir de *Streptomyces noursei* (CARRILLO-MUNOZ et al., 2006). É amplamente utilizada no tratamento de candidíases, em infecções de pele e no trato gastrointestinal (RÉCAMIER et al., 2010). Reações alérgicas à nistatina não são comuns, possui estrutura similar a anfotericina e com o mesmo mecanismo de ação (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANM, 2012).

Figura 5 - Estrutura química da nistatina.

Fonte: HAC-WYDRO; DYNAROWICZ-LATKA, 2006.

3.6.4 Flucitosina

A flucitosina (5-FC) é uma pirimidina fluorada sintética (Figura 6) empregada em um estreito espectro de infecções fúngicas, sendo geralmente utilizada em combinação com a anfotericina B no tratamento de algumas micoses profundas, como aquelas causadas por *Cryptococcus neoformans* e *Candida* spp. (SIDRIM; ROCHA, 2010). Não é empregada como agente isolado por causa da sua sinergia demonstrada com outros agentes e para evitar o desenvolvimento da resistência secundária (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Figura 6 - Estrutura química da flucitosina.

Fonte: KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014.

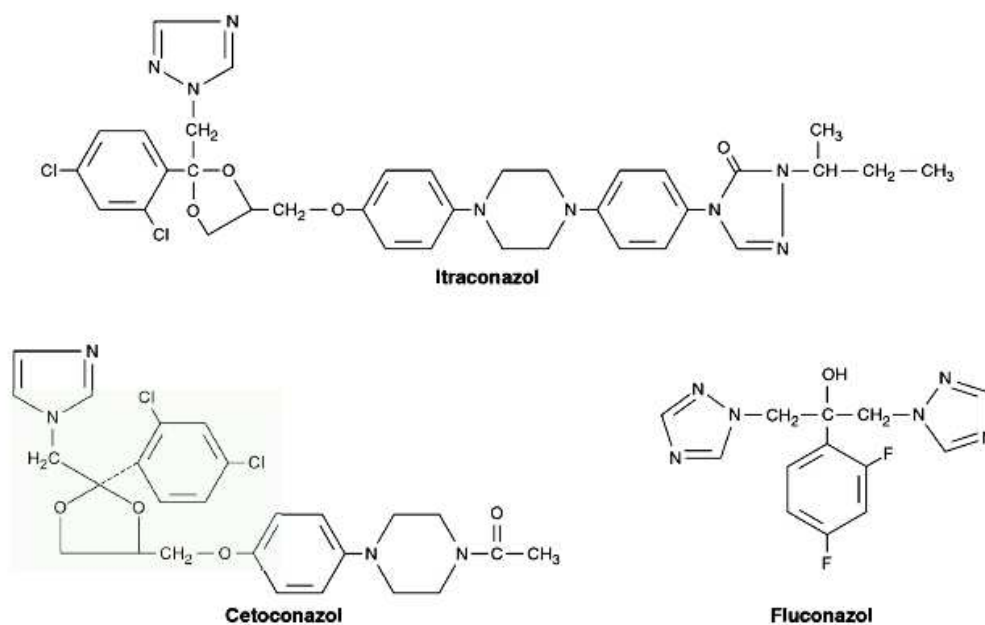
3.6.5 Azois

Os azois (Figura 7) compõem um grupo de fármacos sintéticos, com estruturas químicas semelhantes e com amplo espectro de atividade antifúngica (SIDRIM; ROCHA, 2010) podem ser classificados como imidazois ou triazois de acordo com o número de átomos de nitrogênio no anel azólico de cinco membros (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Os principais derivados imidazólicos em uso clínico são representados pelo clotrimazol, miconazol, econazol, bifonazol, isoconazol, tioconazol, oxiconazol, sertaconazol, terconazol e cetoconazol. Dentre estes, apenas o cetoconazol e o miconazol são empregados pelas vias tópicas e parenteral, sendo os demais imidazois apenas de uso tópico. Os derivados triazólicos, por sua vez, são administrados tanto por via oral como por via intravenosa (SIDRIM; ROCHA, 2010).

O espectro de ação dos azois é amplo, engloba muitas espécies de *Candida*, *C. neoformans*, as micoses endêmicas (blastomicose, coccidioidomicose, histoplasmose), os dermatófitos e, no caso do itraconazol e do voriconazol, mesmo as infecções por *Aspergillus*. Os azois também são úteis no tratamento de organismos com resistência intrínseca à anfotericina, como o *Pseudallescheria boydii* (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Figura 7 - Estrutura química do itraconazol, cetoconazol e fluconazol.



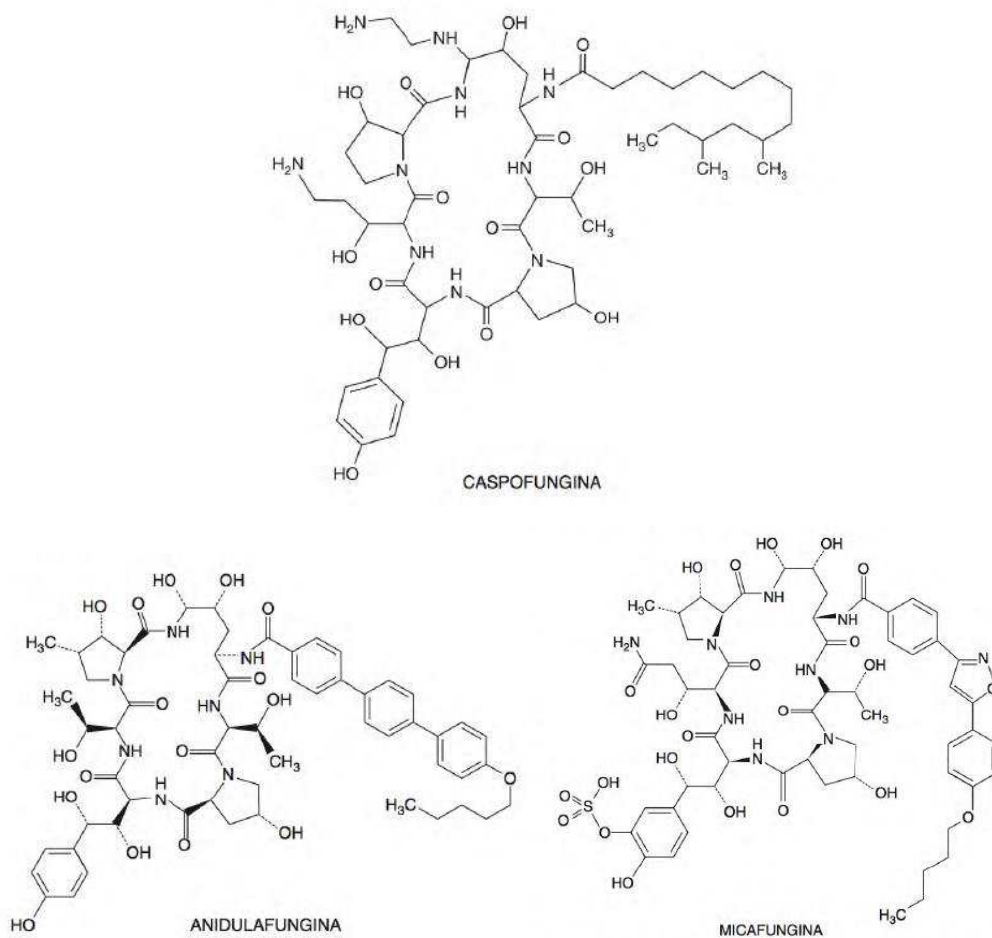
Fonte: KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014.

3.6.6 Equinocandinas

As equinocandinas são a primeira classe de antifúngicos tendo como alvo a parede celular. Foi descoberta na década de 1970 como metabólito da fermentação de *Aspergillus nidulans* (TÓTH et al., 2012).

As equinocandinas são formadas por seis aminoácidos ligados a uma longa cadeia lipofílica. Todos os compostos pertencentes ao grupo das equinocandinas possuem como base a estrutura da equinocandina B, são estas, caspofungina, micafungina e anidalfungina (Figura 8). Essas substâncias agem inibindo a enzima (1,3) β -glucano sintetase, o que resulta na diminuição dos níveis de (1,3) -glucano, um polímero de glicose que possui a função de estabilizar a parede fúngica e a sua falta resulta na perda da integridade celular (SUCHER; CHAHINE; BALCER, 2009).

Figura 8 - Estrutura química das equinocandinas.



Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANM, 2012.

A técnica de se utilizar a parede celular fúngica como alvo é extremamente útil para detectar antifúngicos seletivos e, portanto com menor toxicidade para o hospedeiro, surgiu recentemente. Já que a parede celular fúngica é uma barreira protetora, evita a ruptura osmótica e confere forma aos fungos, sendo também essencial para seu crescimento e viabilidade (ZACCHINO et al., 2003).

Infelizmente, as células humanas e fúngicas apresentam muitas semelhanças. Compartilham a maior parte das vias de metabolismo intermediário, utilizando enzimas muito similares sendo difícil encontrar alvos que proporcionem a seletividade requerida para obter-se um antifúngico seguro. Os alvos que demonstram maior probabilidade de se chegar a antifúngicos mais seletivos são os inibidores da biossíntese do ergosterol, inibição da parede celular fúngica e a inibição das topoisomerases fúngicas (URBINA et al., 2000; ZACCHINO, 2001; LACAZ et al., 2002).

