



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

DIEZA MARIA PEREIRA ZAQUEU REZZO

**ÓLEOS ESSENCIAIS COM ATIVIDADE CONTRA *Cryptococcus neoformans*: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Cuité - PB

2017

DIEZA MARIA PEREIRA ZAQUEU REZZO

**ÓLEOS ESSENCIAIS COM ATIVIDADE CONTRA *Cryptococcus neoformans*: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Campus Cuité, como requisito indispensável para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

Cuité – PB

2017

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

R467o

Rezzo, Dieza Maria Pereira Zaqueu.

Óleos essenciais com atividade contra *cryptococcus neoformans*: uma revisão integrada. / Dieza Maria Pereira Zaqueu Rezzo. – Cuité: CES, 2017.

54 fl.

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

Orientador: Egberto Santos Carmo.

1. Antifúngicos. 2. Óleo essencial. 3. *Cryptococcus spp.* 4. Toxicidade. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.281.9

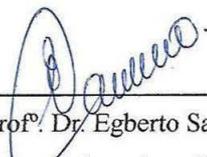
DIEZA MARIA PEREIRA ZAQUEU REZZO

**ÓLEOS ESSENCIAIS COM ATIVIDADE CONTRA *Cryptococcus neoformans*: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA**

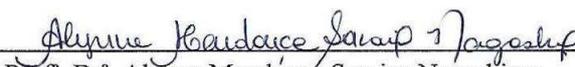
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Campus Cuité, como requisito indispensável para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 11 de Julho de 2017

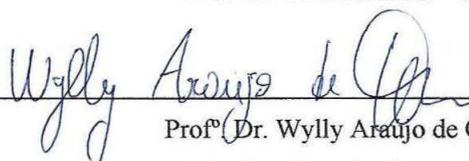
BANCA EXAMINADORA



Prof.^o Dr. Egberto Santos Carmo
Orientador – UFCG



Prof.^a Dr.^a Alynne Mendonça Saraiva Nagashima
Membro Examinadora – UFCG



Prof.^o Dr. Wylly Araújo de Oliveira
Membro Examinadora - UFCG

*Dedico este trabalho a minha mãe **Dinaura**, e a meu pai, **Zaqueu**, por nunca terem medidos esforços para essa conquista, pelo apoio, amor e atenção incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a DEUS, que me ouviu nos momentos difíceis, me confortou e me deu forças para chegar onde eu estou.

Agradeço aos meus pais, que nunca mediram esforços para realização do meu sonho, que não só nesse momento, mas em toda minha vida estiveram comigo, ao meu lado, fornecendo o apoio, compreensão e estimulando em todos os momentos.

A minha mãe que nunca me deixou desistir, sempre me dando força para realizar meu sonho, que me ensinou a ser uma mulher de força, um ser humano íntegro, com caráter e dignidade.

Ao meu Pai, que sempre me ajudou em todos os momentos, nessas longas viagens ao decorrer do curso, ele sempre estava pronto pra ir a qualquer lugar. Ensinou-me a batalhar, busca os meus objetivos, me ensinou os maiores valores que pode ter na vida, me ensinou a colocar os meus pés no chão.

Mãe e pai tenho muito orgulho de vocês, se hoje estou realizando esse sonho é graças a vocês e para vocês, amo vocês incondicionalmente.

Agradeço ao meu noivo que esteve presente em todos os momentos aguentando minhas crises de choros, me acalentando, sempre com pensamentos positivos. Muito obrigado meu amor, a partir de agora uma nova vida inicia para nós. Te amo!

Obrigada meus irmãos e sobrinho, que nos momentos de minha ausência dedicada ao estudo, sempre fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente.

Obrigada, primos e tias pela contribuição valiosa!

Ao Prof. Dr. Egberto Santos Carmo pela oportunidade, dedicação e apoio na elaboração deste trabalho, pela paciência e por ter me aceito tão bem como sua orientanda.

A todos os meus amigos que a universidade me proporcionou em especial a Nathalia, Brenna e Luara meu muito obrigado por todo e qualquer gesto de carinho, por todo companheirismo de cinco anos de curso.

Enfim, um muito obrigado a todos que me apoiaram nessa conquista!

*“Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu.,
É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu.”*

Ana Vilela

RESUMO

A criptococose, em especial neurocriptococose, é uma doença fúngica sistêmica causada por espécies *Cryptococcus* spp (*C. neoformans* e *C. gattii*) e está associada á elevada letalidade, principalmente em indivíduos com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Os antifúngicos utilizados na terapia dessa infecção são escassos e, além disso, possuem toxicidade evidente e baixa eficácia, o que motiva a busca por novos candidatos a antifúngicos. Nesse sentido o objetivo do estudo foi realizar uma revisão integrativa, sobre os óleos essenciais com ação sobre espécies de *Cryptococcus neoformans*. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica integrativa, de artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais, utilizando os bancos de dados LILAS, CAPES, BVS, SciELO, Pubmed, Scienedirect e MEDLINE, publicados nos últimos 20 anos (1997-2017). Durante a pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: óleo essencial, *Cryptococcus* spp, toxicidade, suas combinações na língua inglesa, e o booleano AND. Neste estudo foram descritos os óleos essenciais que apresentam atividade inibitória contra *Cryptococcus* spp. Nas buscas realizadas o óleo essencial de *Ocimum gratissimum* apresentou inibição contra *C. neoformans* entre 125-250µg/mL. O óleo essencial de orégano (*Origanum vulgares*) em três amostras testadas contra *C. neoformans* apresentou CIM entre 0,16-0,64µl/mL. Em outro estudo o óleo essencial de *Coriandrum sativum* e *Foeniculum vulgares* apresentaram CIM 64µg/mL e 256µg/mL respectivamente. *Laurus nobilis* (louro) inibiu o crescimento de 70% das cepas testadas com CIM de 256µg/mL. Uma pesquisa na literatura revela que óleo essencial de *Cymbopogon winterians* e *Thymus vulgares* apresentou CIM de 32-256µg/mL e 32-128µg/mL respectivamente. Além disso, outro estudo comprova a ação do óleos essencial de *T. vulgares* que para inibir 90% das cepas testas utilizou o óleo a 0,3%. Em outro estudo observou atividade de *Litsea cubeba* e *Cymbopogon martini* contra isolados de *C. neoformans*, para *L. cubeba* CIM entre 16-512µg/mL e *C. martini* entre 64-512µg/mL. Duas espécies do gênero *Eugenia* foram testados suas ações contra *C. neoformans* e *C. gatti*, sendo que *Eugenia dysenterica* com CIM entre 125-250µg/mL, *Eugenia caryophyllus* apresentou CIM do óleo a 0,09%. A planta cannabis (*Cannabis sativa*) exibe atividade seletiva para *C. neoformans* em uma contração inibitória de 33,1µg/mL. No estudo de toxicidade foi observado que os óleos essenciais de *Origanum vulgares* e *Coriandrum sativum* apresentaram baixo sinais de toxicidade. Os óleos de *Ocimum gratissimum*, *Thymus vulgares* e *Eugenia caryophyllus* exibiram sinais de toxicidade nas concentrações testadas. Os demais óleos são necessários estudos para determinar sua toxicidade. Na literatura não foram encontrados estudos de clínicos com óleos essenciais para o tratamento de infecção por *Cryptococcus* spp. Conclui-se que os dozes óleos encontrados apresentaram atividade contra *Cryptococcus* spp. *O. vulgares* e *C. sativum* apresentaram baixa toxicidade em relação aos demais, para serem possíveis antifúngicos contra *Cryptococcus*. Não foram encontrados estudos clínicos na literatura, abrindo uma visão para necessidade de realização de novos estudos.

Palavras-Chave: Óleo essencial; *Cryptococcus* spp; Toxicidade.

ABSTRACT

Cryptococcosis, especially neurocryptococcosis, is a systemic fungal disease caused by *Cryptococcus* species (*C. neoformans* and *C. gattii*) and is associated with high lethality, especially in individuals with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The antifungal agents used in the therapy of this infection are scarce and, moreover, have evident toxicity and low efficacy, which motivates the search for new antifungal candidates. In this sense the objective of the study was to perform an integrative review on the essential oils with action on species of *Cryptococcus neoformans*. An integrative bibliographic research of scientific articles published in national and international journals was carried out using LILAS, CAPES, VHL, SciELO, Pubmed, Sciondirect and MEDLINE databases published in the last 20 years (1997-2017). During the research the following descriptors were used: essential oil, *Cryptococcus* spp, toxicity, their combinations in the English language, and Boolean DNA. In this study the essential oils that showed inhibitory activity against *Cryptococcus* spp. In the searches, the essential oil of *Ocimum gratissimum* showed inhibition against *C. neoformans* between 125-250 μ g / mL. The essential oil of oregano (*Origanum vulgares*) in three samples tested against *C. neoformans* had MIC between 0.16-0.64 μ l / mL. In another study, the essential oil of *Coriandrum sativum* and *Foeniculum vulgare* presented MICs 64 μ g / mL and 256 μ g / mL, respectively. *Laurus nobilis* (laurel) inhibited the growth of 70% of the strains tested with MIC of 256 μ g / mL. A research in the literature reveals that essential oil of *Cymbopogon winterianus* and *Thymus vulgaris* presented MICs of 32-256 μ g / mL and 32-128 μ g / mL respectively. In addition, another study confirms the action of the essential oils of *T. vulgaris*, which, to inhibit 90% of the strains, used the oil at 0.3%. In another study, we observed the activity of *Litsea cubeba* and *Cymbopogon martinii* against *C. neoformans* isolates, for *L. cubeba* MIC between 16-512 μ g / mL and *C. martinii* between 64-512 μ g / mL. Two species of the genus *Eugenia* were tested against *C. neoformans* and *C. gattii*, and *Eugenia dysenterica* with MIC between 125-250 μ g / mL, *Eugenia caryophyllus* had a MIC of 0.09%. The cannabis plant (*Cannabis sativa*) exhibits selective activity for *C. neoformans* in an inhibitory contraction of 33.1 μ g / mL. In the toxicity study it was observed that the essential oils of *Origanum vulgare* and *Coriandrum sativum* presented low signs of toxicity. *Ocimum gratissimum*, *Thymus vulgaris* and *Eugenia caryophyllus* oils exhibited signs of toxicity at the concentrations tested. Other oils are required studies to determine their toxicity. In the literature, clinical studies with essential oils for the treatment of *Cryptococcus* spp. It is concluded that the twelve oils found showed activity against *Cryptococcus* spp. *O. vulgare* and *C. sativum* presented low toxicity in relation to the others, to be possible antifungals against *Cryptococcus*. No clinical studies were found in the literature, opening a vision for the need to carry out new studies.

Keywords: Essential oil; *Cryptococcus* spp; Toxicity.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Categorização das espécies do complexo *C. neoformans*. A figura mostra a variedades das espécies do complexo *C. neoformans*, em relação ao seu ancestral comum....
..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 2:** Isolado de *Cryptococcus* spp no Hospital Universitário Alcides Carneiro – Campina Grande- PB. A) Leveduras encapsuladas de *Cryptococcus* spp em tinta nanquim (Tinta da China). B) Colônia mucoide de *Cryptococcus* spp em Ágar Sabouraud dextrose **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 3:** Criptococose, lesões cutâneas..... 20
- Figura 4:** Células de *Cryptococcus* em tinta da China 21
- Figura 5:** Aspecto microscópico de segmento de pulmão afetado pelo *Cryptococcus neoformans*. Os fungos estão separados entre si por espessa cápsula mucopolissacarídica, não individualizável na coloração de Hematoxilina e Eosina (HE)..**Erro! Indicador não definido.**1
- Figura 6: A:** *Ocimum gratissimum* L(alfavaca-cravo) e **B:** *Origanum vulgare*(orégano). 30
- Figura 7: A:** *Foeniculum vulgares* (Funcho); **B:** *Coriandrum sativum* (Coentro)..... **Erro! Indicador não definido.**1
- Figura 8:** *Laurus nobilis* L. (Louro). 322
- Figura 9: A:** *Cymbopogon winterianus* (Citronela), e **B:** *Thymus vulgares* (tomilho)..... 333
- Figura 10: A:** *Litsea cibebe* (Pimenta chinesa) **B:** *Cymbopogon martini* (Palmorosa). 344
- Figura 11: A:** *Eugenia dysenterica* (cagaita) e **B:** *Eugenia caryophyllus* (Cravo-da-índia)... 35
- Figura 12:** *Cannabis sativa* L. (Maconha). 366

