



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

FABIANY HELLEN CASTRO DE LIMA

**ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA
Rhizopus spp.: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

CUITÉ – PB
2023

FABIANY HELLEN CASTRO DE LIMA

**ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA
Rhizopus spp.: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

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

Orientador: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

CUITÉ-PB

2023

L732a Lima, Fabiany Hellen Castro de.

Atividade antifúngica de óleos essenciais contra *Rhizopus* spp.: uma revisão da literatura. / Fabiany Hellen Castro de Lima. - Cuité, 2023.

57 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. Fungos. 2. Atividade antifúngica. 3. Óleos essenciais 4. *Rhizopus* spp. 5. Antimicrobianos. 6. Fungo - mucorales. 7. Antifúngicos - resistência. I. Carmo, Egberto Santos. II. Título.

CDU 582.28(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

FABIANY HELLEN CASTRO DE LIMA

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA *Rhizopus* spp.: UMA REVISÃO DA LITERATURA.

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: 22/06/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

Orientador

Prof^a. Dr^a. Francinalva Dantas de Medeiros

Avaliador(a)

Prof^a. Dr^a. Ana Laura de Cabral Sobreira

Avaliador(a)



Documento assinado eletronicamente por **EGBERTO SANTOS CARMO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 24/06/2023, às 19:37, 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 **FRANCINALVA DANTAS DE MEDEIROS, PROFESSOR 3 GRAU**, em 24/06/2023, às 20:16, 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 26/06/2023, às 14:07, 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 **3504266** e o código CRC **465C6A7D**.

A minha avó, Maria Nativa, que sempre foi a personificação do amor e o cuidado de Deus por mim aqui na terra. És minha inspiração, a mulher analfabeta mais sábia que já conheci. Te amo.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiro a Deus, pelo milagre da vida, por nunca soltar minha mão, por ser minha força, fortaleza e pelos belos planos em minha vida.

A minha mãe Maria Aldilene Castro de Lima, por sempre acreditar no meu potencial e mesmo estando longe durante esta caminhada sempre se fez presente. Você é minha maior influenciadora.

Ao meu pai José Crispiniano de Lima, por nunca medir esforços para que o sonho de ser farmacêutica se tornasse realidade.

Aos meus avós paternos Maria Nativa da Conceição de Lima e Crispiniano Cabral de Lima pelo amor, proteção e fundamentação da base forte da qual eles sabiam que eu precisaria ao longo da minha jornada.

A Josefa Dayse Lima Silva por ser a minha irmã e meu ponto de clareza sempre que preciso.

Ao meu gato, Tunico, por sempre conseguir estabilizar meu emocional. Meu maior companheiro.

A minha para sempre equipe da Escola Municipal de Ensino Fundamental Antônio Ferreira da Costa por terem sido anjos que viabilizaram por tantas vezes minha vida acadêmica. Em especial a Anne Haneyse Ferreira dos Santos e a Joseane dos Santos Silva por terem sido família sempre que precisei.

Ao meu Orientador Prof. Dr. Egberto Santos Carmo, por todos os ensinamentos repassados, pelo apoio, paciência e acima de tudo empatia pela rotina frenética da qual desempenho.

A banca examinadora nas pessoas da Prof^a. Dr^a. Ana Laura de Cabral Sobreira e Prof^a. Dr^a. Francinalva Dantas de Medeiros, por todo apoio durante o processo de elaboração deste trabalho.

A todos os professores que compõem o corpo docente do curso de bacharelado em farmácia do CES, pela dedicação, empenho e conhecimentos transmitidos.

Enfim, a todos que contribuíram de forma direta ou indireta, sinto-me eternamente grata.

“Se você pode sonhar, você pode fazer.”

(Walt Disney)

RESUMO

A mucormicose é uma infecção causada por fungos da ordem Mucorales, descrita pela primeira vez por Paultauf em 1885. É uma doença que pode ter evolução fatal, especialmente em pacientes que apresentam o sistema imunológico deficitário. Diante do aumento da resistência aos antifúngicos utilizados, como também a limitação de opções terapêuticas, o presente trabalho objetivou identificar quais óleos essenciais possuem melhor atividade anti-*Rhizopus*. Para tanto foi realizada uma revisão narrativa da literatura nos bancos de dados científicos *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Medical Literature analysis and Retrieval Sistem Online (MEDLINE)*, *SciELO*, *LILACS*, Portal Periódico CAPES, Google Acadêmico e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores *Rhizopus*, antifúngico, óleos essenciais e uso terapêutico, com o operador booleano AND e refinando os artigos entre os anos de 2010 e 2023. Utilizando os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 45 artigos. Os óleos essenciais com maior atividade anti-*Rhizopus* foram das espécies: *Thymus vulgaris*; *Cymbopogon citratus*; *Rosmarinus officinalis*, *Citrus paradisi* e *Cinnamomum verum*. Os dois primeiros apresentaram ação inibitória comprovada e os demais não foi identificado o mecanismo de ação desempenhado pelos mesmos. Os testes foram realizados *in vitro* através de técnicas de microdiluição, macrodiluição, micro atmosfera e *in vivo* com aplicação direta no alvo a ser avaliado como no estudo de toxicidade do óleo essencial de *Thymus schimperi* em ratas albinas Wistar. Conclui-se que o uso dos óleos essenciais como base ou enriquecedores de formulações pode contribuir com o desenvolvimento de novos fármacos. Verifica-se que os estudos *in vitro* podem auxiliar na continuação da investigação de óleos essenciais com potencial antifúngico contra cepas de *Rhizopus* spp. para finalidades terapêuticas.

Palavras-chave: *Rhizopus*; antimicrobianos; mucormicose.

ABSTRACT

Mucormycosis is an infection caused by fungi of the order Mucorales, first described by Paultauf in 1885. It is a disease that can have a fatal evolution, especially in patients with a deficient immune system. Faced with the increase in resistance to the antifungal agents used, as well as the limitation of therapeutic options, this study aimed to identify which essential oils have the best antifungal activity *Rhizopus*. For this purpose, a narrative review of the literature was carried out in scientific databases: *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Medical Literature analysis and Retrieval Sistem Online (MEDLINE)*, *SciELO*, *LILACS*, *CAPES Periodical Portal*, *Google Scholar* and *the Virtual Health Library (VHL)*, using the descriptors *Rhizopus*, antifungal essential oils and therapeutic use, using the combination with the Boolean AND operator and refining the articles between the years 2010 and 2023. Using the inclusion and exclusion criteria, 45 articles were selected. The essential oils with the highest anti-*Rhizopus* activity were from the species: *Thymus vulgaris*; *Cymbopogon citratus*; *Rosmarinus officinalis*, *Citrus paradisel* is *Cinnamomum verum*. The first two showed proven inhibitory action and the remaining mechanism of action performed by them was not identified. The tests were performed *in vitro* through microdilution, macrodilution, micro atmosphere and *in vivo* with direct application on the target to be evaluated as in the study of toxicity of the essential oil of *Thymus schimperin* Wistar albino rats. It is concluded that the use of essential oils as a base or formula enrichment can contribute to the development of new drugs. It turns out that the studies *in vitro* may help in the continuation of the investigation of essential oils with antifungal potential against strains of *Rhizopus* spp. for therapeutic purposes.

Key words: *Rhizopus*; antimicrobial; mucormycosis.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Principais meios de diagnósticos para infecções fúngicas e os respectivos achados.....	25
Quadro 2: Relação entre casos clínicos, intervenções e resultados expressos por pacientes analisados segundo Cornely <i>et al.</i> (2019).....	27
Quadro 3: Artigos científicos analisados considerando os descritores.....	36
Quadro 4: Atividade biológica de diferentes espécies vegetais frente a cepas de <i>Rhizopus</i> spp. de acordo com a pesquisa realizada na literatura entre 2014 a 2022.....	43
Tabela 1- Artigos encontrados nas bases de dados, associando os casos de infecções fúngicas desencadeadas por <i>Rhizopus</i> spp. e a ação de óleos essenciais frente a cepas de <i>Rhizopus</i> spp.....	36
Tabela 2 - Número de estudos publicados no Pubmed utilizando os buscadores “Essential oil” e “Essential oil” AND “Rhizopus” AND “therapeutic use”, ao longo de 1990 a 2020.....	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Características macromorfológicas e micromorfológica de <i>Rhizopus</i> spp. em Ágar Sabouraud Dextrose.....	17
Figura 2: Lesões causadas pelos agentes de mucormicoses <i>Apophysomyces variabilis</i> e <i>Lichtheimia corymbifera</i>	20
Figura 3 - Fatores predisponentes de maior incidência.....	23
Figura 4 – Fungos do gênero <i>Mucor</i> corado em hematoxilina e eosina, como também em solução de metenamina-prata utilizando o método de Grocott...	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CFM - Concentração Fungicida Mínima
CIM - Concentração Inibitória Mínima
DM - Diabetes Mellitus
HIV - *Human immunodeficiency virus*
H&E - Hematoxilina e eosina
KOH - Hidróxido de potássio
pH - Potencial hidrogeniônico
SNC - Sistema Nervoso Central
 μg - Micrograma
 $\mu\text{g/ml}$ - Micrograma por mililitro
 μL - Microlitro
 μm - Micrômetro
MAC - Mucormicose associada a COVID-19
mg/kg - Miligrama por quilograma
ml - Mililitro
OE - Óleo essencial
SARS-Cov-2 - Coronavírus 2
SNC - Sistema Nervoso Central
SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave
WBC - Glóbulos brancos
% - Percentual
 \leq - Menor Igual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos específicos	15
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
3.1 Mucormicose – aspectos gerais	16
3.2 SARS-CoV-2	20
3.3 Epidemiologia	21
3.4 Diagnóstico	24
3.5 Tratamento convencional	26
3.6 Óleos essenciais (OEs)	30
4 METODOLOGIA	34
4.1 Delineamento do estudo	34
4.2 Estratégia de busca	34
4.3 Extração de dados	34
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

A nível global, as infecções fúngicas têm apresentado uma incidência crescente com casos críticos, estando igualmente associadas a uma crescente taxa de morbidade e de mortalidade. Entre as micoses emergentes ao longo da última década encontram-se as mucormicoses, designadas anteriormente por zigomicoses. O termo de zigomicose abrange todas as mucormicoses enquanto o inverso não é verdade (PETRIKKOS; SKIADA; DROGARI-APIRANTHITOU, 2014; YASMEEN *et al.*, 2017). Os agentes patogénicos da mucormicose encontram-se na natureza e são manifestados maioritariamente em matérias orgânicas em estado de decomposição (SKIADA; PAVLEAS; DROGARI-APIRANTHITOU, 2017).

As mucormicoses são micoses cujo os agentes etiológicos pertencem à ordem Mucorales, expressão característica que classifica o seu potencial como invasivo (YASMEEN; WAQAS; MUNIR *et al.*, 2017). Estima-se que seja a terceira causa mais comum de infecções fúngicas invasivas, sendo apenas superada pela candidíase e pela aspergilose (SKIADA; PAVLEAS; DROGARI-APIRANTHITOU, 2017). A taxa de mortalidade varia entre 17% a 66% dependendo dos fatores de risco (GINA *et al.*, 2021).

Os principais fatores de risco, associados às mucormicoses estão interligados com o imunocomprometimento do hospedeiro, como a existência de comorbidades como a Diabetes mellitus não controlada e cetoacidose diabética, transplantados, doença maligna (hematológica e de tumores de órgãos sólidos), neutropenia e terapia com corticosteroides (BALDIN; IBRAHIM, 2017).

No que diz respeito aos tipos de mucormicose existentes, classifica-se quanto ao seu local de infecção e consequente manifestação clínica. Deste modo, a mucormicose associada à doença sinusal (rinocerebral) é a mais comum (39%), seguida por infecção a nível pulmonar (24%), cutânea (19%), cerebral (9%), gastrointestinal (7%) e por fim em outros locais (9%) (GINA *et al.*, 2021).

Segundo Dehghanpisheh *et al.* (2022) a mucormicose rinocerebral destaca-se como uma das infecções fúngicas invasivas mais graves, agressivas e letais das micoses invasivas, onde a COVID-19 tem um papel desregulador da imunidade do paciente submetendo-o a desenvolver tais infecções fúngicas.

O aumento da resistência dos microrganismos que causam prejuízo à saúde humana, bem como o surgimento e destaque de reações adversas pelos usuários a

antibióticos tem restringido cada vez mais a utilização de drogas antimicrobianas comercialmente disponíveis para os tratamentos (SANTOS, 2022).

As novas alternativas terapêuticas para a mucormicose encontram-se bastante limitadas em comparação a outras infecções bacterianas e fúngicas, evidenciando a necessidade do desenvolvimento de uma terapia antifúngica específica para a mucormicose. As espécies causadoras apresentam uma enorme plasticidade genética, como é o caso de *Rhizopus arrhizus*, o que explica o fato de serem bastante resistentes a diversas classes antifúngicas (GINA *et al.*, 2021; KIDD; ABDOLRASOULI; HAGEN, 2023).

Santos (2022) e Silva (2021) ressaltam que as plantas, através de reações químicas são capazes de produzir, transformar e acumular substâncias que garantem a sobrevivência, adaptação e perpetuação das espécies nos variados ecossistemas, podendo atuar como agentes antibacterianos, antivirais, antifúngicos, inseticidas e também contra herbívoros, reduzindo o apetite por tais plantas. Substâncias como os óleos essenciais (OEs) são substâncias orgânicas voláteis, puras e potentes, consideradas a “alma” da planta. Pelo menos 2.000 espécies de plantas foram usadas para fazer mais de 3.000 óleos essenciais, dos quais 300 são significativos do ponto de vista comercial (WICKRAMANAYAKE *et al.*, 2023).

Os óleos essenciais podem ter mais de 60 componentes individuais, dependendo da espécie e subespécie da planta da qual são obtidos, e os componentes principais podem constituir até 85% de um óleo essencial, enquanto outros componentes estão presentes apenas na forma de traços (BOY *et al.*, 2023). A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais está associada a compostos como eugenol, alicina, timol e carvacrol (REIS *et al.*, 2020). Esta atividade deriva-se de sua hidrofobicidade, a qual viabiliza a partição da camada lipídica das membranas celulares e mitocôndrias, aumentando sua permeabilidade, levando ao vazamento de íons e 21 moléculas pequenas e, em maior medida, lise e morte celular (SILVA, 2021).