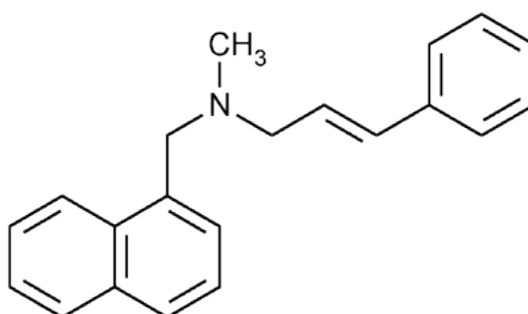
3.6.7 Outros fármacos antifúngicos

Terbinafina e naftifina, pertencem ao grupo das alilaminas, antifúngicos inibidores da biossíntese de ergosterol (SIDRIM; ROCHA, 2010). A terbinafina (Figura 9) é usada no tratamento da dermatofitose, em especial onicomicose (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014). A naftifina (Figura 10), com menor expressão clínica, apresenta boa atividade fungicida contra dermatófitos, sendo indicada no tratamento tópico das tinhas (SIDRIM; ROCHA, 2010).

Figura 9 - Estrutura química da terbinafina.

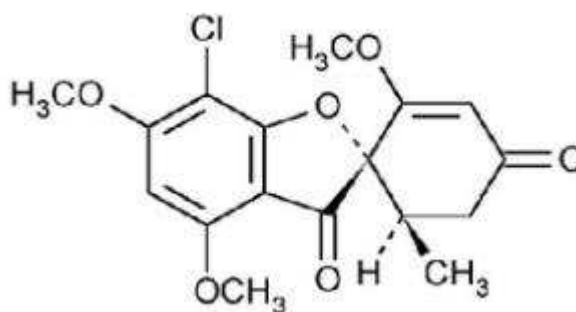


Fonte: BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANM, 2012.

Figura 10 - Estrutura química da naftifina.

Fonte: STUETZ et al., 1986.

A griseofulvina (Figura 11) é um fármaco que atua intracelularmente, sendo um antibiótico produzido por várias espécies de *Penicillium*. Atualmente, concorre com os derivados imidazólicos (SIDRIM; ROCHA, 2010), apresenta uma atividade fungistática seletiva para as espécies de fungos dos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*, sendo, portanto, especialmente utilizado no tratamento de infecções dermatofíticas (SIDRIM; ROCHA, 2010). Não apresenta efeito sobre bactérias ou sobre outros fungos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANM, 2012).

Figura 11 - Estrutura química da griseofulvina.

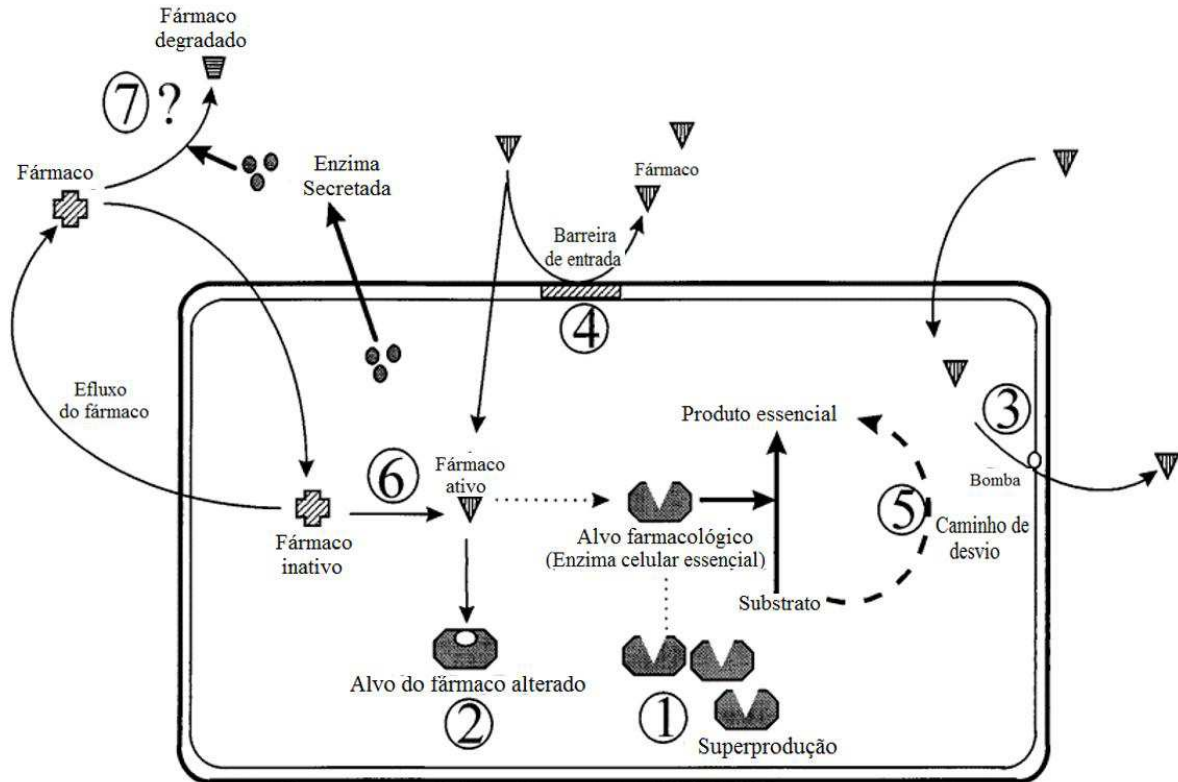
Fonte: RUBENICK et al., 2013.

3.7 Resistência

São diversos os mecanismos moleculares envolvidos na resistência aos antifúngicos. Estes incluem alteração do alvo molecular do fármaco, “sobre expressão” da molécula alvo, perda de porinas, diminuição da concentração do fármaco dentro da célula (efluxo), produção

de enzimas fúngicas que degradam as drogas e alterações da biossíntese de esteróis (Figura 12) (GHANNOUM; RICE, 1999; SANGLARD; ODDS, 2002).

Figura 12 - Mecanismos pelos quais a célula microbiana pode desenvolver resistência.



1: “sobre expressão” da enzima-alvo, de modo que o medicamento não inibe a reação bioquímica completamente. 2: o alvo da droga é alterado para que a droga não possa se ligar ao alvo. 3: A droga é bombeada por uma bomba de efluxo. 4: a entrada da droga é impedida na membrana celular/nível da parede celular. 5: a célula tem um caminho de desvio que compensa a perda de função da inibição devido à atividade da droga. 6: algumas "enzimas" fúngicas que convertem uma droga inativa a sua forma ativa são inibidas. 7: a célula secreta algumas enzimas para o meio extracelular, que degradam as drogas. **Fonte:** GHANNOUM; RICE, 1999.

Importantes estudos correlacionados com atividade antifúngica de produtos vegetais sucederam-se devido à crescente preocupação com a toxicidade e com a resistência dos antifúngicos, destacando-se entre eles os realizados por Coutinho et al., (2009), Zapata et al., (2010), Yaya et al., (2011) e Oliveira et al., (2011), os quais testaram compostos derivados de produtos naturais contra várias espécies fúngicas. A tendência atual nas pesquisas com produtos naturais é a obtenção de princípios ativos contidos nas espécies vegetais para uma possível aplicação no tratamento de infecções causadas por microrganismos, entre eles, os fungos, sendo estes mais efetivos, menos tóxicos e desencadeando menos efeitos adversos.

3.8 Gênero *Sida*

Plantas utilizadas na medicina popular tem sido alvo de investigações científicas por suas propriedades terapêuticas. Vários estudos demonstram que a biodiversidade vegetal possui uma gama de compostos que se mostram promissores na produção de novos fármacos (MACIEL et al., 2002). Estudos com essa temática, são especialmente importantes no Brasil, já que seu território abriga uma das floras mais ricas do mundo, da qual 99% são desconhecidas quimicamente (AZEVEDO-MAIOLI; KRUEL-FONSECA, 2007).

De acordo López (2006), os trabalhos de pesquisa com plantas medicinais propiciam medicamentos em menor tempo, com custos muitas vezes inferiores e, portanto, mais acessíveis à população, que, geralmente, não possui condições de arcar com os altos custos da aquisição de medicamentos que possam ser empregados como parte do atendimento das necessidades primárias de saúde.

Sida é um gênero botânico pertencente à família Malvaceae, inserido na ordem Malvales (STEVENS, 2003), geralmente apresenta-se como ervas, subarbustos, arbustos e esporadicamente árvores (BARACHO, 1998). No Brasil, essa expressividade se delimita a 35 gêneros e aproximadamente 400 espécies, predominam-se nas regiões Nordeste e Sul e, em menor proporção, nas regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste, a literatura descreve o uso das espécies do gênero *Sida* para as mais variadas enfermidades da medicina popular (SILVA et al., 2006b).

No Brasil a *S. cordifolia*, também conhecida como guanxuma-branca ou malva-branca, é utilizada na medicina popular para tratamento de bronquite asmática, estomatites e congestão nasal. Os extratos aquosos da planta foram testados e os efeitos analgésico e anti-inflamatório se mostraram bastante significativos, comprovando seu uso popular (FRANZOTTI et al., 2000). Ainda, em trabalho específico com *S. cordifolia*, relatou-se o uso popular de raízes, folhas e sementes no tratamento da disenteria crônica e da asma, sendo o extrato aquoso da planta inteira consumido para tratar o reumatismo (YUSUF; KABIR, 1999).

Em outro estudo, extratos de *S. rhombifolia* demonstraram atividade antibacteriana, os autores declaram que os extratos e frações possuem atividade bactericida contra cepas de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (BUGRÉS; REZA, 2007). Entretanto, outros trabalhos relatam uma atividade antibacteriana baixa se comparado com os padrões testados (ISLAM; HAQUE; MOSADDIK, 2003; ASSAM et al., 2010). Outro estudo demonstrou a atividade antioxidante de *S. galheirensis* ULBR. (SILVA et al., 2006). A mesma atividade

antioxidante já foi verificada para *S. rhombifolia* por Dhalwal et al. (2007), que constataram um maior efeito antioxidante nas raízes desta planta.