LISTA TABELAS

Tabela 1. Estratégia de Busca Eletrônica.....	27
--	----

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1.** Os óleos essenciais testado contra *Cryptococcus* spp. seus compostos majoritários e respectivas Concentrações Inibitória Mininimas (CIMs).....29
- Quadro 2.** Óleos essenciais com atividade contra espécies de *Cryptococcus* spp que apresentaram na literatura testes de toxicidade e citotoxicidade.....37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABC – ATP-Brinding Cassette
AmB - Anfotericina B
C. gatti – *Cryptococcus gatti*
C. martine – *Cymbopogon martini*
C. neoformans – *Cryptococcus neoformans*
C. sativum – *Coriandrum sativum*
C. winterianus – *Cymbopogon winterianus*
CCP – Criptococose cutânea primária
CCS – Criptococose cutânea secundária
CIM – Concentração inibitória mínima
CL₅₀ – Concentração letal 50%
DL₅₀ – Dose letal 50%
E. dysenterica – *Eugenia dysenterica*
ELIZA – Ensaio Imunoenzimático
et al. – e colaboradores
F. vulgares – *Foeniculum vulgares*
FCZ – Fluconazol
g- grama
GXM – Polissacarídeo glucuronoxilomanana
HE – Hematoxilina-eosina
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
Kg – quilograma
L – litro
L. cubeba – *Litsia cubeba*
L. nobilis – *Laurus nobilis*
LCR – Líquido céfalo-raquidiano
LEA – Ensaio de fluxo lateral
MDR – Resistência a múltiplas drogas
mg- miligrama
mL – mililitro
mm – milímetro

O. gratissimum – *Ocimum gratissimum*

O. vulgare - *Origanum vulgare*

OE – Óleos essenciais

PAS – Ácido periódico de Schiffer

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

SNC - Sistema Nervoso Central

μm –micrometro

μg – micrograma

μL – microlitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
	2.1 Geral.....	15
	2.2 Específicos.....	15
3	REFERENCIAL LITERÁRIO	16
	3.1 <i>Cryptococcus ssp.</i> e <i>Cryptococcus neoformans</i>	16
	3.2 Cryptococose	18
	3.3 Epidemiologia	18
	3.4 Patogênese e Manifestações clínicas	19
	3.5 Diagnostico laboratorial	20
	3.6 Fatores de virulência.....	22
	3.7 Tratamento	23
	3.8 Resistência	24
4	PROCEDIMENTO METODOLOGIA	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	28
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

1 INTRODUÇÃO

A criptococose é classificada como uma importante micose sistêmica e oportunista, tendo como agente etiológico as leveduras encapsuladas pertencentes ao reino Fungi, ao filo Basidiomycota, à ordem Tremellales, classe dos Tremellomycetes, família Tremellaceae, gênero *Filobasidiella* (*Cryptococcus*). Difere-se em mais de 40 espécies, sendo que, duas espécies são consideradas de maior importância patogênica em humanos; sendo elas: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A criptococose vem assumindo um papel relevante na história da SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida), e vem sendo considerada uma das micoses mais comuns diagnosticadas entre os pacientes infectados pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) (FAVALESSA et al., 2009; KURTZMAN, FELL, BOEKHOUT 2011; KWON-CHUNG et al., 2014).

A infecção ocorre pela inalação de partículas infectantes ou por leveduras dessecadas presentes no meio ambiente, as quais, depois de inaladas, colonizam o tecido alveolar. No entanto, em pacientes com deficiência imunológica ocorre facilmente a difusão da mesma por via hematogênica, colonizando vários órgãos, sendo seu principal sítio de infecção, o sistema nervoso central (SNC). A presença dessa levedura no SNC é responsável por quadros de meningite, encefalite e meningoencefalite (STIE; FOX, 2012a; LIU et al., 2013).

Estudos recentes mostram que cerca de um milhão de casos de criptococose são relatados anualmente, resultando em 600.000 mortes por ano. Além do mais, apresenta grande importância epidemiológica, principalmente em regiões com alta incidência de infecção por HIV (STIE; FOX, 2012b; ZHU et al., 2014).

O tratamento pode ser dividido em três fases, indução, consolidação e manutenção. A fase de indução tem como finalidade reduzir ou negativar a carga fúngica com período mínimo de duas semanas. Na fase de consolidação busca-se manter a negativação e alcançar a normalização dos parâmetros clínico-laboratoriais por pelo menos oito semanas. E a fase de manutenção, também denominada de fase supressão, depende do estado imunológico do paciente e compreende um período mínimo de um ano. A farmacoterapia atual da criptococose compreende a anfotericina B e suas formulações lipídicas, 5-fluocitosina, fluconazol, itraconazol e voriconazol. (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008; PASA, 2011). A anfotericina B (AmB) apesar da sua elevada toxicidade e do surgimento de outros fármacos antifúngicos de amplo espectro, a AmB e suas formulações lipídicas continuam sendo consideradas o “padrão ouro” dos fármacos. O fluconazol é um composto azólico e tem

ação inibitória sobre a lanosterol-14 α desmetilase, a qual interrompe a biossíntese do ergosterol. É utilizado no tratamento de micoses superficiais e invasivas, no tratamento profilático e é bem tolerado pelo paciente, quando administrado em altas doses. Porém, o grande problema do uso deste fármaco, assim como, o uso dos demais azóis, é o desenvolvimento de resistência das leveduras a essa classe de fármacos (SCHAARS et al., 2006, LARRU; ZAOUTIS, 2013).

A fim de encontrar compostos mais eficazes e sem sinais de toxicidade, as plantas medicinais vêm sendo estudadas a partir da produção dos óleos essenciais. Esses são produzidos a partir de metabolismo secundário das plantas e considerando importantes em diversas funções necessárias a sobrevivência do vegetal, como o mecanismo de defesa contra microrganismo. Com tudo os óleos essenciais possuem uma complexa composição química e são considerados fontes de substâncias biologicamente ativas (AGRAWAL et al., 2002, GONÇALVES et al., 2003, NAKAMURA et al., 2004, OLIVEIRA et al., 2006, PRABUSEENIVASAN et al., 2006, MOREIRA et al., 2007, SAAD et al., 2010).

Os óleos essenciais possuem promissoras atividades biológicas como antioxidante (SUDIPTA et al., 2017), anti-inflamatória (MOUHI et al., 2017), inseticida (POLOTOGLU et al., 2017), larvicida (GOVINDARAJAN et al., 2017), antiparasitária (SOARES et al., 2017) e antimicrobiana (PERERA et al., 2016, BOZOVIC, et al., 2017).

Neste caso, faz-se necessário pesquisar quais óleos essenciais já foram testados nos últimos vinte anos, baseando-se em resultados disponíveis na literatura científica, contra diferentes espécies de *Cryptococcus*.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Realizar uma revisão integrativa, sobre os óleos essenciais com ação sobre espécies de *Cryptococcus neoformans*.

2.2 Específicos

- Verificar quais óleos essenciais apresentam atividade contra *Cryptococcus*, conforme os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) encontrada;
- analisar o perfil de toxicidade dos óleos que demonstraram sua eficácia;
- investigar se existem óleos essenciais que tenham estudos clínicos demonstrando sua efetividade e segurança.

3 REFERENCIAL LITERÁRIO

3.1 *Cryptococcus ssp. e Cryptococcus neoformans*

Em 1894 na Itália, pela primeira vez foram isolados os gêneros de *Cryptococcus* pelo pesquisador Sanfelice, sendo identificados como *Saccharomyces neoformans*. No entanto, Jean-Paul Vuillemin em 1901 identificou que estes organismos não sendo capazes de produzir ascósporos, atributo que define o gênero *Saccharomyces*. Sendo denominado como *Cryptococcus neoformans* (SRIKANTA et al., 2014).

Cryptococcus ssp. possui mais de 40 espécies ubiquamente distribuídas no ambiente. O gênero apresentam-se como células globosas ou ovaladas, medindo de 2,5 a 10 µm de diâmetro, com brotamento único ou múltiplo e são geralmente envoltas por uma cápsula de natureza mucopolissacarídica, com diâmetro variável de 1 a 30 µm, e que é de grande importância para a identificação do *Cryptococcus* (O'MEARA et al., 2014, MAZIARZ; PERFECT, 2016).

Cryptococcus neoformans e *Cryptococcus gattii* são os principais agentes etiológicos da criptococose, porém outras espécies de *Cryptococcus*, as quais são classicamente consideradas não patogênicas, como *Cryptococcus albidus*, *Cryptococcus laurentii*, *Cryptococcus humicola* e *Cryptococcus curvatus*, estão surgindo como patógenos oportunistas ao longo dos anos (BERNAL-MARTINEZ et al., 2010; CLEVELAND, GELFAND E RAO, 2013).

O *Cryptococcus neoformans* é considerado um patógeno oportunista encontrado em frutas, pele de animais, pessoas imunologicamente comprometida, no meio ambiente em detritos de origem vegetal e animal, e principalmente em excretas de aves, onde permanecer viável por mais de dois anos (LARSSON et al., 2003; PEREIRA; COUTINHO, 2003; TABOADA, 2004)

A espécie *C. neoformans* ou *Filobasidiella neoformans*, no estágio teleomórfico, possui as variedades sorotipo A (*C. neoformans* variedade *grubii*) e sorotipo D (*C. neoformans* variedade *neoformans*), bem como um sorotipo AD híbrido. *C. gattii* ou *Filobasidiella bacillispora* quando no estágio teleomórfico, possui os sorotipos B e C. Com tudo, apesar de ambas as espécies serem classificadas inicialmente como *C. neoformans* e *C. neoformans* var. *gattii*, a atual classificação indica que a variedade *gattii* é uma espécie distinta, sendo conhecida atualmente como *C. gattii*, enquanto que *C. neoformans* apresenta duas novas variedades, conhecidas como *C. neoformans* var. *grubii* e *C. neoformans* var.

neoformans. (Figura 1) (LIN; HEITMAN, 2006; MEYER; TRILLES, 2010; COGLIATI, 2013).

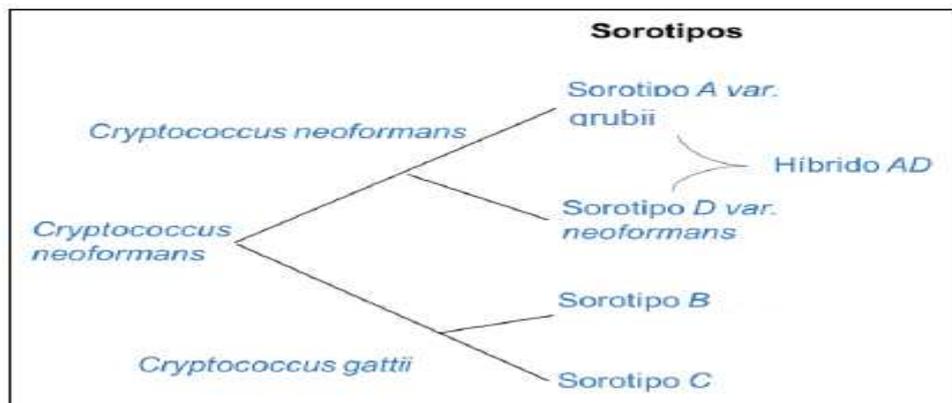


Figura 1: Categorização das espécies do complexo *C. neoformans*. A figura mostra a variedades das espécies do complexo *C. neoformans*, em relação ao seu ancestral comum. **Fonte:** LIN; HEITMAN, 2006 – adaptado.

O *C. neoformans* e *C. gattii* crescem em ágar Sabouraud Dextrose formando colônias de cor branca a creme, brilhantes, mucoides, de margem lisa, após 48 a 72 horas. Ambas as espécies podem crescer na maioria dos meios de cultura para fungos, em temperatura de 30 a 37°C, sob condições aeróbias. Microscopicamente são leveduras de 3 a 8µm de diâmetro, globosas e/ou ovaladas com ou sem brotamentos e uma típica cápsula mucopolissacarídica, que pode ser confirmada em preparações com tinta nanquim ou observada ao microscópio de contraste de fase (CHAYAKULKEEREE; PERFECT, 2006, MORETTI et al. 2008; CHATURVEDI; CHATURVEDI, 2011; NEGRONI, 2012) (Figura 2).

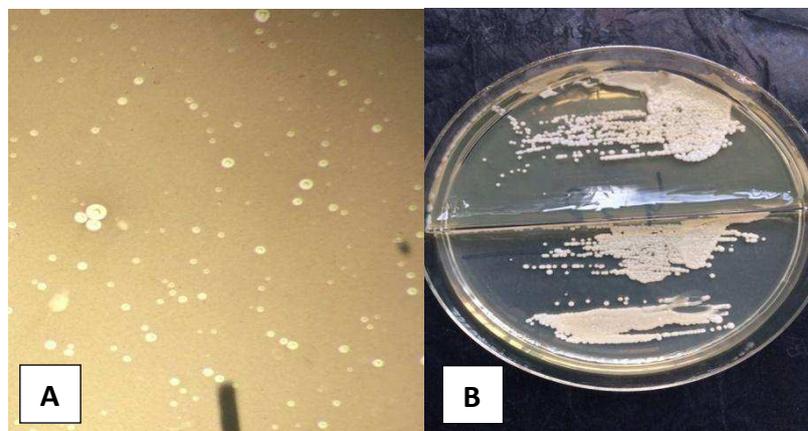


Figura 2: Isolado de *Cryptococcus* spp no Hospital Universitário Alcides Carneiro – Campina Grande- PB. A) Leveduras encapsuladas de *Cryptococcus* spp em tinta nanquim (Tinta da China). B) Colônia mucoide de *Cryptococcus* spp em Ágar Sabouraud dextrose. **Fonte:** PRÓPRIO AUTOR.

3.2 Cryptococose

A criptococose conhecida também como tolurose, doença de Busse-Buschke e blastomicose européia é uma micose sistêmica com comportamento oportunista, ocasionada por leveduras encapsuladas pertencentes ao filo Basidiomycota, classe, Basidiomycetes, família *Tremellaceae*, gênero *Cryptococcus* (LACAZ et al., 2002; BOSCO et al., 2016).