Diante disso, este trabalho teve por objetivo elaborar uma revisão de literatura com o intuito de identificar e elencar quais óleos essenciais possuem atividade anti-*Rhizopus*, por meio de um compilado de informações coletadas em artigos científicos nacionais e internacionais.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Elaborar uma revisão de literatura com o intuito de identificar e elencar quais óleos essenciais possuem atividade anti-*Rhizopus*.

2.2 Objetivos específicos

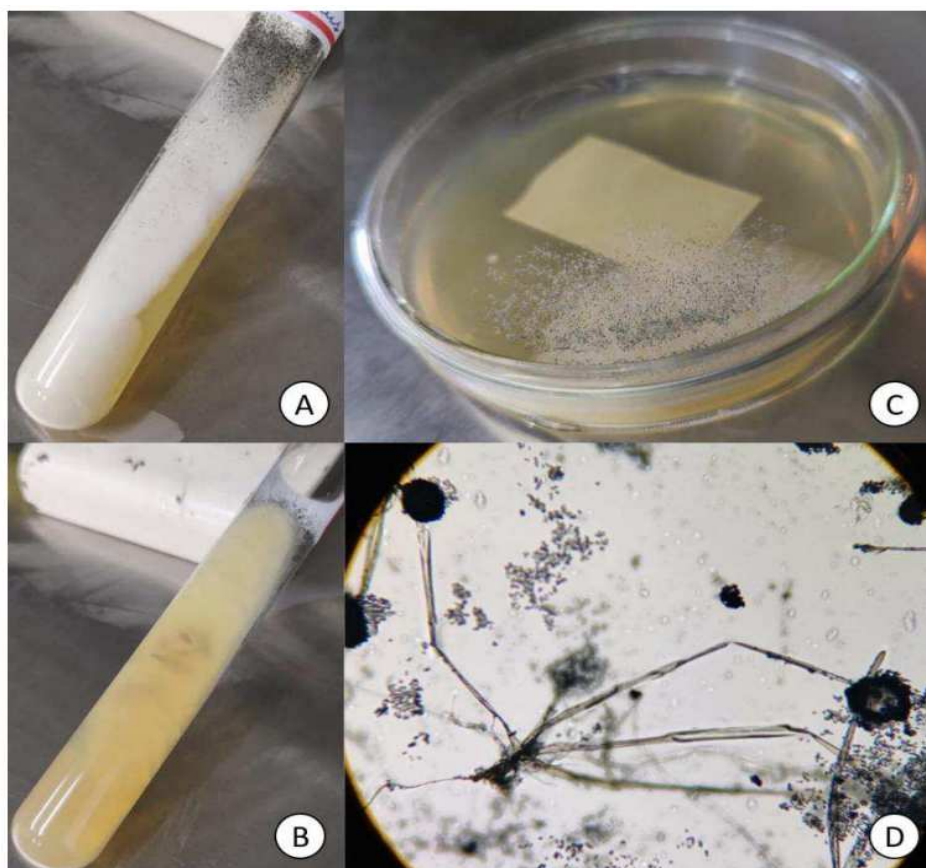
- Averiguar, a partir da Concentração Inibitória Mínima (CIM), quais os óleos essenciais possuem melhor atividade anti-*Rhizopus*.
- Elencar a partir de análises realizadas *in vivo* e *in vitro* os óleos essenciais que possam apresentar toxicidade.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Mucormicose – aspectos gerais

Na literatura temos em resumo morfológico que os fungos do gênero *Rhizopus* spp. são filamentosos e saprófitos, deste modo, geralmente são encontrados em matéria orgânica em decomposição. Em observação macroscópica *Rhizopus* spp. são fungos que crescem rapidamente, em torno de 4 dias a temperatura de 35°C. Sua colônia é caracterizada por ser alta e fibrosa, com textura algodonosa, primeiramente branca e com o crescimento tornam-se acinzentadas ou amarronzadas, com abundantes esporângios pigmentados, que são vistos como áreas escuras salpicando o micélio da outra forma pálida, que rapidamente cresce e encobre toda superfície (figura 1) (CAVALCANTI *et al.*, 2017).

Figura 1 - Características macromorfológicas e micromorfológica de *Rhizopus* spp. em Ágar Sabouraud Dextrose



Fonte: Marinho *et al.*, 2022

(A), (B) verso e o reverso da colônia de *Rhizopus* sp. respectivamente; (C) aspecto aéreo evidenciado no verso da colônia; (D), imagem microscópica do fungo com rizoide em evidência no aumento de 100x.

Microscopicamente observa-se hifas largas e asseptadas, dando origem a numerosos estolões e rizoides na sua porção basal. Longos esporangióforos não ramificados e retos, esporângios globosos terminais, apresentando típica columela contendo numerosos esporangiósporos presentes no seu interior (NUNES *et al.*, 2019). Nas junções dos esporangióforos com os estolões encontra-se uma estrutura semelhante a uma raiz de planta, o rizoide. Esta estrutura nomeada como rizoide é a responsável pela captação de nutrientes do meio como também pela fixação do fungo (CAVALCANTI *et al.*, 2017).

No Brasil esses fungos são amplamente encontrados na região nordeste em ecossistemas áridos e semiáridos, como a Caatinga, que é um domínio exclusivamente brasileiro na região semiárida do Brasil. Algumas espécies têm sido descritas como agentes de infecções sistêmicas em humanos, especialmente pacientes imunocomprometidos (VIEIRA *et al.*, 2018).

Paulo (2014) e Guerreiro (2023) afirmam que a patogenicidade de um microrganismo está correlacionada a sua capacidade de gerar danos aos tecidos do hospedeiro, mesmo não sendo sua função principal. Após a invasão ao organismo do hospedeiro o patógeno metaboliza nutrientes responsáveis pela sua sobrevivência, se reproduz gerando metabólitos nocivos ao hospedeiro. Nas doenças desencadeadas por fungos, é necessário que os organismos cresçam em temperaturas corporais humanas e sejam capazes de penetrar barreiras superficiais, como também de resistir às defesas imunológicas do hospedeiro.

Segundo Paulo (2014), Nóbrega *et al.* (2014), Cavalcanti (2017) e Ahmadikia *et al.* (2021) a incidência de infecções fúngicas invasivas, principalmente em pacientes imunossuprimidos nas últimas décadas, está relacionada ao uso de antineoplásicos, uso de drogas injetáveis ilícitas, antibióticos de largo espectro, o uso prolongado de esteróides e de substâncias quelantes de ferro, cirurgias invasivas, lesões traumáticas, neutropenia, pancreatite e infecções por Human Immunodeficiency Vírus (HIV).

Os esporos entram no corpo por inalação, ingestão de alimentos contaminados, implantação em pele lesada por trauma/queimaduras/cirurgia, ou via percutânea por agulhas ou cateteres contaminados (GUERRERO, 2023). A angioinvasão é um recurso utilizado pelo patógeno para se disseminar pelo organismo do hospedeiro. A propagação deste através da corrente sanguínea pode desencadear a forma disseminada da infecção (PAULO, 2014).

O sistema imune, tanto os macrófagos, quanto os polimorfonucleares (monócitos e neutrófilos) atua como o sistema primário de defesa nos hospedeiros imunocompetentes, impedindo através da geração de metabólitos oxidativos, a germinação dos fungos (NÓBREGA *et al.*, 2014). Um sistema imunológico competente é capaz de evitar a infecção através da ativação de fagócitos que podem destruir os patógenos dentro e fora da célula dependendo da forma como são ativados (PAULO, 2014). Os macrófagos alveolares atuam na defesa contra os esporangiosporos, enquanto os neutrófilos medeiam a proteção contra as hifas (NÓBREGA *et al.* 2014).

Um sistema imune deficitário permite que esses esporos germinem em hifas e causem a infecção (DE MELO FILHO; DE ANDRADE VALERY; DE OLIVEIRA CASTELANO, 2022). Em hospedeiros que apresentem o sistema imunológico deficitário, como os pacientes com cetoacidose diabética, o pH ácido causa dissociação do ferro das proteínas de transporte (especializadas), sendo este ferro livre utilizado para o crescimento fúngico rápido. Defeitos na defesa fagocitária por deficiência no número, na função, por consequências de terapias específicas (corticoterapia) permitem a proliferação do fungo (NÓBREGA *et al.*, 2014). A doença é caracterizada por infarto e necrose do tecido resultante da invasão da vasculatura pelas hifas (DE MELO FILHO; DE ANDRADE VALERY; DE OLIVEIRA CASTELANO, 2022).

As zigomicoses são infecções causadas por fungos da classe Zygomycetes. Estes são fungos filamentosos pertencentes a duas ordens de importância clínica que causam infecções em humanos: a ordem Mucorales e Entomophthorales. A maioria das zigomicoses é causada pelos fungos da ordem Mucorales, cuja infecção é denominada como mucormicose (MOTA *et al.*, 2014).

A primeira descrição de mucormicose foi realizada por Paultauf em 1885 (NÓBREGA *et al.*, 2014). A mucormicose, na maioria dos casos tem evolução fatal, o gênero *Rhizopus* está envolvido em 70% dos casos diagnosticados (NÓBREGA *et al.*, 2014). A característica marcante da doença é a necrose tecidual resultante da invasão dos vasos denominada angioinvasão e subsequente trombose; escaras pretas e necróticas são comuns nos tecidos afetados (GUERRERO, 2023).

A mucormicose pode acometer várias partes do corpo, manifestando-se nas formas rinocerebral, gastrointestinal, renal, cutânea (quando a porta de entrada do agente é por traumas na pele, em virtude da predisposição que a lesão causa a

entrada do patógeno no organismo), pulmonar e disseminada (AHMADIKIA *et al.*, 2021).

Evidencia-se que as mucormicose cutâneas e de partes moles são as mais comuns em pacientes imunocompetentes, principalmente após lesões traumáticas derivadas de desastres naturais, acidentes com veículos motorizados, dispositivos explosivos, ou fontes iatrogênicas, cirurgia ou queimaduras. Levando a formação de abscessos, inchaço da pele, necrose, úlceras secas e escaras (figura 2) (CORNELY *et al.*, 2019). Fungos do gênero *Rhizopus* raramente causam infecções em pacientes imunocompetentes.

Figura 2: Lesões causadas pelos agentes de mucormicose *Apophysomyces variabilis* e *Lichtheimia corymbifera*.



Fonte: Cornely, 2019.

(A) mucormicose cutânea por *Apophysomyces variabilis*; (B), (C) e (D), Lesões evidenciadas em pacientes com diabetes não controlado; (E) Mucormicose rinocerebral; (F) Paciente oncológico com necrose cutânea; (G) Mucormicose cutânea por *Lichtheimia corymbifera*.

Essa patologia tem sido denominada popularmente de “fungo negro” ou “fungo preto” denominação errônea, uma vez que os agentes da mucormicose são fungos hialinos (JUNQUEIRA *et al.*, 2022). O termo “fungo negro”, usado para designar esta doença, advém das lesões escuras, que surgem em decorrência da necrose tecidual nos indivíduos acometidos por esta patologia (GOIÁS, 2021). A literatura explica que a principal razão associada a essa coinfeção é a presença de ambiente favorável para a germinação dos esporos em pessoas acometidas pelo vírus SARS-CoV-2 (SINGH, 2021).

3.2 SARS-CoV-2

Através de levantamento epidemiológico multicêntrico, Patel *et al.* (2021) relata o aumento de casos de mucormicose em 16 centros de saúde na Índia, dos quais ocorreram entre os meses de setembro e dezembro de 2020. Ao analisar os dados notou-se o aumento de 2,1 vezes nos casos de mucormicose comparado aos mesmos meses de 2019, deste modo, atribuiu-se este aumento de casos devido a coinfeção de pacientes infectados pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), responsável pelo COVID-19.

O SARS-CoV-2 induz endotelite e trombose microvascular nos leitos vasculares pulmonar e extrapulmonar, o que pode agravar o impacto angioinvasivo da mucormicose que normalmente resulta no infarto dos tecidos infectados (KARIMI-GALOUGAHI; ARASTOU; HASELI, 2021).

Indivíduos com o perfil clínico descrito anteriormente, apresentam-se como o ambiente ideal para a proliferação do fungo, ou seja, baixa concentração de oxigênio (hipóxia), altos níveis de glicose sanguínea (diabetes, hiperglicemia de início recente, hiperglicemia induzida por esteroides), meio ácido (acidose metabólica, cetoacidose diabética, altos níveis de ferro (aumento das ferritinas) e diminuição da atividade fagocítica dos glóbulos brancos (WBC) devido à imunossupressão (mediada por esteroides ou comorbidades de fundo) juntamente com vários outros fatores de risco compartilhados, incluindo hospitalização prolongada com a presença ou ausência de ventiladores mecânicos (SINGH, 2021).

COVID-19 resulta em várias alterações imunológicas, das quais a linfopenia de células T e Natural Killer (NK) e a expansão de um fenótipo de linfócitos T “esgotado” com expressão superficial de PD¹ são características notáveis (HADJADJ *et al.*, 2020).

Os pacientes com mucormicose associada à COVID-19 (MAC) apresentaram uma alta taxa de mortalidade, mesmo com a realização de cirurgia adjuvante, além da terapia antifúngica (PAL *et al.*, 2021). Os fatos sugerem que em pacientes criticamente doentes com COVID-19, a mucormicose oferece uma mortalidade global de 50%, que é desencadeada pelo uso de esteroides. O uso de esteroides para reduzir a inflamação dos pulmões é um bom tratamento estratégico para pacientes com COVID-19, mas esteroides também são relatados para reduzir a imunidade e aumentar níveis de açúcar no sangue em pacientes diabéticos e não

diabéticos. Essa queda na imunidade pode desencadear a mucormicose entre pacientes doentes com COVID-19 (SUBRAMANIYAN *et al.*, 2021).