Sida planicaulis (Figura 13) planta nativa, não endêmica do Brasil é conhecida popularmente como vassoura ou guaxuma. Apesar desta ser utilizada tradicionalmente para tratar dor no corpo, é pouco estudada, particularmente no que concerne aos constituintes químicos e biológicos (BRITO; SENNA-VALLE, 2012; COSTA, 2002). A espécie é registrada em todas as regiões, exceto a Norte, sendo mais comum nas regiões Sul e Sudeste do país (BOVINI, 2013). Estudo fitoquímico realizado por Sobreira et al. (2015), mostrou a presença de esteroide, triterpeno, alcaloide, flavonoide, saponinas e taninos sendo taninos, flavonoides e alcaloides os compostos que prevaleceram na espécie. Estudos relacionados a atividade antimicrobiana desta espécie ainda não foram relatados na literatura.

Figura 13 - Espécie *Sida planicaulis*.



Fonte: BOVINI, 2014.

Embora a maioria destes trabalhos tenham mostrado a relevância das espécies de *Sida* em atividades biológicas definidas, é importante destacar que pesquisas com espécies nativas de cada região são adaptadas às características particulares dessa região podendo revelar componentes e efeitos exclusivos em exemplares existentes nessa área. De acordo com Kutchan (2001), os metabólitos secundários retratam uma interface química entre as plantas e o ambiente que a circunda, logo, sua síntese é geralmente afetada por alterações no ambiente. Portanto, demonstrado o interesse amplo tanto pelas atividades biológicas quanto pela composição química, torna-se de interesse científico conhecer exemplares de *Sida* que ainda encontram-se raramente descritos na literatura (ROSA, 2013).

4 METODOLOGIA E VIABILIDADE

4.1 Local de trabalho

Os testes de atividade antifúngica foram realizados no Laboratório de Microbiologia do Centro de Educação e Saúde, da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cuité/PB.

4.2 Extratos naturais

Os extratos utilizados nos ensaios microbiológicos foram cedidos pela professora Dra. Danielly Albuquerque da Costa, do mesmo Centro, sendo os extratos oriundos do projeto “Prospecção fitoquímica de *Sida planicaulis* cav. (Malvaceae)” que foi desenvolvido como parte do Programa Institucional de Voluntários de Iniciação Científica (PIVIC) com vigência 2014-2015.

O processo de coleta (partes aéreas) de *Sida planicaulis* foi realizado em abril de 2014, município de Cuité-PB. Uma exsicata da espécie foi preparada para identificação do material coletado e encontra-se depositada no Herbário do Centro de Educação e Saúde, na UFCG, sob o código 201 (SOBREIRA et al., 2015).

A espécie coletada foi submetida à secagem à temperatura ambiente e posteriormente triturada em moinho mecânico, fornecendo 1.800 g de pó. Este, por sua vez, foi submetido à maceração em etanol 96% durante 48h, sendo esse processo repetido seis vezes. A solução resultante foi concentrada em evaporador rotativo, resultando em 162,28 g de extrato etanólico bruto (EEB), sendo que 12 g foram retiradas para futuros testes toxicológicos. O processo de particionamento foi realizado após a obtenção do EEB, utilizando solventes com gradiente crescente de polaridade, tais como hexano, clorofórmio e acetato de etila. As soluções extrativas obtidas após o particionamento foram em seguida concentradas em evaporador rotativo resultando em 39,10 g da fase hexânica, 21,68 g da fase clorofórmica, 2,41 g da fase acetatoetílica e 67,96 g da fase hidroalcoólica (SOBREIRA et al., 2015).

Os produtos (Figura 14) permaneceram armazenados em frascos protegidos da luz e mantidos sob refrigeração, a uma temperatura inferior a 4 °C, no Laboratório de Microbiologia. As soluções foram preparadas no momento de execução dos ensaios, dissolvendo-se, quando necessário, os produtos em DMSO (dimetilsulfóxido) ou Tween 80®.

Figura 14 - Extratos de *Sida planicaulis*.



Fonte: Próprio autor.

4.3 Produto controle

Cetoconazol foi o antifúngico utilizado para o controle positivo na execução das metodologias, adquirido da Sigma-Aldrich®. As soluções também foram preparadas no momento de execução dos testes.

4.4 Fungos

Os fungos utilizados nos ensaios de atividade biológica dos produtos naturais e sintéticos incluem os isolados clínicos:

- a) *Trichophyton mentagrophytes*;
- b) *Microsporum canis*;
- c) *Rhizopus oryzae*;
- d) *Aspergillus flavus*;
- e) *Exophiala werneckii*;
- f) *Cladosporium* 2B3.

4.5 Meios de cultura

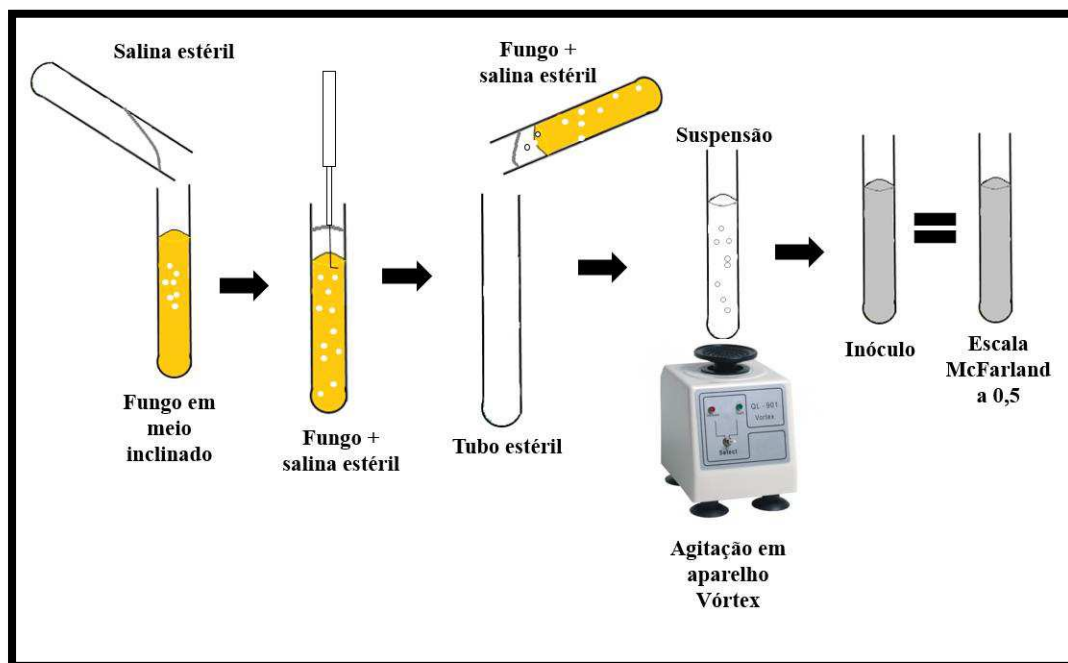
Os meios de cultura necessários aos ensaios microbiológicos foram os meios Ágar Sabouraud dextrose (ASD) e caldo Sabouraud dextrose (CSD) da Sigma Aldrich[®], preparados de acordo com as instruções do fabricante. Para conservação das cepas e preparação do inóculo foi utilizado o ASD, também adquirido da Sigma Aldrich[®]. Os meios foram solubilizados com água destilada e esterilizados em autoclave, a 121 °C por 15 minutos.

4.6 Inóculo

Para preparação do inóculo dos fungos filamentosos, primeiramente os isolados foram cultivados em meio ASD a 28 °C por 7-15 dias, para induzir a quantidade necessária de conídios. As colônias fúngicas recentes foram devidamente cobertas com salina estéril (NaCl 0,85% p/v), e as suspensões feitas por suaves agitações e raspagens com auxílio de uma alça de platina em “L”. A mistura resultante de conídios e fragmentos de hifas foi retirada e transferida para tubos de ensaio esterilizados.

Todas as suspensões foram agitadas por 2 minutos com auxílio do aparelho Vortex. Após agitação, cada suspensão teve sua turbidez comparada e ajustada àquela apresentada pela suspensão de sulfato de bário do tubo 0,5 da escala McFarland, a qual corresponde a um inóculo de aproximadamente 10^6 unidades formadoras de colônias/mL (UFC/mL) (Esquema 1). As suspensões para determinação da concentração inibitória mínima dos fungos filamentosos foi obtida pela diluição 1:50 no meio CSD que corresponde a $0,4 \times 10^4$ a 5×10^4 UFC/mL (CLSI, 2003; BARROS; SANTOS; HAMDAN, 2006).

Figura 15 – Representação esquemática da preparação do inóculo.



Fonte: Elaborada pelo autor.

