



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

PLÍZYA KAROL RODRIGUES DE MEDEIROS

**ÓLEOS ESSENCIAIS COM ATIVIDADE CONTRA
Trichosporon sp.: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

CUITÉ – PB

2023

PLÍZYA KAROL RODRIGUES DE MEDEIROS

**ÓLEOS ESSENCIAIS COM ATIVIDADE CONTRA
Trichosporon sp.: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Campus Cuité, como requisito indispensável para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

CUITÉ-PB

2023

M488o Medeiros, Plízya Karol Rodrigues de.

Óleos essenciais com atividade contra *Trichosporon* sp.: uma revisão integrativa. / Plízya Karol Rodrigues de Medeiros. - Cuité, 2023.
65 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) -
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.
"Orientação: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo".

Referências.

1. Óleos essenciais. 2. Fungos. 3. *Trichosporon* sp. 4. Infecções fúngicas invasivas. 5. Antifúngicos. 6. *Tricosporonoses*. 7. Fungos - resistência. I. Carmo, Egberto Santos. II. Título.

CDU 665.5(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

PLÍZYA KAROL RODRIGUES DE MEDEIROS

ÓLEOS ESSENCIAIS COM ATIVIDADE CONTRA *Trichosporon* sp.: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 24/05/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Egberto Santos Carmo

Orientador

Profª Julia Beatriz Pereira de Souza

Avaliador(a)

Profª Ana Laura de Cabral Sobreira

Avaliador(a)



Documento assinado eletronicamente por **EGBERTO SANTOS CARMO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 24/05/2023, às 11:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **JULIA BEATRIZ PEREIRA DE SOUZA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 24/05/2023, às 15:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Laura de Cabral Sobreira, Usuário Externo**, em 24/05/2023, às 20:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **3420076** e o código CRC **EE51C20A**.

Dedico este trabalho à minha excelentíssima Mãe, Francisca Costa (in memoriam), a qual dedicou todos os esforços e condutas para que eu pudesse chegar até aqui e vencer mais uma etapa integrante de uma grande vitória, sempre dando todo o amor, carinho e apoio durante minha jornada.

AGRADECIMENTOS

Obrigada Senhor Jesus Cristo, sem ti não estaria aqui e agora. Obrigada meu Deus, por sempre me dar todo o auxílio necessário para prosseguir na jornada da vida sempre com muita garra, força, foco, fé, sabedoria e a certeza de que tudo daria e sempre dará certo, nos seus planos sagrados, os quais acendem iluminados em meu coração. Devo todas as minhas vitórias primeiramente ao senhor, ao qual serei eternamente grata por tudo que me proporcionou e proporciona viver, em uma jornada em busca da evolução espiritual e pessoal, em todos os âmbitos da vida.

À minha eterna grandiosa, santíssima e excelentíssima Mãe, Francisca Costa (*in memoriam*), uma mulher, esposa, mãe, filha e ser humano incrivelmente excepcional, da qual sou fruto e me orgulho em dizer que sempre se fará presente em mim e comigo. Não tenho palavras para te agradecer, pois nada chegará perto do que fizestes por mim. Obrigada por nunca ter medido esforços para me ajudar em todos os momentos da minha vida, por todos os sacrifícios realizados em prol do meu bem e das minhas vitórias, por ter sido e ser minha estrela mais linda, mulher maravilha, tão forte e iluminada. Sou eternamente grata a Deus por ter me dado a honra de ser sua filha e poder ter compartilhado 22 anos da minha vida com a sua presença física e, que agora, torna-se a mais linda força espiritual que habita em mim e comigo. Obrigada por continuar me auxiliando, protegendo e cuidando de mim espiritualmente, juntamente ao lado do pai celestial. Todas as minhas vitórias sempre serão suas também e, assim dedico: “Obrigada mãe, tudo isto é seu! Minha heroína, exemplo e eterno amor. Meu amor por ti é eterno e sempre será imensurável...”

Ao meu grande pai, Paulo Rodrigues, o qual sempre batalhou e fez todos os esforços possíveis para o bem do núcleo familiar. Obrigada pai, meu herói. Serei eternamente grata a Deus por ter me presenteado com pais tão grandiosos, que fazem jus a palavra “pai” e “mãe”, os quais fizeram parte da construção da pessoa que sou hoje, íntegra, ética, humanizada e repleta de bons valores. Obrigada por confiarem em mim e sempre terem feito o possível para que seus filhos tivessem as melhores oportunidades. “Vocês são meu tesouro, meus amores eternos”. Agradeço-lhes por terem feito tudo que puderam para que eu pudesse chegar até aqui, fornecendo ensinamentos sobre a vida e guiando a construção da minha moral com consolidação de valores sólidos sobre os melhores alicerces.

Aos meus tios, pelo apoio e auxílio dado durante a jornada. À minha família como um todo: meus pais, avós, tios, tias e primos, que fizeram parte da construção do caminho na jornada da vida.

Ao meu querido Prof. Dr. Egberto Carmo, o qual me auxiliou, orientou e apoiou no decorrer da graduação, desde o início, se mostrando sempre disponível para o que precisasse. Sou eternamente grata por Deus ter me proporcionado o presente de ter sido sua aluna, compartilhar experiências e conhecimentos com um profissional e ser humano incrível. Agradeço por ser muito mais que um professor, por ter acreditado em mim. Obrigada por tudo.

A grande Prof. Dr. Júlia Beatriz, que me auxiliou quando precisei em momentos difíceis de provas externas durante a jornada. Não tenho palavras para expressar toda minha gratidão, a senhora é muito mais que uma professora, foi um anjo que apareceu na minha vida para dar o suporte necessário quando precisei durante essa jornada. Foi um dos meus alicerces e, apesar de não fazer parte da minha família sanguínea, a considero membro dela. Agradeço a sua família, em especial, a dona Magnólia, esta que buscou auxiliar indiretamente durante a jornada. Tenho um grande carinho por vocês.

A Prof. Dr. Ana Laura por aceitar integrar a banca avaliadora do presente trabalho e por todas as contribuições fornecidas para o aperfeiçoamento do mesmo, muito obrigada. Sou grata a toda a banca por confiar no meu trabalho e pelas considerações feitas.

A toda a equipe de docência do curso de Farmácia da UFCG, campus Cuité, por todos os ensinamentos fornecidos durante a graduação e por todo o aprendizado adquirido, contribuindo para minha formação profissional. Tenho muito carinho e admiração por todos vocês.

Aos demais funcionários do Centro de Educação e Saúde, pela contribuição fornecida aos alunos, perante a função de cada um, para atender as necessidades estudantis dos discentes e de infraestrutura do campus, contribuindo para a permanência dos alunos rumo a suas formações.

Enfim, a todos que contribuíram de alguma forma da melhor maneira possível para essa conquista, meu muito obrigada e carinho.

RESUMO

O *Trichosporon* sp. consiste em um fungo leveduriforme de vida saprofítica, comumente encontrado em solos, madeiras em putrefação, na microbiota intermitente da pele, trato gastrointestinal e trato respiratório superior dos seres humanos, além de ser capaz de formar biofilmes em materiais e equipamentos médico hospitalares, podendo causar desde infecções superficiais até invasivas. Diante do cenário de resistência que esse fungo vem apresentando ao tratamento utilizado no combate de suas infecções e do arsenal terapêutico limitado que se tem disponível, o presente trabalho objetivou realizar uma revisão integrativa, acerca de óleos essenciais com atividades anti-*Trichosporon*. A busca foi realizada por meio das bases de dados *Pubmed*, *Science Direct*, *Google Acadêmico*, *BVS*, *LILACS*, *MEDLINE* e *Portal Periódicos CAPES*, buscando estudos publicados no período de 2012 a 2022, nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola. Para tal, foram utilizados os descritores: *Trichosporon*, óleo essencial, toxicidade aguda, toxicidade crônica e estudo clínico, em combinações nos idiomas português e inglês, utilizando os operadores booleanos AND e OR. Foram encontrados na literatura quatorze óleos essenciais com atividade anti-*Trichosporon*, dos quais sete se destacaram por suas fortes atividades antifúngicas e suas baixas toxicidades, sendo eles: *Rosmarinus officinalis*, *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri*, *Lavandula pedunculata*, *Psidium cattleianum* *sabine*, *Campomanesia xanthocarpa*, *Tagetes minuta* e *Cinnamomum zeylanicum*. Perante os dados obtidos na revisão realizada, o óleo essencial de *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* é o que mais se aproxima de um potencial candidato a novo antifúngico com atividade anti-*Trichosporon*, tendo apresentado uma melhor atividade antifúngica acompanhada de baixa toxicidade, mediante valores de CIM e de DL₅₀ comparados aos dos demais óleos essenciais. Contudo, são necessários mais estudos pré-clínicos que possam corroborar ou não sua utilização terapêutica futura.

Palavras-chave: Infecções fúngicas invasivas. Antifúngicos. Tricosporonoses.

ABSTRACT

Trichosporon sp. consists of a saprophytic yeast-like fungus, commonly found in soils, decaying wood, in the intermittent microbiota of the skin, gastrointestinal tract and upper transmitted tract of human beings, in addition to being capable of forming biofilms in hospital medical materials and equipment, which can cause from tolerated to invasive. Faced with the scenario of resistance that this fungus has been showing to the treatment used to combat its infections and the limited therapeutic arsenal that is available, the present work aimed to carry out an integrative review about essential oils with anti-*Trichosporon* activities. The search was carried out using the *Pubmed*, *Science Direct*, Google Scholar, BVS, LILACS, *MEDLINE* and CAPES Periódicos Portal databases, seeking studies published in the period from 2012 to 2022, in Portuguese, English or Spanish. To this end, the following descriptors were used: *Trichosporon*, essential oil, acute toxicity, chronic toxicity and clinical study, in combination in Portuguese and English, using the Boolean operators AND and OR. Fourteen essential oils with anti-*Trichosporon* activity were found in the literature, of which seven stood out for their strong antifungal activities and their low toxicities, namely: *Rosmarinus officinalis*, *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri*, *Lavandula pedunculata*, *Psidium cattleianum* *sabine*, *Campomanesia xanthocarpa*, *Tagetes minuta* and *Cinnamomum zeylanicum*. In view of the data obtained in the review carried out, the essential oil of *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* is the closest to a potential candidate for a new antifungal with anti-*Trichosporon* activity, having shown better concomitant antifungal activity with low toxicity, based on MIC and LD₅₀ values compared to other essential oils. However, more pre-clinical studies are needed that may or may not corroborate its future therapeutic use.

Keywords: Invasive fungal infections. Antifungals. Trichosporonosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas morfológicas de <i>Trichosporon</i> sp.	14
Figura 2 - (A) Cultura em Ágar Sabouraud de <i>Trichosporon</i> sp. (colônia leveduriforme, de coloração branco-amarelada, pregueada, com aparência de cera) e (B) microcultivo com hifas septadas, blastoconídios e artroconídios, característicos do gênero.	15
Figura 3 - Cabelo de couro cabeludo com nódulos branco-amarelados aderidos aos fios.	16
Figura 4 - Fluxograma de identificação, triagem e elegibilidade dos trabalhos encontrados nas bases de dados, no período de 2012 a 2022.	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3 REFERENCIAL TEÓRICO	13
4 METODOLOGIA	22
4.1 Delineamento do estudo	22
4.1.1 Estratégia de busca	22
4.1.2 Extração dos dados.....	23
4.1.3 Critérios de inclusão e exclusão	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1 Toxicidade	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

O *Trichosporon* sp. consiste em um fungo oportunista, leveduriforme, o qual possui vida saprofítica, podendo ser encontrado em solos, madeiras em putrefação, integrando a microbiota intermitente da pele, trato gastrointestinal e trato respiratório superior dos seres humanos e animais, capazes de formar biofilmes em materiais e equipamentos médico hospitalares, sendo mais encontrado geograficamente em regiões temperadas e tropicais (JESUS, 2018; PEREIRA, 2018; CORDEIRO *et al.*, 2019; SANTOS, 2019; KURAKADO *et al.*, 2021; SOUSA, 2021).

Dentre as micoses superficiais causadas por *Trichosporon* spp., a piedra branca se destaca por ser a mais comumente ocasionada por esse fungo, a qual consiste em uma condição estrita, crônica e assintomática, caracterizada pela presença de nódulos moles e irregulares frouxamente aderidos à haste do pelo, de coloração amarelo à castanho claro, acometendo mais comumente as regiões do cabelo, barba, região pubiana e axilas do indivíduo. As espécies mais frequentemente encontradas em casos dessa micose são *T. inkin* e *T. ovoides*, sendo alguns fatores como hábitos precários de higiene, imunossupressão e umidade, predisponentes para a instalação da micose em questão (FERREIRA *et al.*, 2019; LARA, 2021).

Porém, o grande problema associado a esta levedura reside no fato desta poder causar infecções invasivas em pacientes imunossuprimidos, ocasionando a denominada tricosporonose, a qual possui alta taxa de mortalidade, causada principalmente pelas espécies *T. asahii*, *T. asteroides* e *T. mucoides*. Além dos fatores imunológicos, o uso de objetos médico hospitalares como cateteres e sondas em pacientes também estão associados a infecção sistêmica por esse fungo, devido sua capacidade de formar biofilmes, podendo se apresentar clinicamente como fungemia, pneumonia e lesões de pele (LOPES, 2018; SILVA, 2019; ANDRADE, 2020; BARBOSA; MENDES, 2022).

Superado apenas pelo gênero *Candida*, o gênero *Trichosporon* representa o segundo agente mais frequente responsável por infecções fúngicas hospitalares em pacientes portadores de neoplasias hematológicas, contribuindo com o alto índice de mortalidade em casos de infecção fúngica invasiva, chegando de 42 a 90%, mesmo com o tratamento apropriado. O *T. asahii* é a espécie mais comum do gênero, e as infecções causadas por ele vem aumentando bastante nos últimos anos (SOUZA, 2018; GUO *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2020; CAMPOS *et al.*, 2021).

Na atual situação de pandemia por COVID-19, alguns autores relatam casos de pacientes nosocomiais acometidos pela COVID que, posteriormente, adquiriram coinfeções nas quais foram identificadas leveduras de *Trichosporon* sp., sendo o *T. asahii* a principal

espécie identificada. Pacientes com COVID-19, em estado grave, apresentam vários fatores de riscos, como tempo de internação em UTIs, uso de medicamentos imunossupressores e cateteres, para aquisição do *T. asahii* e sua fungemia, a qual torna-se uma doença invasiva emergente de difícil tratamento em pacientes criticamente acometidos pelo vírus (ALI *et al.*, 2021; ALMEIDA JR *et al.*, 2021; CRONYN *et al.*, 2021).

Além do tratamento não farmacológico como tricotomia e hábitos de higiene, a terapêutica da piedra branca inclui o uso de antifúngicos tópicos. Para infecções invasivas como a tricosporonose, o fármaco de escolha é o voriconazol. A classe dos azólicos são os fármacos mais eficazes contra infecções causadas pelo *Trichosporon* sp. e menos tóxicos. Entretanto, devido a fatores como o uso de antifúngicos convencionais de maneira profilática, o *Trichosporon* sp. vem apresentando resistência a vários fármacos utilizados, como o fluconazol, itraconazol e anfotericina B. Além da resistência aos antifúngicos disponíveis descritos, outro problema encontrado na terapêutica de tais processos infecciosos são os efeitos colaterais advindos desses medicamentos, contribuindo para uma baixa adesão ao tratamento (FIGUEIREDO, 2013; IBARRA; GUACA-GONZÁLEZ; MONCAYO-ORTIZ, 2017; AGUIAR, 2018; LOPES, 2018; MAYORGA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019; CAVALCANTI *et al.*, 2021).

Perante o exposto cenário do alto índice de infecções fúngicas causadas por patógenos do gênero *Trichosporon* e a resistência desse agente etiológico aos antifúngicos utilizados no tratamento de tais patologias, representando assim uma preocupação na prática clínica, se faz necessário a busca por novas abordagens terapêuticas a serem utilizadas no combate às infecções geradas por esses fungos. Opções que vem sendo cada vez mais buscadas para o desenvolvimento de novos fármacos contra uma variedade de doenças são as substâncias extraídas de plantas, produtos naturais dos quais se destacam os óleos essenciais (ANGANE *et al.*, 2022; MUKURUMBIRA *et al.*, 2022; ZHELEV *et al.*, 2022).

Estes consistem em metabólitos secundários lipofílicos de composição química complexa, detentores de propriedade antimicrobiana e inseticida que, mediante o contexto apresentado, tornam-se interessantes compostos a serem inferidos como possíveis fármacos a serem utilizados no tratamento de infecções fúngicas geradas pelo *Trichosporon* sp., considerando que, normalmente, produtos extraídos de plantas medicinais possuem boa disponibilidade, baixo custo e risco mínimo de efeitos colaterais em indivíduos (SILVA; OLIVEIRA; JOSÉ NETO, 2018; HERNANDES, 2021). Diante do exposto, faz-se necessário a pesquisa através da literatura científica, sobre óleos essenciais que possuam atividade antifúngica contra *Trichosporon* sp.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o potencial antifúngico dos óleos essenciais sobre espécies *Trichosporon* spp.

2.2 Objetivos específicos

- Averiguar quais óleos essenciais apresentam atividade contra *Trichosporon* sp., respaldando-se nos valores de concentração inibitória mínima (CIM);
- analisar o perfil de toxicidade dos óleos essenciais que demonstrarem sua eficácia; e
- investigar se existem estudos clínicos sobre os óleos essenciais com atividade anti-*Trichosporon*.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os fungos são seres vivos eucariontes, heterotróficos e dotados de parede celular (formada principalmente por quitina), o que lhes confere uma maior proteção e resistência às variações extrínsecas advindas do ambiente em que se encontram. Podem ser pluricelulares, se apresentando como bolores, mofos e cogumelos, ou unicelulares, se mostrando na forma de leveduras. Alguns são considerados dimórficos ou polimórficos, os primeiros assim denominados por apresentarem-se ora na forma filamentosa ora na forma leveduriforme quando postos em temperaturas diferentes durante seu crescimento, e os segundos são aqueles capazes de se apresentarem nas duas formas em uma mesma temperatura (SILVA; MALTA, 2016; TAKAHASHI *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2021).

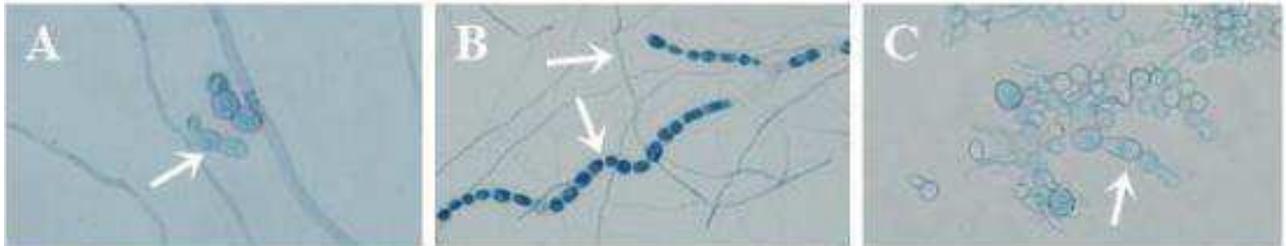
Esses microrganismos são seres ubiqüitários, amplamente distribuídos na natureza, podendo ser encontrados em solos, no ar atmosférico, em vegetais e alimentos, resíduos de uma forma geral, insetos, animais e na microbiota humana, podendo ser saprofíticos, simbióticos, comensais ou parasitas. Apesar da maioria dos fungos serem mesófilos, suportam grandes variações de temperatura, pH e umidade (CRUZ, 2015; RODRIGUES, 2016).