Infecções como a mucormicose podem gerar a ruptura traumática da barreira mucosa prejudicada e uma resposta imune disfuncional em infecções virais graves e o uso de medicamentos imunossupressores como os inibidores de interleucina (IL-6) como tocilizumabe (KANWAR *et al.*, 2021). Há relatos na literatura, que sugerem que os esporangiosporos possuem algum componente, possivelmente uma protease, que pode ser diretamente tóxica para as células endoteliais da mucosa, facilitando a germinação do fungo (NÓBREGA *et al.*, 2014).

A fisiopatologia envolvida na ocorrência de mucormicose concomitante à COVID-19 pauta-se na alteração das defesas inatas do organismo, redução da resposta linfocitária a agentes patológicos, além do mau funcionamento dos mecanismos teciduais de barreira tais como o clearance das secreções promovido pelas estruturas ciliares do epitélio respiratório. A maior parte dessas disfunções advém da atividade inflamatória do SARS-CoV-2 no aparelho pulmonar, sendo intensificadas pela ação imunossupressora dos corticosteroides utilizados no manejo dos pacientes acometidos pelas formas graves da COVID-19 (PAL *et al.*, 2021).

A mortalidade da mucormicoses pulmonar segundo os últimos estudos fica em torno de 57%, taxa elevada, apesar de nos últimos anos ter havido melhora importante da sobrevida. A mortalidade prévia era de 87% (DE MELO FILHO; DE ANDRADE VALERY; DE OLIVEIRA CASTELANO, 2022).

3.3 Epidemiologia

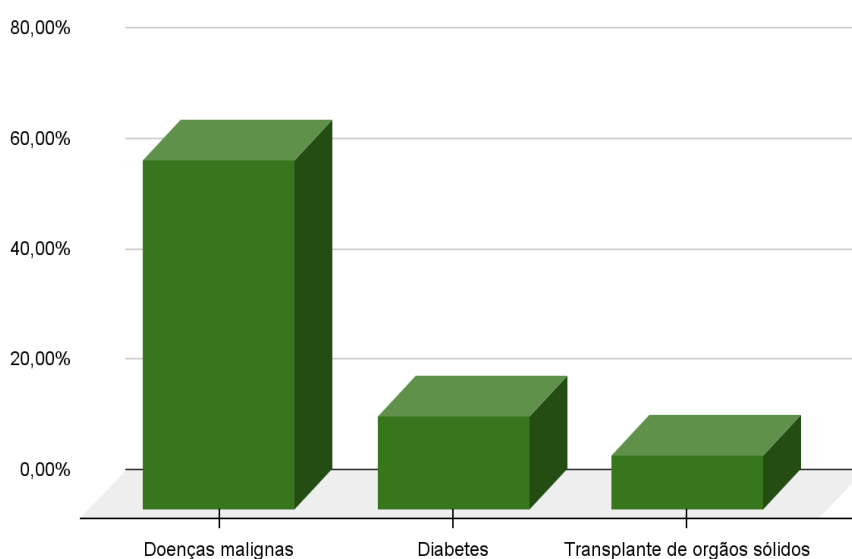
A mucormicose é uma doença de baixa prevalência global, contudo, apesar de rara, tem sido observada, ao longo das últimas duas décadas, uma elevação significativa no número de casos, ocorrendo principalmente em países europeus tais como França, Bélgica e Suíça, como também em território asiático, em especial na Índia (HASSAN; VOIGT, 2019).

A prevalência da mucormicose varia de forma expressiva entre países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimento. Sua prevalência em território europeu e estadunidense varia entre 0,01 e 0,2 a cada 100.000 habitantes, acometendo pacientes com condições imunossupressoras e doenças crônicas. Na

Índia o número de casos é maior, acometendo principalmente indivíduos com diabetes mellitus em mau controle, sendo sua prevalência de 14 casos para cada 100.000 habitantes (JUNQUEIRA *et al.*, 2022).

Em um estudo global realizado entre os anos de 2006 a 2009, por Ruping *et al.* (2010), relatado por Nóbrega *et al.* (2014), constatou-se que 41 pacientes possuíam mucormicose do tipo invasiva, sendo consideradas como fatores predisponentes às doenças malignas (n=26; 63,4%), diabetes mellitus (n= 7; 17,1%) e transplante de órgãos sólidos (n=4, 9,8%) e outras de menor incidência (Figura 3).

Figura 3 - Fatores predisponentes de maior incidência.



Fonte: Adaptado de Nóbrega *et al.*, 2014.

Nota-se uma mudança no padrão de definição no perfil epidemiológico quando se fala sobre mucormicose. Devido à evolução dos métodos de diagnóstico, evidencia-se que não apenas a Diabetes Mellitus (DM) é um fator de risco para a mucormicose. Doenças oncológicas são fortes fatores de risco isolados, e notavelmente, a combinação de terapia com esteroides para tratar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) desencadeada pelo SARS-CoV 2 e DM pode aumentar a imunossupressão e a hiperglicemia, aumentando o risco de mucormicose em um indivíduo suscetível (AHMADIKIA *et al.*, 2021). Porém a imunossupressão crônica aliada à terapia imunossupressora a hiperglicemia, cetoacidose diabética e distúrbios metabólicos, e eletrolíticos, favorecem o crescimento fúngico e precisam de compensação em abordagem dos pacientes (MEKONNEN *et al.*, 2021).

As taxas de incidência e prevalência de mucormicose são difíceis de determinar por vários motivos. As principais limitações são a falta de estratégias diagnósticas padronizadas, sistemas de vigilância centralizados e a consciência limitada dessa doença incomum em muitas regiões. Um grande problema em relação às estratégias diagnósticas variadas é a confiança apenas nos achados histopatológicos, com falta de crescimento e identificação do fungo na cultura. Além disso, muitos diagnósticos são perdidos ou não relatados, um grande obstáculo para definir e comparar as taxas de mucormicose globalmente é a falta de denominadores harmonizados (CORNELLY *et al.*, 2019).

É importante ressaltar que mesmo raro, há relatos na literatura de indivíduos que foram acometidos com mucormicose mesmo não apresentando nenhum fator de risco. Um caso de mucormicose por *Rhizopus* spp. foi relatado por Wang *et al.* (2018), em um homem de 37 anos que apresentava lesões de pele à esquerda da parede torácica sem histórico de trauma ou doenças primárias. O paciente foi inicialmente diagnosticado erroneamente como tuberculose o que fez com que o tratamento adequado fosse adiado. O exame histopatológico e a cultura fúngica da lesão foram usados como técnicas para fechar o diagnóstico do qual confirmaram mucormicose cutânea. O paciente foi tratado com posaconazol oral 400 mg duas vezes por dia por 150 dias, recuperou-se satisfatoriamente sem apresentar nenhuma disfunção hepática. Em um relato de caso como este, evidencia-se a necessidade de diagnósticos diferenciais como também a necessidade do estado de alerta frente aos diagnósticos e ao acompanhamento do paciente.

Evidencia-se também que os surtos de mucormicose estão associados a desastres naturais, por exemplo, tornado Joplin de 2011 e tsunamis do Oceano Índico de 2004, e lesões relacionadas ao acidente. A mucormicose associada à assistência à saúde inclui cateteres, tipos de adesivos e abaixadores de língua (CORNELLY *et al.*, 2019). Experimentos demonstram que o fungo precisa ser fagocitado para danificar as células, mas não precisa estar em sua forma viável. Este fenômeno ocorre devido a capacidade de produzir toxinas, como o *Rhizopus arrhizus*, que danificam as células mesmo após a morte do fungo (PAULO, 2014).

Em estudo recente, Santos *et al.* (2022), conclui em seus levantamentos de pesquisa um aumento significativo na incidência de mucormicose no sudoeste do Brasil, acontecendo concomitantemente ao período pandêmico de COVID-19. Em seu artigo o autor faz a correlação dos pacientes admitidos em estado crítico,

principalmente em maiores de 40 anos, admitidos após procedimentos invasivos, corticoterapia, uso indiscriminado de antibióticos e antifúngicos de amplo espectro como fatores determinantes para este aumento de infecção e consequentemente internações.

Hartnett *et al.* (2019) traz em seu artigo a preocupação com os pacientes de risco em ambiente hospitalar, onde a exposição a mucormicetos pode acarretar surtos. Caracteriza-se como infecções adquiridas a partir das rotas de contaminação relacionadas a vazamentos de água, filtragem de ar insuficiente, suprimentos médicos não estéreis, reprocessamento deficiente de dispositivos, procedimentos odontológicos, roupa contaminada, alimentos e suplementos contaminados e outras fontes de mofo.

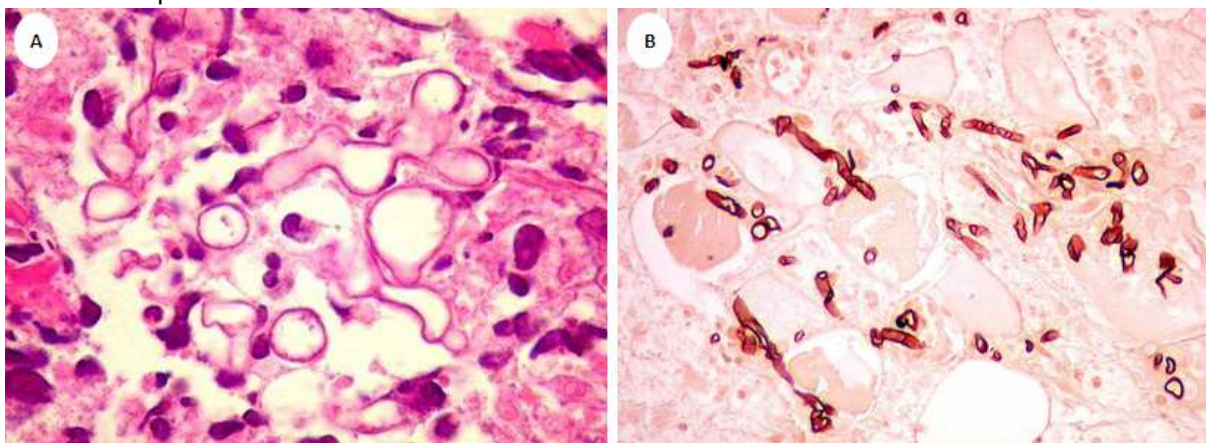
Em um dos tópicos do seu artigo Hartnett *et al.* (2019) traz dados que evidenciam a possibilidade de uma relação direta entre padrões sazonais e as infecções por fungos da ordem mucorales. Por levantamento de dados publicados tem-se que a maioria das infecções por mucormicose se apresentou durante os meses de agosto a dezembro com pico no final da estação quente e seca do verão.

3.4 Diagnóstico

O diagnóstico é feito através de uma correlação entre a clínica do paciente, os exames de imagem, laboratoriais e a utilização de um antifúngico de prevenção. A constatação de uma doença de base, como o diabetes, doenças hematológicas, corticoterapia e outras é o primeiro passo para um diagnóstico precoce. É fundamental a obtenção de material biológico para processamento laboratorial, seja por meio da avaliação direta, do estudo das culturas e do histopatológico (NÓBREGA *et al.*, 2014).

Por não possuir hifas septadas e ramificadas no ângulo reto, os fungos do gênero *Rhizopus* podem ser facilmente visíveis em lâminas coradas com hematoxilina e eosina (H&E) sob um microscópio de luz de baixa potência, no entanto, a coloração com prata de metenamina Grocott-Gomori mostra melhor as hifas nos tecidos invadidos (figura 4) (BAYRAM *et al.*, 2021).

Figura 4 – Fungos do gênero *Mucor* corado em hematoxilina e eosina, como também em solução de metenamina-prata utilizando o método de Grocott.



Fonte: Anatpat, 2023.

(A) mucormicose pleural evidenciando contorno altamente irregular e grande variação de diâmetro ao longo das hifas. Não se observam septos, e o interior dos fungos parece opticamente vazio; (B) mucormicose em músculo esquelético evidenciando-se tecido necrótico, com crescimento desordenado sem respeitar os limites entre as fibras musculares e o interstício.

No diagnóstico pela microscopia direta, pode ser feito o uso de hidróxido de potássio (KOH) a 20%, utilizado para amostras de pele, pelos e unhas; pois esta substância química clarifica as estruturas das amostras permitindo a visualização das estruturas fúngicas, quando presentes (LIMA, 2021).

A utilização de tomografia computadorizada de alta resolução e principalmente ressonância magnética são as mais utilizadas no diagnóstico de zigomicose rinocerebral, pulmonar e disseminada (quadro 1) (CAVALCANTI *et al.*, 2017).

Evidencia-se que o diagnóstico é geralmente obtido de forma tardia, fazendo com que a doença progrida. Em alguns casos a intervenção cirúrgica no intuito de remover as áreas necrosadas e corrigir traumas ocasionados pela infecção fúngica promove a recuperação de pacientes.

Quadro 1: Principais meios de diagnósticos para infecções fúngicas e os respectivos achados.

Métodos de diagnóstico	Resultado
Hemograma - Método de investigação acerca de imunossupressão	Neutropenia, Linfopenia
Perfil metabólico básico - para pacientes acometidos por diabetes	Hipoglicemia resultando numa cetoacidose
Tomografia computadorizada (TC) dos seios nasais e cérebro	Espessamento da mucosa nasal, destruição óssea, há também presença de abscesso e inchaço cerebral

Tomografia computadorizada (TC) do tórax com contraste luminoso	Condensação do pulmão
Endoscopia nasal	Mucosa necrótica na mucormicose rino-órbito-cerebral
Endoscopia gastrointestinal	Úlceras necróticas
Broncoscopia e biópsia a nível dos brônquios	Presença de hifas septadas
Biópsia	Procedimentos cirúrgicos usados para identificação do fungo
Ressonância magnética nuclear (RMN)	Método que busca analisar o comprometimento dos tecidos moles e cerebrais

Fonte: Adaptado de Gina, 2021.

3.5 Tratamento convencional

As doenças provocadas por microrganismos são relativamente difíceis de tratar, pois estes estão em constante modificação, adaptando-se da melhor forma possível aos ambientes aos quais se expõem, o que os tornam cada vez mais resistentes aos medicamentos utilizados no tratamento de infecções (PAULO, 2014).