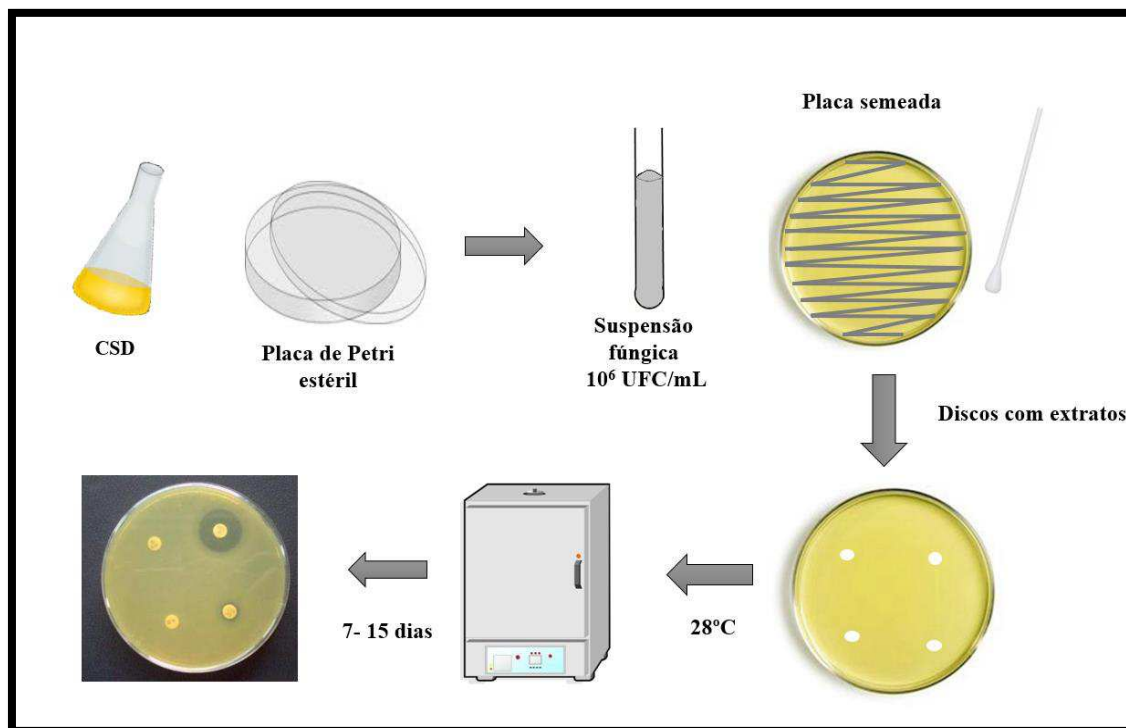
4.7 Atividade antifúngica *in vitro*

4.7.1 Triagem microbiológica

A triagem microbiológica para avaliação do potencial antifúngico dos produtos foi realizada com base na técnica de difusão em meio sólido com discos de papel de filtro (HADACEK; GREGER, 2000). A cada placa de Petri (90 x 15 mm) descartável e estéril, adicionou-se 20 mL do meio ASD fundido a 50 °C, esperou-se este se solidificar e foi semedada a suspensão do microrganismo (10^6 UFC/mL) com um swab estéril. Em seguida, discos de papel de filtro (Sensiobiodisc do Centro de Controle e Produtos para Diagnósticos Ltda – CECON/SP) embebidos com 20 μ L do produto teste, foram depositados na superfície do meio de cultura. Todo o sistema ficou incubado a 28 °C por 7-15 dias (Esquema 2).

Os ensaios foram realizados em triplicata e o resultado expresso pela média aritmética dos halos de inibição obtidos. A atividade antifúngica foi considerada positiva quando a média dos halos de inibição foi superior ou igual a 10 milímetros de diâmetro.

Figura 16 – Representação esquemática da metodologia da triagem microbiológica.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.7.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A determinação da CIM foi realizada pela técnica de microdiluição, utilizando placas de microdiluição contendo 96 cavidades com fundo em forma de “U” e em triplicata, apenas com aqueles produtos que apresentarem atividade antifúngica na triagem microbiológica (SOUZA et al., 2007b; MOREIRA et al., 2010).

Essa etapa foi determinada conforme recomendações da norma técnica M38-A e M27-A2 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ambas publicadas em 2002.

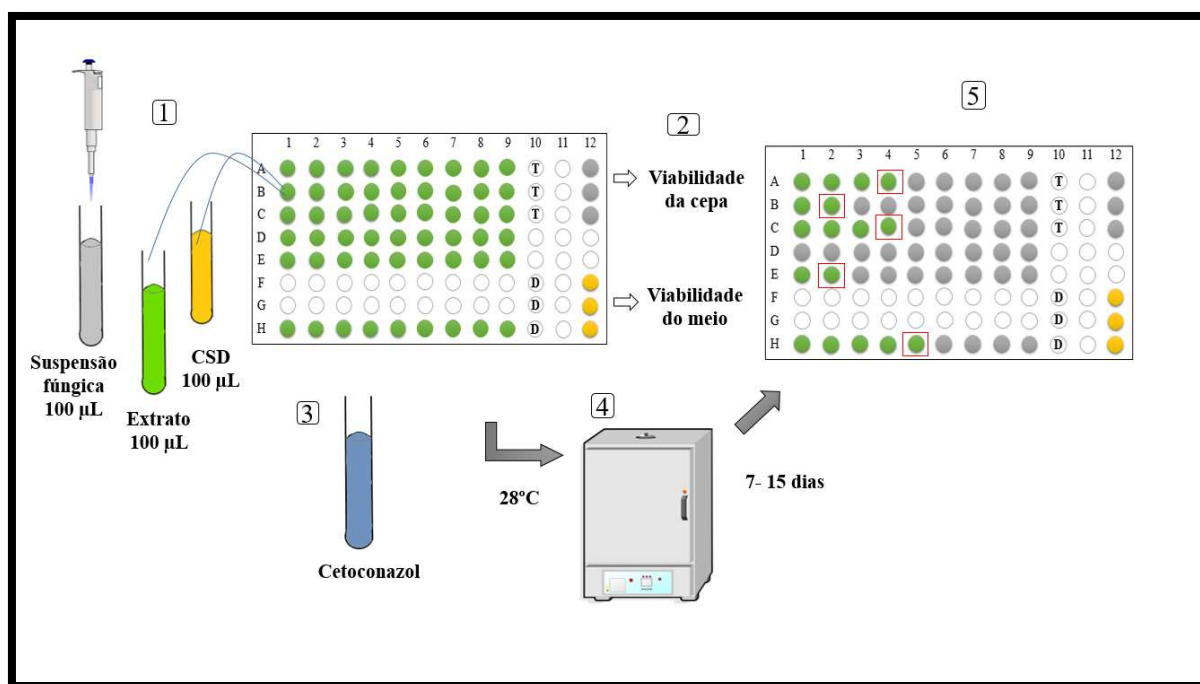
Em cada orifício da placa de microdiluição foram adicionados 100 μ L da substância teste diluída no meio CSD, em concentrações variando de 5000 μ g/mL a 19,53 μ g/mL. Em seguida, 10 μ L da suspensão fúngica a $0,4 \times 10^4$ a 5×10^4 UFC/mL foram adicionados a cada orifício da placa contendo o meio com produto (Item 1, Figura 18).

Um controle de viabilidade do microrganismo foi realizado colocando-se em determinadas cavidades 100 μ L do meio CSD sem os produtos teste com microrganismos e controle de viabilidade do meio colocando-se apenas meio sem microrganismo (Item 2, Figura 18).

Paralelamente, foi realizado o mesmo experimento com o antifúngico cetoconazol. Este foi dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO) e diluído no meio de cultura até atingir 0,03 a 16 $\mu\text{g/mL}$ (Item 3, Esquema 3).

Todas as placas foram seladas e incubadas a 28 °C (Item 4, Figura 18) por 7-15 dias. Os valores de CIM foram determinados pela análise visual da inibição do crescimento em cada cavidade, comparando com o controle (ausente de drogas) (Item 5, Figura 18). Define-se a CIM para os produtos testados como a menor concentração capaz de inibir 100% o crescimento fúngico verificado nos orifícios. Os ensaios foram realizados em triplicata e o resultado expresso pela média geométrica dos resultados.

Figura 17 – Representação esquemática da determinação da CIM.



Fonte: Elaborado pelo autor

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Avaliação do Potencial Antifúngico