Esta micose pode se manifestar tanto como doença oportunista em pacientes imunossuprimidos, quanto como doença primária em indivíduo imunocompetentes, dependendo da espécie infectante, sendo mais frequente em adultos, acometendo dificilmente crianças. Não apresentando predileção por sexo ou raça (TORRES-RODRIGUES et al., 2003; IDNURM et al., 2005; CAPILLA et al., 2006).

3.3 Epidemiologia

Cryptococcus neoformans pode ser encontrado em todo o mundo geralmente isolado a partir de fezes de aves e casca de árvore e causam doença principalmente em pacientes imunodeprimido. É uma micose sistêmica, com significante morbidade e mortalidade (ENACHE-ANGOULVANT et al., 2007; PERFECT et al., 2010; BYRNES et al., 2011; MAZIARZ; PERFECT, 2016).

A criptococose está entre as cinco doenças que causam as maiores taxas de morbidade em pacientes com HIV/SIDA em todo o mundo. Sem o uso da terapia anti-retroviral, as taxas de mortalidade são extremamente elevadas em pacientes com HIV e meningite criptocócica (CHANG et al., 2013).

No Brasil, a criptococose incide em todas as regiões do país, e foi verificada a propagação da infecção por *C. gattii* no norte do Brasil, mostrando que a distribuição geográfica da espécie *gattii* é muito mais ampla do que o relatado na literatura (MARTINS et al., 2011, GULLO et al., 2013, FAVALESSA et al. 2014).

Na Região do nordeste foram notificados 62 casos de criptococose entre 2006 e 2010 na Bahia, um caso em um ano de estudo em um Hospital Universitário em Pernambuco. No Piauí e Maranhão foi detectado 63 casos de meningite criptocócica. A ocorrência de criptococose tem sido relatada em estados da região sudeste, como Espírito Santo, Minas Gerais e São Paulo (NOBRE et al. 2003; MATSUMOTO et al. 2007; RIBEIRO; NGAMSKULRUNGROJ 2008; COUTO et al. 2011; MATOS et al. 2012).

Em hospitais de João Pessoa-PB foi estabelecido pelo Ministério da Saúde diagnosticados 25 casos de criptococose, sendo 23 casos de neurocriptococose, 1 caso de neurocriptococose mais a forma pulmonar e 1 caso de criptococose cutânea, com prevalência de 12,2%. Quanto à origem dos pacientes, 40% habitavam a Mesorregião da Mata Paraibana, 24% o Agreste Paraibano e 8% o Sertão Paraibano, do remanescente, 8% pertenciam ao Estado de Pernambuco e em 20% não houve registro (SOUSA, 2014).

3.4 Patogênese e Manifestações clínicas

A criptococose é ocasionada principalmente após a inalação de propágulos infecciosos (células de levedura encapsuladas ou basidiósporos) presente no ambiente, com deposição nos alvéolos pulmonares, em seguida migrando para outros locais do corpo, em especial o Sistema Nervoso Central-SNC (CHANG et al., 2013; KWON;CHUNG et al., 2014).

Em imunocomprometidos o fungo pode disseminar-se dos pulmões para o SNC. A ausência de uma eficaz resposta imune mediada por células resulta em uma alteração na fagocitose de *Cryptococcus spp*, ocasionando em disseminação e aumento da carga de leveduras (EISENMAN et al. 2007, JACKSON; POWDERLY, 2007).

O quadro clínico exibido pelo paciente está intimamente relacionado á dois fatores: á condição imunológica do indivíduo e á virulência do fungo, visto que as espécies de *Cryptococcus spp*, são geneticamente diferentes como também diferem quanto á resposta ao tratamento antifúngico. Avalia-se aproximadamente 625 mil mortes por ano, de casos com meningite criptococócica associado aos pacientes portadores de HIV (SANTOS et al., 2012; COGLIATI, 2013; GULLO et al., 2013; SANTOS, 2015).

A criptococose pode manifestar-se também por meio de lesões cutâneas (Figura 4). Essas ocorrem geralmente por disseminação hematogênica (criptococose cutânea secundária - CCS), ou de forma rara e localiza, por inoculação do fungo de modo traumático (criptococose cutânea primária – CCP). As lesões geralmente são múltiplas acometendo principalmente a face, sendo representada por máculas avermelhadas, pápulas, pústulas, nódulos ou úlceras (TRILLES et al., 2004; KUMAR et al., 2005; XIUJIAO; XU, 2005)



Figura 3: Criptococose, lesões cutâneas.

Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/rimtsp/v48n6/a11fig01.jpg>

3.5 Diagnostico laboratorial

O diagnostico da criptococose requer avaliação clínica e laboratorial, sendo a laboratorial determinante da criptococose, realizando por isolamento em meio de cultura ou detecção direta do fungo por meio da coloração de Tinta da China em fluidos corporais. Técnicas moleculares também podem ser utilizadas, porém ainda apresentam aplicação restrita no diagnostico clínico. (LACAZ et al., 2002; QUEIROZ et al.,2008; MAZIARZ; PERFECT, 2016).

Para a pesquisa direta e cultura de leveduras podem usar amostras como líquido, escarro, lavado brônquio, aspirados de lesões cutaneomucosas, urina, macerados de tecidos obtidos de biópsia, secreção prostática e sangue periféricos. O líquido céfalo-raquidiano (LCR) representa a amostra de escolha, uma vez que o agente etiológico apresenta tropismo pelo sistema nervoso central. Vários meios são usados para o cultivo desta levedura, entretanto os mais utilizados são ágar Sabouraud-dextrose, ágar semente de Níger (alpiste) ou semente de girassol, ágar dopamina, ágar batata cenoura e extrato de malte. (CORREIA et al.,2002; LARSSON et al., 2003; NAMIQ et al., 2005).

A análise microscópica de células de leveduras encapsulados é realizado através tinta da China (Figura 5) que fornece um diagnóstico diferenciado, rápido e barato, sendo especialmente importante na clínica sugestiva de meningite criptococócica. Para a visualização das leveduras por esse método consiste no afastamento das partículas da tinta pela cápsula, formando um halo claro em toda a célula, tornando o diagnóstico mais difícil quando se trata de linhagens acapsuladas (KOMMERS et al., 2005).



Figura 4: Células de *Cryptococcus* em tinta da China
Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/jbpl/v40n5/a03fig02.gif>

Para análise histológica utiliza coloração de rotina ou alternativas em biospias como HE (hematoxilina-eosina), PAS (ácido periódico de Schiffer), Azul de Alciano, Metenamina argênica, Marsson-Fontana e pelo eletivo Mucicarmin de Mayer o qual cora a cápsula fúngica em vermelho. Quando corado pelo HE mostram as células esféricas, ovais ou elípticas, com paredes fina rósea ou azul pálido com 5 a 15 μm de diâmetro. As capsulas não se coram devido a sua natureza mucopolissacarídica, permanece um halo claro (Figura 6) (LACAZ et al., 2002; MENEZES et al., 2002; NAMIQ et al., 2005; BIVANCO et al., 2006).

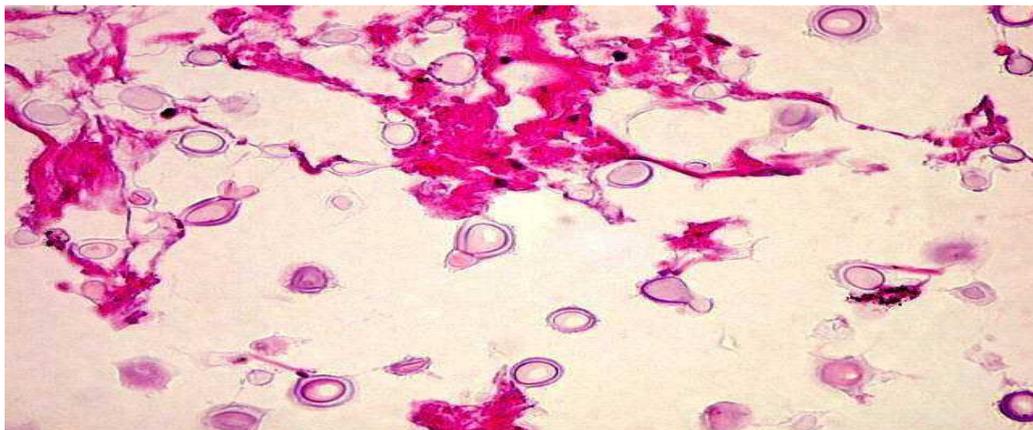


Figura 5: Aspecto microscópico de segmento de pulmão afetado pelo *Cryptococcus neoformans*. Os fungos estão separados entre si por espessa cápsula mucopolissacarídica, não individualizável na coloração de Hematoxilina e Eosina (HE). **Fonte:** <http://anatpat.unicamp.br/DSCN1107++.jpg>.

Para a pesquisa de antígenos capsulares usa-se Aglutinação do Látex, sendo detectados os principais soros tipos das leveduras (A, B, C, D, e AD). Com tudo esse teste detectam polissacárideos ou proteínas fúngicas, sendo principalmente o polissacarídeo

glucuronoxilomanana (GXM), que são encontradas no sangue e líquido cefalorraquidiano no caso de meningite criptocócica. (CRUZ, 2010, KOZEL; WICKES, 2014).

O teste de Ensaio Imunoenzimático (ELISA) foi desenvolvido para determinação de antígenos e anticorpos, é uma técnica mais sensível quando comparado ao teste do látex, sendo detectado em títulos mais baixos e precocemente na infecção, sendo mais específico, pois não sofre interferência do fator reumatoide. (MORETTI et al., 2008; SILVA; GAGLIANI, 2014).

Outro teste também muito utilizado para detecção de antígeno é o ensaio de fluxo lateral- LFA (Crag LFA). É um teste apropriado para uso em ambientes de recursos restringindo, já que não requer energia ou água limpa, é de baixo custo, não necessita de refrigeração, e sendo de fácil utilização, não necessitando de formação. O teste funciona com o soro ou sangue total e fornece o resultado rápido, cerca de 10 minutos. Devido à eficácia e rapidez do teste, aliado ao baixo custo tornou possível a utilização desse teste para diagnóstico em setor de triagem, além do fácil rasteio em paciente com imunodeprimidos (GATES-HOLLINGSWORTH; KOZEL, 2013; KOZEL; WICKES, 2014).

3.6 Fatores de virulência

Os principais fatores de virulência são a formação da cápsula, a produção de melanina, e a termotolerância da cápsula polissacarídica antifagocítica. A cápsula é considerada um fator de virulência essencial com múltiplos efeitos na imunidade do hospedeiro, protege a célula da fagocitose e de citocinas induzidas pelo processo fagocítico, podendo aumentar de tamanho com a exposição aos tecidos e fluidos corporais. A produção de melanina acontece através de uma enzima fenoloxidase ligada à membrana e deposita na parede celular. Acredita-se que a melanina melhora a integridade da parede celular, dificultando ainda mais a fagocitose. *Cryptococcus* tem a capacidade de crescimento em a 37⁰C. (GOMPERTZ, 2008; MAZIARZ; PERFECT, 2016).

As enzimas extracelulares liberadas durante o processo de infecção também contribuem para a virulência do *Cryptococcus* a urease e fosfolipase, por exemplo, é uma enzima capaz de catalisar a hidrólise da ureia em amoníaco e carbomato, com isso essa conversão é essencial para sobrevivência da levedura. Ainda a urease ajuda na disseminação da levedura para o SNC, já que causa o rompimento da barreira hematoencefálica (ALMEIDA et al. 2015).

Quanto à produção de melanina alguns estudos demonstra a relação com os genes LAC1 e LAC2, sendo os responsáveis por codificar duas lacases envolvidas no processo de síntese da melanina. Em caso de deleção do gene LAC1 impede a síntese de melanina (ALMEIDA et al. 2015; SANTOS 2015).

3.7 Tratamento

A escolha da alternativa do antifúngico para o tratamento da criptococose depende da avaliação das estruturas anatômicas acometidas e do estado imunológico do paciente. Atualmente para tratamento da criptococose é realizado os antifúngicos: anfotericina B, fluconazol, voriconazol, Itraconazol e a 5-fluocitosina (CICHON et al., 2011; ALMEIDA; MACHADO, 2014).

O tratamento da início a partir do diagnóstico, sendo dividido e caracterizado em três fases: fase de indução, consolidação e de manutenção. Na fase de indução ou ataque, é composta pela associação de anfotericina B (AmB) (0,7 - 1,0 mg/Kg/dia) e 5-fluocitosina (100 mg/Kg/dia). No entanto, no Brasil, não há comercialização da fluocitosina. Apesar da sua elevada toxicidade a anfotericina B (AmB) e suas formulações lipídicas continuam sendo consideradas o “padrão ouro” dos fármacos antimicóticos disponíveis para uso clínico. O seu mecanismo de ação consiste na ligação da molécula ao componente lipídico (ergosterol) da membrana celular fúngica, causando abertura de poros e conseqüentemente um desequilíbrio iônico e morte celular. Embora, a AmB interage também com colesterol da membrana plasmática de humanos e, por isso, gera grande citotoxicidade renal e hepática (CATALAN et al., 2006; SANGLARD et al., 2009; JARVIS et al., 2009; PERFECT et al., 2010; SANGALLI-LEITE et al., 2011; RANG et al., 2012; GULLO et al., 2013; LARRU; ZAOUTIS, 2013; LOYSE et al., 2013; MESA-ARANGO et al., 2014; TSENG et al., 2015).