O tratamento de infecções fúngicas requer uma abordagem multimodal envolvendo terapia antifúngica, desbridamento cirúrgico de tecido necrótico e reversão de imunossupressão na medida do possível. A terapia antifúngica com anfotericina B lipossomal ou combinação de anfotericina B e posaconazol ou caspofungina mostraram melhorar a sobrevivência (SILVA; PIUVEZAM; BRITO, 2022). Deve ser fortemente considerada a descontinuação da terapia imunossupressora ou deferoxamina, especialmente esteroides, quando é diagnosticado mucormicose (MOTA *et al.*, 2014).

Vale ressaltar que mesmo sendo um antifúngico potente e de larga abrangência, a anfotericina B é altamente tóxica, seu uso pode causar danos renais, alterando a filtração glomerular e causando disfunção tubular (PAULO, 2014). Como também, pode causar náusea, vômitos, febre, hipertensão, hipotensão, hipóxia e anemia acompanhada de trombocitopenia (MOTA *et al.*, 2014).

Diretrizes globais demonstraram abordagens detalhadas e diferentes para o diagnóstico e tratamento da mucormicose em 2019 pela Confederação Europeia de Micologia Médica (ECMM) e pelo Consórcio de Educação e Pesquisa do Grupo de Estudo de Micoses. Essas diretrizes apresentam que uma intervenção cirúrgica

imediate e completa deve ser tomada em primeiro lugar. Além disso, os antifúngicos sistêmicos devem ser adicionados ao tratamento de primeira linha. Há uma forte recomendação de anfotericina B lipossomal em altas doses, juntamente com a dosagem adequada de isavuconazol e posaconazol, por via intravenosa (quadro 2). Ambos os triazóis também podem ser administrados como tratamento de resgate.

Em pacientes de alto risco, como pacientes neutropênicos com doença enxerto contra hospedeiro, a profilaxia com posaconazol pode ser administrada. Não há dados suficientes sobre o uso de combinações de outros antifúngicos. A escolha limitada da terapia está criando uma pressão significativa sobre os pacientes de baixa renda. Ainda existe grande margem de incerteza, dessa forma, muito trabalho de pesquisa pode ser feito nesse sentido (BHATT *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de novas técnicas moleculares utilizadas de forma ampla visando o diagnóstico de mucormicose, o licenciamento de isavuconazol para tratamento de mucormicose e a disponibilidade de novas formulações de posaconazol, a inclusão de imagens clínicas e radiológicas abrangentes, achados patológicos e histológicos, são exemplos de manejos necessários para a formulação e/ou atuação de diretrizes de tratamento que visam o bom prognóstico do paciente (CORNELLY *et al.*, 2019).

Não há evidências para profilaxia primária direcionada exclusivamente para mucormicose. Normalmente, a profilaxia é dirigida contra uma ampla gama de infecções fúngicas, incluindo candidíase e aspergilose (CORNELLY *et al.*, 2019).

Quadro 2: Relação entre casos clínicos, intervenções e resultados expressos por pacientes analisados segundo Cornely *et al.* (2019).

Caso clínico	Intenção	Intervenção medicamentosa	Resultados expressos
Combater ou explorar lesão que apresenta necrose recorrente	Cura	Anfotericina B lipossomal + posaconazol ou voriconazol + solução de Dakin tópica 0,025% Anfotericina B lipossomal	16 pacientes analisados, onde, 28% possuíam infecção mista, fatores de risco para mucormicose incluindo lesão por explosão desmontada, amputação traumática de membro inferior, lesão perineal extensa, transfusão de massa
Malignidade hematológica	Cura	Anfotericina B lipossomal + caspofungina	36 pacientes analisados, onde, usou-se, tratamento combinado (52%) foi associado a prognóstico favorável
Malignidade	Cura	Anfotericina B	16 pacientes foram

hematológica		lipossomal + posaconazol suspensão oral	analisados, onde, após análise de escore de propensão, não houve benefício resultante da combinação.
Malignidade hematológica	Cura	Anfotericina B lipossomal + caspofungina + posaconazol	106 pacientes analisados. Após análise de pontuação de propensão, nenhum benefício é expresso no uso da combinação.

Fonte: Adaptado da Diretriz global para o diagnóstico e tratamento da mucormicose. (CORNELLY *et al.*, 2019)

Considerando o disposto na Nota técnica nº 4/2020, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o tratamento antifúngico de primeira linha consiste em altas doses de formulação lipídica de anfotericina B. Tem-se por período de indução o espaço de tempo de no mínimo 4 semanas, utilizando doses de anfotericina B lipossomal com dosagens de 5 a 10 mg/kg/dia por via endovenosa em concomitância com o complexo lipídico de anfotericina B com dosagem de 5 a 10 mg/kg/dia, por via endovenosa. O período de consolidação é variável, utiliza-se isavuconazol ou posaconazol durante 6 semanas, onde, o isavuconazol é aplicado por via endovenosa em dosagem de ataque de 200 mg 3x dia, por 2 dias e o posaconazol utiliza-se dosagem de 300mg, 2x dia de forma endovenosa. Ambos triazólicos (isavuconazol e posaconazol) são recomendados no caso da pré-existência de comprometimento renal e para tratamento de resgate. No envolvimento do sistema nervoso central (SNC) a formulação anfotericina lipossomal é preferencial em relação às outras formulações.

A terapia associada a uma elevada administração de ferro também constitui um fator de risco pois a utilização de deferoxamina é um fator determinante, aumentando a disponibilidade de ferro para formar um complexo férrico sendo que este composto induz o desenvolvimento da mucormicose pelo facto de promover o crescimento de *Rhizopus* spp. Desta forma, doentes em diálise com esta terapia têm um risco elevado de ter esta patologia (GINA *et al.*, 2021).

O ferro é essencial para o metabolismo dos fungos, em hospedeiros saudáveis o íon ferro ligado a proteínas especializadas, como a transferrina, torna o mesmo não disponível para o crescimento fúngico (NÓBREGA *et al.*, 2014). A droga deferoxamina, que é um quelante de ferro para humanos, mas pode ser usada como sideróforo, fornecendo ferro para fungos, na verdade piorou as taxas de mortalidade.

O deferasirox é outro quelante de ferro que não pode ser usado como sideróforo por Mucorales. O uso adjuvante de deferasirox deve ser evitado em pacientes com malignidade hematológica; seu uso em pacientes com diabetes como fator de risco predominante merece maior exploração em ensaios clínicos (CORNELLY *et al.*, 2019).

Um fator limitante da terapêutica da mucormicose é a resistência às drogas antifúngicas, acarretando graves consequências na clínica médica, devido a falha no tratamento, além de prejuízos econômicos para os sistemas de saúde (MOTA *et al.*, 2014). A epimutação em fungos patogênicos está emergindo como um novo fenômeno que pode explicar o rápido desenvolvimento da resistência a drogas antifúngicas. Essas epimutações são causadas por mecanismos de interferência de RNA (RNAi) que silenciam temporariamente genes específicos para superar a inibição do crescimento causada por compostos antifúngicos e gerar cepas epimutantes que sejam resistentes a drogas (ANTUNES, 2022).

Desta forma a busca por novos agentes antifúngicos tornou-se uma preocupação latente ao considerar espécies fúngicas resistentes, especialmente decorrentes do uso indiscriminado e mal orientado dos antifúngicos disponíveis no mercado farmacêutico. Por estas razões, existe uma significativa necessidade de priorizar, testar e aplicar de forma eficiente, melhorias terapêuticas para o tratamento das mucormicoses. É nesse cenário, que as plantas medicinais vêm se destacando como uma abordagem para o tratamento dessas doenças (MOTA *et al.*, 2014).

Os medicamentos à base de plantas têm sido amplamente utilizados por muitos séculos, sendo que entre 1981 e 2010, novos agentes anti-infecciosos foram descobertos a partir de produtos naturais, modificação semissintética ou síntese a partir destes, totalizando 118 com atividade antibacteriana, 29 com atividade antifúngica, 14 com atividade antiparasitária e 110 com atividade antiviral (SOLETTI, 2015).

Assim, grupos de pesquisadores em todo o mundo vêm dando atenção para validação de plantas medicinais e o isolamento de seus metabólitos secundários que podem vir a ser fonte de substâncias bioativas semelhantes aos antimicrobianos presentes atualmente no mercado farmacêutico (MOTA *et al.*, 2014; DE ALMEIDA *et al.*, 2023; KABOUDI *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2023).

3.6 Óleos essenciais (OEs)

As plantas medicinais têm sido tradicionalmente utilizadas em muitas partes do mundo como alternativa à medicina tradicional, no tratamento de doenças humanas, devido às suas atividades antimicrobianas (CRUZ *et al.*, 2023). No mundo em desenvolvimento, a maioria das pessoas (75%) depende de plantas para suas necessidades médicas primárias, inclusive para cicatrização de feridas e como agentes antibacterianos (RICHWAGEN *et al.*, 2019).

Algumas plantas apresentam compostos bioativos, presentes em extratos e óleos essenciais, os quais têm a capacidade de controlar várias doenças. Estes compostos podem agir de forma direta sobre os patógenos, inibindo a germinação e o crescimento, ou então de forma indireta, ativando o sistema de defesa natural das plantas (VIDAL; PEREIRA, 2012).

As plantas produzem metabólitos primários, os quais estão diretamente envolvidos no crescimento e também no desenvolvimento das plantas, e são encontrados em todo reino vegetal. Os metabólitos secundários, também conhecidos por produtos secundários ou produtos naturais, diferem do anterior por apresentarem distribuição restrita no reino vegetal, ou seja, são restritos a uma espécie vegetal ou a um grupo de espécies relacionadas (ASCARI *et al.*, 2022).

Há mais de seis mil anos suas propriedades medicinais eram conhecidas pelos egípcios, porém, somente a partir da Idade Média, com a descoberta de suas propriedades antimicrobianas, os óleos essenciais passaram a ser extraídos e comercializados pelos Árabes, que teriam sido os primeiros a desenvolverem métodos como o arraste a vapor e a hidrodestilação, para obtenção destes compostos (ALMEIDA; ALMEIDA; GHERARDI, 2020).

As propriedades farmacêuticas de plantas aromáticas são parcialmente atribuídas aos óleos essenciais, termo que foi usado pela primeira vez no século XVI por Paracelsus, nomeando o componente efetivo de uma droga com o nome de “quinta essencial”. Em meados do século XX, o papel dos óleos essenciais foi reduzido ao uso em perfumaria, cosméticos e aromas alimentares, enquanto houve declínio na utilização em preparações farmacêuticas (SOUZA *et al.*, 2020).

Seow *et al.* (2014) e Lara *et al.* (2020) descreve os óleos essenciais como importantes mecanismos de defesa das plantas, os mesmos concentram-se nas folhas, ramos, raízes, rizomas, sementes, frutos, flores e caule, a depender da

espécie, sendo mais concentrado nas estruturas mais verdes da planta, devido às vias metabólicas da fotossíntese, dependendo da época do ano, idade da planta, clima e solo. Geralmente são obtidos por destilação e são produzidos pelas plantas em condições adversas, apresentando aroma forte e alta volatilidade.

Para Silva e Medjia (2011) como também para Lara *et al.* (2020) e Silva Neto (2022), a composição química dos óleos essenciais é bastante complexa, pois varia entre as espécies e partes de um mesmo vegetal que são influenciados por fatores externos, como condições climáticas, época de colheita, a forma de obtenção como também pela sazonalidade, por evidenciar-se que o componente majoritário está presente em maior quantidade na primavera e no verão. Dessa forma, denota-se que a constituição dos óleos essenciais é o resultado da síntese de uma cadeia de reações bioquímicas que variam entre as famílias, gêneros, espécies e quimiotipos de uma planta.

Os óleos essenciais são originários de duas vias metabólicas sendo derivada do acetil-CoA e a outra do ácido Chiquímico. São formados por mais de 20 compostos diferentes, sendo caracterizados pelos seus compostos majoritários (REZENDE *et al.*, 2020). A glicose é o precursor do metabolismo secundário e quando metabolizada na rota do ácido chiquímico origina os fenilpropanóides. Na rota da acetil-coenzima A, a glicose produzirá os terpenos (ALVES *et al.*, 2021).

Sua composição pode apresentar diferentes classes de compostos como os: álcoois simples e terpenos, hidrocarbonetos terpênicos, aldeídos, fenóis, cetonas, ésteres, óxidos, peróxidos, ácidos orgânicos, cumarinas, lactonas e compostos sulfatados. São solúveis em solventes orgânicos apolares como éter, entretanto, em solução aquosa apresentam limitada solubilidade (SOUZA, 2020).

A caracterização química torna possível conhecer os componentes do óleo essencial de diversas espécies vegetais, e esses compostos químicos podem ser identificados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG-EM), por meio da comparação de seus espectros de massas e de seus índices de retenção com aqueles existentes na biblioteca do equipamento e na literatura (LARA *et al.*, 2020). Porém quando incluídos em formas farmacêuticas, alimentos entre outros, sua análise requer processos de extração que antecedem a análise propriamente dita (SOLETTI, 2015).

O emprego de óleos essenciais necessita de uma detalhada análise química e uma previsão de possíveis modificações na sua composição, relativas a diferentes

locais e/ou condições climáticas e a variações genéticas populacionais que podem levar à obtenção de diferentes quimiotipos (SILVA NETO, 2022).

Assim como a grande maioria dos medicamentos, os óleos essenciais podem apresentar toxicidade quando utilizados em doses elevadas. Por ser de conhecimento as propriedades hepatotóxicas de algumas substâncias, como pulegona, composto monoterpeneo que de modo geral são considerados substâncias seguras, bem como safrol que apresentou potencial genotóxico e carcinogênico. Logo, existe a necessidade de avaliar não somente o potencial farmacológico de uma substância de interesse, mas também seu perfil toxicológico (SOLETTI, 2015).

Segundo Sienkiewicz *et al.* (2011), no organismo humano, os óleos essenciais são bem absorvidos pela mucosa nasal, gástrica, intestinal e pele. No entanto, em grandes concentrações, pode ter ação irritante. Entretanto, estas substâncias não se acumulam no organismo, pois são neutralizadas por ligação com o ácido glicurônico e eliminadas juntamente com a urina.