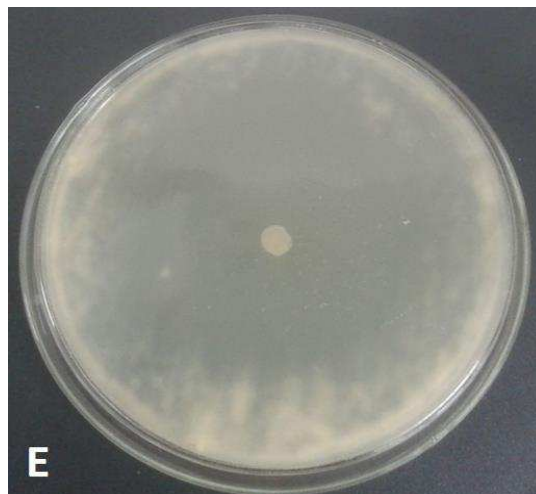
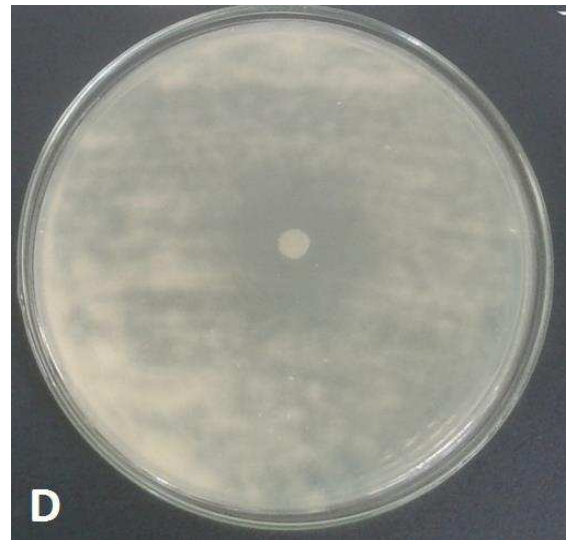
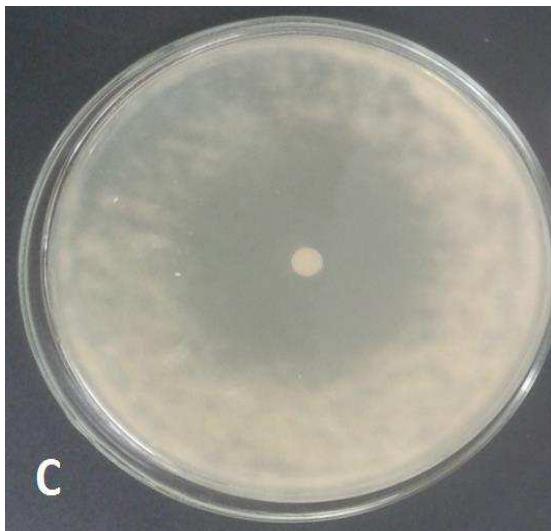
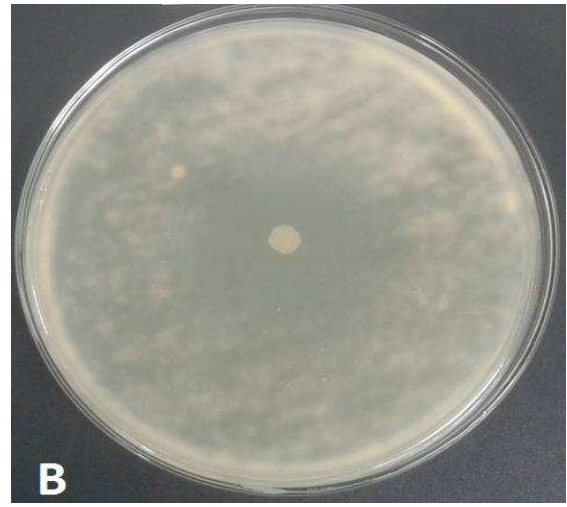
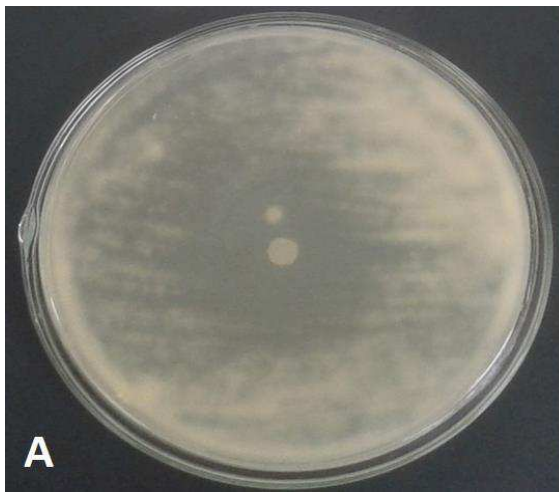
A ação antifúngica da espécie *Sida planicaulis* foi avaliada inicialmente na triagem microbiológica. Na tabela 1 encontram-se os valores dos halos de inibição sobre as cepas utilizadas. Observa-se que o extrato bruto e suas fases apresentaram atividade inibitória contra o fungo *Trichophyton mentagrophytes*, consideração evidenciada pelas zonas de inibição do crescimento fúngico compreendidas entre 15-36 mm de diâmetro, estes podem ser observados na figura 15. As fases mais promissoras foram a clorofórmica e a hidroalcoólica, com valores de 36 e 30 mm de diâmetro, respectivamente. Por outro lado os outros microrganismos mostraram-se resistentes ao produto natural.

Tabela 1 - Medida em milímetros dos halos de inibição do crescimento microbiano produzidos pelo extrato etanólico bruto de *Sida planicaulis* e suas fases.

Cepas	Extrato etanólico bruto	Fase hexânica	Fase hidroalcoólica	Fase acetoeólica	Fase clorofórmica
<i>Microsporum canis</i>	0	0	0	0	0
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	20	24	30	15	36
<i>Rhizopus oryzae</i>	0	0	0	0	0
<i>Aspergillus flavus;</i>	0	0	0	0	0
<i>Exophiala werneckii</i>	0	0	0	0	0
<i>Cladosporium</i> 2B3	0	0	0	0	0

Fonte: Próprio autor.

Figura 18 - Atividade antifúngica de *Sida planicaulis* sobre *T. mentagrophytes*: A – extrato etanólico bruto; B – fase hexânica; C – fase hidroalcoólica; D – fase acetoetílica; E – fase clorofórmica.



Fonte: Arquivo pessoal.

T. mentagrophytes assim como outros dermatófitos, tem a capacidade de digerir áreas queratinizadas no homem, em outros mamíferos e aves, e atualmente, é um dos dermatófitos mais comumente encontrado no homem, nos animais e no solo (OYEKA, 2000). É universalmente distribuído onde suas formas antropofílicas e zoofílicas são encontradas, acometendo o homem principalmente nas regiões do couro cabeludo, pés e mãos, unhas e regiões interdigitais e quando as lesões são provocadas por variações zoofílicas, apresentam maior intensidade inflamatória (OYEKA, 2000; RIPPON, 1988).

Resultados semelhantes foram encontrados por Nunes et al. (2006) que relataram a eficácia do óleo essencial de *Sida cordifolia* em inibir o crescimento de três bactérias e sete fungos patogênicos pelo método de difusão em disco. Entre os fungos filamentosos testados a concentração do óleo essencial a 32% foi capaz de inibir o crescimento apenas de *T. mentagrophytes* com halos de inibição com média de 10 mm de diâmetro. Um estudo realizado por Karou et al. (2012) não encontrou atividade antifúngica nos extratos de *S. alba*, somente efeito antibacteriano.

Poucos estudos sobre a atividade antifúngica de espécies de *Sida* contra fungos filamentosos foram encontrados na literatura pesquisada, a grande maioria dos dados obtidos tratavam-se da avaliação das espécies contra fungos leveduriformes e bactérias, o que impossibilitou maiores comparações com o presente trabalho.

Os estudos fitoquímicos descritos para algumas espécies do gênero *Sida* mostraram que dentre os componentes químicos responsáveis pela atividade antimicrobiana destacam-se os alcaloides, flavonoides, polifenóis e saponinas (BRUGÉS; REZA, 2007; KAROU et al., 2007; LOPES et al., 2008), sendo estes correspondentes as classes de metabólitos secundários (alcaloides, flavonoides e saponinas, além de esteroides, triterpenos e taninos) identificados na triagem fitoquímica das partes aéreas de *S. planicaulis*. A análise destes dados permite sugerir que a inibição do fungo *T. mentagrophytes* possa estar relacionada com a presença destes constituintes encontrados no extrato etanólico bruto e fases da espécie em estudo, uma vez que estes foram capazes de inibir crescimento do microrganismo.

5.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima

Considerando os bons resultados que a espécie *Sida planicaulis* apresentou contra o fungo *T. mentagrophytes* no teste de difusão em meio sólido, foi verificada a menor

concentração desse produto capaz de inibir o crescimento fúngico. Estudos para determinação da CIM com extratos de *S. planicaulis* são inéditos na literatura e, estes apresentaram valores de 625 µg/mL a 10.000 µg/mL, os resultados encontram-se expressos no tabela 2.

Tabela 2 - Valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos brutos, fases e cetoconazol expressos em µg/mL sobre o fungo *T. mentagrophytes*.

	Extrato etanólico bruto	Fase hexânica	Fase hidroalcoólica	Fase acetoetílica	Fase clorofórmica	Cetoconazol
CIM	625	2.500	10.000	2.500	625	1

Fonte: Próprio autor.

Vale ressaltar que os controles positivos (microrganismos mais ASD) e negativo (apenas ASD) mostraram viabilidade do microrganismo e viabilidade do meio de crescimento, respectivamente. Além desses, o controle do DMSO e do Tween 80[®] mostrou que as concentrações dos mesmos usadas nos experimentos não alteraram o crescimento do microrganismo.

O extrato etanólico bruto e a fase clorofórmica apresentaram-se com valor de CIM igual a 625 µg/mL, a fase hexânica e acetoetílica com 2.500 µg/mL e a fase hidroalcoólica com 10.000 µg/mL, porém nenhum se mostrou mais ativa do que o controle positivo cetoconazol (CIM = 1 µg/mL), isto pode ser consequência da baixa concentração das substâncias encontradas no extrato e nas fases, diferentemente do cetoconazol, que apresenta a substância já isolada. Estudo realizado por Assis (2013), utilizando os extratos de solução hidroalcoólica e acetoetílica das partes aéreas de *Jacaranda ulei*, sobre *T. mentagrophytes* e *T. rubrum* apresentaram valor de CIM = 125 µg/mL, resultados melhores do que os encontrados nesse estudo. Silva; Cechinel Filho (2002), utilizaram extratos hexânicos, diclorometanos e acetoetílicos obtidos de folhas, caules e cascas de *Bauhinia forficata* contra fungos e leveduras patogênicas, onde os extratos hexânicos das cascas desta espécie foram ativo contra *M. canis*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* e *E. floccosum* com CIM <1000 µg/mL.

De acordo com Sartoratto et al. (2004) uma substância para possuir uma forte atividade antimicrobiana deve apresentar inibição nas faixas de 50 a 500 µg/mL, uma atividade moderada de 600 a 1500 µg/mL e fraca atividade substâncias acima de 1500 µg/mL; sendo assim, um bom candidato a antifúngico deve promover a inibição da cepa testada em baixas concentrações, possuindo uma forte atividade. Embora o *T. mentagrophytes* tenha apresentado sensibilidade ao extrato etanólico bruto e as frações da espécie de *S. planicaulis*, esta faixa situou-se entre

625 a 10.000 $\mu\text{g/mL}$, revelando de moderada a fraca atividade, inviabilizando-se indicar num futuro preparações das partes aéreas de *S. planicaulis* contra infecções produzidas por *T. mentagrophytes*.