Morfologicamente, as leveduras podem ser esféricas ou ovais, que majoritariamente se reproduzem de forma assexuada por mitose, através dos processos de brotamento ou fissão binária (bipartição), se reproduzindo mais rapidamente que os bolores. Os fungos filamentosos são formados por uma rede de estruturas denominadas hifas, as quais em conjunto formam o micélio, estrutura vegetativa e reprodutiva do fungo, sendo a partir desta última que se realiza a identificação das espécies. As hifas podem conter septos, sendo denominadas de hifas septadas ou podem se apresentar ausentes desses segmentos, sendo chamadas de asseptadas ou cenocíticas. Alguns fungos possuem hifas de coloração marrom-acastanhada, sendo ditos fungos demáceos, devido a produção do pigmento melanina em sua parede celular, e outros não produzem esse pigmento, sendo chamados de hialinos (SANTOS, 2012; CRUZ, 2015; SILVA, 2018; RANDO *et al.*, 2020).

Dentre os fungos constituintes da microbiota humana que, em condições ideais podem se proliferar causando infecções no indivíduo, se faz presente o *Trichosporon* sp. O mesmo pertence ao filo Basidiomycota, classe Tremellomycetes e família Trichosporonaceae. Os *Trichosporon* spp. são fungos cosmopolitas, anamórficos e leveduriformes. Os fungos representantes desse gênero são caracterizados por apresentarem estruturas como artroconídios, blastoconídios, hifas e pseudo-hifas (Figura 1), sendo considerados fungos basidiomicetos pleomórficos. podendo apresentar por vezes alguma estrutura a mais que possibilite diferenciar

as espécies patogênicas entre si, uma vez que são morfologicamente semelhantes, como paredes celulares multilamelares e dolíporos (BENTUBO; GAMBALE; FISCHMAN, 2013; INÁCIO, 2015; MARINÉ *et al.*, 2015; SOUZA, 2018).

Figura 1 — Estruturas morfológicas de *Trichosporon* sp.



Legenda: (A) Blastoconídeos; (B) arthroconídeos e hifas hialinas; (C) pseudo-hifas, de *Trichosporon* sp.
Fonte: Souza, 2018.

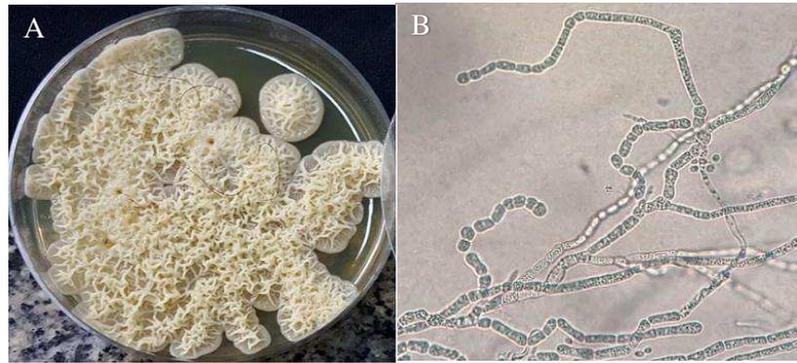
As principais espécies de interesse clínico representantes desse gênero são: *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. cutaneum* (*T. beigelii*), *T. mucoides*, *T. inkin* e *T. ovoides*. Como patógeno pode causar infecções superficiais, pneumonia por hipersensibilidade, infecções profundas e disseminadas, acometendo principalmente pacientes cujo sistema imunológico se apresente debilitado, apresentando-se atualmente como um microrganismo oportunista emergente (FERREIRA *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2020; SOUSA, 2021).

Esses fungos não fermentam carboidratos e degradam ureia. Eles dispõem de ampla distribuição na natureza, possuindo predileção por locais de clima temperado e tropical, ocupando diferentes nichos, podendo serem encontrados no ar, água, solo, matéria orgânica em decomposição (sapróbios), fezes de pássaros, objetos inanimados (biofilmes), animais e inclusive na microbiota humana, situando-se na pele, trato respiratório superior e trato gastrointestinal, como comensais. Entretanto, em condições de baixa da imunidade e desequilíbrio do meio onde se encontram, podem se tornar grandes patógenos oportunistas, ocasionando infecções superficiais e/ou sistêmicas no indivíduo (COLOMBO; PADOVAN; CHAVES, 2011; PADOVAN, 2019; LARA, 2021).

Uma característica microscópica comum das espécies que compõem esse gênero é a presença de hifas hialinas septadas e arthroconídeos de forma alongada, cúbica ou de barril, além das demais mencionadas anteriormente. São fungos aeróbios que, apesar de não fermentarem carboidratos, assimilam glicose, galactose e lactose. Não possuem fase de reprodução sexuada e as colônias possuem crescimento “rápido”, as quais macroscopicamente detêm de coloração que vai desde um branco ou creme até um amarelo acinzentado, de aspecto pregueado, cerebriforme, textura lisa, cerosa, globosa ou aveludada, conforme exemplifica a figura 2

(CARNOVALE; GUELFAND, 2012; BENTUBO; GAMBALE; FISCHMAN, 2013; SOUZA, 2015; SERPA, 2016).

Figura 2 — (A) Cultura em Ágar Sabouraud de *Trichosporon* sp. (colônia leveduriforme, de coloração branco-amarelada, pregueada, com aparência de cera) e (B) microcultivo com hifas septadas, blastoconídios e arthroconídios, característicos do gênero.



Fonte: Ferreira *et al.*, 2019.

As espécies de importância médica capazes de causar infecções no homem, segundo alguns estudos, englobam o *T. dermatis*, *T. jirovecii*, *T. montevidense*, *T. domesticum*, *T. coremiiforme*, *T. faecale*, *T. dohaense*, *T. lactis* e *T. japonicum*, *T. ovóide*, *T. inkin*, *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. mucoides* e *T. cutaneum* (*T. beigelli*), sendo as seis últimas espécies as mais comuns causadoras de infecções (BENTUBO; GAMBALE; FISCHMAN, 2013; ALMEIDA JÚNIOR, 2014; AGUIAR, 2018; LARA, 2021).

Conforme atualização recente na nomenclatura de alguns fungos de importância médica, decorrente de reclassificação taxonômica, as espécies *T. dermatis*, *T. montevidense*, *T. domesticum*, *T. mucoides* e *T. cutaneum*, são agora denominadas de, respectivamente, *Cutaneotrichosporon dermatis*, *Apiotrichum montevidense*, *Apiotrichum domesticum*, *Cutaneotrichosporon mucoides* e *Cutaneotrichosporon cutaneum* (KIDD; ABDOLRASOULI; HAGEN, 2023).

O *T. asahii* é a espécie mais comum do gênero e as infecções causadas por ele vem aumentando bastante nos últimos anos, provavelmente decorrente de alguns fatores, como: a resistência desse patógeno a alguns antifúngicos, mediante elevadas concentrações inibitórias mínimas; sua virulência, sendo considerada a espécie mais virulenta do gênero; o aumento de doenças degenerativas nos últimos anos, transplantes de órgãos, uso de imunossupressores, internações em UTIs, quimioterapia e uso indiscriminado de antibióticos; monócitos periféricos humanos não possuem atividade fungicida contra *T. asahii*, conforme mostrado em alguns estudos (LOPES, 2018; LI *et al.*, 2020).

O *Trichosporon* sp. em condições ideais de desenvolvimento e desequilíbrio do meio onde habitam no corpo humano, aumenta sua população local ou se desenvolve em locais nos quais não estariam presentes em condições ambientais normais, podendo causar infecções superficiais (micoses superficiais), pneumonia por hipersensibilidade e/ou infecções sistêmicas (profundas e disseminadas), acometendo estas últimas principalmente pacientes imunocomprometidos hospitalizados e portadores de neoplasias hematológicas, além de, conforme mostra estudos recentes, pacientes com COVID-19. Dentre as infecções sistêmicas ocasionadas por esse patógeno pode-se citar infecções do trato urinário, endocardite, peritonite, encefalite e fungemia, sendo denominadas de tricosporonoses sistêmicas e invasivas. As infecções superficiais ocasionadas pelo *Trichosporon* sp., relatadas na literatura, englobam as onicomicoses, otomicoses e, em destaque, as pedras brancas (MATTEDE *et al.*, 2015; FERREIRA *et al.*, 2019; PADOVAN, 2019; SEGRELLES-CALVO *et al.*, 2019; ALI *et al.*, 2021; CRONYN *et al.*, 2021; DIEZ, 2021; LARA, 2021; SÁ *et al.*, 2022; MOURA *et al.*, 2022).

A pedra branca, infecção mais comum pelo *Trichosporon* sp., consiste em uma micose superficial estrita crônica e assintomática (problema estético, sem desconforto físico), também denominada de tricopatía, a qual acomete a cutícula da haste do pelo em regiões da barba, bigode, axilas, região pubiana, perianal e couro cabeludo, não possuindo forma de transmissão clara. Clinicamente essa infecção é caracterizada por nódulos irregulares de coloração que pode ir do branco-amarelado ao castanho claro, de consistência mole, os quais são frouxamente aderidos à haste do pelo acometido (Figura 3). O folículo piloso não sofre alteração, entretanto podem ser encontradas lesões eritemato-descamativas úmidas e pruriginosas, sem bordas nítidas, na pele subjacente (SOUZA; PAULA; SOUTO, 2014; MEZZARI *et al.*, 2017; DINIZ *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2019; CAVALCANTI *et al.*, 2021).

Figura 3 — Cabelo de couro cabeludo com nódulos branco-amarelados aderidos aos fios



Fonte: Ferreira *et al.*, 2019.

As espécies mais comumente envolvidas em casos de piedra branca são *T. inkin* e *T. ovoides*. Essa infecção não possui predileção de sexo, faixa etária e raça entre os indivíduos e, dentre os fatores que contribuem para a instalação dessa micose, encontram-se a umidade, calor, imunossupressão, o uso de antibióticos, procedimentos invasivos, falta de higiene e transmissão sexual (BENTUBO; GAMBALE; FISCHMAN, 2013; INÁCIO, 2015; DINIZ *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2019; DIEZ, 2021).

As leveduras de *Trichosporon* sp. chegam a ser uma das mais encontradas nos isolados laboratoriais de fungos de origem clínica, sendo a piedra branca uma infecção de caráter mundial, tendo sido relatada em diversos países, predominando em regiões de clima temperado, tropical e subtropical. No panorama mundial, há prevalência de infecções por *Trichosporon* sp. na América do Sul, Oriente Médio, Índia, sudeste da Ásia e dos Estados Unidos, África, Europa e Japão. No Brasil, a maior frequência de piedra branca se faz presente na região Norte e, além desta, casos relatados englobam os estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Rio Grande do Sul, Pará e Paraíba, havendo neste último o primeiro caso relatado, no município de João Pessoa (INÁCIO, 2015; DINIZ *et al.*, 2019; ANDRADE, 2020).

O diagnóstico clínico da piedra branca é realizado com base no exame físico, observando a presença de nódulos moles aderidos frouxamente a haste do fio do cabelo da região acometida, de distribuição irregular e consistência mucilaginosa, sendo facilmente removidos do pelo e apresentando a coloração característica descrita anteriormente, podendo se encontrar em qualquer uma das áreas comuns de acometimento dessa infecção. Além disso, é importante observar se a pele subjacente ao local acometido se encontra com lesões eritematosas e escamosas, com bordas úmidas e pruriginosas, mal delimitadas, característico de piedra branca, levando em conta também a epidemiologia da infecção e a ausência de alteração do folículo piloso (DINIZ *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2019).

Contudo, é necessário o diagnóstico laboratorial e alguns exames complementares para confirmação do diagnóstico e uma correta diferenciação de outras patologias semelhantes, como pediculose, tricomicose nodular axilar, tricolorose nodosa, dermatofitoses, candidíases e eritrasma (MARQUES; RICHINI-PEREIRA; CAMARGO, 2012; FERREIRA *et al.*, 2019; DIEZ, 2021).

O diagnóstico laboratorial é realizado através da análise microscópica do pelo afetado (microscopia óptica) por meio do exame micológico direto, cultura para crescimento de colônias do fungo, microcultivo das mesmas e provas bioquímicas. No exame micológico direto, adiciona-se à amostra coletada (porções do cabelo infectado, com auxílio de pinça estéril) hidróxido de potássio de 10% a 40% em solução aquosa de dimetil-sulfóxido e observa-

se ao microscópio a presença de estruturas características do *Trichosporon* sp. no interior do nódulo, como: hifas hialinas septadas e pseudo-hifas, artroconídeos e blastoconídeos (ANDRADE, 2020; SOUZA; PAULA; SOUTO, 2014).

Na cultura, se faz a semeadura do fungo em placas de petri contendo o meio Ágar Sabouraud Dextrose com cloranfenicol ou Mycosel, incubando as placas à temperatura de 25 a 28°C, por 15 dias. Realizado o cultivo, observa-se os aspectos macroscópicos das colônias, as quais são leveduriformes, de reverso incolor, cor branco-amareladas, aspecto pregueado (cerebriforme) e aparência de cera, podendo ser lisas ou rugosas (RICHINI-PEREIRA *et al.*, 2012; BENTUBO; GAMBALE; FISCHMAN, 2013; SOUZA; PAULA; SOUTO, 2014; ANDRADE, 2020).

Para observação da morfologia microscópica das colônias, faz-se o microcultivo dessas em lâmina com ágar-Fubá ou ágar-Arroz, fazendo-se estrias da colônia sobre o meio e posteriormente incubando-o a 25°C. Observa-se ao microscópio a presença de estruturas observadas no exame direto descrito anteriormente. Para confirmação do gênero *Trichosporon* spp., são realizadas provas bioquímicas, as quais englobam a prova da urease (urease positiva) e prova de assimilação de carbono (API ou métodos automatizados), uma vez que esse gênero não fermenta carboidratos, porém consegue assimilar glicose, galactose, sacarose, maltose e lactose. A prova da urease consiste em fazer um repique da colônia para o meio ágar ureia de Christensen e posteriormente incubar entre 25 e 30°C por cinco dias. Observa-se a hidrólise da ureia por meio da conversão da cor amarela do meio em rosa, devido a alteração de seu pH alcalino (BENTUBO; GAMBALE; FISCHMAN, 2013; FIGUEIREDO, 2013; FERREIRA *et al.*, 2019).

Após diagnóstico confirmatório para piedra branca, o paciente é orientado acerca do tratamento a ser seguido, tendo-se disponível o tratamento farmacológico e o não farmacológico, sendo este último realizado através de tricotomia dos pelos e/ou cabelos acometidos (cortar o pelo afetado o mais curto possível) e hábitos de higiene do indivíduo (IBARRA; GUACA-GONZÁLEZ; MONCAYO-ORTIZ, 2017).

O tratamento farmacológico é baseado no uso de formulações antifúngicas tópicas, sob as formas farmacêuticas xampus, cremes e soluções, e/ou antifúngicos de uso sistêmico sob via de administração oral. Dentre as soluções e fármacos mais utilizados, se encontram os azólicos (cetoconazol, econazol, fenticonazol, isoconazol, itraconazol, voriconazol e miconazol), solução ou creme de ácido salicílico 1 a 30%, ciclopirox olamina, piritionato de zinco, mercúrio amoniacal a 5%, glutaraldeído de 2 a 10%, formalina a 2%, solução de clorexidina, solução de iodo a 1%, enxofre de selênio a 2%, bicloreto de mercúrio a 1% e griseofulvina (OLIVEIRA *et*

al., 2015; LOPES, 2018; DINIZ *et al.*, 2019; FERREIRA *et al.*, 2019; MAYORGA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019; DIEZ, 2021).

O tratamento das infecções invasivas (tricosporonoses) por *Trichosporon* sp. ainda é dificultado, não havendo um antifúngico ideal, sendo mais utilizados de forma empírica na prática clínica, na qual se destacam os fármacos azóis por serem os mais utilizados, como o fluconazol, voriconazol e posaconazol, sendo o segundo ativo o antifúngico de escolha. As equinocandinas e anfotericina B são os menos utilizados em associação ou monoterapia. É importante lembrar que é essencial a identificação da espécie causadora da infecção para direcionar o tratamento, uma vez que o gênero em questão apresenta espécies com diferentes perfis de resistência e sensibilidade aos antifúngicos utilizados na terapêutica (FIGUEIREDO, 2013; LOPES, 2018; CAMPOS *et al.*, 2021; ROBLES-TENORIO *et al.*, 2021).

Apesar da eficácia de alguns fármacos frente infecções fúngicas ocasionadas pelo *Trichosporon* sp., esse patógeno vem apresentando resistência à alguns antifúngicos utilizados na farmacoterapia dessas infecções, representando assim um problema de saúde pública mundial, pois as infecções oportunistas, como as causadas pela espécie em questão, vêm aumentando nos últimos anos. As resistências podem ser adquiridas (secundárias), quando a resistência do fungo ao fármaco se dá após exposições dele ao ativo; inatas, quando o fungo apresenta resistência a um fármaco antes mesmo de ser exposto a ele; ou clínicas, ocorrendo estas principalmente em pacientes imunocomprometidos (KUBIÇA, 2016; SERPA, 2016).

Estudos mostram a resistência do *T. asahii* a fluconazol, anfotericina B e flucitosina, onde os azólicos se mostram mais eficazes que a anfotericina B (poliênico), devido sua menor concentração inibitória mínima (CIM) para esse fungo, em detrimento da elevada CIM da anfotericina B frente a maioria das espécies do gênero, tanto em testes *in vivo* quanto *in vitro*. Dessa forma, a anfotericina B se mostra pouco eficaz para tratar tricosporonoses e micoses superficiais ocasionadas por tais espécies. Testes laboratoriais *in vitro* também mostram que as equinocandinas são pouco eficazes na terapêutica contra *Trichosporon* sp., se mostrando esse, dessa forma, um patógeno resistente aos fármacos mais utilizados na terapia antifúngica, dos quais se destacam os compostos azólicos, análogos de pirimidina e as equinocandinas (MENEZES *et al.*, 2012; FIGUEIREDO, 2013; PADOVAN, 2019; ROOS, 2020; CAVALCANTI *et al.*, 2021; BARRETO *et al.*, 2022).