Cipriano (2012) e Soletti (2015) afirmam através de evidências o uso dos óleos essenciais a muito tempo pela medicina popular, devido apresentar atividade antioxidante, anti-inflamatória, antialérgica, anticâncer, inseticida e, principalmente, antimicrobiana, anticolinesterásica, anti-helmíntica, antiparasitária, analgésica, sedativa e ainda como promotores de permeação de fármacos administrados por via transdérmica. Na indústria alimentícia os óleos essenciais também têm sido intensamente explorados, devido a atuação como barreira ou inibidor da proliferação de patógenos alimentares, conservantes naturais dos alimentos, além de terem menor impacto ambiental. Sabe-se que também estão presentes nas indústrias de cosméticos, domissanitários e na aromaterapia.

A atividade antimicrobiana dos óleos se dá principalmente devido a sua natureza hidrofóbica, que permite sua passagem através da membrana celular dos microrganismos, tornando-as mais permeáveis, o que leva à morte celular devido à perda de íons e materiais celulares. Acredita-se que essa atividade contra bactérias e fungos tem relação direta com os compostos majoritários presentes no óleo essencial, sendo os compostos fenólicos (timol, carvacrol e eugenol, por exemplo) os mais ativos, principalmente contra bactérias Gram-positivas (CIPRIANO, 2022).

Também é notável a atividade antifúngica dos óleos essenciais, com registros de atividade contra grande variedade de patógenos de flora dos óleos de

manjeriço, frutas cítricas, erva-doce, capim-limão, orégano, alecrim e tomilho (TARIQ *et al.*, 2019).

No cenário atual nota-se um advento do uso de óleos essenciais como base ou enriquecedores de formulações. Embora o perfil de toxicidade da maioria das plantas medicinais não tenha sido totalmente avaliado, os medicamentos derivados de produtos vegetais ou fitoterápicos são geralmente mais seguros do que seus equivalentes sintéticos. Assim, as espécies comumente usadas na fitoterapia que contêm componentes biologicamente ativos são uma boa alternativa, devido à variedade de metabólitos secundários vegetais e suas potenciais atividades antimicrobianas (CRUZ *et al.*, 2023).

O aumento da resistência a antifúngicos como o fluconazol tem trazido apreensão em todo o mundo, uma vez que cepas multirresistentes são agentes potencialmente causadores de infecções nosocomiais agressivas (COLOMBO *et al.*, 2017). Diante desse cenário, é importante focar os estudos no desenvolvimento de novos fármacos, com baixo custo e mínima toxicidade, possibilitando oferecer mais opções para o desenho de estratégias terapêuticas (CRUZ *et al.*, 2023).

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

O presente estudo foi realizado seguindo um modelo de uma revisão de literatura do tipo narrativa de natureza *Rapid Review* (revisão rápida). Este tipo de revisão visa fornecer informações mais rápidas sobre tópicos de pesquisa novos ou emergentes ou quando são necessárias atualizações de análises anteriores, baseadas na análise da literatura publicada, artigos de revistas impressas e ou eletrônicas (CASARIN *et al.*, 2020).

Para realizar a revisão narrativa foram delineados os seguintes passos: 1) estabelecer a questão da pesquisa que consiste no desempenho dos óleos essenciais frente a cepas de *Rhizopus* spp.; 2) estabelecer critérios de inclusão e exclusão; 3) busca na literatura; 4) avaliação e análise dos estudos; 5) interpretação dos resultados; 6) apresentação dos resultados.

4.2 Estratégia de busca

A busca de material ocorreu entre os meses de março a maio de 2023, nas bases de dados científicos *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Medical Literature analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, *SciELO*, *LILACS*, Portal Periódico CAPES, Google Acadêmico e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

4.3 Extração de dados

A seleção dos artigos desse estudo ocorreu em três etapas, na primeira foi feita a leitura dos títulos, seguido da leitura dos resumos e foram excluídos os estudos que não preenchessem os critérios propostos e, por último, foi feita a leitura aprofundada para a extração dos dados.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos relacionados à atividade antifúngica dos óleos essenciais frente a infecções desencadeadas por *Rhizopus* spp., sendo trabalhos entre 2010 e 2023, nos idiomas inglês e português, utilizando como palavras chaves:

Rhizopus, antifúngicos, óleos essenciais. Para tanto, foi utilizado a combinação com o operador booleano AND.

Estudos com informações diferentes das pretendidas, com acesso por meio de pagamento ou idioma diferente dos pretendidos, artigos publicados em datas anteriores ao ano de 2010 como também artigos em duplicidade foram excluídos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da pesquisa nas bases de dados, utilizando os descritores e métodos de combinação citados na metodologia, visando coletar trabalhos que embasassem a revisão em questão, 198 artigos foram identificados, sem excluir neste momento possíveis duplicatas de artigos entre os bancos de dados. A tabela 1 mostra a quantidade de artigos encontrados por banco de dados.

Tabela 1- Artigos encontrados nas bases de dados, associando os casos de infecções fúngicas desencadeadas por *Rhizopus* spp. e a ação de óleos essenciais frente a cepas de *Rhizopus* spp.

Banco de dados	Resultados gerados	Selecionados
<i>PubMed</i>	31	9
<i>ScienceDirect</i>	53	10
<i>MEDLINE</i>	2	1
<i>SciELO</i>	7	3
<i>LILACS</i>	3	0
<i>Periódico Capes</i>	6	2
<i>BVS</i>	50	7
<i>Google Acadêmico</i>	46	13
TOTAL	198	45

Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

Diante da impossibilidade de analisar os artigos na íntegra, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia, para selecionar aqueles que correspondiam aos objetivos da pesquisa. O quadro sinóptico abaixo (quadro 3) dispõe dos 45 artigos selecionados para revisão em questão, contendo as principais informações acerca dos textos utilizados, visando a padronização da coleta de dados dentre as publicações selecionadas.

Quadro 3- Artigos científicos analisados considerando os descritores

Título do trabalho	Autores	Ano
Chemical diversity of wild fennel essential oils (<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.): A source of antimicrobial and antioxidant activities	KHAMMASSI <i>et al.</i>	2023
Antifungal efficacy of sixty essential oils and mechanism of oregano essential oil against <i>Rhizoctonia solani</i>	WU <i>et al.</i>	2023

Controle de fungos com óleo de eucalipto e transmissão de <i>Fusarium</i> sp. em sementes de <i>Mimosa caesalpinifolia</i>	DE FARIAS <i>et al.</i>	2023
Toxicidade do óleo essencial de Melaleuca a organismos não-alvo.	OLIVEIRA <i>et al.</i>	2022
Potencial antifúngico de nanoemulsões de óleo essencial de Cravo-da-Índia (<i>Syzygium aromaticum</i>).	CIPRIANO	2022
The Developmental Toxicity of <i>Thymus schimperi</i> Essential Oil in Rat Embryos and Fetuses	ADANE; ASRES <i>et al.</i>	2022
Óleos essenciais como antimicrobianos naturais em pós-colheita de frutos.	RODRIGUES	2022
Chemical composition and antifungal activity of <i>Zanthoxylum riedelianum</i> stem bark essential oil.	LARA <i>et al.</i>	2022
Composição química e atividade antifúngica do óleo essencial das flores de <i>Bauhinia forficata</i> (Link) e suas propriedades na germinação de sementes de <i>Cucurbita maxima</i> (Duchesne).	DOS ANJOS <i>et al.</i>	2022
Controle alternativo de fungos fitopatogênicos com uso de óleos essenciais de plantas medicinais.	ASCARI <i>et al.</i>	2022
Spraying Hatching Eggs with Clove Essential Oil Does Not Compromise the Quality of Embryos and One-Day-Old Chicks or Broiler Performance	OLIVEIRA; NASCIMENTO <i>et al.</i>	2021
Propriedades fitoquímicas, uso terapêutico e toxicidade da <i>Mentha piperita</i> .	DE CARVALHO SOUZA <i>et al.</i>	2021
Potencial antifúngico de constituintes de óleos essenciais.	SOUZA <i>et al.</i>	2021
Ação antibacteriana e antifúngica do extrato da erva-mate e avaliação da toxicidade em <i>Artemia Salina</i> .	PRESSI <i>et al.</i>	2021

Avaliação do potencial antifúngico de extratos vegetais sobre fungos patógenos	GOMES <i>et al.</i>	2021
Influence of eight chosen essential oils in the vapor phase on the growth of <i>Rhizopus stolonifer</i> and <i>Rhizopus lyococcus</i>	TANČINOVÁ <i>et al.</i>	2021
Alginate-assisted lemongrass (<i>Cymbopogon nardus</i>) essential oil dispersions for antifungal activity	COFELICE <i>et al.</i>	2021
Composição química e atividades biológicas dos óleos essenciais das cascas de duas variedades de <i>Citrus sinensis</i> e das flores de <i>Psidium guajava</i> .	REZENDE <i>et al.</i>	2020
Atividade antifúngica de óleos essenciais frente a <i>Candida</i> spp.	FERRÃO <i>et al.</i>	2020
A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens	TARIQ <i>et al.</i>	2019
Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de <i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Benth. (Lamiaceae) contra cepas de <i>Candida glabrata</i>	PIMENTA <i>et al.</i>	2019
Perfil de resistência de <i>Pseudomonas</i> spp. isoladas de cães e ação antibacteriana e toxicidade de óleos essenciais de plantas da família Lamiaceae.	GUTERRES	2019
Biossíntese de derivados do óleo essencial cravo-da-Índia <i>syzygium aromaticum</i> por processo biocatalítico realizado com <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	SILVA	2019
The inhibitory effect of essential oils on <i>Rhizopus stolonifer</i> , <i>Trichophyton</i>	MANESS; ZUBOV	2019

<i>mentagrophytes</i> , and <i>Microsporum gypseum</i> .		
Estudo do efeito do carvacrol contra <i>Rhizopus arrhizus</i> e <i>Rhizopus microsporus</i> .	CAVALCANTI <i>et al.</i>	2017
Atividade Antifúngica de Óleos Essenciais de Espécies de <i>Hyptidinae</i> (Lamiaceae) sobre <i>Aspergillus niger</i> e <i>Rhizopus stolonifer</i>	COSTA <i>et al.</i>	2017
Óleos essenciais no controle de <i>Rhizopus stolonifer</i> e <i>Botrytis cinerea</i> em morangos.	PASSAGLIA	2017
Atividade antimicrobiana de extratos vegetais e toxicidade em modelos alternativos	GIORDANI	2017
Essential oil composition and antifungal activity of <i>Melissa officinalis</i> originating from north-Est Morocco, against postharvest phytopathogenic fungi in apples.	EL OUADI <i>et al.</i>	2017
Essentials of essential oils.	MANION; WIDDER	2017
Atividade antifúngica, <i>in vitro</i> , do óleo de café verde	ELIZEI <i>et al.</i>	2016
Efeitos da sazonalidade sobre a composição química, potencial antimicrobiano, citotóxico e mutagênico dos óleos essenciais e frações diclorometano e acetato de etila de <i>Piper amplum</i> e <i>Piper cernuum</i> .	SOLETTI	2015
Boar spermatozoa successfully predict mitochondrial modes of toxicity: Implications for drug toxicity testing and the 3R principles.	VICENTE-CARRILLO <i>et al.</i>	2015
Volatiles and seasonal variation of the essential oil composition from the leaves of <i>Clinopodium macrostemum</i> var. <i>laevigatum</i> and its biological activities.	VILLA-RUANO <i>et al.</i>	2015
Utilização de óleo essencial de <i>Moringa oleifera</i> Lam na inibição de fungos fitopatogênicos da semente de	GUIMARÃES	2014

feijão (<i>Phaseolus vulgaris</i>) do grupo comercial carioca		
Investigação da atividade antifúngica do alfa-pineno sobre cepas de <i>Rhizopus oryzae</i>	NÓBREGA <i>et al.</i>	2014
Chemical composition and antifungal activity of essential oils from <i>Ocimum</i> species	VIEIRA <i>et al.</i>	2014
<i>Pelargonium graveolens</i> L'Her. and <i>Artemisia arborescens</i> L. essential oils: chemical composition, antifungal activity against <i>Rhizoctonia solani</i> and insecticidal activity against <i>Rhysopertha dominica</i>	BOUZENNA; KRICHEN	2013
Atividade antifúngica do óleo essencial de <i>Thymus vulgaris</i> L. e Fitoconstituintes Contra <i>Rhizopus arrhizus</i> e <i>Rhizopus microsporus</i> : Interação com Ergosterol.	MOTA <i>et al.</i>	2013
Potencial antifúngico e toxicidade de óleos essenciais da família Lamiaceae.	SANTIN	2013
Herbal Reference Standards: applications, definitions and regulatory requirements	ZÖLLNER; SCHWARZ	2013
Óleos essenciais no controle de mofo cinzento e de podridão mole e seus efeitos na qualidade pós-colheita de morango.	SCARIOT	2013
Efficacy of the application of a coating composed of chitosan and <i>Origanum vulgare</i> L. essential oil to control <i>Rhizopus stolonifer</i> and <i>Aspergillus niger</i> in grapes (<i>Vitis labrusca</i> L.).	DOS SANTOS <i>et al.</i>	2012
Testes <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais	BEDNARCZUK <i>et al.</i>	2010
Proton translocating ATPase mediated fungicidal activity of eugenol and thymol	AHMAD <i>et al.</i>	2010

Fonte: A autoria própria, 2023

Ao cruzar os termos “*Rhizopus* spp.” AND “óleo essencial”, foram encontrados, em sua maioria, artigos que englobam as infecções fitopatogênicas desencadeadas por cepas de *Rhizopus* spp. e o uso de óleos essenciais na agricultura como método alternativo visando cessar as alterações fisiológicas apresentadas em plantas e consequente nos frutos provenientes das mesmas. Muitos óleos essenciais, como cravo, orégano, tomilho, noz moscada, hortelã, o alho, capim limão, manjeriço, mostarda ou da canela, entre outros, são classificados como “Geralmente Reconhecidos como Seguros” (GRAS) pela *United States Food and Drug Administration* (USFDA) (RODRIGUES, 2022).