Em relação a variação dos valores da CIM, Adekunle; Ikumapayi (2006), sustentam que diferenças no potencial de inibição verificada entre os extratos, podem ser consequência, muito provavelmente da presença de diferentes compostos bem como de suas concentrações variadas em cada preparado de determinada planta. No presente estudo, como não foram feitos extratos de todas as partes da planta, nem utilizando todas as polaridades de solventes, um estudo negativo não significa necessariamente a ausência de atividade antifúngica da espécie estudada, vários outros fatores também podem interferir nos resultados, como por exemplo, irradiação solar, idade da planta, local de coleta e, até mesmo o tempo entre a obtenção do extrato e fases e a realização dos testes. Além disso, assim como alguns medicamentos, as plantas medicinais podem ter atividade mais potente *in vivo* do que *in vitro* (NDIP et al., 2007; SILVA, 2008). Essas informações também podem justificar a ausência de atividade antifúngica verificada frente aos outros microrganismos.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que o fungo *T. mentagrophytes* foi sensível ao extrato etanólico bruto e fases, porém as concentrações das partes aéreas em que se obteve inibição encontraram-se entre 625 a 10.000 µg/mL, não sendo consideradas adequadas para o desenvolvimento de um novo fármaco para este fungo nas condições realizadas. Os demais fungos se mostraram resistentes, porém novos estudos utilizando partes diferentes desta espécie, como as raízes ou caule podem ser realizados, uma maior variedade de solventes utilizados também poderiam levar a resultados diferentes, já que, dependendo do solvente utilizado, diferentes metabólitos secundários podem ser extraídos, permitindo-se inferir que, no futuro, novas avaliações sobre a atividade antifúngica desta espécie devem ser realizadas para que se possa assim, anular ou qualificar essa planta como promissora para produção de um novo antifúngico.

REFERÊNCIAS

ADEKUNLE, A. A.; IKUMAPAYI, A. M. Antifungal propoerty and phytochemical screening of the crude extracts of Funtunia Elastica and Mallotus oppositifolius. **West Indian Medical Journal**, v. 55, n. 4, p. 219- 223, 2006.

AGRIOS, G. N. *Plant pathology*. Burlington, MA: Elsevier Academic, 5ª edição. 922p. 2005.

ALCAZAR-FUOLI, L.; MELLADO, E. Ergosterol biosynthesis in *Aspergillus fumigatus*: its relevance as an antifungal target and role in antifungal drug resistance. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, p. 439, 2013.

ALTERTHUM, M. F. **Elementos de microbiologia**. In: BORZANI, W.; SCHMIDELL, W.; LIMA, U. A.; AQUARONE, E. *Biotecnologia Industrial*. Editora Blucher. v.1, p. 254, 2001.

AMERSON, E. H.; MAURER, T. A. Dermatologic manifestations of HIV in Africa. **Top HIV Medicine**, v. 18, n. 1, p. 16-22, 2010.

ANDREAZZA, R. C. S. **Análise botânica, química e microbiológica de *Salvia aliciae*, *S.lachnostachys* Benth, *S. microphylla* Kunth, *S. officinalis* L. (Lamiaceae)**. 2000. 125 f. Dissertação (Mestrado em Botânica) - Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2000.

ARAÚJO, S. M.; FONTES, C. J. F.; LEITE JÚNIOR, D. P.; HAHN, R. C. Fungal agents in different anatomical sites in public health services in Cuiabá, state of Mato Grosso, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54, n. 1, p. 5-10, 2012.

ARAÚJO, W. L.; LACAVA, P. T.; MARCON, J.; LIMA, A. O. S.; SOBRAL, J. K.; PIZZIRANI-KLEINER, A. A.; AZEVEDO, J. L. Guia Prático: Isolamento e Caracterização de Microrganismos Endofíticos. **Cop. Luiz de Queiroz, Piracicaba**, 167p, 2010.

ASSAM, A. J. P.; Dzoyem, J. P.; PIEME, C. A.; PENLAP, V. B. *In vitro* antibacterial activity and acute toxicity studies of aqueous-methanol extract of *Sida rhombifolia* Linn. (Malvaceae). **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 10, n. 1, p. 407, 2010.

ASSIS, P. A. **Atividade antifúngica de extratos depositados no banco de extratos de plantas do bioma cerrado e de substâncias isoladas de *Matayba guianensis***. 2013. 169 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

AZEVEDO-MAIOLI, V.; KRUEL-FONSECA, V. S. Plantas medicinais e ritualísticas vendidas em feiras livres no Município do Rio de Janeiro, RJ, Brasil: estudo de caso nas zonas Norte Sul. **Acta Botânica Brasileira**, v. 21, n. 2, p. 263-275, 2007.

BADIEE, P.; ALBORZI, A.; SHAKIBA, E.; FARSHAD, S.; JAPONI, A. Susceptibility of *Candida* species isolated from immunocompromised patients to antifungal agentes. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 17, n. 5, p. 425, 2011.

BAGINSKI, M.; CZUB, J. Amphotericin B and its new derivatives – mode of action. **Current Drug Metabolism**, v. 10, n. 5, p. 459-469, 2009.

BARACHO, G. S. **Taxonomia do gênero *Sida* L. seção *cordifoliae* (DC.) Fryxell (Malvaceae) no Brasil**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco, 1998.

BARROS, M. E. S.; SANTOS, D. A.; HAMDAN, J. S. *In vitro* methods for antifungal susceptibility testing of *Trichophyton spp.* **Mycological Research**, v. 110, n. 11, p. 1355-1360, 2006.

BERGOLD, A. M.; GEORGIADINS, S. New Antifungic Drugs: A Review. **Visão Acadêmica**, v. 5, p. 159-172, 2004.

BOVINI, M.G. 2013. *Sida* in Lista de **Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB9203>>. Acesso em 25/08/16.

BOVINI, M.G. 2014 *Sida* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://reflora.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB9227>>. Acesso em 21/12/16.

BRITO, M. R.; SENNA-VALLE, L. Diversity of plant knowledge in a “*Caiçara*” community from the Brazilian Atlantic Forest coast. **Acta Botanica Brasilica**, v. 26, n.4, p.735-747, 2012.

BRUGÉS, K.; REZA, M. T. R. Evaluación preliminar de toxicidad, genotoxicidad y actividad antimicrobiana de *Sida rhombifolia* L. **Revista Colombiana de Biotecnología**, v. 9, n. 1, p. 5-13, 2007.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANM, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª edição. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2012.

BURLAUD, A.; MATHIEU, D.; FALISSARD, B.; TRIVALLE C. Mortality and bloodstream infections in geriatrics units. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 51, p.106-109, 2010.

CARRILLO-MUNOZ, A. J.; GIUSIANO, G.; EZKURRA, P. A.; QUINDÓS, G. Antifungal agentes: Mode of action in yeast cells. **Revista Espanhola de Quimioterapia**, v. 19, n. 2, p. 130-139, 2006.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Método de Referência para Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão: Norma Aprovada. Norma técnica M2-A8. v. 23, n. 1, 2003.

COSTA, D. A.; SILVA, D. A.; CAVALCANTI, A. C.; MEDEIROS, M. A. A.; LIMA, J. T.; CAVALCANTE, J. M. S.; SILVA, B. A.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. Chemical constituents from *Bakeridesia pickelii* Monteiro (Malvaceae) and the relaxant activity of kaempferol-3-O-beta-D-(6"-Ep-coumaroyl) glucopyranoside on guinea-pig ileum. **Química Nova**, v. 30, n. 4, p. 901-903, 2007.

COSTA, M. A. G. **Aspectos etnobotânicos do trabalho com plantas medicinais realizado por curandeiros no município de Iporanga, SP.** [Dissertação] – Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 2002.

COSTA, T. R.; FERNANDES, O. F. L.; SANTOS, S. C.; OLIVEIRA, C. M. A.; LIÃO, L. M.; FERRI, P. H.; PAULA, J. R.; FERREIRA, H. D.; SALES, B. H. N.; SILVA, M. R. R. Antifungal activity of volatile constituents of *Eugenia dysenterica* leaf oil. **Journal Ethnopharmacology**, v. 72, n. 1, p. 111-117, 2000.

COUTINHO, H. D. M.; COSTA, J. G. M.; LIMA, E. O.; SILVA, V. S. F.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P. Potentiating effect of *Mentha arvensis* and chlorpromazine in the resistance to aminoglycosides of methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*. **In vivo**, v. 23, p. 287-290, 2009.

ESTRELLA-CUENCA, M.; TUDELA-RODRÍGUEZ, J. L. ¿ Pueden basarse las indicaciones de los antifúngicos en los estudios de sensibilidad. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 19, p. 133-138, 2002.

DAWSON, A. L.; DELLAVALLE, R. P.; ELSTON, D. M. Infectious skin diseases: a review and needs assessment. **Dermatologic Clinics**, v. 30, n. 1, p. 141-151, 2012.

DHALWAL, K.; DESHPANDE, Y. S.; PUROHIT, A. P. Evaluation of *in vitro* antioxidant activity of *Sida rhombifolia* (L.) ssp. *retusa* (L.). **Journal of medicinal food**, v. 10, n. 4, p. 683-688, 2007.

DISMUKES, W. E. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 9, p. 1289-1296, 2006.

DUARTE, M. C. T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **Revista MultiCiência: construindo a história dos produtos naturais**, v. 7, p. 17, 2006.

ESPOSITO, E.; AZEVEDO, J. L. Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia. **Caxias do Sul: Educs**, v. 11, 2004.

FENNER, R.; BETTI, A. H.; MENTZ, L. A.; RATES, S. M. K. Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade fúngica. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 3, p. 369-394, 2006.

FERREIRO, L.; ROEHE, C.; DORNELES, A. S.; MACHADO, G.; FRAGA, C. F.; LUPION, C. G.; BARROSO, G. J.; SANCHES, E. M. C. Isolamento de dermatófitos e fungos saprófitos do pelame de gatos sem dermatoses na região metropolitana de Porto Alegre- RS, Brasil. **Revista Acta Scientiae veterinariae**, Porto Alegre, v. 42, n. 1191, 2014.

FISHER, F.; COOK, N. B. *Micologia: Fundamentos e Diagnóstico*. Rio de Janeiro: **Livraria e Editora Revinter Ltda**, v. 1, 2001.