Na fase de consolidação tem com objetivo manter a negatividade da infecção e normalizar parâmetros clínicos e laboratoriais, a terapia segue com a administração de fármacos da classe dos azóis, sendo o uso do fluconazol (FCZ) (400- 800 mg/Kg/dia) o fármaco de escolha, por um período de oito semanas. Seu mecanismo ocorre pela inibição sobre a lanosterol-14 α desmetilase, a qual é responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol; desta forma, interrompe a biossíntese do ergosterol, componente fúngico essencial para a formação da membrana plasmática celular. Entretanto, o grande problema do uso deste fármaco, assim como, o uso dos demais azóis, é o desenvolvimento de resistência das

leveduras a essa classe de fármacos (SCHAARS et al., 2006; CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008; PERFECT et al., 2010; RANG et al., 2012, GULLO et al., 2013; LOYSE et al., 2013; TSENG et al., 2015).

A terapia de manutenção consiste na terapia profilática, onde o indivíduo recebe doses contínuas de antifúngico, por no mínimo um ano, variando de acordo com a condição do paciente, para evitar recidivas, é utilizado o FCZ em doses menores (200 – 400 mg/Kg/dia). Em casos de tratamento de infecção pulmonar, é comum a substituição do FCZ por itraconazol, porém este azol não é indicado para tratamento de infecções do SNC, devido não ter capacidade de penetração na Barreira Hematoencefalica, por causa da sua polaridade. No caso de meningite a substituição para o fluconazol é a administração de voriconazol, que combate a proliferação fúngica e atinge o nível terapêutico adequando no líquido cefalorraquidiano (PERFECT et al., 2010; CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008; RANG et al., 2012; GULLO et al., 2013; LOYSE et al., 2013; TSENG et al., 2015)

3.8 Resistência

O uso generalizado e prolongado de antifúngicos pode resultar, não somente ao desenvolvimento da tolerância em relação ao fármaco em uso, mas também no desenvolvimento da resistência a outros compostos não relacionados, denominado como resistência a múltiplas drogas (MDR) (PRASAD; RAWAL, 2014).

O estudo da resistência de *Cryptococcus* spp aos antifúngicos tem sido descrita nos últimos anos. Quanto à anfotericina B são raros os isolados clínicos resistentes, com tudo há relatos de resistências decorrentes de mutação no gene ERG11, o que leva a mudanças estruturais da enzima lanosterol 14- α desmetilase e conseqüentemente alterando na síntese de ergosterol. Diante disso, a resistência da AMB está associada ao aumento ou redução no ergosterol da célula fúngica. As modificações fenotípicas decorrentes da baixa exposição de *C. neoformans* à AMB por um curto período de tempo, podem causar alterações no metabolismo lipídico reduzindo o conteúdo de ergosterol na membrana (MAY et al., 2015).

Dentre os mecanismos de resistência antifúngica do *C. neoformans* está à resistência associada a alterações na enzima lanosterol 14 α desmetilase, alvo para essa classe de antifúngico que ocorre devido à super expressão de proteínas de transporte da família ABC (ATP-Binding Cassette) e os transportadores MSF (Major Superfamily Facilitator), que conferem resistência a muitos compostos, resultando na diminuição das concentrações intracelulares dos farmacos. Os transportadores ABC constituem uma grande família de

transportadores dependentes de ATP que bombeiam aminoácidos, peptídios, proteínas, íons metálicos, vários lipídios, sais biliares e muitos outros compostos hidrofóbicos, incluindo drogas, para fora das células e contra um gradiente de concentração (LEHNINGER, 2006; CANNON et al., 2009).

3.9 Óleos Essenciais (OE)

Os óleos essenciais são compostos voláteis, naturais, caracterizados por um odor forte e formados por plantas aromáticas como metabólitos secundários, em resposta a estressores, com isso, as condições de crescimento podem afetar a produtividade e o teor do OE. Os óleos essenciais desempenham diferentes funções protetoras para as plantas por serem antissépticos e biocidas. São conhecidos por apresentarem atividade antifúngica, bacteriana e virucidas. Aproximadamente, 3000 tipos de óleos essenciais são conhecidos, e destes, 300 são comercialmente importantes para indústria farmacêutica, agrônômica, alimentícia, sanitária, cosmético e de perfumes (BAKKALI et al., 2008; LIMA et al., 2011; CALO et al., 2015).

Várias técnicas têm sido empregadas na extração destes óleos, como hidrodestilação, destilação por arraste a vapor d'água, extração com solventes orgânicos ou com CO₂ supercrítico. O método de extração que melhor preserva as características químicas e organolépticas dos OEs é a destilação por arraste a vapor d'água, o que tornou este processo extrativo o mais utilizado convencionalmente (SILVA et al., 2012; ASBAHANI et al., 2015).

Os produtos naturais vêm sendo estudado em larga escala, através dos óleos essenciais, com isso a importância de desenvolver uma melhor compreensão do seu mecanismo de ação. A atividade antimicrobiana dos (OEs) de plantas tem sido estudada, abrangendo inibição de espécies de fungos e bactérias avaliados, como aqueles deteriorantes de produtos cosméticos, medicamentos, alimentos (CARSON; RILEY, 2002; BURT et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2004; MOREIRA et al., 2010).

4 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

A pesquisa trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, desenvolvido com a finalidade de reunir e sintetizar achados de estudos realizados, mediante diferentes metodologias, com o intuito de contribuir para o aprofundamento do conhecimento relativo ao tema investigado (SOARES et al., 2014).

A coleta de dados foi realizada a partir das bases de dados Eletronic Library Online (SCIELO), PUBMED, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/M), Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem Online (MEDLINE), Science direct, LILACS e CAPES. A busca foi conduzida utilizando-se os seguintes descritores *Cryptococcus*, óleos essenciais e toxicidade, suas combinações na língua inglesa e o operador booleano AND. Os cruzamentos realizados foram *Cryptococcus* AND óleos essenciais, Toxicidade AND óleos essenciais e *Cryptococcus* AND estudo clínico.

Para elaboração da revisão integrativa foi realizada etapas sendo elas: 1) estabelecimento do objetivo da revisão; 2) seleção da amostra; 3) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; 4) análise dos dados; 5) interpretação dos resultados; 6) apresentação da revisão.

Os critérios de inclusão adotados foram artigos publicados em inglês ou português, nos últimos vinte anos (1997-2017), dissertações e teses, disponíveis online, na íntegra e publicada em periódicos nacionais e internacionais, periódicos de revisão de literatura e ensaios clínicos que apresentassem como temas principais. Os critérios de exclusão serão os artigos que com idiomas diferentes dos estabelecidos, com acesso mediante pagamento, os estudos que não estavam em conformidade com o assunto.

Com isso todo o material obtido foi submetido à leitura, a fim de identificar os artigos que se enquadram nos critérios de inclusão. A organização e a análise dos dados servirão como base para realizar, nesta revisão integrativa, uma discussão fundamentada em resultados científicos.

Ao se obter acesso às bases de dados escolhidas, foram encontrados 60 artigos nos quais após o refinamento com os critérios de inclusão e exclusão, chegou-se ao número de 45 artigos, que atenderam rigorosamente aos critérios, e destes, 19 estudos foram excluído por apresentar duplicidade. Deste modo, das 45 publicações encontradas, 26 abordavam o tema e foram selecionados para compor a revisão integrativa. Dentre os artigos selecionados, utilizando o operador booleano AND, 14 artigos eram *Cryptococcus* AND óleos essenciais,

12 toxicidade AND óleos essenciais e nenhum artigo encontrado com *Cryptococcus* AND estudo clínico. A Tabela 1 apresenta os resultados da estratégia de busca por meio das fontes consultadas.

Tabela 1. Estratégia de Busca Eletrônica.

Descritores	Fontes consultadas							
	PUBMED	Scielo	LILACS	MEDLINE	Science direct	BVS/M	CAPES	
<i>Cryptococcus</i> AND óleos essenciais	04	01	-	03	03	06	04	
Toxicidade AND óleos essenciais	03	04	02	03	02	05	05	
<i>Cryptococcus</i> AND estudo clínico	-	-	-	-	-	-	-	
Total	07	05	02	06	05	11	09	45

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na presente revisão integrativa, analisou-se vinte e seis artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Sendo assim, de acordo com as estratégias de busca eletrônica obteve-se um resultado de 7 produções na PubMed, 5 artigos na Scielo, 2 na LILACS, 6 no MEDLINE, 5 produções na Sciencedirect, 11 na BVS e 9 no periodico da CAPES. No qual constatou-se que 12 artigos foram publicados em periódicos nacionais e 14 publicados em periódicos internacionais.

Verificou-se que 21 dos artigos são apresentados os objetivos do estudo de forma clara, ou seja, possibilitam o fácil entendimento do leitor; em 5 não relatam adequadamente os objetivos do estudo, apresentando medidas diferentes dos demais artigos, dificultando sua análise.

Os periodos que apresentaram maiores números de publicações foram nos anos de 2012 e 2015 apresentaram 5 artigos publicados a cada ano, no ano de 2016 apresentou 4 artigos e no ano de 2017 apenas 3 artigos foram publicados, os demais em anos inferiores.

Os estudos foram mais desenvolvidos na região centro oeste e sul do Brasil, no qual podemos destacar Goiânia-GO e Porto Alegre-RS. Com relação à titulação, a maioria dos autores é docente, mas também profissionais do serviço apresentam um percentual de destaque em relação às demais titulações. Os demais autores, não docentes são: graduandos, especialistas, mestrandos, mestres, doutorandos e doutores.

Em meio aos artigos selecionados, é possível fazer uma análise sobre os óleos essenciais com ação sobre espécies de *C. neoformans*, analisar o perfil de toxicidade dos óleos e a existência estudos clínicos demonstrando sua efetividade e segurança. No Quadro 1 apresenta os óleos essenciais com atividade significativa para *Cryptococcus*, seus compostos majoritários e suas Concentrações Inibitória Mínimas.

Quadro 1: Os óleos essenciais testados contra *Cryptococcus* spp. seus compostos majoritários e respectivas Concentrações Inibitória Mínima (CIMs).

Óleos Essências	Nomes populares	Compostos majoritários	CIM	Referências
<i>Ocimum gratissimum</i>	Alfavaca-cravo	Eugenol, α -bisaboleno e timol.	125 - 250 μ g/ml	(Lemos et al., 2005)
<i>Origanum vulgare</i>	Orégano	Carvacrol, α -terpinol, linalool e γ -terpenene.	OE ₁ : 0,64 μ g/ml OE ₂ : 0,16 μ g/ml OE ₃ : 0,64 μ g/ml	(Vale-Silva et al., 2012)
<i>Coriandrum sativum</i>	Coentro	Cânfora, acetato de ciclohexanol, limonene e α -penene.	32 - 64 μ g/ml	(Queiroz 2012; Darughe; Barzegar; sahari 2012)
<i>Foeniculum vulgares</i>	Funcho	E-anetol, α -phellandreno, α -pineno e fenchone.	128- 256 μ g/ml 0,32-0,64 μ g/ml	(Queiroz, 2012; Cabral et al., 2017)
<i>Laurus nobilis</i>	Louro	Isoeugenol, mirceno, chavicol, metileugenol, linalol, cariofileno e limoneno.	256 - 512 μ g/ml	(Pinheiro, 2014)
<i>Cymbopogon winterianus</i>	Citronela	Citronelol, citronelal e geraniol.	32 - 256 μ g/ml	(Nunes, 2014)
<i>Thymus vulgares</i>	Tomilho	Timol, cravacol, linalol e p-cimeno.	32 - 128 μ g/ml 0,09%	(Nunes, 2014; Santos, 2016)
<i>Litsea cubeba</i>	Pimenta chinesa	Citral	16 - 512 μ g/ml	(Tremía, 2015)
<i>Cymbopogon martini</i>	Palmarosa	Geraniol	64 - 512 μ g/ml	(Tremía, 2015)
<i>Eugenia dysenterica</i>	Cagaita	β -cariofileno, α -humuleno, limoneno, α -theyne e α -terpineol.	125 - 250 μ g/ml	(Costa et al., 2000)
<i>Eugenia caryophyllus</i>	Cravo-da-índia	Eugenol e β -cariofileno.	0,04%	(Santos, 2016)
<i>Cannabis sativa</i>	Maconha	α -humuleno, β -cariofileno e óxido cariofileno.	33,15 μ g/ml	(Wanas et al., 2016)

Fonte: Autores.

A espécie *Ocimum gratissimum* L.(Lamiaceae) (figura 6) popularmente conhecida como alfavaca-cravo e suas folhas e são aromáticos e usados nas práticas de medicina caseira, e também como excelente condimento em culinária (MATOS, 2007). Lemos et al.(2005) analisaram atividade antifúngica do OE de *O. gratissimum* frente as cepas de *C. neoformans*, deste modo utilizou 25 cepas para determinação da CIM. O OE apresentou uma inibição de 8% dos isolados na CIM: 125 μ g/mL, para inibir 50 e 90% dos isolados foram observados uma CIM: 250 μ g/mL. Sabe-se que o óleo essencial é composto por 21 fitoconstituintes, sendo os principais compostos eugenol (57,82%), seguido de α -bisaboleno (17,19%), e timol (9,8%).