Tal estudo corrobora com pesquisa desenvolvida por Guimarães (2014) em que, o mesmo apresenta resultados promissores do óleo essencial extraído das folhas de *Moringa oleifera*. Por conter monoterpenos e sesquiterpenos oxigenados, denota-se a eficiência de seu extrato metanólico sobre o crescimento micelial de *Fusarium oxysporum*, *Cladosporium sphaerospermum* e *Colletotrichum lindemuthianum*, como também a redução na incidência de *Mucor* spp., *Aspergillus niger*, *Rhizopus stolonifer* e *Aspergillus flavus* após utilização do extrato aquoso de moringa em sementes de amendoim (*Arachis hypogea*) nas concentrações de 5, 10, 15 e 20 g L⁻¹.

Através dos dados levantados em uma busca simples na base de dados *Pubmed*, é possível observar, na tabela 2, que o interesse científico demonstrado através de trabalhos publicados com relação tanto aos buscadores óleo essencial como também para uso terapêutico frente a infecções por *Rhizopus* spp., de forma isolada ou cruzada, apresenta um número crescente de publicações ao longo das décadas, sendo que o volume de publicação em relação à óleo essencial foi sempre substancialmente superior em comparação ao volume de publicação de forma cruzada. Essa diferença de volume de publicação era esperada, uma vez que o uso de óleos essenciais não é restrito aos casos de infecções desencadeadas por fungos.

Tabela 2 - Número de estudos publicados no *Pubmed* utilizando os buscadores “Essential oil” e “Essential oil” AND “*Rhizopus*” AND “therapeutic use”, ao longo de 1990 a 2020.

Buscador	1990 - 2000	2001 - 2010	2011 - 2020	Total
"Essential oil"	2118	5710	14848	22676
"Essential oil" AND "Rhizopus" AND "therapeutic use"	-	7	21	28

Fonte: Autoria própria, 2023

Dentre os estudos publicados sobre o uso de óleos essenciais, verifica-se que boa parte das publicações tratam do uso dos óleos essenciais voltados para à área de alimentos. Todavia também é notório o crescimento de publicações relacionando os óleos essenciais e possíveis alvos terapêuticos, evidenciando assim a busca por novas opções farmacoterapêuticas.

Em artigo publicado no volume 15 da *Scientia Plena*, periódico da Associação Sergipana de Ciência, Pimenta *et al.* (2019) relatam que dentre os grandes obstáculos para o tratamento das micoses humanas, pode-se destacar: a crescente resistência aos fármacos antifúngicos, opções terapêuticas limitadas, toxicidade, interações medicamentosas e biodisponibilidade diminuta das drogas antifúngicas presentes no mercado.

Apesar da evolução da medicina convencional, populações carentes ainda enfrentam dificuldades em sua utilização, as quais vão desde o acesso aos centros de atendimento hospitalar à obtenção de medicamentos. Deste modo, a utilização de plantas medicinais em países em desenvolvimento, como também em comunidades tradicionais, justifica-se pela fácil obtenção e a tradição do uso das plantas medicinais como agentes terapêuticos (GOMES *et al.*, 2021).

Mota *et al.* (2014) e Ferrão (2020), consideram os óleos essenciais e seus fitoconstituintes como fontes promissoras para a prospecção de novos agentes terapêuticos frente a cepas resistentes, devido a atividade antifúngica promissora em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Os metabólitos secundários produzidos pelas plantas possuem maior diversidade estrutural, dificultando a aquisição de resistência, além de menor persistência no ambiente em função dos microrganismos capazes de metabolizar esses compostos orgânicos (SOUZA *et al.*, 2021). Além disso, os óleos essenciais possuem pouco efeito em organismos não alvo o que seria mais um meio de retardar o desenvolvimento de resistência (WU *et al.*, 2023).

Vieira *et al.* (2014) denotam que o caráter lipofílico do esqueleto carbônico como também o grupo hidrofílico de seus grupos funcionais, são relevantes para a determinação do potencial antimicrobiano dos constituintes de cada óleo essencial. Logo, a atividade antimicrobiana pode assumir a seguinte ordem: fenóis > aldeídos > cetonas > álcoois > éteres > hidrocarbonetos. Timol é o mais potente dos fenóis, possuindo uma série de propriedades farmacológicas, inclusive antibacteriana e antifúngica (MOTA *et al.*, 2014). Entretanto, sabendo que os óleos essenciais podem

ser caracterizados pelos seus compostos majoritários, a eficácia antimicrobiana de um óleo essencial não está geralmente associada exclusivamente a um constituinte específico e sim a um efeito sinérgico de todos os constituintes presentes (DE CARVALHO SOUZA *et al.*, 2021).

A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais vem sendo intensamente estudada por muitos pesquisadores, através de vários métodos de análises *in vitro* realizados por difusão, diluição ou bioautografia. No quadro 4 estão apresentadas algumas espécies vegetais investigadas como fonte de novos produtos naturais com atividades biológicas promissoras contra *Rhizopus* spp.

Quadro 4: Atividade biológica de diferentes espécies vegetais frente a cepas de *Rhizopus* spp. de acordo com a pesquisa realizada na literatura entre 2014 a 2022.

Espécie vegetal	Atividade biológica	Espécie fúngica	Teste	Efeitos vistos a partir de CIM	Referência
<i>Thymus vulgaris</i>	Inibição dos esporangiósporos	<i>Rhizopus arrizus</i> e <i>Rhizopus microsporus</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando microdiluição	256 µg/ml	MOTA <i>et al.</i> , 2014
<i>Clinopodium macrostemum</i>	Inibição do crescimento micelial	<i>Rhizopus stolonifer</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando microdiluição	3 600 µg/ml	VILLA-RUANO <i>et al.</i> , 2015.
<i>Coffea arabica</i> Lamiaceae	Redução da esporulação	<i>Rhizopus stolonifer</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando o efeito volátil e contato direto no fungo	2000 µl/L ⁻¹	ELIZEI <i>et al.</i> , 2016
<i>Cymbopogon citratus</i> Lamiaceae	Inibição da esporulação	<i>Rhizopus stolonifer</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando difusão	500 µg/ml	PASSAGLIA, 2017
<i>Melissa officinalis</i>	Mecanismo de ação não elucidado	<i>Rhizopus stolonifer</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando microdiluição	2 000 µg/ml	EI OUADI <i>et al.</i> 2017
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Mecanismo de inibição	<i>Rhizopus stolonifer</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando macrodiluição	≤ 500 µg/ml	MANESS; ZUBOV, 2019
<i>Citrus paradisi</i>	Mecanismo de inibição	<i>Rhizopus stolonifer</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando macrodiluição	≤ 500 µg/ml	MANESS; ZUBOV, 2019
<i>Cinnamomum verum</i>	Mecanismo de inibição	<i>Rhizopus stolonifer</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando macrodiluição	≤ 500 µg/ml	MANESS; ZUBOV, 2019
<i>Citrus</i>	Mecanismo de ação	<i>Rhizopus</i>	Teste <i>in vitro</i>	625 µg/ml	TANČINOVÁ <i>et</i>

<i>paradisi</i>	não elucidado	<i>lyococcus</i>	utilizando micro atmosfera		<i>al.</i> , 2021.
<i>Citrus aurantium</i>	Mecanismo de ação não elucidado	<i>Rhizopus stolonifer</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando micro atmosfera	625 µg/ml	TANČINOVÁ <i>et al.</i> , 2021.
<i>Bauhinia forficata</i>	Ruptura da membrana celular	<i>Rhizopus microsporus</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando microdiluição	1 560 µg/ml	DOS ANJOS <i>et al.</i> , 2022.
<i>Zanthoxylum riedelianum</i>	Inibição do crescimento micelial	<i>Rhizopus stolonifer</i>	Teste <i>in vitro</i> utilizando macrodiluição	600 µl/ml ⁻¹	LARA <i>et al.</i> , 2022

Fonte: Autoria própria, 2023

Preconiza-se critérios para categorizar o poder antimicrobiano de óleos essenciais a partir do valor da Concentração Inibitória Mínima (CIM), de acordo com esses valores estabelecidos considera-se que óleos com CIM entre 50 e 500 µg/ml são considerados com forte atividade antimicrobiana, com CIM entre 600 e 1500 µg/ml possuem moderada atividade e CIM acima de 1500 µg/ml é considerado com fraca atividade (MOTA *et al.*, 2014). Tem sido estabelecido que cerca de 60% dos óleos essenciais possuem propriedades antifúngicas e 35% exibem propriedades antibacterianas (GUTERRES, 2019).

Desses 45 artigos utilizados para a pesquisa, foi possível observar que uma parte pequena representada por 4 artigos, foram encontrados quando se considerou a busca cruzada com os termos “*Rhizopus*” AND “óleo essencial” AND “uso terapêutico”. Esta busca cruzada permitiu observar a partir de estudos realizados *in vitro* que o óleo essencial de *Thymus vulgaris* possui atividade antifúngica, devido ao rompimento da membrana fúngica e perda do conteúdo intracelular com Concentração Inibitória Mínima (CIM) entre 256 e 512 µg/ml. Por ser a angioinvasão uma característica marcante das mucormicoses, sendo derivada do rápido crescimento micelial, foi possível analisar o efeito de diferentes concentrações de óleos essenciais atuando sobre o crescimento micelial. Evidenciou-se que o óleo essencial de *Thymus vulgaris* com CIM referente a 55,2 µg/ml inibiu cerca de 6% de *Rhizopus arrhizus* enquanto que sob concentração de 49,6 µg/ml inibiu cerca de 6,2% de *Rhizopus microsporus* (MOTA *et al.*, 2014).

No outro estudo analisado, a pesquisa também versa sobre o crescimento micelial de *Rhizopus stolonifer* e a inibição em todas as concentrações avaliadas do óleo essencial da casca do caule de *Zanthoxylum riedelianum* em comportamento dose-dependente, apresentando resultados promissores contra *Rhizopus stolonifer*,

onde, a concentração de $150 \mu\text{LmL}^{-1}$ inibiu mais de 80% do crescimento micelial, não diferindo estatisticamente dos resultados das concentrações de 300 e $600 \mu\text{LmL}^{-1}$, que inibiram 73% e 88%, respectivamente, o crescimento do fungo (LARA *et al.*, 2020).

Ao analisar a pesquisa de Cavalcanti *et al.* (2017), nota-se que a mesma ocorreu apenas sobre o fitoconstituente carvacrol. Vale ressaltar que por categorizar o carvacrol como uma molécula isolada a partir de óleo essencial, a autora avaliou a potência da atividade antimicrobiana mediante os critérios que Mota *et al.* (2014) também estabeleceram referenciando Sartoratto *et al.* (2004). Deste modo, observa-se através da CIM o valor de $64 \mu\text{g/ml}$ para *Rhizopus arrhizus* como também para *Rhizopus microsporus* ambos submetidos a técnica de microdiluição.

No último estudo analisado, a pesquisa aborda sobre o potencial antifúngico *in vitro* sob o método de difusão de disco do óleo essencial da casca de laranja-bahia (*Citrus sinensis*) frente a cepas de *Rhizopus stolonifer* onde constata-se que a inibição do crescimento micelial do fungo depende da dose de óleo essencial utilizada. Denota-se que a pesquisa inicia utilizando a dose de $25 \mu\text{l/ml}$ gerando uma inibição micelial de 30,45%, como também revela que ao alterar a concentração para $100 \mu\text{l/ml}$ a inibição micelial é de 80,05%. Tal atividade anti-*Rhizopus* pode ser justificada por seu principal constituinte, o limoneno (REZENDE *et al.*, 2020).

Os estudos de Costa *et al.* (2017) corroboram com a pesquisa de Rezende *et al.* (2020) ao constatar em seus experimentos *in vitro* a ação fungitóxica de óleos essenciais de *Eglingiella fruticosa* e *Rosmarinus officinalis* ambos sobre o crescimento de *Rhizopus stolonifer*. Demonstrando que o óleo essencial de *Eglingiella fruticosa* foi capaz de proporcionar uma inibição de 66,9% do fungo nas concentrações de $1000 \mu\text{l/ml}^{-1}$ e de 60,7% sob $500 \mu\text{l/ml}^{-1}$.

Ao analisar a composição celular dos fungos, pelo menos seis mecanismos antifúngicos diferentes podem ser sugeridos. Esses mecanismos baseiam-se na inibição da formação da parede celular, ruptura da membrana celular (acarretando perturbações nas estruturas celulares, extravasamento de íons e morte celular), disfunção da mitocôndria dos fungos, inibição da divisão celular, inibição da síntese de DNA/RNA e de proteínas e inibição da bomba de prótons (SOUZA *et al.*, 2021).

Mota *et al.* (2014) relata que o timol interfere com a formação e a viabilidade das hifas *Candida albicans*, o que pode ser atribuído às características anfipáticas

do timol em perturbar as membranas celulares. Adicionalmente foi evidenciado que a forte atividade fungicida promovida por carvacrol e timol contra todos os isolados de *Candida* pode ser devido à inibição da biossíntese de ergosterol e a ruptura da integridade da membrana (AHMAD *et al.*, 2011).

Por mais que muitas pesquisas sobre os óleos essenciais e o seu uso terapêutico se encontrem ainda em fase de estudos *in vitro*, vale destacar três trabalhos de análise toxicológica em organismos vivos. Oliveira e Nascimento *et al.* (2021) relatam na literatura análises sobre o uso de óleos essenciais em organismos vivos utilizando o óleo essencial de cravo da Índia (*Syzygium aromaticum* Myrtaceae) na sanitização de ovos. Mediante os resultados expostos pelo autor, constata-se que o desempenho do frango de corte (*Gallus gallus*) não foi afetado, nem influenciou na janela de eclosão e qualidade de embriões de pintos de até um dia de idade.

Oliveira *et al.* (2023) trazem dados provenientes de pesquisa acerca do óleo essencial de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) frente a colônias de abelhas operárias de *Apis mellifera*. De modo geral, o óleo essencial de melaleuca não causou redução na probabilidade de sobrevivência de operárias de *Apis mellifera*, porém quando pulverizado diretamente sobre operárias de *Apis mellifera*, provocou redução na probabilidade de sobrevivência destas. Quando as abelhas ingeriram dieta contendo o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* este não interferiu na probabilidade de sobrevivência.