FRANZOTTI, E. M.; SANTOS, C. V. F.; RODRIGUES, H. M. S. L.; MOURÃO, R. H. V.; ANDRADE, M. R.; ANTONIOLLI, A. R. Anti-inflammatory, analgesic activity and acute toxicity of *Sida cordifolia* L. (Malva-branca). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 72, n. 1, p. 273–278, 2000.

FREE, S. J. Fungal cell wall organization and biosynthesis. **Advances in Genetics**, v. 81, p. 33-82, 2013.

GAFFI, Global action fund for fungal infections. **Epidemiological Studies**. Disponível em: <<http://www.gaffi.org/where/epidemiological-studies>>. Acesso em: 11 de agosto de 2016.

GALIZA, G. J. N.; SILVA, T. M.; CAPRIOLI, R. A.; BARROS, C. S. L.; IRIGOYEN, L. F.; FIGHERA, R. A.; LOVATO, M.; KOMMERS, G. D. Ocorrência de micoses e pitiose em animais domésticos: 230 casos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 3, p. 224-232, 2014.

GHANNOUM, M. A.; RICE, L. B. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, p. 501-517, 1999.

GUPTA, A. K.; RYDER, J. E.; CHOW, M.; COOPER, E. A. Dermatophytosis: the management of fungal infections. **SKINmed: Dermatology for the Clinician**, v. 4, n. 5, p. 305-310, 2005.

HAC-WYDRO, K.; DYNAROWICZ-LATKA, P. Interaction between nystatin and natural membrane lipids in Langmuir monolayers- the role of a phospholipids in mechanism of polyenes mode of action. **Biophysical Chemistry**, v. 123, p. 154-161, 2006.

HADACEK, F.; GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparability of results and assay choice. **Phytochemical Analysis**, v. 11, p. 137-147, 2000.

HAINER, B. L. Dermatophyte Infections. **American Family Physician**, v. 67, n. 1, p. 101-108, 2003.

HAY, R. J. Fungal infections. **Clinics in Dermatology**, v. 24, n. 3 p. 201-212, 2006.

ISLAM, E. M.; HAQUE, E. M.; MOSADDIK, M. A. Cytotoxicity and antibacterial activity of *Sida rhombifolia* (Malvaceae) grown in Bangladesh. **Phytotherapy Research**, v. 17, n. 8, p. 973–975, 2003.

KAROU, S. D.; NADEMBEGA, M. C. W.; ILBOUDO, D. P.; OUERMI, D.; GBEASSOR, M.; SOUZA, C.; SIMPORE, J. *Sida acuta* Burm. f.: a medicinal plant with numerous potencies. **African Journal of Biotechnology**, v. 6, n. 25, p. 2953-2959, 2007.

KAROU, S. D.; TCHACONDO, T.; TCHIBOZO, M. A. D.; ANANI, K.; OUATTARA, L.; SIMPORE, J.; DE SOUZA, C. Screening Togolese medicinal plants for few pharmacological properties. **Pharmacognosy research**, v. 4, n. 2, p. 116, 2012.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12ª edição. Rio de Janeiro: Artmed/McGraw-Hill, 2014.

KAVANAGH, K. 1ª edição. **Fungi: biology and applications**. John Wiley & Sons, 2005.

KUTCHAN, T. M. Ecological arsenal and developmental dispatcher. The paradigm of secondary metabolism. **Plant Physiology**, v. 125, n. 1, p. 58-60, 2001.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; DE MELO, N. T. **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. 9ª edição. São Paulo: Sarvier, 2002, 1104 p.

LEE, J. H.; YANG, H. Y.; LEE, H. S.; HONG, S. K. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil from cones of *Pinus koraiensis*. **Journal Microbiology Biotechnology**, v. 18, p. 497 – 502, 2008.

LEME, F. C. O.; NEGREIROS, M. M. D. B.; KOGA, F. A.; BOSCO, S. D. M. G.; BAGAGLI, E.; HADDAD JUNIOR, V. Evaluation of pathogenic fungi occurrence in traumatogenic structures of freshwater fish. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p. 182-185, 2011.

LOPES, S. S.; MENOR, J. C. A. S.; ARCANJO, D. D. R.; OLIVEIRA, R. C. M.; CHAVES, M. H.; COELHO, L. F. L.; SOARES, M. J. S. Avaliação da atividade antibacteriana de *Sida santaremnensis*, Monteiro. In: III Reunião Regional, Federação de Sociedades de Biologia Experimental, Fortaleza, CE, 2008. **Anais eletrônicos**. Disponível em: <<http://www.fesbe.org.br/regional2008/?resumos/36.079>>. Acesso em: 05 set. 2016.

LÓPEZ, C. A. A. **Considerações gerais sobre plantas medicinais**. Universidade Estadual de Roraima – UERR. Ambiente: Gestão e Desenvolvimento, v. 1, n. 1, p. 19-27, 2006.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA, J. V.; GRYNBERG, N. F.; ECHEVARRIA, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 429 – 438, 2002.

MAUBON, D.; GARNAUD, C.; CALANDRA, T.; SANGLARD, D.; CORNET, M.

Resistance of *Candida spp.* to antifungal drugs in the ICU: where are we now? **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 9, p. 1241- 1255, 2014.

MICHELIN, D. C.; MORESCHI, P. E.; LIMA, A. C.; NASCIMENTO, G. G. F.;

PAGANELLI, M. O.; CHAUND, M. V. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n.1, p. 316-320, 2005.

MIKELSAAR, M. Human microbial ecology: Lactobacilli, probiotics, selective decontamination. **Anaerobe**, v. 17, n. 6, p. 463-467, 2011.

MISHRA, J.; SAXENA, A.; SINGH, S. Chemotherapy of Leishmaniasis: past, present and future. **Current Medicinal Chemistry**, v.14, p. 1153-69, 2007.

MORANTES, J.; PRIETO, C.; LINARES, E.; RINCÓN, J.; ARISTIZÁBAL, F. Análisis y fitoquímico de actividad biológica del musgo *Polytrichum juniperinum*. **Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales**, v. 31, p. 473 – 479, 2007.

MOREIRA, A. C. P.; LIMA, E. O; WANDERLEY, P. A.; CARMO, E. S.; SOUZA, E. S. Chemical composition and antifungal activity of *Hyptis suaveolens* (L.) poit leaves essential oil against *Aspergillus* species. **Brazilian Journal Microbiology**, v. 41, n. 1, p. 28-33, 2010.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, A. M. **Microbiologia médica**. 6ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

NDIP, R. N.; TARKANG, A. E. M.; MBULLAH, S. M.; LUMA, H. N.; MALONGUE, A.; NDIP, L. M.; NYONGBELA, K.; WIRMUND, C.; EFANGE, S. M. *In vitro* anti-

Helicobacter pylori activity of extracts of selected medicinal plants from North West Cameroon. **Journal of ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 452-457, 2007.

NUNES, X. P.; MAIA, G. L. A.; ALMEIDA, J. R. G. S.; PEREIRA, F. O.; LIMA, E. O. Antimicrobial activity of the essential oil of *Sida cordifolia* L. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 642-644, 2006.

OLIVEIRA, J. C. **Tópicos em Micologia Médica**. 4ª edição. Rio de Janeiro. p. 28-29, 2014.

OLIVEIRA, L. M. B.; PINHEIRO, A. Q.; MACEDO, I. T. F.; SILVA, I. N. G.; MOREIRA, O. C.; SILVA, B. W. L.; ALENCAR, E. C.; LEITE, J. J. G. Dermatofitose canina causada pelo fungo antropofílico *Trichophyton tonsurans* - Relato de caso. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, Fortaleza, v. 9, n. 1, p. 91-98, 2015.

OLIVEIRA, W. A.; PEREIRA, F. O.; LUNA, G. C. D. G.; LIMA, I. O.; WANDERLEY, P. A.; LIMA, R. B.; LIMA, E. O. Antifungal activity of *Cymbopogon winterianus* jowitt ex bor against *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 42, n. 2, p. 433-41, 2011.

OYEKA, C. A. *Trichophyton mentagrophytes*: a keratinophilic fungus. In: Biology of dermatophytes and other keratinolytic fungi. **Revista Iberoamericana de Micologia**, Bilbao. p. 60-31, 2000.

PANG, K. R.; WU, J. J.; HUANG, D. B. K.; TYRING, S. Subcutaneous fungal infections. **Dermatologic Therapy**, v. 17, n. 6, p. 523-531, 2004.

PASSOS, X. S.; SANTOS, S. D. C.; FERRI, P. H.; FERNANDES, O. D. F. L.; PAULA, T. D. F.; GARCIA, A. C. F.; SILVA, M. D. R. R. Atividade antifúngica de *Caryocar brasiliensis* (Caryocaraceae) sobre *Cryptococcus neoformans*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 6, p. 623-627, 2002.

PERES, M. T. L. P.; SIMIONATTO, E.; HESS, S. C.; BONANI, V. F. L.; CANDIDO, A. C. S.; CASTELLI, C.; POPPI, N. R.; HONDA, N. K.; CARDOSO, C. A. L.; FACCENDA, O. Estudos químicos e biológicos de *Microgramma vacciniifolia* (Langsd. & Fisch.) Copel (Polypodiaceae). **Química Nova**, v. 32, p. 897 – 901, 2009.

PERES, N. T. A.; MARANHÃO, F. C. A.; ROSSI, A.; MARTINEZ-ROSSI, N. M. Dermatofitos: Interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Ribeirão Preto, v.85. n.5, p. 657-667, 2010.

PERÓN, M. L. D. F.; TEIXEIRA, J. J. V.; SVIDZINSKI, T. I. E. Epidemiologia e etiologia das dermatomicoses superficiais e cutâneas na Região de Paranavaí- Paraná, Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 37, n. 2, p. 79-83, 2005.