Além da resistência do *Trichosporon* sp. aos antifúngicos utilizados na terapia, alguns dos fármacos utilizados apresentam consideráveis perfis de efeitos adversos e toxicidade. A anfotericina B apresenta como principal efeito indesejado no organismo a nefrotoxicidade, podendo causar necrose tubular aguda, redução da filtração glomerular e vasoconstrição. Para

os azólicos, pode-se citar hepatotoxicidade, hipersensibilidade e tolerância gastrointestinal, podendo gerar diarreia, náusea, dor abdominal, dispepsia e flatulência. O cetoconazol pode causar náuseas, vômitos, dores abdominais, exantema, prurido, urticária e disfunção hepática grave, além de efeitos reversíveis como ginecomastia, redução da libido e irregularidades menstruais. O voriconazol pode causar erupções cutâneas (como a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), alterações visuais transitórias, neurotoxicidade e hepatite. O itraconazol pode ocasionar náuseas, vômitos, dor, desconforto abdominal e, em doses elevadas, hepatotoxicidade (FREITAS, 2012; MÜLLER; KARA-JOSÉ; CASTRO, 2013; KUBIÇA, 2016; PIMENTEL *et al.*, 2017).

Os antifúngicos de efeito sistêmico apresentam um maior perfil de reações adversas, como pode-se observar na griseofulvina, a qual tem como principais efeitos adversos o desconforto gástrico, tontura, eritema multiforme, urticária, fotossensibilidade, fadiga, letargia, cefaleia e neurite periférica, além de efeitos hematológicos como granulocitopenia, leucopenia e exarcebação de lúpus eritematoso sistêmico. Em relação a toxicidade, os fármacos da classe dos poliênicos, como a anfotericina B, possuem elevada toxicidade, destacando-se a nefrotoxicidade e toxicidade hematológica. Para os azólicos, além da hepatotoxicidade, também possuem ação teratogênica (BARBOSA; FARIA, 2014; OLIVEIRA, 2014; LISCANO, 2015; FALCI; PASQUALOTTO, 2015; MENDES, 2016; LOPES, 2019).

Considerando o perfil de resistência do *Trichosporon* sp. frente aos antifúngicos utilizados no tratamento de infecções fúngicas superficiais e sistêmicas oportunistas, além do perfil de reações adversas e toxicidade apresentadas pelos medicamentos citados, torna-se imprescindível a busca por novas opções terapêuticas que combatam as infecções ocasionadas por essa espécie, de forma mais segura e eficaz.

Nesse contexto, as plantas medicinais vêm se tornando cada vez mais fortes candidatos à novos fármacos, por possuírem menos efeitos indesejáveis, nível de eficácia considerável, boa disponibilidade e menor custo, além de constituírem a base de diversos tratamentos, por suas variadas propriedades farmacológicas. Um exemplo do vasto uso das plantas medicinais no tratamento de diversas enfermidades, é o emprego dos fitoterápicos, medicamentos produzidos a base de matéria-prima vegetal. As propriedades terapêuticas de várias plantas se devem as suas constituições bioativas, mais especificamente aos seus metabólitos primários e secundários (BADKE *et al.*, 2012; CARNEIRO *et al.*, 2014; SEYFRIED *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2021).

Os óleos essenciais são metabólicos de baixo peso molecular que se destacam por sua ampla variedade de propriedades farmacológicas, além de serem biodegradáveis e normalmente

atóxicos. Consistem em metabólitos secundários lipofílicos e voláteis da planta, de composição química complexa e detentora de compostos aromáticos voláteis. Os principais constituintes dos óleos essenciais pertencem a classe dos monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoides, possuindo hidrocarbonetos terpênicos, álcoois, aldeídos, cetonas, fenóis, ésteres, éteres, óxidos, peróxidos, furanos, ácidos orgânicos, lactonas, cumarinas, entre outros compostos.

Além de suas fragrâncias, as diversas propriedades farmacológicas dos óleos essenciais impulsionam seu uso na indústria farmacêutica, de cosméticos e alimentícia. Conforme a literatura, vários estudos relatam que são detentores de propriedades antimicrobiana (antifúngica e antibacteriana), inseticida, antioxidante, antiasmática, ansiolítica, antitumoral, anti-inflamatória, antiparasitária, cicatrizantes, antivirais, anticonvulsivantes, entre outras atividades biológicas (PROBST, 2012; BUSATO *et al.*, 2014; SARTO; ZANUSSO JUNIOR, 2014; FRAGA, 2015; MIRANDA *et al.*, 2016; MENEZES *et al.*, 2017; MAIA; DONATO; FRAGA, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2017; LOURENÇO, 2018; SILVA *et al.*, 2019; BAIOTTO; TREMÊA; COLET, 2020; PORTUGAL; GUEDES, 2020; LIMA *et al.*, 2021; MALECK *et al.*, 2021; CORREIA *et al.*, 2022).

Considerando a resistência do *Trichosporon* sp. frente aos antifúngicos utilizados no tratamento das infecções causadas por esse patógeno, o perfil de reações adversas e toxicidade desses fármacos, as propriedades antimicrobianas dos óleos essenciais e seus variados compostos e, que o Brasil é um dos países mais ricos em biodiversidade de plantas, torna-se interessante a pesquisa na literatura por estudos com óleos essenciais que contenham atividade fungicida ou fungistática contra o *Trichosporon* sp., averiguando seus perfis de toxicidade e segurança, de forma a possibilitar ou contribuir com o possível desenvolvimento de um medicamento contendo óleo essencial como fármaco, detentor de maior segurança e eficácia no tratamento das infecções ocasionadas por esse patógeno, em detrimento dos fármacos convencionais utilizados.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

O estudo foi abordado por meio de um modelo de revisão integrativa da literatura, com o intuito de reunir e coletar dados acerca do referente tema a ser pesquisado, de forma a aprofundar-se no referido conhecimento e responder às questões de pesquisa.

Para construção da revisão integrativa foram realizados os seguintes passos: 1) estabelecer o objetivo da revisão; 2) estabelecer critérios de inclusão e exclusão; 3) selecionar a amostra; 4) analisar os dados; 5) interpretar os resultados; 6) apresentar a revisão.

4.1.1 Estratégia de busca

A busca do material ocorreu nos meses de setembro à dezembro de 2022, nas bases de dados científicos *PubMed*, *Science Direct*, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* e no Portal Periódicos CAPES.

Foram selecionados registros posteriormente à busca nas bases de dados, a qual foi realizada utilizando os seguintes descritores: óleo essencial, *Trichosporon* sp., toxicidade e estudo clínico. Para tanto foram utilizados os operadores booleanos AND e OR nas seguintes combinações: *Trichosporon* AND óleos essenciais; *Óleo essencial (espécie com atividade anti-*Trichosporon*) AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica), óleo essencial AND *Trichosporon* AND estudo clínico. *Obs. Espécie de planta, cujo óleo essencial apresenta atividade anti-*Trichosporon*, foi definida após o levantamento dos dados. Os registros obtidos posteriormente à pesquisa bibliográfica foram selecionados e analisados por meio de leitura crítica.

4.1.2 Extração dos dados

A seleção dos artigos desse estudo ocorreu em três etapas: Na primeira foi feita a leitura dos títulos e, a partir disso, foi realizada a segunda etapa, na qual foi feita a leitura dos resumos, excluindo os estudos que não preenchiam os critérios propostos. Em seguida foi realizada a leitura do texto completo, excluindo os estudos que não responderam às questões de pesquisa e, por último, foi feita uma leitura aprofundada dos estudos que constituíram a amostra final

incluída na revisão, para a extração dos dados, utilizando como instrumento de extração uma planilha no Microsoft Excel 2022.

4.1.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão utilizados para selecionar as obras constituintes da elaboração do trabalho, foram: estudos que abordassem a atividade de óleos essenciais contra espécies *Trichosporon* spp., cujas concentrações de CIM (Concentração Inibitória Mínima) obtidas estivessem na unidade padrão “ $\mu\text{g/mL}$ ” ou aquelas em que a unidade distinta da pretendida permitisse a determinação dessa CIM com a referida unidade para posterior análise; publicados em inglês, português ou espanhol, no período de 2012 a 2022, encontrados na forma de artigos, dissertações e teses; disponibilizados gratuitamente de forma online na íntegra e publicados em periódicos nacionais ou internacionais. Para os estudos que abordaram ensaios de toxicidade aguda ou crônica dos óleos essenciais, cuja ação antifúngica foi verificada na primeira triagem obedecendo os critérios descritos anteriormente, somente foram selecionados os óleos cuja atividade foi considerada forte ou moderada, com base nos critérios estabelecidos por Sartoratto *et al.*, (2004).

Foram rejeitados estudos com a presença de informações diferentes das pretendidas, os que detinham de idioma diferente dos estabelecidos para revisão, os publicados fora do período estabelecido, os que exigiram pagamento para acesso e os indexados repetidamente nas bases de dados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

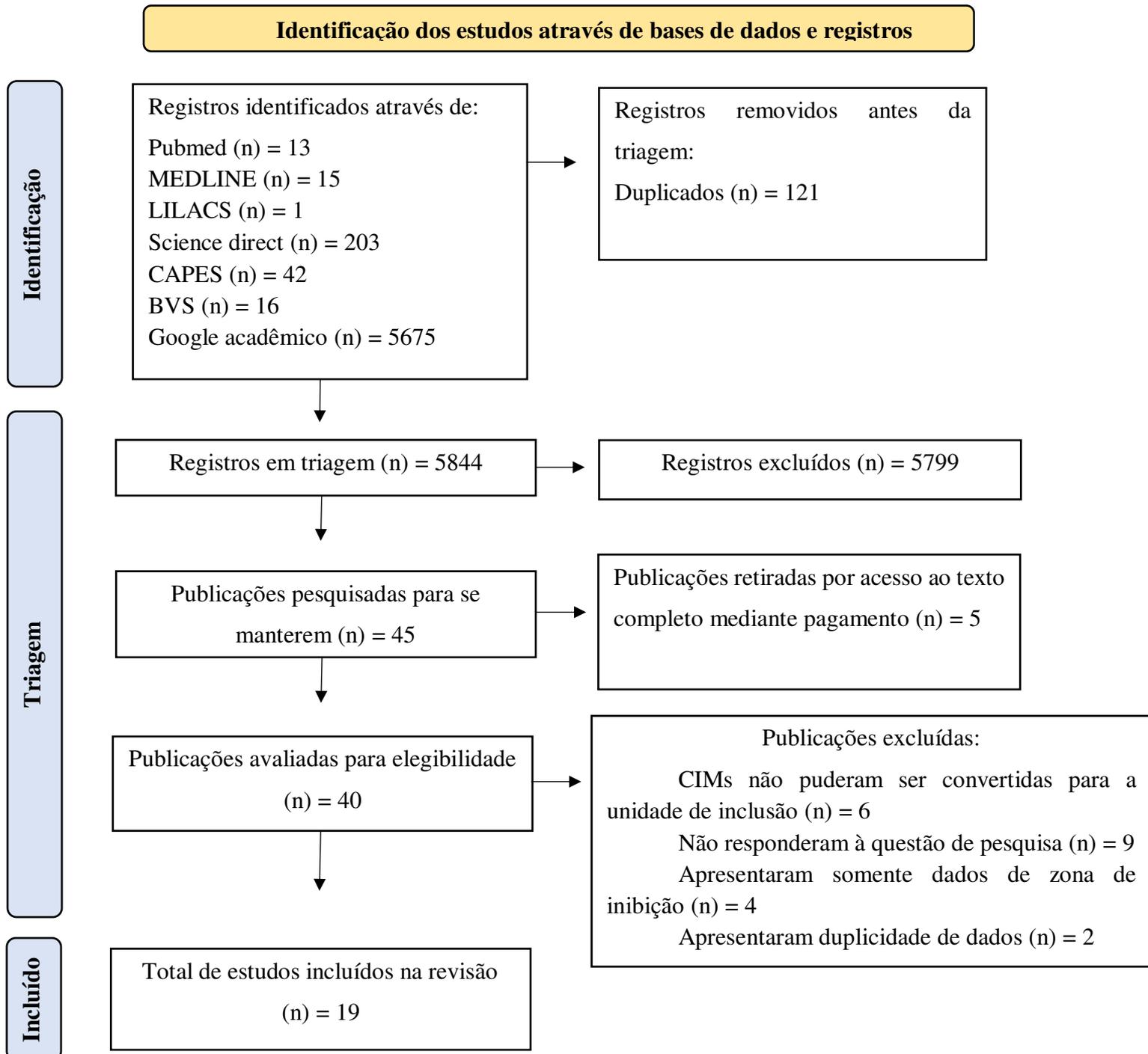
Após a busca nas bases de dados (*PubMed*, *Science Direct*, Google Acadêmico, BVS, LILACS, *MEDLINE* e CAPES), foi realizada uma análise minuciosa seguindo como base os critérios de inclusão e exclusão, culminando em 5.965 registros para a leitura de títulos e resumo, dos quais 121 foram excluídos por duplicidade, chegando ao resultado final de 5.844 registros.

Posteriormente, 5.799 obras foram excluídas por não responderem à questão de pesquisa e não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos quanto ao tipo de obra (excluindo-se obras como revisão, livro, capítulo de livro, anais de congresso, resumo de conferência, entre outras), restando 45 registros para leitura do texto completo, dos quais cinco não possibilitaram acesso gratuito ao conteúdo completo, seis obtiveram CIMs que não puderam ser convertidas para a unidade de inclusão, por falta de valores das respectivas densidades, nove não responderam à questão de pesquisa, quatro não realizaram ensaio de determinação da CIM, apresentando somente dados da zona de inibição verificada no estudo e dois apresentaram duplicidade de dados, restando dezenove obras para compor a amostra final constituinte desta revisão integrativa.

Fazendo uma divisão da quantidade de artigos selecionados, o total de artigos resultantes de cada combinação de descritores, utilizando os operadores booleanos AND e OR, foram: onze artigos para *Trichosporon* AND óleos essenciais, onze artigos para Óleo essencial*AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica), dos quais três são comuns aos encontrados na combinação anterior, e nenhum artigo para Óleo essencial* AND *Trichosporon* AND estudo clínico. A figura 4 apresenta detalhadamente a quantidade de trabalhos avaliados nas bases de dados, com base no fluxograma prisma 2020.

O fluxograma prisma trata-se de uma representação de todo o processo de busca e seleção dos registros nas bases de dados, culminando na quantidade de obras constituintes da amostra final incluída na revisão. É um modelo indicado pelas diretrizes das recomendações PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises), sendo utilizado também em revisões integrativas, mostrando de forma clara e transparente o processo de seleção mencionado (PAGE *et al.*, 2021).

Figura 4 — Fluxograma de identificação, triagem e elegibilidade dos trabalhos encontrados nas bases de dados, no período de 2012 a 2022.



Fonte: Autoria própria, 2023.

A tabela 1 apresenta detalhadamente a quantidade de obras com seus respectivos descritores e bases de dados utilizadas para a seleção dos artigos, teses e dissertações que foram dispostos nesse trabalho.

Tabela 1 — Quantidade de obras resultantes de cada combinação de descritores nas bases de dados utilizadas para a seleção dos registros.

Descritores	Fontes consultadas							Total
	<i>Pubmed</i>	<i>MEDLINE</i>	LILACS	<i>Science direct</i>	CAPES	BVS	Google acadêmico	
<i>Trichosporon</i> AND óleos essenciais	4	6	1	30	9	7	1118	1175
<i>Citrus deliciosa tenore</i> AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica)	-	-	-	-	-	-	7	7
<i>Lavandula stoechas</i> subsp. <i>Luisieri</i> AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica) Inglês	-	-	-	-	1	-	15	16
<i>Lavandula pedunculata</i> AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica)	-	-	-	2	-	-	29	31
<i>Homalomena</i> <i>aromatica</i> AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica)	-	-	-	2	-	-	17	19
<i>Liquidambar</i> <i>styraciflua</i> AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica)	-	-	-	3	-	-	52	55
<i>Psidium</i> <i>cattleianum sabine</i> AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica)	1	2	-	3	1	2	79	88
<i>Campomanesia</i> <i>xanthocarpa</i> AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica)	2	2	-	5	3	2	131	145

<i>Tagetes minuta</i> AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica)	-	-	-	12	1	-	391	404
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica)	4	3	-	35	5	3	1104	1154
<i>Rosmarinus officinalis</i> AND (toxicidade aguda OR toxicidade crônica)	2	2	-	109	22	2	2687	2824
óleo essencial AND <i>Trichosporon</i> AND estudo clínico	-	-	-	2	-	-	45	47
Total	13	15	1	203	42	16	5675	5965

Fonte: Autoria própria, 2023.

De acordo com os artigos selecionados nesta revisão integrativa, foi possível obter informações para melhor compreender e sintetizar a temática, obtendo dados dos óleos essenciais com atividade contra *Trichosporon* sp., conforme pode-se verificar no quadro 1.

Quadro 1 — Óleos essenciais com atividade contra *Trichosporon* sp., conforme estudos realizados no período de 2012 a 2022.

Óleo essencial	Nome popular	Família	CIM/ Metodologia	Espécie	Referência
<i>Homalomena aromatica</i>	—	Araceae	10 µg/mL – microdiluição	<i>T. beigelii</i> (<i>Cutaneotrichosporum cutaneum</i>)	Policegoudra <i>et al.</i> , 2012
<i>Origanum majorana</i>	Manjerona-verdadeira	Lamiaceae	13390 µg/mL (média de 7 cepas) - microdiluição	<i>T. asahii</i>	Santin, 2013
<i>Campomanesia xanthocarpa</i>	Gabiroba	Myrtaceae	125 µg/mL – microdiluição	<i>T. asahii</i>	Martinez, 2014
<i>Pinus elliotti</i>	Pinheiro-americano	Pinaceae	6022,1 µg/mL (óleo essencial 50%) – microdiluição	<i>T. asahii</i>	Redü, 2014
<i>Bertholletia excelsa</i>	Castanha-do-pará	Lecythidaceae	16900 µg/mL – microdiluição	<i>T. asahii</i>	Redü, 2014
<i>Mentha piperita</i>	Hortelã-pimenta	Lamiaceae	166666,7 µg/mL – microdiluição	<i>T. asahii</i>	Redü, 2014
<i>Lavandula stoechas</i> subsp. <i>luisieri</i>	Rosmaninho- menor	Lamiaceae	31 µg/mL – microdiluição	<i>T. cutaneum</i> (<i>Cutaneotrichosporum cutaneum</i>)	Baptista <i>et al.</i> , 2015
<i>Lavandula pedunculata</i>	Rosmaninho-maior	Lamiaceae	62,5 µg/mL – microdiluição	<i>T. cutaneum</i> (<i>Cutaneotrichosporum cutaneum</i>)	Baptista <i>et al.</i> , 2015

<i>Psidium cattleianum sabine</i>	Araçá	Myrtaceae	41,67 ± 18.04 µg/mL - microdiluição	<i>T. asahii</i>	Castro <i>et al.</i> , 2015
<i>Liquidambar styraciflua</i>	Árvore-do-âmbar	Altingiaceae	250 µg/mL – microdiluição	<i>T. beigelii</i> (<i>Cutaneotrichosporum</i> <i>cutaneum</i>)	Mancarz <i>et al.</i> , 2016
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Alecrim	Lamiaceae	460 µg/mL – microdiluição	<i>Trichosporon</i> sp.	Ebani <i>et al.</i> , 2017
			54385,7 µg/mL (média de 7 cepas) - microdiluição	<i>T. asahii</i>	Santin, 2013
<i>Tagetes minuta</i>	Chinchilho	Asteraceae	28,330 ± 4,610 µg/mL- diluição em disco	<i>T. asahii</i>	Oliveira <i>et al.</i> , 2019
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Caneleira-verdadeira	Lauraceae	0,00048 µg/mL - microdiluição	<i>T. mucoides</i> (<i>Cutaneotrichosporum</i> <i>mucoides</i>)	Mahboub; Tartor, 2020
<i>Citrus deliciosa tenore</i>	Tangerina	Rutaceae	Variou 250-1000 µg/mL - entre 10 cepas (média de 467µg/mL) - microdiluição	<i>T. asahii</i>	Roos, 2020

Fonte: Autoria própria, 2023.