Porém, no estudo realizado por Adane *et al.* (2022) apontam que ao receber uma dose elevada (260 mg/kg) do óleo essencial de *Thymus schimperi* nos dias 6 a 12 da gravidez das ratas albinas Wistar (*Rattus norvegicus*), causou atrasos significativos no desenvolvimento fetal e embrionário, diminuição do número de locais de implantação e aumento do número de reabsorção, sugerindo sua toxicidade para o desenvolvimento. Ao considerar a progenitora observou-se uma redução significativa no ganho de peso materno, peso da placenta e peso da ninhada. Evidenciando que o uso do óleo essencial de *Thymus schimperi* por mulheres grávidas deve ocorrer com consciência geral de que os riscos podem estar associados ao uso do óleo essencial, e consumir muito durante a gravidez pode ser prejudicial.

De acordo com Manion e Widder (2017) a intoxicação aguda por óleos essenciais pode causar irritação cutânea, dermatite, alergias e no sistema nervoso

central pode gerar dores de cabeça, alucinações, desmaios, convulsões e parada respiratória. A exposição de óleos essenciais na pré-puberdade pode causar ginecomastia e convulsões. Na intoxicação crônica podem ocorrer efeitos carcinogênicos, teratogênicos e mutagênicos. Assim sendo, quando há o interesse em isolar ou desenvolver uma substância com atividade farmacológica é de suma importância que seja realizada a avaliação dos efeitos tóxicos, ainda em estágios iniciais do desenvolvimento de novos fármacos (SOLETTI, 2015).

Vale ressaltar que recentemente, além dos testes utilizando células de linhagem (rim, fígado e pele), os testes envolvendo células espermáticas estabeleceram-se como um importante método de triagem toxicológica, uma vez que são de fácil obtenção, não necessitando de um grande número de animais doadores e nem de métodos invasivos de coleta (VICENTE-CARRILLO *et al.*, 2015).

Após o levantamento e análise dos dados, verifica-se que há um número majoritário de pesquisas voltadas ao uso dos óleos essenciais na indústria alimentícia. Isso pode se dar pelo amplo potencial dos óleos essenciais para a conservação eficaz de alimentos, garantindo a manutenção da saúde humana, como também pelo alto prejuízo gerado pela perda de colheitas que sofreram ação de fungos fitopatogênicos. Isso comprova a força dos óleos essenciais no tratamento antimicrobiano, algo que Passaglia (2017) já menciona em seu estudo, ao constatar a inibição total do crescimento micelial do *Rhizopus stolonifer* a partir da aplicação do óleo essencial *Foeniculum vulgare var. dulce* em morangos.

Quanto mais pesquisas venham a comprovar o uso eficaz e benéfico dos óleos essenciais, mais a indústria deve investir e incentivar sua popularização, ampliando assim as possibilidades de estudos científicos.

No tocante aos estudos sobre o uso terapêutico dos óleos essenciais frente a cepas de *Rhizopus spp.*, a análise dos estudos apresenta a comprovação de determinados resultados na última década, tais como a atividade antifúngica do óleo essencial de *Origanum majorana Lamiaceae* frente a cepas de *Penicillium digitatum* evidenciando inibição de crescimento em CIM de 250 µg/ml (SANTIN, 2013), antibacteriana contra a *Staphylococcus aureus* quando analisa-se os resultados expostos por Soletti (2015) utilizando o óleo essencial de *Piper cernuum*, antiparasitária contra formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania amazonenses* mediante uso do óleo essencial de *Piper aduncum* (Soletti, 2015).

Embora apresente tantos resultados satisfatórios, quando aplicamos os marcadores e os critérios de inclusão e exclusão, percebe-se uma escassez de pesquisas que apresentem resultados promissores no tocante ao uso terapêutico, em especial anti-*Rhizopus* dos óleos essenciais, o que demonstra a necessidade de ampliar as pesquisas sobre as propriedades terapêuticas dos óleos que apresentem as melhores concentrações inibitórias mínimas.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização desse trabalho de revisão sobre a atividade terapêutica dos óleos essenciais frente a infecções fúngicas desencadeadas por *Rhizopus* spp. possibilitou analisar, avaliar e apresentar atualizações das pesquisas, no contexto mundial na última década, de um tema emergente. O que se pode observar é que mesmo com o desenvolvimento de resistência aos antifúngicos atuais de uso terapêutico, à comunidade acadêmica ainda está com a atenção mais voltada às propriedades dos óleos essenciais para a indústria alimentícia, em razão da composição química complexa da qual atribui determinada dificuldade em mutações dos fungos fitopatogênicos avaliados.

A escolha dos estudos, as pesquisas nos diversos motores de busca e a leitura detalhada de cada artigo selecionado permitiram a esta revisão atingir o objetivo proposto de identificar os óleos essenciais com maior atividade anti-*Rhizopus*, chegando à conclusão que os óleos essenciais de *Thymus vulgaris*; *Cymbopogon citratus*; *Rosmarinus officinalis*, *Citrus paradisi* e *Cinnamomum verum* apresentam uma forte Concentração Inibitória Mínima $\leq 500 \mu\text{g}$, como também revelou a escassez de artigos que publiquem pesquisas relacionando o uso e atividade terapêutica dos óleos essenciais para tratamento de infecções fúngicas desencadeadas por cepas de *Rhizopus* spp., mesmo comprovando-se o crescimento de casos de mucormicose associados ao aumento da população com várias formas de imunossupressão crônicas e/ou graves.

Torna-se válido salientar que a redução do crescimento fúngico promovido pelos óleos essenciais de *Thymus vulgaris*; *Cymbopogon citratus*; *Rosmarinus officinalis*, *Citrus paradisi* e *Cinnamomum verum*, evidencia a necessidade de estudos voltados para os efeitos fitotóxicos apresentados pelos mesmos, a fim de viabilizar o uso, como também, minuciosa análise dos seus componentes em busca dos compostos formadores e de compatibilidades com espécies nativas a fim de tornar possível o uso prático dos óleos essenciais, priorizando o baixo custo.

Diante do exposto, nota-se a necessidade de testes e avaliações de resultados com maiores evidências científicas, a fim de contribuir para a construção de conhecimentos para o uso dos óleos com finalidades terapêuticas visando o bem-estar e a acessibilidade do paciente ao seu tratamento.

REFERÊNCIAS

ADANE F.; ASRES K. *et al.*, The Developmental Toxicity of *Thymus schimperi* Essential Oil in Rat Embryos and Fetuses. **Journal of toxicology**, v. 2022, n. 1, p. 13, 2022.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2020: Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)**. Brasília, DF; 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/nota+t%c3%a9cnica+n+04-2020+gvims-ggtesanvisa/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>. Acesso em: 10 mar. 2023.

AHMAD, A. *et al.* Proton translocating ATPase mediated fungicidal activity of eugenol and thymol. **Fitoterapia**, v. 81, n. 8, p. 1157-1162, 2010.

AHMADIKIA, K., *et al.* The double-edged sword of systemic corticosteroid therapy in viral pneumonia: A case report and comparative review of influenza-associated mucormycosis versus COVID-19 associated mucormycosis. **Mycoses**, v. 64, n. 8, p. 798-808, 2021.

AKHTAR, N. *et al.* The role of SARS-CoV-2 immunosuppression and the therapy used to manage COVID-19 disease in the emergence of opportunistic fungal infections: A review. **Current Research in Biotechnology**, v. 4, p. 337-349, 2022.

ALVES, N. V. *et al.* Potencial farmacológico dos óleos essenciais: uma atualização. **Práticas Integrativas e Complementares: visão holística e multidisciplinar**, v. 2, n. 1, p. 144-160, 2021.

ANTUNES, E. S. **Mecanismos moleculares envolvidos nas infecções fúngicas por agentes da mucormicose e os possíveis alvos de tratamento: uma revisão sistemática**. 2022. p. 33. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2022.

ASCARI, D. *et al.* **Controle alternativo de fungos fitopatogênicos com uso de óleos essenciais de plantas medicinais**. 2022. p. 67, Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Agronomia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Curitiba, 2022.

BALDIN, C.; IBRAHIM, A. S. Molecular mechanisms of mucormycosis—the bitter and the sweet. **PLoS pathogens**, v. 13, n. 8, p. e1006408, 2017.

BAYRAM, N. *et al.* Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. **Japanese journal of ophthalmology**, v. 65, n. 4, p. 515-525, 2021.

BEDNARCZUK, V. O. *et al.* Testes in vitro e in vivo utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais. **Visão acadêmica**, v. 11, n. 2, p.43-50, 2010.

BHATT, K. *et al.* High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. **Discoveries**, v. 9, n. 1, p. 6, 2021.

BOUZENNA, H.; KRICHEN, L. *Pelargonium graveolens* L'Her. And *Artemisia arborescens* L. essential oils: chemical composition, antifungal activity against *Rhizoctonia solani* and insecticidal activity against *Rhysopertha dominica*. **Natural Product Research**, v. 27, n. 9, p. 841-846, 2013.

BOY, F. R. *et al.* Antimicrobial Properties of Essential Oils Obtained from Autochthonous Aromatic Plants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 3, p. 1657, 2023.

CABRAL, J. M. M.; CORRÊA, J. F.; DA PONTE, N. H. T. O uso de extratos de plantas no controle *in vivo* e *in vitro* de *Phytophthora palmivora* coletada de fruto do mamoeiro. **Créditos das Imagens da capa**, v.1, n.1, p. 6-22, 2023.

CAVALCANTI, R. M. C. B. *et al.* **Estudo do efeito do carvacrol contra *Rhizopus oryzae* e *Rhizopus microsporus***. 2017. p. 48. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2017.

CIPRIANO, L. **Potencial antifúngico de nanoemulsões de óleo essencial de Cravo-da-Índia (*Syzygium aromaticum*)**. 2022. p. 25. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2022.

COFELICE, M. *et al.* Alginate-assisted lemongrass (*Cymbopogon nardus*) essential oil dispersions for antifungal activity. **Foods**, v. 10, n. 7, p. 1528, 2021.

COLOMBO, A. L.; JÚNIOR, J. N. D. A.; GUINEA, J. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 30(6), n. 1, p. 528–538, 2017.

CORNELY, O. A. *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. **The Lancet infectious diseases**, v. 19, n. 12, p. e405-e421, 2019.

COSTA, S. S. *et al.* Atividade Antifúngica de Óleos Essenciais de Espécies de Hyptidinae (Lamiaceae) sobre *Aspergillus niger* e *Rhizopus stolonifer*. **Jornada de Integração da Pós-Graduação da Embrapa Semiárido**, v. 1, n. 1, p. 79, 2017.

- DA CRUZ, J. E. R. *et al.* Atividades antifúngicas e antibacterianas da planta medicinal jatobá (*Hymenaea courbaril linneaus*) de ocorrência no cerrado brasileiro: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 1, p. e22612139812-e22612139812, 2023.
- DA SILVA, J. C. R. A.; PIUVEZAM, G.; DE BRITO, A. F. S. Coinfecção mucormicose e Covid-19—panorama em 2021: uma revisão de escopo. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, p. e46811528611-e46811528611, 2022.
- DE ALMEIDA, J. C.; DE ALMEIDA, P. P.; GHERARDI, S. R. M. Potencial antimicrobiano de óleos essenciais: uma revisão de literatura de 2005 a 2018. **Nutritime**, v. 17, n. 01, p. 8623-8633, 2020.
- DE ALMEIDA, J. M. *et al.* Antimicrobial action of Oregano, Thyme, Clove, Cinnamon and Black pepper essential oils free and encapsulated against foodborne pathogens. **Food Control**, v. 144, p. 109356, 2023.
- DE CARVALHO SOUZA, M. V. *et al.* Propriedades fitoquímicas, uso terapêutico e toxicidade da *Mentha piperita*. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e27028-e27028, 2021.
- DE FARIAS, O. R. *et al.* Controle de fungos com óleo de eucalipto e transmissão de *Fusarium* sp. em sementes de *Mimosa caesalpiniiifolia*. **Pesquisa Florestal Brasileira**, v. 43, p. 9, 2023.
- DE LIMA PIMENTEL, L. *et al.* Óleo essencial do *Zingiber officinale roscoe* frente a infecções fúngicas: revisão integrativa. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 6, p. 1200-1209, 2022.
- DE MELO FILHO, V. M.; DE ANDRADE VALERY, M. I. B.; DE OLIVEIRA CASTELANO, M.V. C. Mucormicose pulmonar em paciente imunossuprimido: Pulmonary mucormycosis in an immunosuppressed patient. **Revista Científica do Iamspe**, v. 11, n. 3, p. 5, 2022.
- DE SOUZA JUNQUEIRA, J. T. *et al.* Mucormicose: aspectos epidemiológicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas: Mucormycosis: epidemiological aspects, diagnostic methods and therapeutic conduct. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 12, p. 80955-80968, 2022.
- DE SOUZA, E. M. *et al.* Óleos essenciais de plantas medicinais: Produção e tratamentos de doenças respiratórias (comorbidades) na prevenção aos sintomas da Covid19. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v. 15, n. 4, p. 13-13, 2020.
- DEGHANPISHEH, L. *et al.* Evaluation and Comparison of Mucormycosis Patients' Features Undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery Prior to and during the COVID-19 Pandemic: A Case-Control Study. **International Journal of Clinical Practice**, v. 2022, n. 1, p. 9, 2022.
- DOS ANJOS, R. C. L. *et al.* Composição química e atividade antifúngica do óleo essencial das flores de *Bauhinia forficata* (Link) e suas propriedades na germinação

de sementes de *Cucurbita maxima* (Duchesne). **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e14211225591-e14211225591, 2022.

DOS SANTOS, I. L. *et al.* Emergência da mucormicose no sudeste do Brasil na pandemia de Covid-19: Série temporal de hospitalizações 2010-2021. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, n. 2, p. 102533, 2022.

DOS SANTOS, N. S. T. *et al.* Efficacy of the application of a coating composed of chitosan and *Origanum vulgare* L. essential oil to control *Rhizopus stolonifer* and *Aspergillus niger* in grapes (*Vitis labrusca* L.). **Food microbiology**, v. 32, n. 2, p. 345-353, 2012.