PUTZKE, J.; PUTZKE, M. T. L. **Os Reinos dos Fungos – volume 2**. Santa Cruz do Sul: Editora da UNISC, 2002. 226p.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RÉCAMIER, K. S.; HERNÁNDEZ-GÓMEZ, A.; GONZÁLEZ-DAMIÁN, J.; ORTEGA-BLAKE, I. Effect of membrane structure on the action of polyenes: Nystatin action in cholesterol-and ergosterol-containing membranes. **The Journal of Membrane Biology**, v. 237, n. 1, p. 31-40, 2010.

RIPPON, J. W. **Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes**. 3ª edição. Philadelphia: W. B. Saunders, 1988.

SOBREIRA, A. L. C.; SANTOS, C. A. G.; SOUZA, M. F. V.; COSTA, D. A. Triagem fitoquímica de *Sida planicaulis* CAV. (MALVACEAE). In: **X Simpósio Brasileiro de Farmacognosia (SBF)**, 10, 2015, Juazeiro. Anais Juazeiro. p. 1.

SIQUEIRA, A. B. S. Dermatomicoses e enteroparasitoses em escolares da comunidade de Brasília Teimosa, Recife – PE, Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Recife, v. 37, n. 2, p. 71-75, 2005.

ROSA, H. S. **Caracterização e determinação da atividade antifúngica in vitro de extratos obtidos de *Sida tuberculata* R.E. FRIES (Malvaceae)**. 2013. 91 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica)- Programa de Pós-graduação em Bioquímica, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, 2013.

RUBENICK, J. B.; SANTOS, M. R.; LAPORTA, L. V.; SANTOS, T. S.; RUBIM, A. M. Desenvolvimento e validação de método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência para quantificação de griseofulvina matéria-prima. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 94, n. 3, p. 243 – 249, 2013.

RUIZ, L. R. B.; ZAITZ, C. Dermatophytes and dermatophytosis in the city of São Paulo, from August 1996 to July 1998. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 76, n. 4, p. 391-401, 2001.

SANGLARD, D.; ODDS, F. C. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 2, p. 73-85, 2002.

SANTOS, J. I.; COELHO, M. P. P.; NAPPI, B. P. Dermatophytosis laboratorial diagnosis. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 34, n. 1, p. 3-6, 2002.

SANTOS, K. K. A.; MATIAS, E. F. F.; ALMEIDA, T. S.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M. Atividade antifúngica de extratos vegetais e animais da região do Cariri. **Cadernos de Cultura e Ciência**, v. 1, n. 1, p. 53 – 65, 2010.

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

SHARON, C. A. C.; SORREL, T. C. Antifungal agents. **Medical Journal of Australia**, v. 187, n. 7, p. 404, 2007.

SIDRIM, J. J. C.; MOREIRA, J. L. B. **Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 287 p., 1999.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia Médica à luz de autores contemporâneos**. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2010.

SILVA, A. C. O.; OLIVEIRA, A. F. M.; SANTOS, D. Y. A. C.; SILVA, S. I. An approach to chemotaxonomy to the fatty acid content of some Malvaceae species. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 38, n. 5, p. 1035-1038, 2010.

SILVA, M. V.; COSTA, T. R.; COSTA, M. R.; FERREIRA, E. C.; FERNANDES, O. F. L.; SANTOS, S. C.; LIÃO, L. M.; FERRI, P. H.; PAULA, J. L.; FERREIRA, H. D.; SILVA, M. R. R. Growth Inhibition Effect of Brazilian Cerrado Plant Extracts on *Candida* Species. **Pharmaceutical Biology**, v. 39, n. 2, p. 138-141, 2001.

SILVA, D. A.; SILVA, T. M. S.; LINS, A. C. S.; COSTA, D. A.; CAVALCANTE, J. M. S.; MATIAS, W. N.; SOUZA, M. F. V. Constituintes químicos e atividade antioxidante de *Sida galheirensis* ULBR. (MALVACEAE). **Química Nova**, v. 29, n. 6, p. 1250-1254, 2006b.

SILVA, F. M. **Potencial antifúngico de extratos de plantas medicinais do cerrado brasileiro**. 2008. 222 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas)–Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

SILVA, K. L.; CECHINEL FILHO, V. Plantas do gênero *Bauhinia*: composição química e potencial farmacológico. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 449-457, 2002.

SILVA, M. R. R.; OLIVEIRA JUNIOR, J. G.; FERNANDES, O. F. L.; PASSOS, X. S.; COSTA, C. R.; SOUZA, L. K. H.; LEMOS, J. A.; PAULA, J. R. Antifungal activity of *Ocimum gratissimum* towards dermatofytes. **Blackwell Publishing Ltd, Mycoses**, v. 48, n. 3, p. 172-175, 2005.

SILVA, R. L.; MELO, G. B.; MELO, V. A.; ANTONIOLLI, A. R.; MICHELLONES, P. R. T.; ZULOCOT, S.; PICINATO, M. A. N. C.; MOTA, C. A.; SILVA, O. C. Effect of the aqueous extract of *Sida cordifolia* on liver regeneration after partial hepatectomy. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, n. 1, p. 37-39, 2006a.

SOUSA, N. A. B. **Possíveis mecanismos de atividade antifúngica de óleos essenciais contra fungos patogênicos**. 2010. 150 f. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos)- Programa de Pós- graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, João Pessoa, 2010.

SOUZA, E. A. F.; ALMEIDA, L. M. M.; GUILHERMETTI, E.; MOTA, V. A.; ROSSI, R. M.; SVIDZINSKI, T. I. E. Frequência de onicomicoses por leveduras em Maringá, Paraná, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, p. 151-156, 2007a.

SOUZA, E. L.; STAMFORD, T. L. M.; LIMA, E. O.; TRAJANO, V. N. Effectiveness of *Origanum vulgare* L. essential oil to inhibit the growth of food spoiling yeasts. **Food Control**, v.18, p. 409-413, 2007b.

SOUZA, L. K. H.; OLIVEIRA, C. M. A.; FERRI, P. H.; OLIVEIRA JÚNIOR, J. G. D.; SOUZA JÚNIOR, A. H. D.; FERNANDES, O. D. F. L.; SILVA, M. D. R. R. Antimicrobial activity of *Hyptis ovalifolia* towards dermatophytes. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 7, p. 963-965, 2003.

SOUZA, L. K. H.; OLIVEIRA, C. M. A.; FERRI, P. H.; SANTOS, S. C.; OLIVEIRA JÚNIOR, J. G.; MIRANDA, A. T. B.; LIÃO, L. M.; SILVA, M. R. R. Antifungal properties of Brazilian Cerrado plants. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 33, n. 3; p. 247-249, 2002.

STEVENS, P. F. Angiosperm Phylogeny Website. Versão 4, 2003. Disponível em: <<http://www.mobot.org/MOBOT/research/Apweb/>>. Acesso em: 15 de agosto de 2016.

STUETZ, A.; GEORGOPOULOS, A.; GRANITZER, W.; PETRANYI, G.; BERNEY, D. Synthesis and structure-activity relationships of naftifine-related allylamine antimycotics. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 29, p. 112-125, 1986.

SUCHER, A. J.; CHAHINE, E. B.; BALCER, H. E. Echinocandins: the newest class of antifungals. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 43, n. 10, p. 1647-1657, 2009.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed Editora, 2002.

TÓTH, V.; NAGY, C. T.; PÓCSI, I.; EMRI, T. The echinocandin B producer fungus *Aspergillus nidulans* var. *roseus* ATCC 58397 does not possess innate resistance against its lipopeptide antimycotic. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 95, n. 1, p. 113-122, 2012.

TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. (Eds). **Microbiologia**. 5ª edição. Atheneu: São Paulo, 2008.

URBINA, J. M.; CORTÉS, J. C.; PALMA, A.; LOPEZ, S. N.; ZACCHINO, S. A.; ENRIZ, R. D.; RIBAS, J. C.; KOUZNETZOV, V. V. Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamino-1-butenes and related compounds with inhibitory activities of (1-3) β glucan and chitin synthases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 691-698, 2000.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de infectologia**. v. 2. Atheneu, 2009.

WALTER, R.; BARRA, C. R. **Microbiologia, Imunologia e Parasitologia**. Curitiba: Século XXI, 2001.

WILLE, M. P.; ARANTES, T. D.; SILVA, J. L. M. Epidemiologia das dermatomicoses em população da periferia de Araraquara – SP. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, p. 295-298, 2009.

YAYA, R.; HAN, S.; YYONG, D.; JAE-KWAN, H. Atividade *in vitro* de Xanthorrhizol contra *Candida glabrata*, *C. guilliermondii* e *C. parapsilosis* isoladas de biofilmes. **Medical Mycology**, v. 49, p. 1–9, 2011.

YUSUF, M.; KABIR, M. Medicinal Plants of Bangladesh. **Bangladesh Council of Scientific and Industrial Research**, Dhaka, Bangladesh, p. 226, 1999.

ZACCHINO, S. A. Estratégias para a descoberta de novos agentes antifúngicos. *In*: YUNES, R.A.; CALIXTO, J. B. **Plantas medicinais sob a ótica da moderna química medicinal**. Chapecó: Editora Argos, p. 435-479, 2001.

ZACCHINO, S. A.; YUNES, R.; CECHINEL, V.; ENRIZ, R. D.; KOUZNETSO, V, V.; RIBAS, J. C. The need for new antifungal drugs: Screening for antifungal compounds with a selective mode of action with emphasis on the inhibitors on the fungal cell. **Plant Derived Antimycotis, Haworth Press, New York, p. 1-47, 2003.**

ZAPATA, B.; DURAN, C.; STASHENKO, E.; BETANCUR-GALVIS, L.; ARANGO, A. C. M. Actividad antimicótica y citotóxica de aceites esenciales de plantas de la familia Asteraceae. **Revista Iberoamericanade Micologia**, v. 27, n. 2, p. 101–103, 2010.