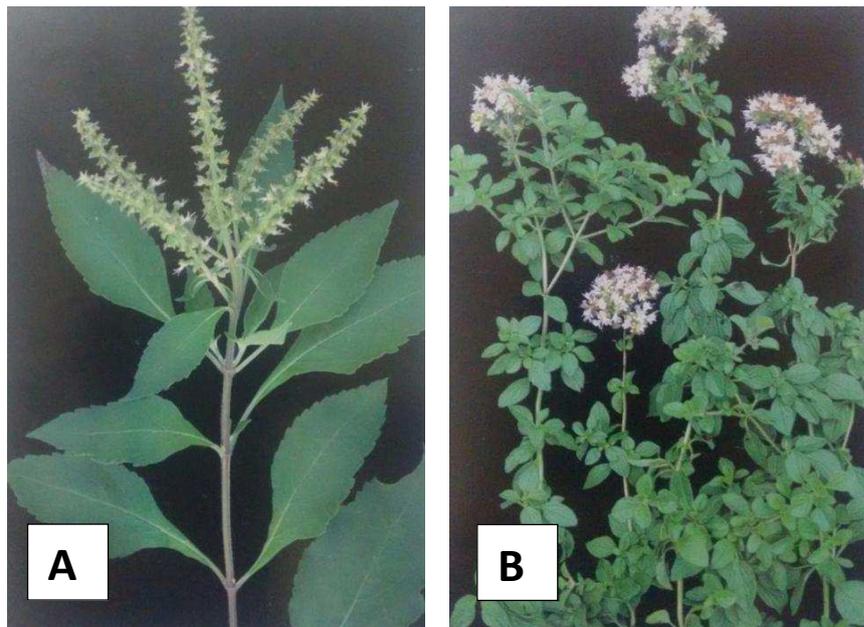


Figura 6: **A:** *Ocimum gratissimum* L(alfavaca-cravo) e **B:** *Origanum vulgare*(orégano).
Fonte: Lorenzi; Matos 2000.

O orégano (*Origanum vulgare* L., família Lamiaceae) (Figura 6) é uma planta condimentar que além de apresentar propriedades aromáticas apresenta também propriedades antimicrobianas e antioxidantes, que atuam como conservantes naturais inibindo o crescimento de microrganismos. No estudo de Vale-Silva et al., (2012) teve como objetivo determinar a composição química e avaliar a atividade antifúngica do OE de *O. vulgares*. Foram usadas três amostras do OE das partes aéreas da planta (amostra 1 e 2 Viseu e 3 Soure). No qual o óleo 1 e 3 apresentou CIM de 0,64 μ L/mL, amostra 2 CIM: 0,16 μ L/mL frente a cepa de *C. neoformans*. Os três óleos exibiram atividade fungicida de amplo espectro, sendo o óleo 2 o mais potente apresentando Concentração Letal Mínima (MLC)

entre 0,32 e 1,25 $\mu\text{L}/\text{mL}$, o menos potente foi a amostra 3 onde MLC entre 0,32 e 20,0 $\mu\text{L}/\text{mL}$. Os principais componentes do óleo são carvacrol, α -terpinol, linalool e γ -terpinene. As diferenças quantitativas químicas foram encontradas entre as amostras de OE, enquanto as três amostras exibiram uma potente atividade fungicida, as suas potências variam de acordo com as concentrações de substâncias presentes. A potência fungicida aumenta se a concentração de carvacrol estiver acrescida, por outro lado pode se correlacionar o γ -terpineno com a inibição da filamentação.



Figura 7: A: *Foeniculum vulgares* (Funcho); B: *Coriandrum sativum* (Coentro)
Fonte: Lorenzi; Matos 2000.

Coriandrum sativum L.(figura 7) popularmente conhecido como coentro, uma hortaliça de importância culinária no país, é empregado como condimentos de intenso aroma sendo consumido *in natura*. O óleo essencial de *Foeniculum vulgares* Mill(figura 7), conhecida como funcho, ambas são pertencentes à família Apiaceae/Umbelliferae, onde o *F. vulgares* é a planta mais conhecida da família (JOLY, 2002). Nos estudos elaborados por Queiroz, (2012) o óleos essencial de *C. sativum* e *F. vulgares* apresentaram CIM 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente, onde houve capacidade de inibir 100% do microrganismo, além disso, em concentrações menores houve inibição de uma porcentagem das leveduras. Em outro estudo elaborado por Cabral et al. (2017) com o OE de *F. vulgares* Mill, comprova sua ação antifúngica contra as cepas de *C. neoformans*, no qual apresentou CIM variando 0,32-0,64 $\mu\text{L}/\text{mL}$, sendo determinada seu principais constituintes E-anetol, α -phellandreno, α -pineno e fenchone. Darughe; Barzegar; Sahari (2012) analisaram o OE de *C. sativum* quanto à

atividade antifúngica e os principais constituintes presentes, sendo cânfora, acetato de ciclohexanol, limonene e α -penene.



Figura 8: *Laurus nobilis* L. (Louro).

Fonte: Lorenzi; Matos 2000.

Laurus nobilis L.(figura 8) pertence á familia Laureaceae, é uma planta aromática de pequeno porte, conhecido popularmente como louro. As folhas secas são muito usadas no preparo de alimentos, e o óleo essencial, é um complemento valioso no aroma de vários tipos de alimentos (PATRAKAR; MANSURURIYA; PATIL, 2012). As propriedades antimicrobianas e inseticidas tornaram o uso dessa planta frequente para a conservação de alimentos pela indústria (GULCIN, 2006). Pinheiro, (2014) avaliou a atividade antifúngica *in vitro* do óleo essencial de *Laurus nobilis* que apresentou atividade contra as cepas de *C. neoforman*, exibiu inibição do crescimento fúngico sobre 70% das cepas, tendo a CIM estabelecida em 256 μ g/mL. O OE apresentou presença de sete fitoconstituintes majoritários responsável pela ação fúngica, isoeugenol, mirceno, chavicol, metileugenol, linalol, cariofileno e limoneno.



Figura 9: A: *Cymbopogon winterianus* (Citronela), e B: *Thymus vulgaris* (tomilho).
Fonte: A: Próprio autor; B: Lorenzi; Matos 2000.

O óleo essencial de *Cymbopogon winterians* (citronela) (Figura 9) possui uma diversidade de aplicação sendo eles: repelentes, larvicida, ansiolítico, analgésico e relatos de ação de atividade antifúngica e antibacteriana. (MENDONÇA et al. 2005, MARTINS 2006, QUINTANS; JÚNIOR et al. 2008; OLIVEIRA et al. 2011). É uma planta pertencente à família *Poaceae* ou *Gramineae* (EVANS, 1996). *C. winterians* produz um OE que contém, entre outras substâncias, citronelol, citrornelal e geraniol.

O *Thymus vulgaris* (tomilho) (Figura 9) é uma planta pertencente à família *Labiatae* (NAGHIBI et al., 2005), o seu OE extraído de folhas e flores frescas, é comumente utilizado pela indústria cosmética, alimentícia e em fitoterápicos (ÖZCAN; CHALCAT 2004, LEE et al. 2005, KHAZAIE et al. 2008). Na sua composição são encontrados timol e cravacrol como componentes majoritários. Segundo os estudos realizados por Nunes (2014) as atividades de OE de *C. winterianus* e *T. vulgaris* avaliadas em isolados de *C. neoformans*, mostraram que *C. winterianus* apresentou CIM que variaram de 32 a 256µg/mL, *T. vulgaris*, de 32 a 128µg/mL. Para *C. winterianus*, a maioria dos isolados (62,5%), apresentou CIM de 128 µg/mL. Para *T. vulgaris*, a CIM a qual 50% e 90% dos isolados foram de 64µg/ mL e 128µg/ mL, respectivamente.

Além disso, outro estudo comprova a ação do óleo essencial de *T. vulgares*, Santos (2016) observou que para inibir 50% dos isolados era necessário CIM óleo a 0,04%, já para inibir 90% dos isolados utilizaria CIM óleo a 0,30%. Além do carvacrol e timol foram detectados outros componentes químicos são eles: linalol e p-cimenro como constituintes majoritários do OE de *T. vulgares*.

Os estudos desempenhados por Teixeira (2015) e Nóbrega (2017), nos quais foram analisadas as ações antifúngicas dos fitoconstituintes Timol e Carvacrol, observou-se CIM variando 20 μ g/mL a 51 μ g/mL para o timol e 25 μ g/mL a 81 μ g/mL para o carvacrol, apresentaram ação antifúngica contra cepas de *C. neoformans*. Esse estudo corrobora a análise realizada por Nunes (2014) e Santos (2016) em que o timol e carvacrol são os principais constituintes do óleo essencial de *Thymus vulgares*, comprovando sua eficácia.

Tremía (2015) determinou a atividade antifúngica dos óleos essenciais de *Listsea cubeba* e *Cymbopogon martini* (Figura 10). Os OEs foram extraídos do fruto de *L. cubeba* e das folhas de *C. martini* e seus constituintes majoritários, citral e geraniol respectivamente. Na pesquisa foram usados 15 isolados de *C. neoformans* e duas cepas padrão. Para OE de *L. cubeba* exibiu CIM entre 16 e 512 μ g/mL, sendo que para CIM₅₀ foi igual a 64 μ g/mL e a CIM₉₀ foi igual a 128 μ g/mL, *C. martini* exibiu CIMs entre 64 a 512 μ g/mL, com CIM₅₀ igual a 256 μ g/mL e CIM₉₀ igual a 512 μ g/mL.

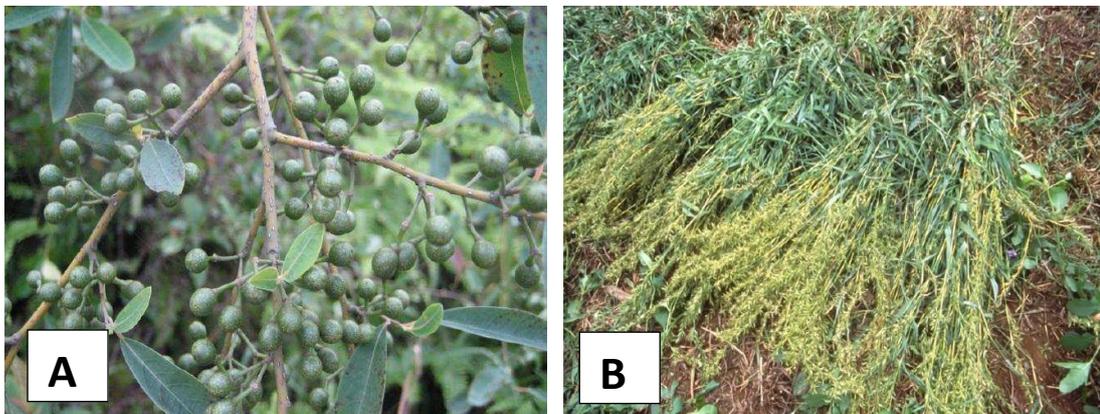


Figura 10: A: *Litsea cubeba* (Pimenta chinesa) B: *Cymbopogon martini* (Palmarosa).
Fonte: ZhongWeiHorticulturalProducts 2014; B:SnowLotus 2014.

Costa et al. (2000) estudou a ação do OE de *Eugenia dysenterica* (Cagaita) (figura 11), em que foi extraída das suas folhas por hidrodestilação. O óleo essencial era um mistura com mais de 50 compostos, 42 foram identificados, correspondendo a 87,8% total do óleo, sendo seus principais β - cariofileno, α - humuleno, limoneno, α - thujene e α - terpinel. Para determinar sua ação foram usados 35 cepas de *C. neoformans* e duas de *C. gatti*, sendo o óleo contra para *Cryptococcus*, apresentando CIM que variou entre 125 - 250 μ g/mL.

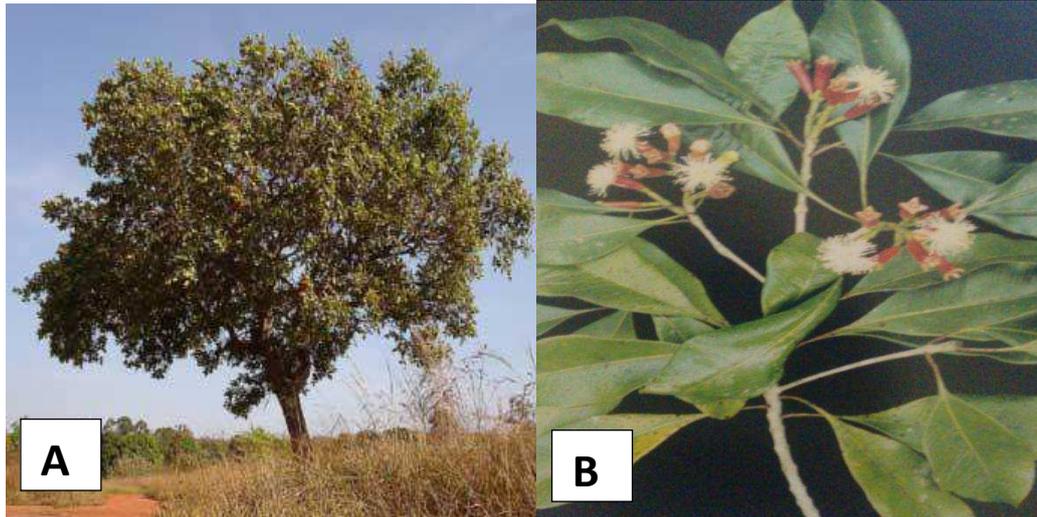


Figura 11: A: *Eugenia dysenterica* (cagaita), B: *Eugenia caryophyllus* (Cravo-da-índia)
Fonte: <<http://biologo.com.br/plantas/cerrado/cagaita.html>> ; Lorenzi; Matos 2000.