EL OUADI, Y. *et al.* Essential oil composition and antifungal activity of *Melissa officinalis* originating from north-Est Morocco, against postharvest phytopathogenic fungi in apples. **Microbial pathogenesis**, v. 107, p. 321-326, 2017.

ELIZEI, V. G. *et al.* Atividade antifúngica, in vitro, do óleo de café verde. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 83, p. 1-4, 2016.

FERRÃO, S. K. *et al.* Atividade antifúngica de óleos essenciais frente a *Candida* spp. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 1, p. 100-113, 2020.

GIORDANI, C. **Atividade antimicrobiana de extratos vegetais e toxicidade em modelos alternativos**. 2017. p.150. Tese de doutorado (Programa de Pós-Graduação em Veterinária) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2017.

GINA, A. G. S. *et al.* **Infecções por zigomicetos da ordem mucorales: patogênese, epidemiologia e terapêutica**. 2021. p.73. Dissertação de Mestrado. Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologias, Lisboa, 2021.

GOIÁS. Subsecretaria de Saúde. Gerência de informações estratégicas em saúde CONECTA-SUS. **Infecção pelo Fungo Negro (Mucormicose) associada à covid-19**. Goiás, 2021. 6p.

GOMES, G. F. *et al.* Avaliação do potencial antifúngico de extratos vegetais sobre fungos patógenos. **Biota Amazônica (Biote Amazonie, Biota Amazonia, Amazonian Biota)**, v. 11, n. 3, p. 9-12, 2021.

GUERRERO, N. J. B. Relação da mucormicose em pacientes com COVID-19. **BWS Journal**, v. 6, p. 1-12, 2023.

GUIMARÃES, L. L. **Utilização de óleo essencial de Moringa oleifera Lam na inibição de fungos fitopatogênicos da semente de feijão (Phaseolus vulgaris) do grupo comercial carioca**. 2014. p. 42. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Medianeira, 2014.

GUTERRES, K. A. **Perfil de resistência de Pseudomonas spp. isoladas de cães e ação antibacteriana e toxicidade de óleos essenciais de plantas da família Lamiaceae**. 2019. p. 98. Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Veterinária) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

HADJADJ, J. *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. **Science**, v. 369, n. 6504, p. 718-724, 2020.

Hartnett K. P. *et al.* A Guide to Investigating Suspected Outbreaks of Mucormycosis in Healthcare. **Journal of Fungi (Basel, Switzerland)**, v. 5, n. 3, p. 69, 2019.

KABOUDI, Z. *et al.* Nanoencapsulation of Chavir (*Ferulago angulata*) essential oil in chitosan carrier: Investigating physicochemical, morphological, thermal, antimicrobial and release profile of obtained nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 237, p. 123963, 2023.

KARIMI-GALOUGAHI, M.; ARASTOU, S.; HASELI, S. Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). **International Forum of Allergy and Rhinology**, v. 11, n. 6, p. 1029–1030, 2021.

HASSAN, M. I. A.; VOIGT, K. Pathogenicity patterns of mucormycosis: epidemiology, interaction with immune cells and virulence factors. **Medical mycology**, v. 57, n. 2, p. S245-S256, 2019.

KANWAR, A. *et al.* A fatal case of *Rhizopus azygosporus* pneumonia following COVID-19. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 3, p. 174, 2021.

KHAMMASSI, M. *et al.* Chemical diversity of wild fennel essential oils (*Foeniculum vulgare* Mill.): A source of antimicrobial and antioxidant activities. **South African Journal of Botany**, v. 153, p. 136-146, 2023.

LARA, L. L. S. *et al.* **Análise da composição química do óleo essencial da casca de *Zanthoxylum riedelianum* e avaliação de sua atividade fúngica.** 2020. p. 49. Dissertação de mestrado (Pós-Graduação em Agroquímica) - Instituto Federal Goiano, Rio Verde, 2020.

LARA, L. L. S. *et al.* Chemical composition and antifungal activity of *Zanthoxylum riedelianum* stem bark essential oil. **Natural Product Research**, v. 36, n. 6, p. 1653-1658, 2022.

LIMA, F. L. C. **Diversidade e análise de risco da presença de fungos filamentosos isolados em objetos de um hospital localizado no norte do estado do Tocantins.** 2021. p. 63. Dissertação de mestrado (Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos) – Universidade Federal de Tocantins, Araguaína, 2021.

MANESS, L. R.; ZUBOV, T. The inhibitory effect of essential oils on *Rhizopus stolonifer*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Microsporium gypseum*. **Laboratory Medicine**, v. 50, n. 2, p. e18-e22, 2019.

MANION, C. R.; WIDDER, R. M. Essentials of essential oils. **American Journal Of Health-system Pharmacy**, v. 74, n. 9, p.153-162, 2017.

MARINHO, J. L. C. *et al.* **Microbiota fúngica anemófila de um hospital municipal situado no Curimataú Paraibano.** 2022. p. 48. Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia, (Curso de Bacharelado em Farmácia) - Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2022.

MEKONNEN, Z. K. *et al.* Acute invasive rhino-orbital mucormycosis in a patient with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. **Ophthalmic plastic and reconstructive surgery**, v. 37, n. 2, p. e40, 2021.

MOTA, K. S. L. *et al.* **Atividade antifúngica do óleo essencial de *Thymus vulgaris* L. e Fitoconstituintes Contra *Rhizopus oryzae* e *Rhizopus microsporus*: Interação com Ergosterol.** 2014. p.128. Dissertação de mestrado (Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

NÓBREGA, F. de M. *et al.* **Investigação da atividade antifúngica do alfa-pineno sobre cepas de *Rhizopus oryzae*.** 2014. p. 66. Trabalho de conclusão de curso - Monografia, (Curso de Bacharelado em Farmácia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

NUNES, M. C. S. *et al.* **Boas práticas de laboratório de micologia médica: elaboração de manual de procedimentos técnicos e de ilustrações fúngicas.** 2019. p.168. Dissertação de mestrado (Pós-Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

OLIVEIRA G. S.; NASCIMENTO S. T., *et al.*, Spraying Hatching Eggs with Clove Essential Oil Does Not Compromise the Quality of Embryos and One-Day-Old Chicks or Broiler Performance. **ANIMALS**, v.11, n. 7, p. 10, 2021.

OLIVEIRA, S. Z. *et al.* **Toxicidade do óleo essencial de *Melaleuca* a organismos não-alvo.** 2023. p. 77. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Agroecossistemas) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Dois Vizinhos, 2022.

PAL, R. *et al.* COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. **Mycoses**, v. 64, n. 12, p. 1452–1459, 2021.

PATEL, A. *et al.* Multicenter epidemiologic study of coronavirus disease–associated mucormycosis, India. **Emerging infectious diseases**, v. 27, n. 9, p. 2349, 2021.

PASSAGLIA, V. **Óleos essenciais no controle de *Rhizopus stolonifer* e *Botrytis cinerea* em morangos.** 2017. p. 49. Dissertação de mestrado (Programa de Pós-Graduação em Agronomia/Fitopatologia) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2017.

PAULO, C. F. M. ***Rhizopus* e mucormicose: fatores de risco, patogenicidade e novas opções de tratamento.** 2014. p. 48. Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia, (Curso de Bacharelado em Farmácia) - Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2014.

PETRIKKOS, G.; SKIADA, A.; DROGARI-APIRANTHITOU, M. Epidemiology of mucormycosis in Europe. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 6, p. 67-73, 2014.

PIMENTA, E. *et al.* Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. (Lamiaceae) contra cepas de *Candida glabrata*. **Scientia Plena**, v. 15, n. 6, p. 5, 2019.

PRESSI, C. *et al.* Ação antibacteriana e antifúngica do extrato da erva-mate e avaliação da toxicidade em Artemia Salina. **Brazilian Applied Science Review**, v. 5, n. 1, p. 241-256, 2021.

QUEIROZ, L.; PAES, R.. Mucormicose Rino-Órbito-cerebral. **Site didático de Anatomia Patológica, Neuropatologia e Neuroimagem**, 18 abril 2023. UNICAMP. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/nptmucor1a.html>. Acesso em: 18 abril 2023.

REIS, J. B. *et al.* Avaliação da atividade antimicrobiana dos óleos essenciais contra patógenos alimentares. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 1, p. 342-363, 2020.

REZENDE, J. L. *et al.* **Composição química e atividades biológicas dos óleos essenciais das cascas de duas variedades de *Citrus sinensis* e das flores de *Psidum guajava***. 2020. p. 65. Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação em Agroquímica) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Rio Verde, 2020.

RICHWAGEN, N. *et al.* Antibacterial activity of Kalanchoe mortagei and K. fedtschenkoi against ESKAPE pathogens. **Frontiers in pharmacology**, v. 10, p. 67, 2019.

RODRIGUES, C. B. **Óleos essenciais como antimicrobianos naturais em pós-colheita de frutos**. 2022. p. 2022, Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2022.

SANTIN, R. **Potencial antifúngico e toxicidade de óleos essenciais da família Lamiaceae**. 2013. p. 104. Tese de doutorado (Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

SANTOS, M. E. A. H. P. **Caracterização de variabilidade Genética, óleos essenciais e suas atividades antimicrobianas em germoplasma de *Lippia Alba* (Mill) N. E. B.** 2022. p. 64. Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação em Agricultura Tropical e Subtropical) - Instituto Agrônomo de Campinas, Campinas, 2022.

SCARIOT, G.N. **Óleos essenciais no controle de mofo cinzento e de podridão mole e seus efeitos na qualidade pós-colheita de morango**. 2013. 41p. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Agronomia, Área de

Concentração em Produção Vegetal, Departamento de Fitotecnia e Fitossanitarismo) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

SEOW, Y. X. *et al.* Plant essential oils as active antimicrobial agents. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 54, n. 5, p. 625-644, 2014.

SIENKIEWICZ, M.; DENYS, P.; KOWALCZYK, E. Antibacterial and immunostimulatory effect of essential oils. **International Review Allergology Clinical Immunology**, v. 17, n. 1, p. 40-44, 2011.

SILVA, B. A. E. **Bio Síntese de derivados do óleo essencial cravo-da-indio *syzygium aromaticum* por processo biocatalítico realizado com *saccharomyces cerevisiae***. 2019. p. 67, Dissertação de mestrado (Programa de Pós-Graduação em Sociobiodiversidade e Tecnologias Sustentáveis) - Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Redenção, 2019.

SILVA NETO, L. A. **Estudo de variação sazonal e circadiana de óleos essenciais da espécie *Matayba marginata* ocorrente em campo rupestre sobre canga**. 2022. p. 81. Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação em Química) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2022.

SILVA, N. P. **Atividade antimicrobiana em óleos essenciais e suas aplicações na indústria de alimentos**. 2021. p. 37. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo, Diadema, 2021.

SILVA, P. A. A.; MEJIA, D. P. M. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) para uso como coadjuvante em antissépticos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 4, p. 492-499, 2011.

SINGH, A. K. *et al.* Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 4, p. 102146, 2021.

SKIADA, A.; PAVLEAS, I.; DROGARI-APIRANTHITOU, M. Rare fungal infectious agents: A lurking enemy. **F1000Research**, v. 6, p. 1-16, 2017.

SOUZA, R. V. *et al.* Potencial antifúngico de constituintes de óleos essenciais. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e 457101220537- e 457101220537, 2021.

SOLETTI, A. G. **Efeitos da sazonalidade sobre a composição química, potencial antimicrobiano, citotóxico e mutagênico dos óleos essenciais e frações diclorometano e acetato de etila de *Piper amplum* e *Piper cernuum***. 2015. p. 184. Tese de Doutorado (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2015.

SUBRAMANIYAN, V. *et al.* COVID-19-associated mucormycosis and treatments. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 14, n. 9, p. 401, 2021.

TANČINOVÁ, D. *et al.* Influence of eight chosen essential oils in the vapor phase on the growth of *rhizopus stolonifer* and *rhizopus lyococcus*. **Slovak Journal of Food Sciences**, v. 15, p. 9, 2021.

TARIQ, S. *et al.* A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. **Microbial pathogenesis**, v. 134, p. 103580, 2019.

VICENTE-CARRILLO, A. *et al.* Boar spermatozoa successfully predict mitochondrial modes of toxicity: Implications for drug toxicity testing and the 3R principles. **Toxicology in Vitro**, v. 29, n. 3, p. 582-591, 2015.

VIDAL, M.C; PEREIRA, R.B. Trabalho com plantas medicinais e aromáticas visam o controle alternativo de doenças e pragas no sistema de produção de hortaliças orgânicas. Brasília, DF: Embrapa Hortaliças, **Hortaliças em revista**, n.5, p.9, 2012.

VIEIRA, E. R. *et al.* **Potencial biotecnológico de amostras de *Rhizopus* isoladas de solos da caatinga do Nordeste, Brasil na produção de monohexosilceramidas, quitina e quitosana.** 2018. p. 94. Tese de Doutorado (Pós-Graduação da Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2018.

VIEIRA, P. R. N. *et al.* Chemical composition and antifungal activity of essential oils from *Ocimum* species. **Industrial Crops and Products**, v. 55, n. 1, p. 267-271, 2014.

VILLA-RUANO, N. *et al.* Volatiles and seasonal variation of the essential oil composition from the leaves of *Clinopodium macrostemum* var. *laevigatum* and its biological activities. **Industrial Crops and Products**, v. 77, p. 741-747, 2015.

WANG, J. *et al.* Application of essential oils as slow-release antimicrobial agents in food preservation: Preparation strategies, release mechanisms and application cases. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p. 1-26, 2023.

WICKRAMANAYAKE, M. V. K. S. *et al.* An overview of the antimicrobial activity of some essential oils against fish pathogenic bacteria. **Veterinary Integrative Sciences**, v. 21, n. 1, p. 99-119, 2023.

WU, T. L. *et al.* Antifungal efficacy of sixty essential oils and mechanism of oregano essential oil against *Rhizoctonia solani*. **Industrial Crops and Products**, v. 191, n. 1, p. 115975, 2023.

YASMEEN, S. *et al.* Hepatosplenic mucormycosis post autologous stem cell transplant. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 33, n. 3, p. 776, 2017.

ZÖLLNER, T.; SCHWARZ, M. Herbal Reference Standards: applications, definitions and regulatory requirements. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 1, p. 1-21, 2013.