Considerando que a concentração inibitória mínima de um agente ativo frente a um microrganismo consiste na menor concentração desse agente capaz de inibir o crescimento do microrganismo, pode-se afirmar que quanto menor a CIM do óleo essencial testado sobre o fungo, melhor sua eficácia e atividade antifúngica sobre ele e, quanto maior sua CIM, menor sua ação antifúngica sobre o fungo testado. Mediante isso, comparou-se as CIM dos óleos essenciais abordados no presente trabalho de acordo com o método de classificação estabelecido por Sartoratto *et al.* (2004), o qual classificou a atividade antifúngica da seguinte forma: atividade forte para valores de CIM de até 500 $\mu\text{g/mL}$, atividade moderada para valores de 600 a 1500 $\mu\text{g/mL}$ e atividade fraca para valores acima de 1500 $\mu\text{g/mL}$.

Mediante o método de classificação de atividade antifúngica citado, dos óleos essenciais encontrados que possuem atividade antifúngica contra *Trichosporon*, dez possuem uma melhor atividade, com CIM abaixo de 500 $\mu\text{g/mL}$, ou seja, apresentando uma forte atividade, os quais foram: *Cinnamomum zeylanicum* (CIM = 0,00048 $\mu\text{g/mL}$), *Homalomena aromática* (CIM = 10 $\mu\text{g/mL}$), *Tagetes minuta* (CIM = 28,330 \pm 4,610 $\mu\text{g/mL}$), *Lavandula stoechas* subsp. *Luisieri* (CIM = 31 $\mu\text{g/mL}$), *Psidium cattleianum sabine* (CIM = 41,67 \pm 18,04 $\mu\text{g/mL}$), *Lavandula pedunculata* (CIM = 62,5 $\mu\text{g/mL}$), *Campomanesia xanthocarpa* (CIM = 125 $\mu\text{g/mL}$), *Liquidambar styraciflua* (CIM = 250 $\mu\text{g/mL}$), *Rosmarinus officinalis* (CIM = 460 $\mu\text{g/mL}$) e *Citrus deliciosa tenore* (CIM = 467 $\mu\text{g/mL}$).

Destacando-se a ação antimicrobiana do segundo óleo com melhor atividade anti-*Trichosporon*, no estudo realizado por Policegoudra *et al.* (2012), observa-se a ação do óleo essencial de *Homalomena aromática* contra 6 espécies de patógenos fúngicos, dentre elas, o *Trichosporon beigeli*. A atividade antifúngica foi avaliada através do ensaio de zona de inibição e da determinação da CIM, em triplicata. O método utilizado para o ensaio de zona de inibição foi o de difusão em poço de ágar e, para a determinação da CIM, o método de microdiluição em caldo.

O óleo essencial mencionado acima apresentou atividade considerável na inibição de todas as cepas de fungos testadas, obtendo uma CIM de 10 $\mu\text{g/mL}$ e uma zona de inibição de 35 mm para o *T. beigeli*, mostrando-se sensível a ação do óleo em uma baixa concentração do mesmo. A análise do óleo por cromatografia gasosa acoplada ao espectro de massas revelou a presença de 55 constituintes, dos quais os principais identificados foram: linalol (62,5%), terpeno-4-ol (7,08%), d-cadineno (5,57%), t-muurolol (5,32%), a-cadinol (3,71%), viridiflorol (3,69%), a-selineno (2,19%), M-cimeno (2,19%), espatulenol (1,81%) e g-muuroleno (1,81%),

sendo o linalol o composto majoritário, corroborando outros dois estudos citados pelos autores, podendo ter contribuído com a atividade antifúngica do óleo testado.

A *Homalomena aromática* é uma planta aromática perene, de clima subtropical, pertencente à família Araceae e nativa de Bangladesh, na Ásia, sendo bastante utilizada em algumas regiões por suas propriedades aromáticas e medicinais, advindas dos fitoquímicos bioativos presentes. Seus usos tradicionais se dão no tratamento de tosse, constipações, problema estomacal, doenças de pele, icterícia, diarreia, asma, entre outros. É utilizada em algumas regiões como agente anti-inflamatório, antibacteriano, hepatoprotetor, antidepressivo, antioxidante, sedativo, antiespasmódico, antisséptico e analgésico. Além disso, a espécie possui atividade larvicida contra mosquitos e propriedades repelentes. Na Índia, a erva ainda é utilizada como condimento aromático. O óleo essencial advindo de seus rizomas é utilizado na indústria de cosmético e perfumaria, possuindo propriedades antimicrobianas relatadas em estudos, como antifúngicas, e um estimulante aroma, sendo o rizoma dessa planta sua parte mais utilizada para os fins citados (KEHIE; KEHIE; PFOZE, 2017; ROY *et al.*, 2019; ALI *et al.*, 2021).

No estudo realizado por Martinez (2014), as capacidades antioxidante e antimicrobiana *in vitro* e a toxicidade aguda do óleo essencial das folhas de *C. xanthocarpa* foram determinadas. As folhas utilizadas no estudo foram coletadas no município de Frederico Westphalen, do Rio Grande do Sul e o óleo essencial foi obtido por destilação a vapor. A atividade antifúngica foi avaliada contra sete cepas de fungos obtidos no Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Pelotas, dentre elas, o *T. asahii*, o qual foi um isolado clínico de animais silvestres. A atividade antifúngica foi averiguada através da determinação da CIM, utilizando a técnica de microdiluição em caldo e as concentrações do óleo essencial utilizadas no teste foram de 0,85 a 500 µg/mL.

A CIM obtida frente a cepa de *T. asahii*, no estudo mencionado acima, foi de 125 µg/mL, indicando a susceptibilidade desse fungo ao óleo em questão, nas concentrações testadas. A composição química do óleo essencial foi identificada através da cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, onde foram identificados os compostos linalol, fenchol, borneol, espatulenol, globulol, 1,8-cineol, (trans)-óxido de linalol e α -terpineol, sendo os primeiros cinco compostos os majoritários, com 34,92%, 29,81%, 11,08%, 7,84% e 6,10%, respectivamente, da composição do óleo essencial.

A *Campomanesia xanthocarpa*, conhecida popularmente como gabiroba, é uma das espécies comestíveis nativas brasileiras da família Myrtaceae, podendo ser encontrada nas

regiões sul e sudeste do país, na Argentina, Paraguai e Uruguai. Os frutos dessa espécie são apreciados por suas características organolépticas e nutricionais. Essa espécie frutífera tem grande importância econômica, uma vez que os frutos podem ser consumidos *in natura* e empregados na produção de doces, sorvetes, refrescos ou utilizados como flavorizantes em destilados alcoólicos. Suas folhas são utilizadas na medicina popular para tratar doenças inflamatórias, urinárias, reumáticas, diabetes, febre, obesidade e hipercolesterolemia. Seu extrato possui atividades antiplaquetárias, antitrombóticas, fibrinolíticas e gastroprotetora, conforme relatado na literatura. Ainda são atribuídas a essa espécie as atividades antioxidantes, antidiarreica, diurética, antiulcerogênica, antimicrobiana e anti-leishmaniose. Seu óleo essencial possui compostos detentores de atividade antioxidante e antimicrobiana, segundo a literatura (MARTINEZ, 2014; VIECILI *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2016; SANT'ANNA *et al.*, 2017; SUGAUARA *et al.*, 2020; FERREIRA *et al.*, 2021).

No estudo realizado por Baptista *et al.* (2015), o qual objetivou avaliar as atividades antioxidantes e antifúngicas de extratos e óleos essenciais de *L. stoechas* subsp. *luisieri* e *L. pedunculata*, por ensaios *in vitro*, a atividade antifúngica foi analisada através da determinação da CIM, utilizando o método de microdiluição em caldo e frente à doze espécies de fungos, dentre eles o *T. cutaneum*. Os ensaios foram realizados em triplicata e foram utilizados como controles positivos a anfotericina B e o cetoconazol. As drogas vegetais de *L. stoechas* subsp. *luisieri* e *L. pedunculata* foram coletadas durante a fase de floração das espécies, nas regiões sudoeste e centro de Portugal, respectivamente, e os óleos essenciais foram obtidos por hidrodestilação, do caule, folhas e flores.

A CIM obtida do óleo de *L. stoechas* subsp. *luisieri* frente a espécie de fungo mencionada foi de 31 µg/mL e o valor obtido para o óleo de *L. pedunculata* foi 62,5 µg/mL. Os óleos essenciais de ambas as espécies de plantas mostraram-se ativos na inibição do crescimento do *T. cutaneum* testado e em baixas concentrações, destacando-se o óleo essencial da *L. stoechas* subsp. *luisieri* por ter inibido o crescimento do fungo em metade da CIM obtida para o óleo da outra espécie.

Segundo um estudo relatado por Jorge (2014), na composição química dos óleos essenciais, averiguada através da técnica de cromatografia gás-líquido e espectrometria de massa, se destacam por sua majoritariedade os compostos acetato de trans- α -necrodilo e 1,8-cineol, no óleo de *L. stoechas* subsp. *luisieri* e, para o óleo de *L. pedunculata*, os componentes majoritários são fenchona e 1,8-cineol.

A *L. stoechas* subsp. *luisieri* e a *Lavandula pedunculata* são duas espécies de plantas aromáticas pertencentes a família Lamiaceae, características de clima temperado, nativas da Península Ibérica, Norte da África e Turquia, além de serem comuns em regiões semiáridas e zonas montanhosas do sul de Portugal. São consideradas medicinais pela produção de metabólitos secundários, como os óleos essenciais, com propriedades terapêuticas e aromáticas. O uso da *Lavandula pedunculata* na medicina popular de Portugal se dá no tratamento de ansiedade, insônia, anorexia, tosse, dor de cabeça, asma, bronquite, derrame e dispepsia. Na medicina popular portuguesa a *L. stoechas* subsp. *luisieri* é utilizada no tratamento de problemas de circulação sanguínea, azia, enjoo, como descongestionante nasal e antidermatótico, ainda sendo relatado na literatura atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e anticancerígenas, além de seu uso como expectorante, estimulante, espasmolítico, analgésico e laxante. Segundo a literatura, os óleos essenciais das duas espécies possuem atividades antibacterianas, antioxidante e antifúngicas (JORGE, 2014; BAPTISTA *et al.*, 2015; VAIRINHOS; MIGUEL, 2020; DOMINGUES *et al.*, 2021; ZUZARTE *et al.*, 2022).

No estudo realizado por Castro *et al.* (2015), o qual objetivou avaliar a capacidade antifúngica e antioxidante *in vitro* do óleo essencial de *Psidium cattleianum sabine*, além da toxicidade aguda do óleo, o mesmo foi extraído das folhas da espécie, as quais foram coletadas de um pomar experimental da Embrapa Clima Temperado, Pelotas, RS. Os fungos testados foram obtidos do Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Pelotas. Dentre as cepas de fungos testadas para verificar a atividade antifúngica do óleo, através da determinação da CIM pelo método de diluição em caldo, a cepa de *T. asahii* teve seu crescimento inibido pelo óleo a uma CIM de $41,67 \pm 18,04 \mu\text{g/mL}$, sendo a menor CIM obtida dentre as espécies de fungos testadas. Os testes foram realizados em triplicata e o óleo essencial foi testado em concentrações variando de 500 a 0,85 mg/mL. Os compostos presentes no óleo, encontrados no estudo, foram: α -cariofileno (6,42%), naftaleno (1,71%), azuleno (0,96%), óxido de cariofileno (18,16%), cadinol (4,63%), naftalenol (3,65%), epiglobulol (2,07%) e isocariofileno (59,62%), esse último sendo o principal composto encontrado.

A *Psidium cattleianum sabine* é uma espécie de planta herbácea popularmente conhecida como araçá, araçá-do-campo ou araçá-vermelho, pertencente à família Myrtaceae e nativa do cerrado brasileiro, distribuindo-se desde a região nordeste até a região sul do país, sendo bastante abundante no Rio Grande do Sul. É utilizada como planta medicinal no tratamento de enfermidades hepáticas, gástricas e lesões teciduais, sendo utilizado como adstringente, antioxidante, hipoglicemiante, antimicrobiano, anticarcinogênico, antidiarréico,

analgésico, anti-inflamatório e na cicatrização e regeneração de lesões teciduais. Seus frutos possuem elevado valor nutricional, alto teor de vitamina C, compostos fenólicos e carotenos, sendo consumidos *in natura* ou processados em alguns alimentos. O óleo essencial se encontra predominantemente nas folhas dessa planta, sendo algumas das propriedades biológicas citadas decorrentes da presença de compostos bioativos do óleo (ALVARENDA *et al.*, 2015; DURÃES; PAULA; NAVES, 2015; POSSA, 2016; MARQUES *et al.*, 2018; GWOZDZ *et al.*, 2022).

No estudo realizado por Mancarz *et al.* (2016), foi investigada a atividade antimicrobiana e antioxidante de frações da espécie *Liquidambar styraciflua*, extraídas das folhas, cascas e caules de espécimes da planta cultivadas no campo experimental da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, em Colombo, PR. O óleo essencial foi extraído das folhas da espécie por hidrodestilação e os extratos foram obtidos a partir das três partes da planta mencionadas e, a partir dele, suas frações. Além de testes bacterianos, foram realizados testes antifúngicos contra 5 cepas de levedura padrão do Laboratório de Micologia do Hospital de Clínicas de Curitiba, PR, as quais normalmente são isoladas de pacientes. A atividade antifúngica foi avaliada através da determinação da CIM pelo método de microdiluição em caldo, tendo a concentração do óleo essencial utilizada variado de 1000 µg/mL a 3,9 µg/mL. Para a cepa de *T. beigelii* testada, a CIM obtida foi de 250 µg/mL, sendo considerada pelos autores uma atividade fungistática moderada.

A *Liquidambar styraciflua* é uma espécie de árvore aromática que integra a família Altingiaceae, nativa da América do Norte e distribui-se naturalmente no sul e sudeste dos Estados Unidos, estendendo-se até o México e América Central, encontrando-se também no sul e sudeste do Brasil. Conhecida popularmente como árvore-do-âmbar, goma doce, jacaré ou liquidambar, tem seu uso na medicina tradicional no tratamento de feridas na pele, tosse, bronquite e distúrbios gastrointestinais, como diarreia e disenteria. Além disso, estudos relatam suas propriedades antioxidante, anti-hipertensiva, antimicrobiana, anti-inflamatória, antitumoral, hepatoprotetora e atividade inibidora da acetilcolinesterase, sugerindo seu potencial uso no tratamento da doença de Alzheimer. Tais estudos avaliaram, principalmente, a atividade de extratos alcoólicos e do óleo essencial de folhas, cascas e haste da planta. Segundo os resultados de um estudo realizado por MANCARZ *et al.* (2019), os componentes majoritários do óleo essencial da espécie, obtido a partir de suas folhas por hidrodestilação, são α -pineno, d-limoneno, β -pineno, terpinen-4-ol, dentre 11 compostos identificados (MANCARZ *et al.*, 2019; MANCARZ *et al.*, 2019; POZZOBON *et al.*, 2023).

No estudo de Ebani *et al.* (2017), apresentado no quadro 1, isolados clínicos de fungos obtidos de cães e gatos com otite externa, foram submetidos ao ensaio de determinação da CIM por meio do método de microdiluição, no qual a CIM obtida para a cepa de *Trichosporon* sp. foi de 460 µg/mL, mostrando-se sensível a ação do óleo essencial de *R. officinalis*. Os compostos encontrados constituintes do óleo essencial utilizado no estudo, através de análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa, foram: 1,8-cineol, α -pineno, canfeno, β -pineno, mirceno, *o*-cimeno, limoneno e γ -terpineno, sendo os dois primeiros compostos os majoritários, respectivamente, com 22% e 37,9% da composição.

Em outro estudo *in vitro*, realizado por Santin (2013), o qual objetivou avaliar a sensibilidade de três espécies de leveduras aos óleos essenciais de *Origanum Majorana* e *Rosmarinus officinalis*, utilizando a mesma técnica do estudo anterior para obtenção da CIM, foram utilizadas concentrações do óleo de *R. officinalis* que variaram de 112,8 a 3,52 mg/mL e obtida uma CIM de 54385,7 µg/mL frente o *T. asahii*, sendo essa a média das CIMs obtidas para cada uma das sete cepas testadas desse fungo, isoladas da cavidade oral de cães hígdos. Todos os isolados foram testados em duplicatas. Dentre as sete CIM obtidas, a menor foi de 14100 µg/mL (cepa 2T).

As concentrações fungicidas mínimas (CFM) do óleo em questão, no estudo supracitado, frente aos fungos testados também foram determinadas, onde os valores obtidos frente cada cepa de *T. asahii* foram iguais aos valores das CIM obtidas para esse fungo. Tais dados mostram que o óleo essencial de *R. officinalis* possui atividade antifúngica *in vitro* contra leveduras isoladas de animais, apesar da superioridade do valor da CIM obtida no segundo estudo citado em detrimento do valor obtido no primeiro estudo, considerando que as espécies de *Trichosporon* testadas nos dois estudos possam ser diferentes.

Corroborando os resultados de Ebani *et al.* (2017) e utilizando a mesma técnica do estudo, Santin (2013) encontrou como componentes majoritários do óleo essencial de alecrim o 1,8-cineol e α -pineno, dentre 14 constituintes identificados, os quais foram α -pineno, canfeno, β -pineno, mirceno, α -terpineno, *p*-cimeno, limoneno, 1,8-cineol, terpinoleno, linalol, 4-terpineol, α -terpineol, timol e carvacrol.