Em outro estudo foi analisado outra espécie do gênero *Eugenia* (*Eugenia caryophyllus*), segundo Santos (2016) OE de *E. caryophyllus* (figura 11), pertence à Família Myrtaceae, conhecida na culinária como cravo-da-índia. Os botões florais são secos a sombra e submetidos à extração do óleo essencial. O óleo essencial de *E. caryophyllus* apresenta compostos como cariofileno, humuleno, acetato de eugenila, óxido de cariofileno, aldeídos e derivados de furfural, sendo os principais eugenol e β -cariofileno. Nesse estudo foi observada uma inibição contra *C. neoformans*, no qual para inibir 50% do microorganismo necessário CIM do óleo a 0,09%, para inibir 90% foram utilizados uma CIM do óleo a 0,78%.

Cannabis é uma das plantas medicinais mais conhecidas. São encontrados mais de 750 constituintes em *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae) (figura 12) (HAZEKAMP 2007; UPTON et al., 2013). Wanas et al., (2016) em seu estudo comprovaram a atividade antifúngica deste óleo e identificaram os componentes responsáveis por essa atividade. Com isso OE apresenta atividade antifúngica para *C. neoformans* com um valor para concentração inibitória para inibir 50% das cepas testas uma CIM 33,1 μ g/mL. Os principais componentes encontrados no OE responsável por atividade antifúngica α -humuleno, β -cariofileno e oxido cariofileno.

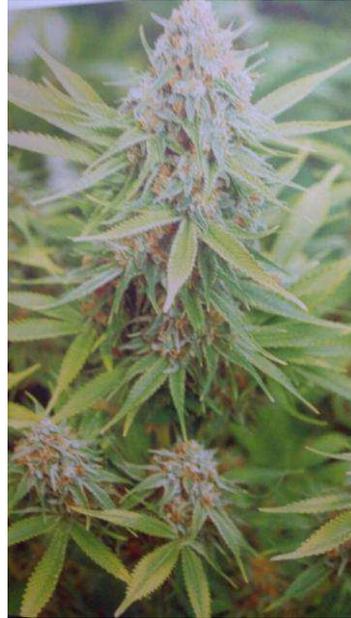


Figura 12: *Cannabis sativa* L. (Maconha).
Fonte: DITCHFIELD, Jeff 2008.

O uso popular dessas plantas comprova que há uma gama quase infinita de aplicações curativas e preventivas. O conhecimento popular e científico é imprescindível para se obterem os resultados desejados (LIMA et al., 2007). Apesar de serem denominadas plantas medicinais, podem apresentar toxicidade de acordo com a utilização, com o tempo de tratamento, com a forma de preparo, entre outros fatores. O cuidado com a utilização é imprescindível e de suma importância no controle dos possíveis efeitos adversos e colaterais que o uso crônico e/ou agudo pode acarretar no organismo. Portanto, a investigação do potencial tóxico de plantas medicinais pode elucidar importantes aspectos farmacológicos de seus princípios naturais, permitindo uma utilização segura, respeitando seus possíveis riscos toxicológicos (AMARAL; SILVA, 2008).

Deste modo, os testes de toxicidade são elaborados com o objetivo de prever os riscos dos óleos essencial, sendo observados no Quadro 2.

Quadro 2. Óleos essenciais com atividade contra espécies de *Cryptococcus* que apresentaram na literatura testes de toxicidade e citotoxicidade.

Óleos essenciais	Aguda	Toxicidade subaguda ou subcrônica	Crônica	Citotoxicidade	Referências
<i>Ocimum gratissimum</i>	<p>Estudos foram conduzidos em camundongos, machos. Resultados: sinais de toxicidade e óbito em camundongos machos nas doses acima de 0,27g/kg de óleo.</p> <p>Estudo realizado com náuplios de <i>Artemia salina</i>. Resultado: Apresentou sinais de toxicidade com $CL_{50}=233,8 \mu\text{g/mL}$.</p>	<p>Estudo realizado com ratos, machos, por durante 30 dias. Resultados: sinais de toxicidade, óbito e alteração em órgãos vitais na utilização de doses acima de 80mg/kg de óleo.</p> <p>$DL_{50}= 0,43\text{g/kg}$.</p>	Estudos não encontrados	No utilizou o ensaio MTT. Resultado: OE foi capaz de reduzir a viabilidade para valores menor que 80% nas duas maiores concentrações 160 e 200 $\mu\text{g/mL}$.	(ORAFIDYIA et al., 2004; SILVA et al., 2010; ORAFIDYIA et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2015)
<i>Origanum vulgares</i>	Estudo realizado em ratos (wistar). Resultados: a dose inicial de 3% é considerada terapêutica é segura para a reprodução de ratos, observou sinais de toxicidades na concentração mais elevada (27%) causando alterações na fertilidade.	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	Estudo realizado pelo método do MTT. Resultados: o óleo essencial do orégano apresentou baixa citotoxicidade entre 0,052 – 0,013 $\mu\text{g/mL}$.	(HOLLENBACH et al., 2013; HOLLENBACH et al., 2015; BLANK et al., 2016)

<i>Coriandrum sativum</i>	<p>No estudo realizado com <i>Artemia salina</i>. Resultado: apresentou sinais de toxicidade na $CL_{50} = 23 \mu\text{g/mL}$.</p> <p>Estudo realizado com náuplios de <i>Artemia salina</i>, Resultado: sinais de intoxicação por óleo de coentro. $LC_{50} = 2,25 \text{ mg/ml}$.</p>	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	<p>No estudo utilizou o ensaio MTT. Resultados: apresenta sinais de citotoxicidade na concentração de $800 \mu\text{g/ml}$ resultaram em 63% de morte celular. $CL_{50} = 663,2 \mu\text{g/ml}$.</p>	(SOARES et al., 2012; BOGAVOC et al., 2015; CAPUTO et al., 2016)
<i>Foeniculum vulgares</i>	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	<p>Estudo realizado pelo ensaio MTT. Resultado: não apresentou citotoxicidade nos queratinócitos, hepatócitos e fibroblastos na concentração de $1,25 \mu\text{l/ml}$, nos macrófagos não apresentou na concentração de $0,64 \mu\text{l/ml}$.</p>	(CABRAL et al., 2017)

<i>Cymbopogon winterianus</i>	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	Ensaio pelo método de (MTT). Resultados: indicam que a viabilidade celular, manteve-se superior a 100%, demonstrando que o OE não apresentou citotoxicidade nas concentrações testadas.	(GUIMARÃES 2013)
<i>Thymus vulgares</i>	Estudo realizado com náuplios de <i>Artemia salina</i> , nas concentrações 0,312 – 5%. Resultado: o OE apresentou toxicidade em todas as concentrações testadas.	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	Estudo elaborado pelo método de MTT. Resultados: não apresentou citotoxicidade nas concentrações equivalente a sua CIM= 125- 250µg/ml.	(BOGAVOC et al., 2015; LIMA et al., 2017)
<i>Litsia cubeba</i>	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	Estudo determinado através do ensaio de atividade hemolítica. Resultado: o ensaio mostrou que o OE não apresentou toxicidade na entre 16 - 512µg/ml e entre 64 e 2048 µg/mL.	(TREMÉA, 2015)

<i>Cymbopogon martine</i>	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	<p>No estudo a citotoxicidade dos OEs foi determinada através do ensaio de atividade hemolítica. Resultado: o ensaio mostrou que o OE não apresentou toxicidade na CIM entre 64 - 512µg/mL e entre 512 e 2048 µg/mL.</p> <p>Estudo utilizou o ensaio de MTT usando linfócitos humanos. Resultado: não foi observado toxicidade em concentrações entre 50 e 200 µg/mL.</p>	(TREMÍIA, 2015; SINHA et al., 2011)
<i>Eugenia caryophyllus</i>	Estudo realizado por teste letalidade com <i>Artemia salina</i> , em diferentes concentrações por 24h. Resultado: apresentou sinais de toxicidade na DL50= 0,5993 µg/mL.	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	Estudos não encontrados	(BISASIVANIN, 2014)

Fonte: Autores

As avaliações *in vivo* e *in vitro* muitas vezes são capazes de prever efeitos adversos em humanos exposto às espécies químicas, sendo importantes ferramentas em estudos toxicológicos. Com tudo, esta etapa denominada ensaio de toxicidade pré-clínica, representa ganhos na segurança do uso, e econômicos no desenvolvimento de novos fármacos (OLSON, 2000; FUCHS, 2012).

Nesse estudo foi observado que o óleo essencial de *Origanum vulgares* quanto a toxicidade aguda apresentou baixo sinal de toxicidade, minimizando eventuais riscos aos indivíduos.

Com tudo o óleo essencial de *Coriandrum sativum* no estudo de toxicidade aguda elaborado por Sores et al. (2012), apresentou nas concentrações testadas baixos sinais de toxicidade ($CL_{50} = 23 \mu\text{g/mL}$), em contra partida na pesquisa de Bogavoc et al. (2015) o mesmo óleo apresentou sinais de toxicidade com $CL_{50} = 2,25 \text{mg/mL}$ ou $2250 \mu\text{g/mL}$, com isso conclui-se que a utilização desse óleo em concentração igual ou inferior a $23 \mu\text{g/mL}$ é mais segura.

Quantos os óleos essenciais de *Foeniculum vulgares*, *Cymbopogon winterianus*, *Litisea cubeba* e *Cymbopogon martini* só foram encontrados estudos de citotoxicidade, nos quais verificaram-se baixos sinais de toxicidade, sendo necessário estudos mais avançados para comprovação da sua toxicidade. Os óleos essenciais de *Laurus nobilis*, *Eugenia dysenterica* e *Cannabis sativa* a nenhuma informação sobre toxicidade foi verificada.

Os OE de *Ocimum gratissimum*, *Thymus vulgares* e *Eugenia caryophyllus* no teste de toxicidade aguda apresentaram sinais de toxicidade, diante disso não podendo ser usados nas concentrações testadas.

Na literatura não foram encontrados estudos clínicos com óleos essenciais para o tratamento de infecção por *Cryptococcus* spp. Tal fato pode ocorrer pela dificuldade de elaboração de estudos clínicos de uso sistêmico, devido a não aceitação do público alvo, falta de investimento para pesquisa, ou até mesmo não se pode descartar a possibilidade de alguma possível patente estar tramitando, nesse caso necessitando de sigilo.

O trabalho apresentado ressalta a grande oportunidade de utilização das plantas como uma alternativa para situações em que os medicamentos alopáticos são ineficazes e de alto custo, todavia a carência de estudos de toxicidade e clínicos são fatores limitantes no desenvolvimento de novos antifúngicos, em especial contra *Cryptococcus*.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A partir dos resultados obtidos na revisão integrativa, os doze óleos essenciais utilizados nesse estudo em suas respectivas concentrações apresentaram atividade antifúngica contra cepas de *Cryptococcus* spp;
- o óleo essencial de *Origanum vulgares* apresenta baixa toxicidade em relação aos demais, para serem possíveis antifúngicos contra *Cryptococcus*, são necessários mais estudos de toxicidade e clínicos;
- os demais óleos necessitam de novos estudos para determinar sua segurança, visto a escassez de estudo de ensaios pré-clínicos;
- não foram encontrados estudos clínicos na literatura, abrindo uma visão para necessidade de realização dos mesmos, numa tentativa de impulsionar e estimular novas pesquisas nesse campo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRAWAL, G.K.; RAKWAL, R.; TAMOGAMI, S.; YONEKURA, M.; KUBO, A.; SAJI, H. Chitosan activates defense/ stress response(s) in the leaves of *Oryza sativa* seedlings. **Plant Physiology and Biochemistry**, Paris, v.40, n.12, p.1061-1069, 2002.
- ALMEIDA, F.; WOLF, J. M.; CASADEVALL, A. Virulence-Associated Enzymes of *Cryptococcus neoformans*. **Eukaryot Cell**. v.14, n. 12, p. 1173–85, dez. 2015.
- ALMEIDA, R.L.G.; MACHADO, E.R. *Cryptococcus* spp. em pacientes com HIV/SIDA: Revisão da Literatura. Ensaio Ciências. **Ciências Biológica Agrária Saúde**, v.18, n.1, p.55-63, 2014.
- AMARAL, E.A.; SILVA, R. M. G. Avaliação da Toxicidade Aguda de Angico (*Anadenanthera falcata*), pau-santo (*Kilmeyera coreacea*), aroeira (*Myracrodruon urundeuva*) e cipó-de-são-jão (*Pyrostegia venusta*), por meio do bioensaio com *Artemia salina*. **Perquirere**, n. 5. 2008.
- BAKKALI, F., AVERBECK, S., AVERBECK, D., IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils—a review. **Food and chemical toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.
- BERNAL-MARTINEZ, L., GOMEZ-LOPEZ, A., CASTELLI, M. V., MESA-ARANGO, A. C., ZARAGOZA, O., RODRIGUEZ-TUDELA, J. L., & CUENCA-ESTRELLA, M. Susceptibility profile of clinical isolates of non-*Cryptococcus neoformans*/non-*Cryptococcus gattii* *Cryptococcus* species and literature review. **Medical mycology**, v. 48, n. 1, p. 90-96, 2010.
- BIVANCO, F. C., MACHADO, C. A. S., MARTINS, E. L. Criptococose cutânea. **Arquivo Medicinal ABC**, v. 31, p. 102-109, 2006.
- BLANK, D. E., ALVES, G. H., FREITAG, R. A., CORREA, R. A., DE OLIVEIRA HUBNER, S., & CLEFF, M. B. Composição química e citotoxicidade de *Origanum vulgare* L. e *Rosmarinus officinalis* L. **Science and animal health**, v. 4, n. 2, p. 117-130, 2016.
- BOGAVAC, M., KARAMAN, M., JANJUŠEVIĆ, L., SUDJI, J., RADOVANOVIĆ, B., NOVAKOVIĆ, Z., & BOŽIN, B. Alternative treatment of vaginal infections—in vitro antimicrobial and toxic effects of *Coriandrum sativum* L. and *Thymus vulgaris* L. essential oils. **Journal of applied microbiology**, v. 119, n. 3, p. 697-710, 2015.
- BOSCO, S.M.G.; LAZÉRA, M.S.; PACHECO, T.M.V.; BAGAGLI, E. Criptococose. In: MEGID, J., RIBEIRO, M.G., PAES, A.C. Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia. 1.ed. Rio de Janeiro: **Roca**, cap.82, p.878-886, 2016.
- BOZOVIC, M.; GARZOLI, M. S.; PEPI, F.; BALDISSEROTTO, A.; ANDREOTTI, E.; ROMAGNOLI, C.; MAI, A.; MAFREDINI, S.; RAGNO, R. **Moleculares**, v. 22, n. 2, p. 203. 2017.
- BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. **International journal of food microbiology**, v. 94, n. 3, p. 223-253, 2004.

BYRNES, E.J.; BARTLETT, K.H.; PERFECT, J.R.; HEITMAN, J. *Cryptococcus gattii*: an emerging fungal pathogen infecting humans and animals. **Microbes Infection**, v.13, n.11, p.895-907, 2011.

CABRAL, C., MIRANDA, M., GONÇALVES, M. J., CAVALEIRO, C., CRUZ, M. T., SALGUEIRO, L. Assessment of safe bioactive doses of *Foeniculum vulgare* Mill. essential oil from Portugal. **Natural Product Research**, p. 1-6, 2017.

CALO, J. R., CRANDALL, P. G., O'BRYAN, C. A., & RICKE, S. C. Essential oils as antimicrobials in food systems—A review. **Food Control**, v. 54, p. 111-119, 2015.

CANNON, R. D. et al. Efflux-mediated antifungal drug resistance. **Clinica Microbiologica Revista**, v. 22, n. 2, p. 291-321, Apr 2009.

CAPILLAR, J.; CLAUDIA, M. L. M.; CLEMONS, K. V.; RAYMOND, A.; SOBEL-STEVENSON, D. A. Experimental systemic infection with *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* and *Cryptococcus gattii* in normal and immunodeficient mice. **Medical mycology**, v. 44, n. 7, p. 601-610, 2006.

CAPUTO, L., SOUZA, L. F., ALLOISIO, S., CORNARA, L., DE FEO, V. *Coriandrum sativum* and *Lavandula angustifolia* Essential Oils: Chemical Composition and Activity on Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 12, p. 1999, 2016.

CARSON, CHRISTINE F.; MEE, BRIAN J.; RILEY, THOMAS V. Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 6, p. 1914-1920, 2002.

CATALAN, M.; MONTEJO, J. C. Systemic antifungals. Pharmacodynamics and pharmacokinetics. **Revista iberoamericana de micologia**, v. 23, n. 1, p.39-49, 2006.

CHANG, C.C.; CRANE, M.; ZHOU, J.; MINA, M.; POST, J.J.; CAMERON, B.A.; LLOYD, A.R.; JAWOROWSKI, A.; FRENCH, M.A.; LEWIN, S.R. HIV and co-infections. **Revista Immunol**, v.254, n.1, p.114-142, 2013.

CHATURVEDI, Vishnu; CHATURVEDI, Sudha. *Cryptococcus gattii*: a resurgent fungal pathogen. **Trends in microbiology**, v. 19, n. 11, p. 564-571, 2011.

CHAYAKULKEEREE, M., PERFECT, J. R. Cryptococcosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 20, p. 507-544, 2006.

CICHON, M., MURO, M. D., VICENTE, V. A., BORDIGNON, G. P. F., & QUEIROZ-TELLES, F. D. Isolamento de *Cryptococcus neoformans* de amostras ambientais de Curitiba e região metropolitana (Paraná, Brasil) e testes de suscetibilidade frente a drogas antifúngicas. **Revista Brasileira de Análise Clínica**, v.43, n.3, p.176-179, 2011.

CLEVELAND, K. O.; GELFAND, M. S.; RAO, V. Posaconazole as successful treatment for fungemia due to *Cryptococcus albidus* in a liver transplant recipient. **An international journal of medicine**, p. hcs133, 2013.

COGLIATI, M. Global molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: an atlas of the molecular types. **Scientifica**, v. 2013, 2013.

CONSENSO, EM CRIPTOCOCOSE. Relatório Técnico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, p. 524-544, 2008.

CORREIA, M. P. S. C.; SEVERO, L. C.; OLIVEIRA, F. M.; IRON, K.; LONDERO, A. T.. The spectrum of computerized tomography (CT), finding in cerebral nervous system (CNS) infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in immunocompetent children. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, v. 44, p.283-287,2002.

COSTA, T. R., FERNANDES, O. F., SANTOS, S. C., OLIVEIRA, C. M., LIÃO, L. M., FERRI, P. H. & MARIA DO ROSÁRIO, R. S. Antifungal activity of volatile constituents of *Eugenia dysenterica* leaf oil. **Journal of ethnopharmacology**, v. 72, n. 1, p. 111-117, 2000.

COUTO, F. M.; MACEDO, D. P.; NEVES, R. P. Fungemia in a university hospital: na epidemiological approach. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 6, p. 745-748, 2011.

CRUZ, L.C.H. Micologia Veterinária. 2.ed. Rio de Janeiro: **Revinter**, p.348, 2010.

DARUGHE, F.; BARZEGAR, M.; SAHARI, M. A. Antioxidant and antifungal activity of Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil in cake. **International Food Research Journal**, v. 19, n. 3, p. 1253-1260, 2012.

DE ERECHIM, URI-CAMPUS; VANIN, ADRIANA BIASI. Produção, propriedades biológicas, antioxidantes e toxicidade do bioaromatizante obtido via esterificação enzimática de óleo essencial do. 2014.

DITCHFIELD, JEFF; DITCHFIELD, JEFF. **Cannabis: guía completa para el cultivo de marihuana**. 2008.

EISENMAN, H. C., CASADEVALL, A., MCCLELLAND, E. E. New insights on the pathogenesis of invasive *Cryptococcus neoformans* infection. **Current Infectious Disease Reports**, v. 9, n. 6, p. 457-464, 2007.

ENACHE-ANGOULVANT, A.; CHANDENIER, J., SYMOENS, F.; LACUBE, P.; BOLOGNINI, J.; DOUCHET, C.; POIROT, J.L; HENNEQUIN, C. Molecular Identification of *Cryptococcus neoformans* Serotypes. **Journal of Clinical Microbiology**, v.45, n.4, p.1261–1265, 2007.

EVANS, W. C. Orders and families of medicinal plants; animal-derived drugs. **Evans, WC Pharmacognosy**, p. 28-55, 1996.

FAVALESSA O.C., DE PAULA D.A., DUTRA V., NAKAZATO L., TADANO T., LAZERA M. D. O. S. S., WANKE B., TRILLES L., WALDEREZ SZESZS M., SILVA D. AND HAHN R. C. Molecular typing and in vitro antifungal susceptibility of *Cryptococcus* spp from patients in Midwest Brazil. **Journal Infection Developing Countries**, v.8, n. 8, p. 1037-1043, 2014.

FAVALESSA, O. C., RIBEIRO, L. C., TADANO, T., FONTES, C. J. F., DIAS, F. B., COELHO, B. P. A., & HAHN, R. C. First description of phenotypic profile and in vitro drug susceptibility of *Cryptococcus* spp yeast isolated from HIV-positive and HIV-negative patients in State of Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 661-5, 2009.

FUCHS, T. C., FRICK, K., EMDE, B., CZASCH, S., LANDENBERG, F. V., HEWITT, P. Evaluation of novel acute urinary rat kidney toxicity biomarker for subacute toxicity studies in preclinical trials. **Toxicologic pathology**, v. 40, n. 7, p. 1031-1048, 2012.

GATES-HOLLINGSWORTH, M.A.; KOZEL, T.R. Serotype sensitivity of a lateral flow immunoassay for cryptococcal antigen. **Clinical Vaccine Immunology**, v.20, n.4, p.634-635, 2013.

GOMPERTZ, O.F.; GAMBALE, W.; PAULA, C.R.; CORRÊA, B. Micoses sistêmicas. In: TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. Microbiologia. 5ª ed. São Paulo: **Atheneu**, p. 521-523, 2008.

GONÇALVES, L. A., BARBOSA, L. C. A., AZEVEDO, A. A., CASALI, V. W. D., & NASCIMENTO, E. A. Produção e composição do óleo essencial de Alfavaquinha (*Ocimum selloi* Benth) em resposta a dois níveis de radiação solar. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.6, n.1, p.8-14, 2003.

GOVINDARAJAN, M.; RAJESWARY, M.; SENTHILMURUGAN, S.; VIJAYAN, P.; ALHARBI, N. S.; KADAIKUNNAN, S.; KHALED, J. M.; BENELLI, G. Larvicidal activity of the essential oil from *Amomum subulatum* Roxb. (Zingiberaceae) against *Anopheles subpictus*, *Aedes albopictus* and *Culex tritaeniorhynchus* (Diptera: Culicidae), and non-target impact on four mosquito natural enemies. **Physiological and Molecular Plant Pathology**, 2017.

GUIMARÃES, F. D. G. **Avaliação da atividade microbiológica e citotóxica do óleo essencial de *Cymbopogon winterianus* Jowitt ex Bor.** Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Juiz de Fora, 2013.

GULCINI, I. **Toxicology**: 213 (2006) ZhongWei Horticultural Products (2014). *Litsea cubeba* seed. < <http://www.cnseed.org/litsea-cubeba-seed.html> > República Popular da China.

GULLO, F. P., ROSSI, S. A., DE CO SARDI, J., TEODORO, V. L. I., MENDES-GIANNINI, M. J. S., & FUSCO-ALMEIDA, A. M. Cryptococcosis: epidemiology, fungal resistance, and new alternatives for treatment. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, v. 32, n. 11, p. 1377-1391, 2013.

HAZEKAMP, A. Doctoral thesis, Leiden University, Netherland, 2007.

HOLLENBACH, C. B., BING, R. S., STEDILE, R., DA SILVA MELLO, F. P., SCHUCH, T. L., RODRIGUES, M. R. A., DE MELLO, J. R. B. Reproductive toxicity assessment of *Origanum vulgare* essential oil on male Wistar rats. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 43, n. 1, p. 1-7, 2015.

HOLLENBACH, Clarissa Boemler. **Estudo da toxicidade reprodutiva do óleo essencial de orégano (*Origanum vulgare* L.) em ratos Wistar.** Dissertação (Doutorado), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Veterinária. Porto Alegre- RS, 2013.

HU, Q. P., CAO, X. M., HOA, D. L., ZHANG, L. L. Chemical Composition, Antioxidant, DNA Damage Protective, Cytotoxic and Antibacterial Activities of *Cyperus rotundus* Rhizomes Essential Oil against Foodborne Pathogens. **Scientific Reports**, v. 7, 2017.

IDNURM, A., BAHN, Y. S., NIELSEN, K., LIN, X., FRASER, J. A., HEITMAN, J. Deciphering the model pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 10, p. 753-764, 2005.

JACKSON, A., POWDERLY, W. G. Cryptococcal infection. **Handbook of clinical neurology**, v. 85, p. 159-167, 2007.

JARVIS, J. N.; DROMER, F.; HARRISON, T. S.; LORTHOLARY, O. Managing cryptococcosis in the immunocompromised host. **Current opinion in infectious diseases**, v. 21, n. 6, p. 596-603, 2009.

JOLY, A. B. BÔTANICA: Introdução á taxonomia vegetal. São Paulo: **Companhia Editora Nacional**, v.4, 2002.