A *Rosmarinus officinalis*, espécie de planta medicinal da família Lamiaceae e conhecida popularmente por alecrim, rosmarinho, flor-do-olimpio ou rosa-marinha, é oriunda da região mediterrânea da Europa e bastante cultivada em regiões de clima tropical, como o Brasil, onde é muito utilizada como tempero alimentar, agente aromatizante e para fins terapêuticos, como redução da pressão arterial, glicemia, distúrbios gastrointestinais e cicatrizante, a partir de suas

folhas e flores. Além de seus extratos, seu óleo essencial tem sido utilizado em aromaterapia, na preservação de alimentos e para fins medicinais, devendo-se os dois últimos usos as propriedades antimicrobianas do óleo essencial da espécie, além de outras propriedades estudadas, como antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória e antidiabética (SANTIN, 2013; MALAQUIAS *et al.*, 2014; ROCHA *et al.*, 2016; OLIVEIRA; VEIGA, 2019; AMARAL *et al.*, 2021).

No estudo realizado por Oliveira *et al.* (2019), foi determinada a composição do óleo essencial de *Tagetes minuta*, cultivada nos campos experimentais da Estação Experimental Cascata, no sul do Brasil, e sua atividade antifúngica e antioxidante avaliada, além de realizado o teste de toxicidade aguda. O óleo essencial foi extraído das flores da planta por destilação a vapor. Para avaliação da atividade antifúngica, foi determinada a CIM através do método de diluição em disco para três cepas de fungos patogênicos, obtidos do departamento de microbiologia da Universidade Federal de Pelotas, dentre eles, o *Trichosporon asahii*, para o qual a média da CIM obtida foi de $28,330 \pm 4,610 \mu\text{g/mL}$, mostrando que o óleo apresentou uma alta atividade antifúngica contra a cepa testada, semelhante ao fluconazol utilizado no ensaio como controle positivo, segundo os autores do estudo.

O ensaio do estudo supracitado foi realizado em triplicata e a concentração utilizada do óleo variou de 0,85 a 500 $\mu\text{g/mL}$. A análise do óleo essencial por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas revelou a presença de 11 compostos, incluindo monoterpenos, sesquiterpenos e sesquiterpenos oxigenados. Os constituintes majoritários foram (Z)-tagetona, (Z)- β -ocimeno, (E)-tagetona, dihidrotagetona e limoneno. O (Z)-tagetona foi o composto principal encontrado, ocupando 70,64% da composição do óleo, também tendo sido testado quanto sua atividade antifúngica, apresentando uma CIM, frente o *T. asahii*, de 57,29 μM , podendo ser o principal fitoconstituente responsável pela atividade antifúngica do óleo essencial de *Tagetes minuta*.

A *Tagetes minuta* é uma planta aromática pertencente à família Asteraceae, nativa da América do Sul e principalmente encontrada na Argentina. No Brasil é popularmente conhecida como chinchilho, erva fedorenta ou cravo-de-defunto, podendo ser encontrada nas regiões nordeste, sudeste e sul do país. É tradicionalmente utilizada no tratamento de resfriados, problemas respiratórios, distúrbios gastrointestinais, como antiespasmódico, diurético, inseticida, antisséptico, antiparasitário e sedativo. Além das propriedades farmacológicas, foi amplamente cultivada no mundo devido suas propriedades agroquímicas, alimentícias e aromatizantes. Alguns países produtores de seu óleo essencial são África do Sul, Índia,

Zimbábue, Egito, França e Argentina. Seu óleo essencial, segundo alguns estudos, detém de propriedades biocidas, acaricidas e antimicrobianas, incluindo ação antifúngica (ALI *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2019; WALIA *et al.*, 2020).

Destacando-se a ação antimicrobiana do óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum*, o qual pode ser extraído de suas folhas e caule, no estudo realizado por Mahboub e Tartor (2020), no qual a atividade antifúngica *in vitro* de alguns óleos essenciais sobre leveduras isoladas de peixes doentes fora estudada, dentre as espécies testadas durante o ensaio de determinação da CIM, realizado em triplicata e utilizando o método de microdiluição em caldo, a concentração inibitória mínima do óleo de canela obtida para a cepa de *T. mucoides* utilizada foi de 0,00048 µg/mL, sendo este o menor valor de CIM observado na presente revisão.

Cinnamomum zeylanicum, pertencente à família Lauraceae, além de conhecida como canela verdadeira, também é designada como canela-do-ceilão, decorrente de sua origem asiática da Sri Lanka, antigo Ceilão, sendo esse seu principal produtor. Considerada uma das especiarias mais antigas conhecidas no mundo, é amplamente distribuída em regiões tropicais e subtropicais, sendo suas cascas e folhas utilizadas na fabricação de perfumes, bebidas e culinária, devendo-se isto às suas propriedades aromáticas e condimentares, além de seus óleos essenciais serem usados como agentes aromatizantes em bebidas, alimentos, cosméticos e medicamentos. Os componentes majoritários que constituem o óleo essencial da espécie são o linalol e o aldeído cinâmico, os quais podem ser os principais responsáveis pelas propriedades bioativas do óleo (COSSETIN, 2016; SMIDERLE; SOUZA, 2016; SILVA, 2017; COSTA, 2019; TELES *et al.*, 2022).

No estudo realizado por Roos (2020), o qual teve como objetivo avaliar a composição química, atividade antifúngica, antibiofilme, antioxidante, a citotoxicidade e o rendimento do óleo essencial de *Citrus deliciosa tenore*, a qual teve suas folhas coletadas no município São Francisco de Assis – RJ e delas extraído o óleo essencial por hidrodestilação, a atividade antifúngica foi averiguada determinando a CIM e CFM, utilizando o método de microdiluição e macrodiluição, respectivamente, contra nove espécies de leveduras, dentre elas o *T. asahii*. As cepas dessa espécie, utilizadas nos ensaios, foram isolados clínicos pertencentes a coleção de fungos do Laboratório de Pesquisas Micológicas da Universidade Federal de Santa Maria, do RS. As concentrações finais do óleo, utilizadas na microdiluição, foram de 31,25 a 16000 µg/mL. A média das CIM obtidas contra as dez cepas de *T. asahii* testadas foi de 467 µg/mL, onde as CIM obtidas englobaram valores de 250, 500 e 1000 µg/mL.

A *Citrus deliciosa tenore* é uma espécie de planta aromática de médio porte, nativa do sudeste asiático e pertencente à família Rutaceae. Apesar de tolerar diversas condições climáticas, essa espécie é mais adequada ao clima subtropical. No Brasil, mais especificamente no estado do Rio Grande do Sul, onde seu cultivo se destaca por ser uma importante fonte de renda, é popularmente conhecida como bergamota e nas demais regiões como tangerina ou mexerica. Suas folhas são utilizadas na cultura popular para o tratamento de gripes e resfriados, além de seu óleo essencial possuir atividade antimicrobiana comprovada. O gênero possui ação sedativa, antimicrobiana, antialérgica e antioxidante elucidadas em alguns estudos. O fruto é consumido *in natura* e a extração de seu suco utilizado na produção industrial ou natural do suco, detendo de grande valor nutricional. Das cascas e folhas são extraídos os óleos essenciais, utilizados na produção de cosméticos, pela ação de compostos bioativos presentes. O bagaço é utilizado na produção de ração animal, as folhas para uso na medicina popular e a árvore, ao final da vida útil, para a produção de lenha e carvão (SANTOS, 2013; ROOS, 2020).

Apesar do óleo não ter apresentado concentração fungicida nas concentrações testadas, no estudo supracitado, para o *T. asahii* e outra levedura, ele exibiu um dos melhores resultados de eficácia na inibição do fungo, apresentando uma promissora ação frente a ele e mais duas espécies do gênero *Cryptococcus*, conforme mostra o estudo, o qual considerou promissores resultados os valores de CIM de até 500 $\mu\text{g/mL}$. No teste de biofilme realizado, o óleo essencial reduziu significativamente a formação do biofilme de *T. asahii*, mediante as concentrações do óleo utilizadas no teste. Através da cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, o estudo identificou doze compostos presentes no óleo essencial analisado, os quais foram: o-cimeno, limoneno, trans- β -ocimeno, γ -terpineno, terpinoleno, n-metil-antranilato, β -cariofileno, n-metil-antranilato de metila, α -humuleno, β -chamigreno, BHT e óxido de cariofileno, dos quais os majoritários foram N-metil-antranilato de metila (75,1%), γ -terpineno (13,8%) e limoneno (7%).

Alguns estudos elucidam a atividade antifúngica do limoneno, composto presente em alguns óleos essenciais abordados no presente trabalho, o qual, segundo alguns autores, ocasiona a perda da integridade de membranas fúngicas aumentando sua fluidez e permeabilidade, tornando os fungos mais sensíveis a ação desse composto. Dessa forma, o limoneno torna-se o possível principal fitoconstituente responsável pela atividade antifúngica do óleo essencial da bergamota. Mediante o exposto, o óleo em questão tem potencial para ser utilizado em formulações para o tratamento de infecções superficiais e disseminadas ocasionadas por *T. asahii*, como as abordadas nesse trabalho, destacando-se essa espécie por

ser a mais comumente causadora de infecções invasivas geradas pelo gênero em questão (VIRIATO, 2014; MORAES, 2022).

Na literatura, como pode-se observar no quadro 1, foram encontradas quatorze espécies de plantas cujos óleos essenciais apresentaram atividade antifúngica frente espécies de *Trichosporon* spp., as quais foram: *Cinnamomum zeylanicum* (Caneleira-verdadeira), *Rosmarinus officinalis* (Alecrim), *Mentha piperita* (Hortelã-pimenta), *Psidium cattleianum* (Araçá), *Homalomena aromática*, *Liquidambar styraciflua* (Árvore-do-âmbar), *Tagetes minuta* (Chinchilho), *Pinus elliotti* (Pinheiro-americano), *Bertholletia excelsa* (Castanha-do-pará), *Citrus deliciosa* tenore (Tangerina), *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* (Rosmaninho-menor), *Lavandula pedunculata* (Rosmaninho-maior), *Origanum majorana* (Manjerona-verdadeira) e *Campomanesia xanthocarpa* (Gabirola).

Vale ressaltar que, apesar da boa quantidade de espécies encontradas, a maioria detém de apenas um estudo envolvendo o tema, sendo necessário e interessante a realização de novos estudos que averiguem a atividade antifúngica desses óleos essenciais frente o fungo em questão, de forma a contribuir com o possível desenvolvimento de novos ativos a serem utilizados no tratamento de infecções geradas pelo fungo em questão.

Todas as CIM obtidas nos estudos que compõe esta revisão foram determinadas utilizando o método de microdiluição em caldo, com exceção de apenas uma, e a maioria dos óleos essenciais teve sua atividade antifúngica verificada frente a espécie *Trichosporon asahii*, tornando esses estudos de grande relevância, uma vez que essa espécie de fungo está dentre as principais espécies de interesse clínico representantes desse gênero, por ser as mais comumente causadoras de infecções invasivas pelo gênero em questão, além de ter sido a espécie do gênero mais identificada em casos de pacientes com coinfeções, acometidos pelo COVID-19, como abordado anteriormente no presente trabalho.

A preferência pelo método de microdiluição na determinação das CIM se deve ao fato de ser uma técnica simples, de rápida avaliação, econômica, de alta reprodutibilidade, permitindo a utilização de pequenas quantidades de meio de cultura e diversas cepas fúngicas (BARROS, 2017).

A espécie de óleo essencial que apresentou a menor CIM testada contra *Trichosporon*, ou seja, que apresentou melhor atividade anti-*Trichosporon*, foi a *Cinnamomum zeylanicum*, a caneleira-verdadeira, para a qual foi obtido um valor de CIM igual a 0,00048 µg/mL, tornando esse óleo essencial um possível forte candidato a fármaco em formulações utilizadas no tratamento de infecções geradas por esse fungo. Conforme o método de classificação

mencionado anteriormente, todos os óleos essenciais apresentaram forte atividade antifúngica frente as cepas de *Trichosporon* testadas, exceto o óleo essencial de *Mentha piperita*, *Pinus elliotti*, *Bertholletia excelsa* e *Origanum majorana*, os quais obtiveram CIM acima de 1500 µg/mL, culminando numa atividade fraca perante o fungo.

A menor sensibilidade de alguns fungos a ação de alguns óleos essenciais pode ser decorrente da síntese e secreção de enzimas extracelulares, como proteinases, fosfolipases, lipases, hemolisinas e DNases, as quais fornecem ao fungo a capacidade de degradar componentes nutricionais do ambiente, como os presentes nos óleos essenciais. Além disso, a capacidade do fungo de formar biofilmes também pode contribuir com a resistência do mesmo a agentes externos, uma vez que a matriz extracelular polissacarídica presente nesse tipo de estrutura dificulta a penetração de agentes na célula fúngica (JESUS, 2018).

A eficácia dos óleos essenciais que apresentaram forte atividade antifúngica sobre as cepas testadas se deve, adicionalmente, a presença de compostos químicos majoritários, dentre eles, os terpenos, como o limoneno, linalol, 1,8-cineol, α -pineno, cariofileno e fenchol, os quais podem contribuir, isoladamente ou sinergicamente com os demais compostos presentes em cada óleo, para com a atividade antifúngica apresentada. Apesar do óleo essencial de *Mentha piperita* ter apresentado uma fraca atividade antifúngica sobre a cepa testada no respectivo estudo, seus compostos majoritários, o mentol e a mentona, são monoterpenos de grande contribuição com a atividade antifúngica observada, possuindo grande importância para a indústria farmacêutica devido suas contribuições com a atividade antimicrobiana exercida pela espécie, juntamente as outras substâncias presentes em sua composição (BARROS, 2017).

5.1 Toxicidade

Conforme a literatura, das dez espécies de plantas cujos óleos essenciais apresentaram forte atividade antifúngica frente *Trichosporon* spp., apenas sete espécies possuem estudos de toxicidade crônica ou aguda referentes, as quais são: *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri*, *Lavandula pedunculata*, *Psidium cattleianum* sabine, *Campomanesia xanthocarpa*, *Tagetes minuta*, *Cinnamomum zeylanicum* e *Rosmarinus officinalis*, conforme mostra o quadro 2, onde todas as espécies apresentaram somente estudos de toxicidade aguda referentes.

Quadro 2 — Toxicidade aguda ou crônica referente aos óleos essenciais com forte atividade antifúngica frente *Trichosporon* spp., conforme estudos realizados no período de 2012 a 2022.

Óleo essencial	Toxicidade aguda	Toxicidade crônica	Referência
<i>Lavandula stoechas</i> subsp. <i>luisieri</i>	DL ₅₀ > 2.000 mg/kg, nenhum sinal de alteração comportamental ou clínico de toxicidade aguda e nenhuma alteração significativa dos órgãos analisados em estudo histológico hepático e renal.	-	Arantes <i>et al.</i> (2016)
	DL ₅₀ > 2.000 mg/kg, sem sinais clínicos de toxicidade aguda e toxicidade frente <i>Artemia salina</i> .	-	Guerreiro (2018)
<i>Lavandula pedunculata</i>	DL ₅₀ = 2000 mg/kg, sem sinais clínicos de toxicidade aguda e toxicidade frente <i>Artemia salina</i> .	-	Guerreiro (2018)
<i>Psidium cattleianum</i> sabine	DL ₅₀ > 500 mg/kg, nenhum sinal de toxicidade aguda e não alterou parâmetros oxidativos importantes.	-	Castro <i>et al.</i> (2015)
<i>Campomanesia xanthocarpa</i>	DL ₅₀ > 500 mg/kg, nenhum sinal de toxicidade aguda e não alterou parâmetros analisados <i>ex vivo</i> de fígado, rim e cérebro.	-	Martinez (2014)
<i>Tagetes minuta</i>	DL ₅₀ > 200 mg/kg, nenhum sinal de toxicidade aguda e não alterou o perfil de parâmetros bioquímicos analisados de fígado, rim e cérebro.	-	Oliveira <i>et al.</i> (2019)
<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	DL ₅₀ = 2,07 mL/kg após 24 h e não alterou significativamente parâmetros bioquímicos e hematológicos analisados a partir de coleta de sangue do coração dos animais eutanasiados.	-	Mahmoudvand <i>et al.</i> (2017)
	Toxicidade moderada frente <i>Artemia salina</i> .	-	Gomes <i>et al.</i> (2019)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	DL ₅₀ > 5.000 mg/kg e nenhum sinal de toxicidade aguda.	-	Ez-Zriouli <i>et al.</i> (2022)
	DL ₅₀ > 2.000 mg/kg e nenhum sinal de toxicidade aguda.	-	Jemaa <i>et al.</i> (2021)
	DL ₅₀ > 150 mg/kg, nenhum sinal de toxicidade aguda e não alterou significativamente os níveis de marcadores bioquímicos dosados.	-	Yeddes <i>et al.</i> (2022)
	DL ₅₀ > 7 mL/kg e nenhum sinal de toxicidade aguda.	-	Hamza <i>et al.</i> (2017)

Fonte: Autoria própria, 2023.

As plantas produzem uma grande variedade de metabólitos secundários, incluindo os óleos essenciais, que comumente são associados a mecanismos de proteção da planta contra

predadores e patógenos. As espécies tóxicas são aquelas capazes de produzirem compostos que podem causar alterações metabólicas prejudiciais ao homem e aos animais, culminando em intoxicação aguda ou crônica. Dessa forma, o uso inadequado ou sem conhecimento prévio de tais substâncias, pode desencadear intoxicações (CAMPOS *et al.*, 2016).

Todo medicamento antes de ser lançado no mercado passa por ensaios e estudos de fase pré-clínica, sendo estes realizados em células ou animais, e os estudos de fase clínica, nos quais a efetividade e a segurança do fármaco é avaliada com administração em humanos. Os estudos pré-clínicos são realizados para avaliar potenciais efeitos adversos e riscos para o ser humano, os quais englobam estudos farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos. Os estudos toxicológicos pré-clínicos assumem um papel crucial nas fases de desenvolvimento de um novo fármaco ou medicamento, uma vez que antecipam riscos e, portanto, reduzem a probabilidade de um novo fármaco a ser lançado no mercado colocar em risco a saúde do ser humano (LAVANDEIRA, 2014).

A toxicidade de uma substância química refere-se à sua capacidade inerente de provocar danos ao organismo vivo exposto a tal substância em um período de tempo, envolvendo uma cascata de eventos iniciados na exposição, seguindo na distribuição e biotransformação, finalizando em interações com macromoléculas e a expressão do efeito nocivo. A toxicidade pode variar com a idade, genética, dieta, condição fisiológica ou estado de saúde do organismo vivo exposto. A toxicidade aguda consiste nos efeitos adversos observados dentro de um curto período de tempo, após administração de dose única ou múltiplas de um agente químico dentro de 24 horas, sendo as doses múltiplas utilizadas para avaliar o efeito cumulativo do agente no organismo alvo (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

O teste de toxicidade aguda objetiva caracterizar a relação dose/resposta em um período curto de tempo, sendo calculada a DL_{50} , a qual consiste na dose do agente tóxico capaz de provocar a mortalidade de 50% dos animais de uma população testada. A CL_{50} , a concentração letal média capaz de causar a morte de 50% dos indivíduos testados, é utilizada no teste de letalidade para casos de inalação da substância ou indivíduos em meio aquático. Os testes de toxicidade crônica são realizados para determinar o efeito tóxico da substância no organismo vivo após exposição prolongada a doses cumulativas da substância teste, sendo geralmente realizados em ratos e camundongos, por um período de no mínimo 18 meses à no máximo 2 anos e meio (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

O ensaio de letalidade frente à *Artemia salina* é uma metodologia bastante utilizada na linha de pesquisa de produtos naturais para avaliar o potencial tóxico de suas frações ou

substâncias isoladas, sendo utilizada em testes de toxicidade aguda devido à sua capacidade de formar cistos dormentes, sua praticidade de manuseio e cultivo e por se tratar de um método rápido e barato, aplicável como bioindicador em uma avaliação toxicológica pré-clínica, estabelecendo uma correlação positiva com a dose letal em ratos. Apesar de ser relativamente simples, tal ensaio tem a capacidade de gerar informações úteis de forma rápida, econômica e com reprodutibilidade, devendo-se a tais características seu emprego além da linha de pesquisa em produtos naturais, sendo observada sua aplicabilidade em áreas de síntese de medicamentos, farmacologia, neurologia, química, meio ambiente, ecologia, *screening* biológico e outros (GUERREIRO, 2018; MAIA *et al.*, 2018).

No estudo realizado por Arantes *et al.* (2016), a toxicidade aguda oral do óleo essencial de *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* em camundongos foi avaliada, incluindo a determinação da DL₅₀. A toxicidade aguda do óleo essencial foi avaliada em camundongos albinos suíços durante 14 dias após a administração oral. Quatro grupos de seis camundongos receberam administração do óleo essencial ou veículo de solução salina por via oral em gavagem, nas doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg de peso corporal. O comportamento e a aparência física dos camundongos foram observados durante 24 horas após a administração e os mesmos foram monitorados diariamente para quaisquer sinais comportamentais ou clínicos de toxicidade durante os 14 dias, comparando com o grupo controle. Ao final do experimento, os camundongos foram eutanasiados e seus órgãos foram examinados macroscopicamente para as análises posteriores, as quais abordaram um estudo histológico hepático e renal, realizado logo após a dissecação.

Nenhuma mortalidade dos camundongos foi observada com a administração oral do óleo essencial citado acima, em doses de 2.000 mg/kg, indicando baixa toxicidade de acordo com OECD 425. Apesar disso, camundongos administrados com 2.000 mg/kg do óleo essencial não mostraram comportamento na primeira hora do ensaio, sugerindo efeito analgésico e sedativo do óleo. Não foram observados sinais clínicos de toxicidade para a pele ou olhos dos animais e não houve variações no peso corporal ou na alimentação. Além disso, os tecidos não mostraram diferenças em relação aos órgãos observados macroscopicamente, ou seja, sem alterações induzidas por tóxicos. Os hepatócitos e partes do rim apresentaram morfologia normal e não houve anormalidades, degradação celular ou quaisquer defeitos desfavoráveis nos grupos de controle e de baixa dosagem, sugerindo que a administração do óleo não teve implicações significativas no sistema hepático e na função renal.

No estudo realizado por Guerreiro (2018), dentre a avaliação de toxicidade aguda dos óleos essenciais de sete espécies de plantas aromáticas, incluindo *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* e *Lavandula pedunculata*, a maioria dos óleos apresentaram baixa toxicidade *in vivo* e alta toxicidade para a *Artemia salina*. A avaliação da toxicidade aguda dos óleos essenciais *in vivo* se deu através da determinação da DL₅₀, com administração por via oral em ratos Swiss, incluindo avaliação dos parâmetros de catalepsia, reflexos posturais, reflexo pineal, teste de sensibilidade na cauda e atividade motora. Foram formados grupos de três animais e para cada um dos grupos foi administrada por via oral uma concentração de óleo essencial de 2000 mg/kg.

Durante o *screening* farmacológico de toxicidade aguda, no estudo supracitado, não foram observados sinais clínicos de toxicidade. A *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* apresentou DL₅₀ >2000 mg/kg, corroborando com o resultado obtido no estudo anterior, e a *Lavandula pedunculata* apresentou DL₅₀ igual a 2000 mg/kg, mostrando-se serem óleos de baixa toxicidade *in vivo*. Os óleos essenciais do gênero em questão são reconhecidos por sua baixa toxicidade e, segundo a autora, alguns estudos demonstraram que o linalol, constituinte químico dos óleos essenciais das espécies mencionadas, após ingerido, é rapidamente conjugado, excluindo o risco de toxicidade crônica desses óleos, a depender desse constituinte. Apesar disso, alguns efeitos tóxicos do gênero podem estar relacionados com a presença de D-limoneno, geraniol, linalol e acetato de linalilo em sua composição. A CL₅₀ dos óleos essenciais de *L. stoechas* subsp. *Luisieri* e *L. pedunculata*, obtida na avaliação da letalidade em *Artemia salina*, foram, respectivamente, 208,6 ± 4,3 µg/mL e 213,2 ± 3,2 µg/mL, apresentando toxicidade para as larvas do crustáceo.

Os resultados dos dois estudos sugerem que o óleo essencial do rosmaninho-menor, o qual apresenta importantes propriedades antioxidantes, antimicrobianas, analgésica e anti-inflamatória, além de baixa toxicidade, possivelmente pode ser utilizado em formulações farmacêuticas no tratamento de infecções por *Trichosporon* sp., tornando-se um possível candidato a fármaco, no entanto se fazem necessário mais estudos acerca da toxicidade desse óleo, de forma a garantir sua segurança, assim como para o óleo de rosmaninho-maior.

No estudo realizado por Castro *et al.* (2015), abordado anteriormente neste trabalho, no qual a atividade antifúngica do óleo essencial de *Psidium cattleianum* sabine frente o *T. asahii* foi verificada, a toxicidade aguda do óleo foi estudada em camundongos com administração de uma única dose do óleo por via oral, as quais foram 100, 200 e 500 mg/kg ou, para o veículo de óleo de canola, 10 mL/kg. Após a administração, os animais foram observados por até 72h, no intervalo de 24 h, para determinar a DL₅₀. Após 72 h de exposição, os camundongos foram

eutanasiados e o cérebro, fígado e rim foram removidos e processados para posterior análise. O ensaio das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), os níveis de d-aminolevulinato desidratase (d-Ala-D), as atividades da catalase e os níveis de ácido ascórbico também foram avaliados.

A administração do óleo essencial nas doses utilizadas, no estudo supracitado, não causou a morte de nenhum animal, logo foi considerada uma DL_{50} possivelmente maior que 500 mg/kg. Não houve redução significativa do peso corporal dos camundongos em detrimento do grupo controle. Os níveis de TBARS após exposição oral dos camundongos ao óleo essencial foram significativamente reduzidos no fígado e rins em doses de 200 e 500 mg/kg, e no cérebro na dose de 500 mg/kg, sugerindo que o óleo não causa estresse oxidativo no tecido de camundongos após tratamento agudo. Além disso, o óleo não alterou a atividade enzimática no fígado, rim e cérebro dos camundongos.

Perante o exposto, o óleo essencial de Araçá não apresentou nenhum sinal de toxicidade e não alterou parâmetros oxidativos importantes, como o d-Ala-D, as atividades da catalase e os níveis de ácido ascórbico, indicando que o mesmo não causa estresse oxidativo, quando oralmente administrado nas doses mencionadas, corroborando com os resultados obtidos no estudo acerca da atividade antioxidante do óleo essencial do Araçá.

No estudo realizado por Martinez (2014), também abordado anteriormente neste trabalho, a toxicidade aguda do óleo essencial das folhas de *C. xanthocarpa* foi avaliada por meio da administração oral de dose única em camundongos Swiss machos, monitorando-os durante 72 horas antes da análise bioquímica. Vinte e seis camundongos suíços adultos machos foram utilizados para experimento *in vivo* e seis foram usados para o ensaio de peroxidação lipídica com homogenatos de tecido. Um grupo de seis camundongos recebeu uma única dose oral do óleo essencial, 100 e 500 mg/kg, diluída em óleo de canola e o grupo controle recebeu uma dose única de óleo de canola de 10 mL/kg.

Após a administração, os animais foram observados por 72 h para determinar a letalidade potencial do tratamento e os sintomas clínicos observados foram convulsões, depressão respiratória, alopecia, lesões cutâneas e diarreia. Após as 72 h de exposição, os indivíduos foram eutanasiados e o fígado, rim e tecido cerebral foram usados para análise *ex vivo* da peroxidação lipídica (TBARS), níveis de ácido ascórbico, atividades da catalase e da d-ALA-D. O óleo não alterou o ganho de peso corporal e não causou a mortalidade dos animais na dose única oral. Além disso, as TBARS cerebrais, hepáticas e renais e os níveis de ácido ascórbico permaneceram inalterados quando comparados ao grupo controle e as atividades da

catalase e da δ -ALA-D dos tecidos analisados não foram alteradas. O óleo não apresentou toxicidade aos camundongos nas doses testadas e reduziu significativamente a peroxidação lipídica *ex vivo* induzida nos tecidos dos camundongos, na concentração de 1000-2000 $\mu\text{g/mL}$.

No estudo realizado por Oliveira *et al.* (2019), abordado anteriormente para o óleo essencial das flores de *Tagetes minuta*, a toxicidade aguda do óleo foi investigada através da administração de uma única dose oral, de 200 mg/kg, do óleo essencial, (Z)-tagetona 1 e tiotagetona 6, ou um veículo de 10 mL/kg de óleo de canola (grupo controle), em camundongos Swiss machos adultos. Após a administração, os animais foram observados por até 72h, no intervalo de 24h. Após as 72h de exposição, os camundongos foram sacrificados e o cérebro, fígado e rim foram removidos e processados para posterior análise *ex vivo* da peroxidação lipídica através do ensaio de TBARS, atividade da alanina aminotransferase (ALT) para avaliação da hepatotoxicidade e os níveis de ureia e creatinina como marcadores bioquímicos de dano renal.

A dose única oral utilizada no estudo supracitado não causou morte de nenhum animal e nem redução significativa do peso corporal, em comparação com o grupo controle. Além disso, a dose não alterou os níveis de dano oxidativo nos tecidos dos camundongos, nem alterou a atividade enzimática da ALT e os níveis dos marcadores bioquímicos renais analisados, em relação ao grupo controle. Perante os dados, observa-se que o óleo essencial das flores de *T. minuta* não apresentou toxicidade aguda aos animais utilizados e não alterou o perfil dos parâmetros bioquímicos analisados nos ensaios *ex vivo*, mostrando um possível potencial uso terapêutico, no entanto mais estudos são necessários para avaliação de sua segurança.

Em um estudo realizado por Mahmoudvand *et al.* (2017), a toxicidade aguda do óleo essencial obtido das cascas de *Cinnamomum zeylanicum*, foi avaliada administrando várias doses do óleo, por via intraperitoneal em quatro grupos de camundongos machos. O número de óbitos foi contabilizado 48 horas após o tratamento. O grupo controle recebeu solução salina normal por via oral em gavagem orogástrica e aos demais foi administrado o óleo essencial nas doses de 0,05, 0,1 e 0,2 mL/kg, por 14 dias consecutivos. Após o período do experimento, os animais foram eutanasiados e a coleta de sangue do coração foi realizada para as análises bioquímicas e hematológicas, incluindo hemoglobina, hematócrito, contagem de leucócitos, hemácias e plaquetas, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, creatinina, nitrogênio ureico no sangue e bilirrubina direta e total.

A DL_{50} da injeção intraperitoneal do óleo essencial, no estudo supracitado, foi de 2,07 mL/kg de peso corporal após 24 h e a dose máxima não fatal foi de 1,52 mL/kg de peso corporal.

Nenhuma morte foi observada após as duas semanas, nas doses testadas, e não houveram alterações significativas nos parâmetros bioquímicos e hematológicos avaliados. De acordo com o estudo, o óleo essencial de *C. zeylanicum* não induziu toxicidade significativa entre os camundongos testados.

No estudo realizado por Gomes *et al.* (2019), a toxicidade do óleo essencial, obtido das folhas da *C. zeylanicum*, foi avaliada conforme a letalidade do mesmo frente a *Artemia salina*. Observou-se que a mortalidade de todas as larvas ocorreu na concentração de 1000 mg/L do óleo e a CL_{50} foi de 162,1 mg/L, levando a considerar, conforme os critérios de classificação do estudo, que o óleo essencial da canela apresentou toxicidade moderada frente *Artemia salina*.

No estudo realizado por Ez-Zriouli *et al.* (2022), a toxicidade aguda do óleo essencial das folhas de *R. officinalis* foi avaliada com determinação da DL_{50} . Dos quatro grupos de ratos adultos fêmeas formados no estudo, três grupos receberam por via oral em gavagem as doses de 300, 1.000 e 2.000 mg/kg do óleo essencial e o grupo controle recebeu óleo de milho. Após a administração, a mortalidade e sinais de toxicidade foram avaliados durante as primeiras horas após a gavagem e depois diariamente por 14 dias. Não houve sinais de alterações comportamentais tóxicas, morte ou perda de peso corporal nos grupos de ratos durante os 14 dias. A DL_{50} do óleo foi superior a 5.000 mg/kg, tendo sido classificado, de acordo com a categoria 5 do Sistema Harmonizado de Classificação (GHS), como atóxico por via oral, e marginalmente seguro de acordo as diretrizes da OCDE, conforme mencionado no estudo.

No estudo realizado por Jemaa *et al.* (2021), o limite de segurança do óleo essencial de *R. officinalis* foi avaliado através do teste de toxicidade aguda oral em camundongos fêmeas, com a determinação da DL_{50} . Os animais foram divididos em 6 grupos e foram administradas doses únicas do óleo essencial nas concentrações de 50, 100, 200, 500, 1000 e 2000 mg/kg de peso corporal dos camundongos, na forma de soluções contendo o óleo essencial misturado a óleo de milho (veículo neutro e seguro), administrando 0,5mL de cada solução. No grupo controle foi dado o óleo de milho puro aos animais. Após a administração de uma dose única, o comportamento geral dos camundongos foi observado durante 14 dias. O óleo essencial foi inofensivo nas doses únicas testadas, não apresentando nenhum sinal de toxicidade e alteração comportamental. Segundo o estudo, a DL_{50} foi bem superior a 2.000 mg/kg de peso corporal dos camundongos, corroborando os resultados do estudo de Ez-Zriouli *et al.* (2022).

No estudo realizado por Yeddes *et al.* (2022), três grupos de camundongos receberam doses por gavagem do óleo essencial de *R. officinalis*, 10, 50 e 150 mg/kg de peso corporal, duas vezes ao dia no mesmo horário todos os dias por 15 dias, e um grupo controle que recebeu

água destilada oral. Observaram os sintomas tóxicos e taxa de mortalidade e, após esse período, os camundongos foram sacrificados e o sangue foi submetido a análises bioquímicas por meio da dosagem de marcadores bioquímicos, os quais foram aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), nitrogênio úrico no sangue (BUN), proteínas totais, glicose, bilirrubina total, creatinina e colesterol total. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

O óleo de alecrim, avaliado no estudo mencionado acima, não apresentou toxicidade nos indivíduos tratados durante os 15 dias e não houve diferenças significativas nos níveis dos marcadores bioquímicos dosados entre os grupos e em relação ao grupo controle. Além disso, não foram observadas evidências de deterioração fisiológica ou comportamento anormal dos animais, além de nenhum sintoma e sinal de morte durante o tratamento, logo, a DL_{50} foi considerada superior a 150 mg/kg e o óleo essencial de alecrim foi considerado pelos autores com um baixo perfil toxicológico.

No estudo realizado por Hamza *et al.* (2017), a toxicidade aguda do óleo essencial de *R. officinalis*, extraído de suas folhas e flores, foi avaliada com determinação da DL_{50} , utilizando 50 ratos albinos Wistar. Os ratos foram distribuídos em 5 grupos de 10 animais cada, cinco machos e cinco fêmeas, nos quais foi administrada uma dose única, por injeção intra-peritoneal, de 1, 3, 5 e 7 mL/kg do óleo essencial e o grupo controle recebeu solução salina de 9% de NaCl. Após a administração do óleo essencial, os ratos foram monitorados para diferentes sinais de toxicidade e morte durante a primeira, sexta e 24^a hora, por um período de 14 dias. Todos os sinais e sintomas foram comparados com o grupo controle.

Com relação aos sintomas clínicos observados no estudo supracitado, os ratos não apresentaram sintomas graves de dor, apesar de alguns sinais comuns vistos como anorexia e hipoatividade, os quais foram reversíveis, aparecendo por um curto período de tempo e depois eles retornaram à sua atividade normal. Houve uma diminuição significativa da redução do peso corporal dos animais em relação ao grupo controle, mas o peso foi recuperado após 4 dias de tratamento com o óleo essencial. Não houve nenhuma mortalidade e sinais clínicos, indicando que o óleo essencial em questão foi isento de toxicidade aguda, nas condições do experimento. Perante o exposto, pode-se considerar a possibilidade do uso do óleo essencial do alecrim em formulações farmacêuticas tópicas ou sistêmicas, para o tratamento de infecções por *Trichosporon* sp., no entanto mais estudos acerca de sua segurança e efetividade são necessários para direcionar seu potencial uso.

Perante os dados obtidos nos estudos acerca da toxicidade aguda dos óleos essenciais abordados, todos apresentaram baixo perfil toxicológico. As espécies de plantas cujos óleos essenciais apresentaram maior valor de DL₅₀, ou seja, aparentemente mais seguros, foram: *Lavandula stoechas* subsp. *Luisieri*, com DL₅₀ obtida em dois estudos superior a 2000 mg/Kg, *Lavandula pedunculata*, com DL₅₀ obtida em um estudo igual a 2000 mg/Kg, mostrando-se óleos de baixa toxicidade *in vivo*, apesar de tóxicos para larvas de *Artemia salina*, conforme resultados obtidos em um estudo, e *Rosmarinus officinalis*, com DL₅₀ superior a 2000 mg/Kg, conforme resultados obtidos em um estudo e DL₅₀ superior a 5000 mg/Kg, conforme obtido em outro estudo.

Seguidamente aos óleos de *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri*, *Lavandula pedunculata* e *Rosmarinus officinalis*, as espécies cujos óleos essenciais apresentaram baixa toxicidade, conforme os valores da DL₅₀ obtidas nos respectivos estudos, na ordem decrescente, foram: *Psidium cattleianum* sabine, com DL₅₀ superior a 500 mg/Kg obtida em um estudo, no qual a espécie não causou nenhum sinal de toxicidade e nem alterou parâmetros oxidativos importantes analisados; *Campomanesia xanthocarpa*, com DL₅₀ superior a 500 mg/Kg, não apresentando sinais de toxicidade nas concentrações testadas, além de ter reduzido significativamente a peroxidação lipídica *ex vivo* induzida nos tecidos dos animais utilizados no estudo, em concentrações maiores; e *Tagetes minuta*, com DL₅₀ superior a 200 mg/Kg, não alterando o perfil dos parâmetros bioquímicos analisados no estudo.

O óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum*, conforme o respetivo estudo, apresentou DL₅₀ igual a 2,07 mL/Kg, logo, não foi possível comparar seu valor com os das demais espécies, uma vez que o estudo não ofereceu dado de densidade para a conversão da unidade. No entanto, o estudo revelou que o óleo essencial não apresentou toxicidade significativa no experimento com camundongos e não alterou parâmetros bioquímicos e hematológicos avaliados, apesar de outro estudo revelar sua toxicidade moderada frente *Artemia salina*.

Com relação aos estudos clínicos com os óleos essenciais cuja atividade antifúngica foi verificada frente ao *Trichosporon* sp., nenhum estudo foi encontrado na literatura para as espécies abordadas no presente trabalho. No entanto, considerando uma melhor eficácia da atividade anti-*Trichosporon*, perante uma menor CIM, e uma melhor segurança, mediante baixa toxicidade, perante os estudos encontrados na literatura, as espécies que melhor se apresentam como fortes candidatos a serem explorados como possíveis novos compostos antifúngicos a serem utilizados no tratamento de infecções causadas por *Trichosporon*, podendo avançar para a fase de estudos clínicos, visando contribuir com o arsenal terapêutico limitado que se tem no

mercado atual, são: *Rosmarinus officinalis* (Alecrim), *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* (Rosmaninho-menor), *Lavandula pedunculata* (Rosmaninho-maior), *Psidium cattleianum* sabine (Araçá), *Campomanesia xanthocarpa* (Gabirola), *Tagetes minuta* (Chinchilho) e *Cinnamomum zeylanicum* (Caneleira-verdadeira). Mediante a literatura, essas sete espécies apresentaram forte atividade antifúngica frente cepas de *Trichosporon* e baixa toxicidade.

As limitações do estudo realizado englobaram a impossibilidade de conversão de unidades de alguns valores de CIM e valores de DL₅₀ para as respectivas unidades padrão, o que dificultou as comparações da atividade antifúngica e toxicidade para os óleos encontrados cujos valores não puderam ser convertidos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Na literatura, foram encontradas quatorze espécies de plantas cujos óleos essenciais apresentaram atividade anti-*Trichosporon*, as quais foram: *Cinnamomum zeylanicum* (Caneleira-verdadeira), *Rosmarinus officinalis* (Alecrim), *Psidium cattleianum sabine* (Araçá), *Homalomena aromatica*, *Liquidambar styraciflua* (Árvore-do-âmbar), *Tagetes minuta* (Chinchilho), *Citrus deliciosa tenore* (Tangerina), *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* (Rosmaninho-menor), *Lavandula pedunculata* (Rosmaninho-maior), *Campomanesia xanthocarpa* (Gabirola), *Mentha piperita* (Hortelã-pimenta), *Pinus elliotti* (Pinheiro-americano), *Bertholletia excelsa* (Castanha-do-pará) e *Origanum majorana* (Manjerona-verdadeira). As 10 primeiras apresentaram forte atividade antifúngica e as quatro últimas espécies, atividade fraca;
- As espécies que apresentaram baixo perfil toxicológico, foram: *Rosmarinus officinalis*, *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri*, *Lavandula pedunculata*, *Psidium cattleianum sabine*, *Campomanesia xanthocarpa*, *Tagetes minuta* e *Cinnamomum zeylanicum*. No entanto, mais estudos de toxicidade, inclusive de toxicidade crônica, são necessários para garantir a segurança do uso terapêutico dessas espécies;
- Não foram encontrados estudos clínicos acerca dos óleos essenciais abordados na presente revisão, evidenciando a necessidade de mais estudos pré-clínicos para o avanço rumo aos estudos clínicos com tais óleos. Apesar disso, os óleos essenciais de alecrim, rosmaninho-menor, rosmaninho-maior, araçá, gabirola, chinchilho e caneleira-verdadeira, foram os que melhor se apresentaram como fortes candidatos a novos compostos antifúngicos com atividade anti-*Trichosporon*, podendo avançar para a fase de estudos clínicos;
- Mediante os dados de CIM e toxicidade obtidos na literatura, o óleo essencial de *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* foi o que apresentou menor valor de concentração inibitória mínima, ou seja, melhor atividade antifúngica, e baixa toxicidade, com maior valor de DL₅₀, comparando os dois parâmetros aos dos demais óleos essenciais. Dessa forma, esse óleo essencial é o que mais se aproxima a um potencial candidato a novo antifúngico com atividade anti-*Trichosporon*, no entanto são necessários mais estudos pré-clínicos que possam corroborar ou não com sua utilização terapêutica futura.

REFERÊNCIAS

ALI, G. A. *et al.* *Trichosporon asahii* fungemia and COVID-19 co-infection: an emerging fungal pathogen; case report and review of the literature. **IDCases**, v. 25, p. e01244, 2021.

AGUIAR, A. L. R. **Efeito do butirato de sódio sobre células planctônicas e sésseis de *Trichosporon asahii* e *T. inkin***. 2018. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/40653/1/2018_dis_alraguiar.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.

ANDRADE, A. R. C. **Banco de imagens ultraestruturais de espécies fúngicas de importância médica**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/47375/1/2016_tcc_arcandrade.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.

ALMEIDA JÚNIOR, J. N. **Padronização da espectrometria de massa MALDI-TOF para identificação de cepas de *Trichosporon spp.* de importância médica**. 2014. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, 2014. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/tde-05052014-110905/publico/JoaoNobregaAlmeidaJunior.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

ANDRADE, I. B. **Avaliação comparativa de fenótipos associados à virulência de isolados clínicos da família Trichosporonaceae**. 2020. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/51180/2/000249087.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

ANGANE, M. *et al.* Essential Oils and Their Major Components: An Updated Review on Antimicrobial Activities, Mechanism of Action and Their Potential Application in the Food Industry. **Foods**, v. 11, n. 3, p. 464, 2022.

AMARAL, S. M. *et al.* Alecrim (*Rosmarinus officinalis*): principais características. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e24651-e24651, 2021.

ALVARENDA, F. Q. *et al.* Atividade antinociceptiva e antimicrobiana da casca do caule de *Psidium cattleianum* Sabine. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 4, p. 1125-1133, 2015.

ALI, M. S. *et al.* Investigation of potential antioxidant, thrombolytic and neuropharmacological activities of *Homalomena aromatica* leaves using experimental and in silico approaches. **Molecules**, v. 26, n. 4, p. 975, 2021.

ALI, N. A. A. *et al.* Composition of essential oil from *Tagetes minuta* and its cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities. **Natural Product Communications**, v. 9, n. 2, p. 265-268, 2014.

ARANTES, S. *et al.* Pharmacological and toxicological studies of essential oil of *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri*. **Planta Medica**, v. 82, n. 14, p. 1266-1273, 2016.

ALMEIDA JR, J. N. *et al.* *Trichosporon asahii* superinfections in critically ill COVID-19 patients overexposed to antimicrobials and corticosteroids. **Mycoses**, v. 64, n. 8, p. 817-822, 2021.

BARBOSA, P. L.; MENDES, E. D. T. Tricosporonose invasiva após cirurgia cardíaca em pacientes pediátricos do Hospital PUC-CAMPINAS. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 101733, 2022.

BENTUBO, H. D. L.; GAMBALE, W.; FISCHMAN, O. Caracterização laboratorial e comportamento cromogênico de leveduras do gênero *Trichosporon*. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 15, n. 1, p. 69-74, 2013.

BARBOSA, M. B.; FARIA, M. G. I. Produtos Naturais Como Nova Alternativa Terapêutica Para o Tratamento de Candidíase Bucal. **Uningá Review Journal**, v. 20, n. 1, p. 103-107, 2014.

BADKE, M. R. *et al.* Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 363-370, 2012.

BUSATO, N. V. *et al.* Estratégias de modelagem da extração de óleos essenciais por hidrodestilação e destilação a vapor. **Ciência Rural**, v. 44, n. 9, p. 1574-1582, 2014.

BAIOTTO, C. S.; TREMÊA, G. T. F.; COLET, C. F. Propriedades farmacológicas atribuídas ao *Rosmarinus Officinalis*: uma revisão da literatura. **Salão do Conhecimento**, v. 6, n. 6, 2020.

BARRETO, R. W. *et al.* Fungos Bioluminescentes: a experiência de apagar as luzes para enxergar. **Boletim Microbiota**. Rio de Janeiro, v. 02, n. 02, 2022. Disponível em: <https://sbmic.org/micobiotaboletim>. Acesso em: 09 jul. 2022.

BARROS, B. S. **Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de *Mentha piperita* L. (hortelã-pimenta) sobre cepas de *Candida albicans***. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/3720/1/BSB07122017.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BAPTISTA, R. *et al.* Antioxidant and antimycotic activities of two native *Lavandula* species from Portugal. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015.

CORREIA, D. B. *et al.* Óleos essenciais de espécies Lamiaceae com potencial atividade antifúngica: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e15111225392-e15111225392, 2022.

CARNEIRO, F. M. *et al.* Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais**, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.

CRONYN, V. *et al.* *Trichosporon asahii* Urinary Tract Infection in a Patient with Severe COVID-19. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2021, 2021.

CARNOVALE, S.; GUELFAND, L. *Trichosporon asahii*. **Revista argentina de microbiología**, v. 44, n. 3, p. 231, 2012.

COLOMBO, A. L.; PADOVAN, A. C. B.; CHAVES, G. M. Current knowledge of *Trichosporon* spp. and Trichosporonosis. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 4, p. 682-700, 2011.

CRUZ, F. V. **Caracterização fenotípica de fungos isolados na rotina do controle microbiológico de Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e estruturação de uma micoteca**. 2015. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/36309/2/Disserta%
c3%a7%c3%a3o_Fernanda_Ventura_Cruz.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/36309/2/Disserta%c3%a7%c3%a3o_Fernanda_Ventura_Cruz.pdf). Acesso em: 22 abr. 2022.

CAVALCANTI, I. M. F. *et al.* Modelo experimental *in vitro* de piedra branca e avaliação do perfil de susceptibilidade de *Trichosporon* frente a derivados de tiofeno-tiosemicarbazona (L10). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e406101220636-e406101220636, 2021.

CAMPOS, N. N. *et al.* Infecção fúngica invasiva por *Trichosporon asahii* em paciente oncohematológico pediátrico. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, n. S1, p. S290, 2021.

COSTA, J. A. **Efeito do extrato bruto da folha e casca do caule da canela (*Cinnamomum zeylanicum*) sobre o perfil bioquímico e aspectos histopatológicos e morfométricos em fígados de ratos obesos**. 2019. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019. Disponível em: [https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/35596/1/DISSERTA%
c3%87%c3%83O%20aciane%20de%20Almeida%20Costa.pdf](https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/35596/1/DISSERTA%
c3%87%c3%83O%20aciane%20de%20Almeida%20Costa.pdf). Acesso em: 10 jan. 2023.

COSSETIN, J. F. **Caracterização fitoquímica e avaliação da atividade biológica de *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae)**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2016. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/18176/DIS_PPGCF_2016_COSSETIN_JOCELENE.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 10 jan. 2023.

CAMPOS, S. C. *et al.* Toxicidade de espécies vegetais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 1, p. 373-382, 2016.

CASTRO, M. R. *et al.* Essential oil of *Psidium cattleianum* leaves: Antioxidant and antifungal activity. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 2, p. 242-250, 2015.

CORDEIRO, R. A. *et al.* Sodium butyrate inhibits planktonic cells and biofilms of *Trichosporon* spp. **Microbial pathogenesis**, v. 130, p. 219-225, 2019.

- DINIZ, L. M.; SOUZA FILHO, J. B. Estudo de 15 casos de pedra branca observados na Grande Vitória (Espírito Santo-Brasil) durante cinco anos. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 80, n. 1, p. 49-52, 2005.
- DINIZ, A. V. *et al.* Piedra Branca no Couro Cabeludo em Criança: Relato de Caso. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 30, 2019.
- DIEZ, J. S. Piedra Branca e Piedra Negra na Infecção Capilar. **BWS Journal**, v. 4, p. 1-12, 2021.
- DURÃES, E. R. B.; PAULA, J. A. M.; NAVES, P. L. F. Gênero *Psidium*: aspectos botânicos, composição química e potencial farmacológico. **Revista Processos Químicos**, v. 9, n. 17, p. 33-40, 2015.
- DOMINGUES, J. *et al.* Essential oils of *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* as antifungal agent against fungi from strawberry tree fruit. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 3, p. 98-106, 2021.
- EBANI, V. V. *et al.* Antibacterial and Antifungal Activity of Essential Oils against Pathogens Responsible for Otitis Externa in Dogs and Cats. **Medicines**, v. 4, n. 2, 2017.
- EZ-ZRIOULI, R. *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from *Mentha pulegium* and *Rosmarinus officinalis* against multidrug-resistant microbes and their acute toxicity study. **Open Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 694-702, 2022.
- FALCI, D. R.; PASQUALOTTO, A. C. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. **Clinical and biomedical research**, v. 35, n. 2, p. 65-82, 2015.
- FREITAS, M. A. S. **Inovações no tratamento de micoses**. 2012. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2012. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3745/3/PPG_MarisaFreitas.pdf. Acesso em: 22 abr. 2022.
- FIGUEIREDO, D. S. Y. **Identificação fenotípica e molecular, perfil de suscetibilidade aos antifúngicos e detecção de glucuronoxilomanana em isolados clínicos de *Trichosporon***. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, 2013. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5133/tde-24022014-161059/publico/DulceSachikoYamamotoDeFigueiredoVersaoCorrigida.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2022.
- FERREIRA, F. R. *et al.* Piedra Branca por *Trichosporon ovoides* no Sudeste do Brasil: Relato e Breve Revisão da Literatura. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, v. 77, n. 2, p. 157-160, 2019.
- FERREIRA, F. B. P. *et al.* *Campomanesia xanthocarpa* (Mart.) O. Berg essential oil induces antileishmanial activity and remodeling of the cytoplasm organelles. **Natural Product Research**, v. 35, n. 24, p. 6112-6116, 2021.

GUO, L. N. *et al.* Invasive infections due to *Trichosporon*: species distribution, genotyping, and antifungal susceptibilities from a multicenter study in China. **Journal of clinical microbiology**, v. 57, n. 2, p. e01505-18, 2019.

GWOZDZ, E. P. *et al.* Propriedades Nutritivas e Bioativas do Araçá (*Psidium cattleianum* Sabine). **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e59011125424-e59011125424, 2022.

GUERREIRO, M. A. V. **Mecanismos de ação antimicrobiana de óleos essenciais de plantas condimentares de família Lamiaceae**. 2018. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Escola de Ciências e Tecnologia da Universidade de Évora, Évora, 2018. Disponível em: https://dspace.uevora.pt/rdpc/bitstream/10174/24763/1/Mestrado-Bioqu%c3%admica-Marisa_Alexandra_Viegas_Guerreiro-Mecanismos_de_a%c3%a7%c3%a3o_antimicrobiana_de_%c3%b3leos....pdf. Acesso em: 10 jan. 2023.

GOMES, P. R. B. *et al.* Avaliação da toxicidade e atividade moluscicida do óleo essencial *Cinnamomum zeylanicum* Blume contra o caramujo *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). **Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacéuticas**, v. 48, n. 1, p. 112-127, 2019.

HERNANDES, K. M. **Avaliação da atividade antifúngica de óleos essenciais frente a diferentes espécies de dermatófitos: uma revisão da literatura**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, 2021. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/226095/001129465.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 22 abr. 2022.

HAMZA, B. *et al.* Acute toxicity and skin tolerance activity of the essential oils from *Rosmarinus officinalis* and *Populus alba*. **Advance Pharmaceutical Journal**, v. 2, n. 1, p. 41-45, 2017.

INÁCIO, C. P. **Modelo de infecção *in vitro* da pedra branca, análise dos aspectos morfológicos, ultraestruturais e abordagem de identificação polifásica dos agentes etiológicos**. 2015. Dissertação (Mestrado em Biologia de Fungos) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/16917/1/Dissertacao%20Final.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2022.

IBARRA, J. J. S.; GUACA-GONZÁLEZ, Y. M.; MONCAYO-ORTIZ, J. I. Piedra blanca en pacientes de centros dermatológicos de Pereira. **Revista Médica de Risaralda**, v. 23, n. 1, p. 48-50, 2017.

JESUS, D. F. F. **Caracterização molecular e análise da expressão gênica de adesivas na levedura emergente *Trichosporon asahii***. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, 2018. Disponível em: <http://bdtd.unifal-mg.edu.br:8080/bitstream/tede/1435/5/Disserta%c3%a7%c3%a3o%20de%20Daniel%20Felipe%20Freitas%20de%20Jesus.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

JORGE, R. E. **Avaliação De Óleos Essenciais e Extratos De *Lavandula* spp. No Controle De Microrganismos.** 2014. Dissertação (Mestrado em Engenharia Agrônômica) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014. Disponível em: <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/8300/1/TeseRitaJorge.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.

JEMAA, M. B. *et al.* Phytochemical components and antioxidant and antimicrobial activities of essential oils from native Tunisian *Thymus capitatus* and *Rosmarinus officinalis*. **Nutrition & Santé**, v. 10, n. 1, p. 62-71, 2021.

KURAKADO, S. *et al.* Role of arthroconidia in biofilm formation by *Trichosporon asahii*. **Mycoses**, v. 64, n. 1, p. 42-47, 2021.

KUBIÇA, T. F. **Caracterização molecular e prospecção de combinações antifúngicas sinérgicas “in vitro” frente a *Trichosporon asahii*, antes e após exposição prolongada ao fluconazol.** 2016. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2016. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/17973/TES_PPGCF_2016_KUBICA_THAIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 20 abr. 2022.

KEHIE, M.; KEHIE, P.; PFOZE, N. L. Phytochemical and ethnopharmacological overview of endangered *Homalomena aromatica* Schott: An aromatic medicinal herb of Northeast India. **Indian Journal of Natural Products and Resources**, v. 8, n. 1, p. 18-31, 2017.

KIDD, S. E.; ABDOLRASOULI, A.; HAGEN, F. Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, ofac559, 2023.

LIMA, F. C. C. *et al.* A utilização de óleos essenciais de *Lavandula angustifolia*, *Pelargonium graveolens* e *Citrus bergamia* no combate à ansiedade. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 41031-41046, 2021.

LOPES, F. B. **Esporotricose: tratamentos adjuvantes ao itraconazol oral em felinos.** 2019. Monografia (Especialização em Clínica Médica de Felinos domésticos) - Faculdade de Veterinária, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/200186/001102869.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 abr. 2022.

LISCANO, M. G. H. **Suscetibilidade de *trichophyton rubrum* e *trichophyton mentagrophytes* frente a agentes antifúngicos.** 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2015. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/17468/DIS_PPGCF_2015_LISCANO_MARI.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 20 abr. 2022.

LARA, B. R. **Análise fenotípica, genotípica, proteômica e fatores de virulência de cepas de leveduras do gênero *Trichosporon*: isolados humanos, animais e ambientais.** 2021. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada) - Universidade Estadual Paulista em Franca, Botucatu, SP, 2021. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/213988/lara_br_me_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Acesso em: 20 abr. 2022.

LOPES, P. S. G. **Identificação de candidatos vacinais em potencial para *Trichosporon asahii* por vacinologia reversa**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, 2018. Disponível em: <http://btdt.unifal-mg.edu.br:8080/bitstream/tede/1316/5/Disserta%20c3%a7%20de%20Paloma%20da%20Silva%20Gomes%20Lopes.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

LI, H. *et al.* Epidemiological study of *Trichosporon asahii* infections over the past 23 years. **Epidemiology & Infection**, v. 148, p. 1-8, 2020.

LOURENÇO, R. H. **Óleos Essenciais com Atividade Antimicrobiana**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2018. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/84544/1/documento%20a%20submeter%20-%20Rita%20Henriques%20Louren%20o.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

LAVANDEIRA, F. M. F. **Ensaio toxicológicos pré-clínicos na avaliação da segurança de novos fármacos**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4505/1/PPG_21439.pdf. Acesso em: 10 jan. 2023.

MALECK, M. *et al.* Óleos essenciais – um breve relato. **Revista Eletrônica TECCEN**, v. 14, n. 2, p. 43-49, 2021.

MIRANDA, C. A. S. F. *et al.* Óleos essenciais de folhas de diversas espécies: propriedades antioxidantes e antibacterianas no crescimento espécies patogênicas1. **Revista Ciência Agrônômica**, v. 47, n. 1, p. 213-220, 2016.

MAIA, T. F.; DONATO, A.; FRAGA, M. E. Atividade antifúngica de óleos essenciais de plantas. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, v. 17, n. 1, p. 105-116, 2015.

MENEZES, P. M. N. *et al.* Atividade farmacológica de óleos essenciais no sistema respiratório: uma revisão sistemática de estudos pré-clínicos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 14, n. 3, p. 16-31, 2017.

MENDES, G. **Triagem, isolamento de substâncias antifúngicas a partir do extrato do fungo *Aspergillus felis* e avaliação da ação antifúngica em *Paracoccidioides brasiliensis***. 2016. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-AEEKUC/1/tese_graziele_mendes.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.

MENEZES, E. A. *et al.* Isolamento e teste de susceptibilidade aos antifúngicos de *Trichosporon asahii* no Ceará, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 54, n. 1, p. 1-3, 2012.

MARQUES, S. A.; RICHINI-PEREIRA, V. B.; CAMARGO, R. M. P. Piedra branca e pediculose capitis no mesmo paciente. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 5, p. 786-787, 2012.

MEZZARI, A. *et al.* Prevalência de micoses superficiais e cutâneas em pacientes atendidos numa atividade de extensão universitária. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 21, n. 2, p. 151-156, 2017.

MATTEDE, M. G. S. *et al.* Infecções urinárias causadas por *Trichosporon* spp. em pacientes graves internados em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 27, n. 3, p. 247-251, 2015.

MOURA, M. L. N. *et al.* Caracterização clínico-epidemiológica de pacientes com COVID-19 coinfectados com *Trichosporon* spp. em hospital privado de São Paulo. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102219, 2022.

MARINÉ, M. *et al.* On and under the skin: emerging basidiomycetous yeast infections caused by *Trichosporon* species. **PLoS pathogens**, v. 11, n. 7, p. e1004982, 2015.

MAYORGA-RODRÍGUEZ, J. *et al.* Piedra blanca: características clínico-epidemiológicas. **Dermatología**, v. 63, n. 4, p. 367-372, 2019.

MÜLLER, G. G.; KARA-JOSÉ, N.; CASTRO, R. S. Antifúngicos em infecções oculares: drogas e vias de administração. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 72, n. 2, p. 132-141, 2013.

MUKURUMBIRA, A. R. *et al.* Encapsulation of essential oils and their application in antimicrobial active packaging. **Food Control**, v. 136, p. 108883, 2022.

MALAQUIAS, G. *et al.* Utilização na medicina popular, potencial terapêutico e toxicidade em nível celular das plantas *Rosmarinus officinalis* L., *Salvia officinalis* L. e *Mentha piperita* L. (Família Lamiaceae). **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 7, n. 3, p. 50 - 68, 2014.

MARQUES, A. R. F. *et al.* Produção e qualidade de mudas de *Psidium cattleianum* var. *cattleianum* Sabine (Myrtaceae) em diferentes substratos. **Acta Biológica Catarinense**, v. 5, n. 1, p. 5-13, 2018.

MANCARZ, G. F. F. *et al.* *Liquidambar styraciflua* L.: a new potential source for therapeutic uses. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 174, p. 422-431, 2019.

MANCARZ, G. F. F. *et al.* Chemical composition and biological activity of *Liquidambar styraciflua* L. leaf essential oil. **Industrial Crops and Products**, v. 138, p. 111446, 2019.

MANCARZ, G. F. F. *et al.* Antimicrobial and Antioxidant Activity of the Leaves, Bark and Stems of *Liquidambar styraciflua* L. (Altingiaceae). **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 5, n. 1, p. 306-317, 2016.

MAHBOUB, H. H.; TARTOR, Y. H. Carvacrol essential oil stimulates growth performance, immune response, and tolerance of Nile tilapia to *Cryptococcus uniguttulatus* infection. **Diseases of Aquatic Organisms**, v. 141, p. 1-14, 2020.

MARTINEZ, D. M. **Propriedades químicas e biológicas de óleos essenciais, extratos e fitoquímicos de espécies frutíferas: Estudo prospectivo**. 2014. Tese (Doutorado em

Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2014. Disponível em: <https://www.dctaufpel.com.br/ppgcta/manager/uploads/thesis/propriedades-quimicas-e-biologicas-de-oleos-essenciais-extratos-e-fitoquimicos-de-especies-frutifera-817.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MAHMOUDVAND, H. *et al.* *In vitro* protoscolicidal effects of *Cinnamomum zeylanicum* essential oil and its toxicity in mice. **Pharmacognosy Magazine**, v. 13, n. Suppl 3, p. 652-657, 2017.

MORAES, C. R. O. **Óleos essenciais cítricos como manejo alternativo da antracnose causada pelos fungos *Colletotrichum okinawense* e *Colletotrichum gloeosporioides* em frutos de mamoeiro**. 2022. Dissertação (Mestrado em Agroecologia) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo, Alegre, 2022. Disponível em: https://repositorio.ifes.edu.br/bitstream/handle/123456789/3106/Dissertacao_Cassia_Moraes.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 10 jan. 2023.

OLIVEIRA, J. N. **Controle de qualidade de xampu de cetoconazol: avaliação da eficácia**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2014. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/9440/3/JOS%20NETO%20DE%20OLIVEIRA%20-%20TCC%20BACHARELADO%20EM%20FARM%20CIA%20CES%202014.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

OLIVEIRA, D. F. *et al.* Ethnopharmacological study of natural and synthetic products referred for treatment of suspected cases of superficial mycoses in the municipality of Cuité-PB. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 10, n. 2, p. 88-100, 2015.

OLIVEIRA, J. C. A.; VEIGA, R. S. Impacto do uso do alecrim-*Rosmarinus officinalis* L.- para a saúde humana. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 1, n. 2, 2019.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de toxicologia**. 3ª Edição. São Paulo: Atheneu, 2008.

OLIVEIRA, D. H. *et al.* Antioxidant and antifungal activities of the flowers' essential oil of *Tagetes minuta*, (Z)-tagetone and thiotagetone. **Journal of Essential Oil Research**, v. 31, n. 2, p. 160-169, 2019.

PEREIRA, L. M. G. **Atividade inibitória da molécula de Quorum Sensing Farnesol frente a cepas de *Trichosporon asahii* e *T. inkin***. 2018. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/35153/3/2018_dis_imgpereira.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.

PIMENTEL, S. P. *et al.* Complicações do uso do Itraconazol–Revisão. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 4, n. 2, p. 191-193, 2017.

PADOVAN, A. C. B. **Análise da localização, da expressão gênica e predição estrutural de adesinas hipotéticas no patógeno emergente *Trichosporon asahii***. 2019. Dissertação

(Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, 2019. Disponível em: <http://bdtd.unifal-mg.edu.br:8080/bitstream/tede/1598/5/Disserta%20c3%a7%20a3o%20de%20Alexandre%20Anderson%20de%20Lima.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

PROBST, I. S. **Atividade antibacteriana de óleos essenciais e avaliação de potencial sinérgico**. 2012. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada) - Universidade Estadual Paulista em Franca, Botucatu, 2012. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/87926/probst_is_me_botib.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 20 abr. 2022.

PORTUGAL, J. L. S. V.; GUEDES, M. C. S. Óleos essenciais empregados no tratamento da ansiedade: Mecanismo neuroquímico de ação. **Revista Eletrônica FACP**, n. 17, 2020.

POSSA, J. **Compostos bioativos e capacidade antioxidante de arazás (*Psidium Cattleianum Sabine*) morfolito amarelo e vermelho cultivados no Rio Grande do Sul**. 2016. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/144320/000998766.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 jan. 2023.

POZZOBON, R. G. *et al.* Chemical Evaluation of *Liquidambar styraciflua* L. Fruits Extracts and Their Potential as Anticancer Drugs. **Molecules**, v. 28, n. 1, p. 360-377, 2023.

POLICEGOURA, R. S. *et al.* Bioactive constituents of *Homalomena aromatica* essential oil and its antifungal activity against dermatophytes and yeasts. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 22, n. 1, p. 83-87, 2012.

PAGE, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

RICHINI-PEREIRA, V. B. *et al.* Piedra branca: identificação molecular do *Trichosporon inkin* em membros de mesma família. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 3, p. 402-404, 2012.

RANDO, A. L. B. *et al.* A importância do uso de material didático como prática pedagógica. **Arquivos do Mudi**, v. 24, n. 1, p. 107-119, 2020.

RODRIGUES, A. N. **Incidência e fatores de risco de contaminação por fungos filamentosos na mucosa oral normal de trabalhadores rurais das culturas de cana-de-açúcar, laranja e abacaxi da região de Frutal-MG**. 2016. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/td-01032017-124220/publico/AdrianaNovaesRodriguesVersaoCorrigida.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

ROBLES-TENORIO, A. *et al.* Trichosporonose mucocutânea disseminada em paciente com sarcoma histiocítico. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 5, p. 595-597, 2021.

ROCHA, M. *et al.* Quantificação de compostos do extrato aquoso do alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.). **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 8, n. 2, 2016.

ROY, S. J. *et al.* Phytochemical analysis and antioxidant activities of *Homalomena aromatica* Schott. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 8, n. 1, p. 1379-1385, 2019.

ROOS, V. C. **Atividade antifúngica, antibiofilme e antioxidante do óleo essencial de *Citrus deliciosa tenore***. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2020. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/21907/DIS_PPGCF_2020_ROOS_VITOR.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 10 jan. 2023.

REDÜ, J. F. M. **Atividade biocida de desinfetantes e fitoquímicos frente a fungos isolados de animais silvestres mantidos em centro de recuperação**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/89993/000914629.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SANTOS, L. *et al.* Plantas Medicinais: suas associações e usos. *In*: Almeida Júnior, S. **Produtos Naturais e Suas Aplicações: da comunidade para o laboratório**. Guarujá, SP: Científica Digital, 2021. E-book. cap. 1, p. 15-35. Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.org/articles/210303929.pdf>. Acesso: 20 abr. 2022.

SÁ, I. W. A. *et al.* Infecção de corrente sanguínea por *Trichosporon asahii* em paciente COVID-19. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 101801, 2022.

SILVA, C. J. A.; MALTA, D. J. N. A importância dos fungos na biotecnologia. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-PERNAMBUCO**, v. 2, n. 3, p. 49, 2016.

SILVA, L. L.; OLIVEIRA, G. M. G.; JOSÉ NETO, M. Atividade fungicida de plantas do Cerrado contra micoses superficiais e cutâneas. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 6, n. 1, p. 1-16, 2018.

SILVA, É. R. S. *et al.* Anti-inflammatory evaluation and toxicological analysis of *Campomanesia xanthocarpa* Berg. **Inflammation**, v. 39, n. 4, p. 1462-1468, 2016.

SARTO, M. P. M.; ZANUSSO JUNIOR, G. Atividade antimicrobiana de óleos essenciais. **Uningá Review Journal**, v. 20, n. 1, p. 98-102, 2014.

SILVA, N. M. **Determinação da atividade antifúngica e mecanismo de ação de derivados de 8-hidroxiquinolina sobre diferentes gêneros de leveduras e fungos filamentosos**. 2019. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/215252/001119512.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SOUSA, J. K. **Efeito estimulatório da vancomicina sobre o crescimento e a atividade proteolítica de células planctônicas e sésseis de *Trichosporon spp.*** 2021. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/56060/3/2018_dis_jksousa.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.

SILVA, D. P. *et al.* Fungos anemófilos isolados de bibliotecas de instituições de ensino da Região Nordeste do Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 12, 2021.

SANTOS, L. B. S. **Análise filogenética da espécie *Trichosporon asahii* por sequenciamento multilocus.** 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5133/tde-22082019-083951/publico/LeticiaBonatoSouzaSantos.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SANTOS, P. S. G. **Principais gêneros de fungos filamentosos provenientes das áreas controladas da produção de Imunobiológicos no período de 2005 a 2007.** 2012. Monografia (Especialização em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/8208/1/Monografia%20Paulo%20Sergio.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SILVA, M. A. **Quantificação, identificação e bioprospecção de fungos cultiváveis, de solo em recuperação, no semiárido Pernambucano.** 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Serra Talhada, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufrpe.br/bitstream/123456789/1249/1/tcc_maiaraadrianodasilva.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.

SOUZA, O. C. **Produção de lipases por culturas de *Trichosporon* da Micoteca URM: seleção, produção, purificação e aplicação enzimática.** 2015. Tese (Doutorado em Biologia de Fungos) - Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015. Disponível em: <https://attena.ufpe.br/bitstream/123456789/26600/1/TESE%20Odacy%20Camilo%20de%20Souza.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SERPA, R. **Biofilmes de *Trichosporon asahii* e *Trichosporon inkin*: aspectos morfofisiológicos, sensibilidade a antifúngicos e inibição mediada por ritonavir.** 2016. Tese (Doutorado em Microbiologia Médica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/20563/1/2016_tese_rserpa.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.

SEGRELLES-CALVO, G. *et al.* *Trichosporon asahii* as cause of nosocomial pneumonia in patient with COVID-19: a triple Co-infection. **Archivos de bronconeumologia**, v. 57, p. 46-48, 2021.

SOUZA, T. S.; PAULA, N. C. R.; SOUTO, R. C. F. Prevalência de micoses superficiais diagnosticadas em um laboratório de análises clínicas em Goiânia, Goiás. **revista estudos**, v. 41, n. 4, p. 855-868, 2014.

SEYFRIED, M. *et al.* Pectinas de plantas medicinais: características estruturais e atividades imunomoduladoras. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 1, p. 201-214, 2016.

SILVA, S. G. *et al.* Aspectos botânicos dos óleos essenciais. *In*: SILVA, S. G.; CRUZ, J. N, D.; FIGUEIREDO, P. L. B. Aspectos botânicos dos óleos essenciais. **Estudos Transdisciplinares Nas Engenharias**. Atena Editora, 2019. E-book. cap 16, p. 170-181. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Mozaniel-Oliveira/publication/336315652_ASPECTOS_BOTANICOS_DOS_OLEOS_ESSENCIAIS/links/5d9b9530458515c1d39e4693/ASPECTOS-BOTANICOS-DOS-OLEOS-ESSENCIAIS.pdf. Acesso em: 24 jun. 2022.

SARTORATTO, A. *et al.* Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, p. 275-280, 2004.

SMIDERLE, O. J.; SOUZA, A. G. Production and quality of *Cinnamomum zeylanicum* Blume seedlings cultivated in nutrient solution. **Revista Brasileira de Ciências Agrárias**, v. 11, n. 2, p. 104-110, 2016.

SILVA, J. K. A. **Avaliação em ratos do potencial antiobesidade de extratos brutos das folhas e cascas do caule de *Cinnamomum zeylanicum* (canela)**. 2017. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/29436/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20Joicy%20Kelly%20Alves%20da%20Silva.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SANTOS, C. V. **Atributos físicos do solo e sistema radicular de bergamoteiras sob diferentes manejos da cobertura de entrelinhas do pomar**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciência do Solo) – Faculdade de Agronomia da Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/78680/000899940.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SANT'ANNA, L. S. *et al.* Chemical composition and hypotensive effect of *Campomanesia xanthocarpa*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017.

SUGAUARA, R. R. *et al.* Potencial Antioxidante do óleo essencial de *Campomanesia xanthocarpa* O. Berg. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e85891110474, 2020.

SANTIN, R. **Potencial antifúngico e toxicidade de óleos essenciais da família Lamiaceae**. 2013. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/75649/000891685.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 10 jan. 2023.

TELES, Y. C. A. *et al.* Caracterização química do óleo essencial de *Cinnamomum verum*

(CANELA). **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 10, n. 2, p. 1332-1335, 2022.

TAKAHASHI, J. A. *et al.* Fungos filamentosos e química: velhos conhecidos, novos aliados. **Revista virtual de química**, v. 9, n. 6, p. 2351-2382, 2017.

VAIRINHOS, J.; MIGUEL, M. G. Essential oils of spontaneous species of the genus *Lavandula* from Portugal: a brief review. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 75, n. 7-8, p. 233-245, 2020.

VIECILI, P. R. N. *et al.* Effects of *Campomanesia xanthocarpa* on inflammatory processes, oxidative stress, endothelial dysfunction and lipid biomarkers in hypercholesterolemic individuals. **Atherosclerosis**, v. 234, n. 1, p. 85-92, 2014.

VIRIATO, A. Terpenoides com atividade antifúngica para *Candida* Berkhout, causadoras de infecções hospitalares. **O mundo da Saúde**, v. 38, n. 1, p. 40-50, 2014.

WALIA, S. *et al.* Variability in chemical composition and antimicrobial activity of *Tagetes minuta* L. essential oil collected from different locations of Himalaya. **Industrial Crops and Products**, v. 150, p. 112449, 2020.

YEDDES, W. *et al.* Optimizing the Method of Rosemary Essential Oils Extraction by Using Response Surface Methodology (RSM)-Characterization and Toxicological Assessment. **Sustainability**, v. 14, n. 7, p. 3927, 2022.

ZHELEV, I. *et al.* Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of Fruits from *Vitex agnus-castus* L., Growing in Two Regions in Bulgaria. **Plants**, v. 11, n. 7, p. 896, 2022.

ZUZARTE, M. *et al.* The Anti-Inflammatory Response of *Lavandula luisieri* and *Lavandula pedunculata* Essential Oils. **Plants**, v. 11, n. 3, p. 370, 2022.