KHAZAIE, H. R., NADJAFI, F., BANNAYAN, M. Effect of irrigation frequency and planting density on herbage biomass and oil production of thyme (*Thymus vulgaris*) and hyssop (*Hyssopus officinalis*). **Industrial crops and products**, v. 27, n. 3, p. 315-321, 2008.

KOMMERS G. D., SOUZA T. M., SOUTO M. A. M., CORTE F. D., BARROS C. S. L. Granulomatous cryptococcal pneumonia in a horse. *Ciência Rural*, v.35, p.938-940, 2005.

KOZEL, T.R.; WICKES, B. Fungal diagnostics. **Cold Spring Harb Perspect Med.**, v.4, n.4, 2014.

KUMAR, P., SARAN, R. K., GONDAL, R., & MALHOTRA, V. Smear morphology of cryptococcosis presenting as a subcutaneous swelling in healthy adults: a report of three cases. **Cytopathology**, v. 16, n. 3, p. 143-146, 2005.

KURTZMAN, C. P.; FELL, J. W.; BOEKHOUT, T. Methods for isolation, phenotypic characterization and maintenance of yeasts. **The yeasts, a taxonomic study, 5th edn. Elsevier, Amsterdam**, p. 87-110, 2011.

KWON-CHUNG, K. J., FRASER, J. A., DOERING, T. L., WANG, Z. A., JANBON, G., IDNURM, A.; BAHN Y.S. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, the Etiologic Agents of Cryptococcosis. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 4, n. 7, a019460, 2014.

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

LARRU, B.; ZAOUTIS, T. E. Newer antifungal agents. **Curr Opin Pediatr**, v. 25, n. 1, p. 110-5, Feb 2013.

LARSSON, C. E., OTSUK, M., MICHALANY, N. S., BARROA, P. S. M., GAMBALE, W., SAFATLE, A. M. V. Canine ocular cryptococcosis: a case report. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 55, p. 533-538, 2003.

LEE, S. J., UMANO, K., SHIBAMOTO, T., & LEE, K. G. Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. **Food Chemistry**, v. 91, n. 1, p. 131-137, 2005.

LEHNINGER, Albert Lester. Lehninger princípios de bioquímica/coordenação de tradução Arnaldo Antonio Simões, Wilson Roberto Navega Lodi. 2006.

- LEMOS, J. D. A., PASSOS, X. S., FERNANDES, O. D. F. L., PAULA, J. R. D., FERRI, P. H., LEMOS, A. D. A., & SILVA, M. D. R. R. Antifungal activity from *Ocimum gratissimum* L. towards *Cryptococcus neoformans*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 1, p. 55-58, 2005.
- LIMA, B., LÓPEZ, S., LUNA, L., AGÜERO, M. B., ARAGÓN, L., TAPIA, A. & FERESIN, G. E. Essential Oils of Medicinal Plants from the Central Andes of Argentina: Chemical Composition, and Antifungal, Antibacterial, and Insect-Repellent Activities. **Chemistry & biodiversity**, v. 8, n. 5, p. 924-936, 2011.
- LIMA, R. M. **Óleos essenciais como alternativa inovadora para o tratamento da esporotricose**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, 2017.
- LIMA, S. M. G.; LIMA, A.F.; DONAZZOLO, J. Resgate do conhecimento popular e uso de plantas medicinais na promoção da saúde em Sananduva – RS. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v.2, n.1, fev. 2007.
- LIN, Xiaorong; HEITMAN, Joseph. The biology of the *Cryptococcus neoformans* species complex. **Annu. Revista Microbiology**, v. 60, p. 69-105, 2006.
- LIU, T. B., KIM, J. C., WANG, Y., TOFFALETTI, D. L., EUGENIN, E., PERFECT, J. R., KIM, K. J., XUE, C. Brain inositol is a novel stimulator for promoting *Cryptococcus* penetration of the blood-brain barrier. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 4, p. e1003247, 2013.
- LOYSE, A., THANGARAJ, H., EASTERBROOK, P., FORD, N., ROY, M., CHILLER, T., GOVENDER, N., HARRINSON, T. S., BICANIC, T. Cryptococcal meningitis: improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. **Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 7, p. 629-37, 2013.
- MARTINS, R. M. Phytochemical screening and anticonvulsant activity of *Cymbopogon winterianus* Jowitt (Poaceae) leaf essential oil in rodents. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.8, n.2; p.71-78, 2006.
- MARTINS, L. M. S., WANKE, B., LAZÉRA, M. D. S., TRILLES, L., BARBOSA, G. G., MACEDO, R. C. L. D., NASCIMENTO, F. F. D. Genotypes of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* as agents of endemic cryptococcosis in Teresina, Piauí (northeastern Brazil). **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 6, p. 725-730, 2011.
- MATOS, C. S., DE SOUZA ANDRADE, A., OLIVEIRA, N. S., & BARROS, T. F. Microbiological characteristics of clinical isolates of *Cryptococcus* spp. in Bahia, Brazil: molecular types and antifungal susceptibilities. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, v. 31, n. 7, p. 1647-1652, 2012.
- MATOS, FJ de A. Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil**, 2000.
- MATSUMOTO, M. T., FUSCO-ALMEIDA, A. M., BAEZA, L. C., MELHEM, M. D. S. C., MEDES-GIANNINI, M. J. S. Genotyping, serotyping and determination of mating-type of *Cryptococcus neoformans* clinical isolates from São Paulo State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 49, n. 1, p. 41-47, 2007.

MAY, R. C.; STONE, N. R.; WIESNER, D. L.; BICANIC, T.; NIELSEN, K. *Cryptococcus*: from environmental saprophyte to global pathogen. **Nat Rev Microbiol**, 2015.

MAZIARZ, E.K.; PERFECT, J.R. Cryptococcosis. **Infection Diseases Clinics North America**, v.30, n.1, p.179-206, 2016.

MEAD, P. S., DUNNE, E. F., GRAVES, L., WIEDMANN, M., PATRICK, M., HUNTER, S., BANNERMAN, T. LISTERIA. Outbreak Working Group. Nationwide outbreak of listeriosis due to contaminated meat. **Epidemiology and Infection**, v. 134, n. 04, p. 744-751, 2006.

MENDEZES, E. A., MONTEIRO, M. N. R., ANGELO, M. R. F., SANTOS, C. D.; FREIRE, C. C. F.; CUNHA, F. A. *Cryptococcus neoformans* causing meningitis in AIDS patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 537-539, 2002.

MENDONÇA, F. A. C.; SILVA, K. F. S.; SANTOS, K. K.; RIBEIRO JÚNIOR, K. A. L.; SANT'ANA, A. E. G Activities of some Brazilian plants against larvae of the mosquito *Aedes aegypti*. **Fitoterapia**, v. 76, n. 7, p. 629-636, 2005.

MESA-ARANGO, A. C.; TREVIJANO-CONTADOR, N.; ROMÁN, E.; SÁNCHEZFRESNEDA, R.; CASAS, C.; HERRERO, E.; ARGÜELLES, J. C.; PLA, J.; CUENCAESTRELLA, M.; ZARAGOZZA, O. The production of reactive oxygen species is a universal action mechanism of Amphotericin B against pathogenic yeasts and contributes to the fungicidal effect of this drug. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 58, n. 11, p. 6627-38, 2014.

MEYER, W., TRILLES, L. Genotyping of the *Cryptococcus neoformans/C. gattii* species complex. **Australian Biochemist**, v.41, p.11-15, 2010.

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

MOREIRA, A. C. P., LIMA, E. D. O., SOUZA, E. L. D., VAN DINGENEN, M. A., TRAJANO, V. N. Inhibitory effect of *Cinnamomum zeilanicum* blume (Lauraceae) essential oil and beta-pinene on the growth of dematiaceous moulds. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 38, n.1, p. 33-38, 2007.

MORETTI, M. L., RESENDE, M. R., LAZÉRA, M. S., COLOMBO, A. L., SHIKANAI-YASUDA, M. A. Consenso em criptococose-2008. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropicall**. v. 41, n. 5, p. 524-544, 2008.

MOUHI, L.; MOGHRANI, H.; NASRALLAH, N.; AMARANE, A., MAACHI, R. Anti-inflammatory activity of essential oil of an endemic *Thymus fontanesii* Boiss. & Reut. with chemotype carvacrol, and its healing capacity on gastric lesions. **Jurnal of food biochemistry**, 2017

MURRAY, Patrick; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiología médica**. Elsevier Brasil, 2015.

NAGHIBI, F.; MOSADDEGH, M.; MOHAMMADI MOTAMED, M. & GHORBANI, A. Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, p. 63-79, 2010.

NAKAMURA, C. V., ISHIDA, K., FACCIN, L. C., DIAS FILHO, B. P., CORTEZ, D. A. G., ROZENTAL, S. & UEDA-NAKAMURA, T. In vitro activity of essential oil from *Ocimum gratissimum* L. against four *Candida* espécies. **Research in Microbiology**, v.155, p. 579-586, 2004.

NAMIQ, A. L., TOLLEFSON, T., FAN, F. Cryptococcal parotitis presenting as a cystic parotid mass: Report of a case diagnosed by fine-needle aspiration cytology. **Diagnostic cytopathology**, v. 33, n. 1, p. 36-38, 2005.

NEGRONI, Ricardo. Cryptococcosis. **Clinics in dermatology**, v. 30, n. 6, p. 599-609, 2012.

NOBRE, V.; BRAGA, E.; RAYES, A.; SERUFO, J. C.; GODOY, P.; NUNES, N.; ANTUNES, C. M.; LAMBERTUCCI J. R. Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 45, n. 2, p. 69-74, 2003.

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

NUNES, R. T. **Atividade biológica de óleo essencial de *Cymbopogon winterianus* e *Thymus vulgaris* em isolados clínicos de *Cryptococcus neoformans***. 2014. 78 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

OLIVEIRA, C., SILVA, M. D. R. R., KATO, L., SILVA, C. C. D., FERREIRA, H. D., & SOUZA, L. K. Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of *Hyptis ovalifolia* Benth.(Lamiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 15, n. 5, p. 756-759, 2004.

OLIVEIRA, E. E. D. **Avaliação do efeito dos óleos essenciais de *Ocimum Gratissimum* e *Mentha x Villosa* em linhagem de células de adenocarcinoma humano de pulmão: citotoxicidade, ciclo celular e produção de TGF- β 1**. Universidade Federal de Juiz de Fora, Porto Alegre, 2015.

OLIVEIRA, R. D., LIMA, E. O., VIEIRA, W. L., FREIRE, K. R. L., TRAJANO, V. N., LIMA, I. O. & SILVA-FILHO, R. N. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usado na clínica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 1, p. 77-82, 2006.

OLIVEIRA, W. A. D., PEREIRA, F. D. O., LUNA, G. C. D. G. D., LIMA, I. O., WANDERLEY, P. A., LIMA, R. B. D., & LIMA, E. D. O. Antifungal activity of *Cymbopogon winterianus* Jowitt ex Bor against *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 42, n. 2, p. 433-441, 2011.

OLSON, H., BETTON, G., ROBINSON, D., THOMAS, K., MONRO, A., KOLAJA, G., DORATO, M. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 32, n. 1, p. 56-67, 2000.

O'MEARA, T. R.; XU, W.; SELVIG, K. M.; O'MEARA, M. J.; MITCHELL, A. P.; ORAFIDIYA, L.O.; AGBANI, E. O.; IWALEWA, E. O.; ADELUSOLA, K. A.; OYEDAPO, O. O. Studies on the acute and sub-chronic toxicity of the essential oil of *Ocimum gratissimum* L. leaf. **Phytomedicine**, v. 11, n. 1, p. 71-76, 2004.

OZCAN, M.; CHALCHAT, Jean-Claude. Aroma profile of *Thymus vulgaris* L. growing wild in Turkey. **Bulgarian Journal of Plant Physiology**, v. 30, n. 3, p. 68-73, 2004.

PARABUSEENIVASAN, S.; JAYAKUMAR, M.; IGNACIMUTHU, S. *In vitro* antibacterial activity of some plant essential oils. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 6, n. 39, p.1-8, 2006.

PASA, Chrystiane Rodrigues. **Tipagem molecular e suscetibilidade antifúngica de Cryptococcus isolados de pacientes em hospital universitário com investigação domiciliar**. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de Mato Grosso, Campo Grande, 2011.

PATRAKAR, RAMLING; MANSURIYA, MEERA; PATIL, PRIYANKA. Phytochemical and pharmacological review on *Laurus nobilis*. **International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences**, v. 1, n. 2, p. 595-602, 2012.

PEREIRA, A. P. C.; COUTINHO, S. D. A. Criptococose em cães e gatos – revisão. **Revista Clínica Veterinária**, v.8, n.45, p.24-32, jul./ago., 2003.

PERFECT, JOHN R.; CHATURVEDI, V. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases**, v. 50, n. 3, p. 291-322, 2010.

PINHEIRO, Lilian Sousa. **Antifungal activity in vitro of essential oil *Laurus Nobilis* l. (laurel) on strains *Cryptococcus neoformans***. 2014. 78 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

POLOTOGLU, K.; KARAKOÇ, O. C.; YUCEL, Y. Y.; GUCEL, S.; DEMIRCI, B.; DERMICI, F.; BASER, K. H. C. Insecticidal activity of *Salvia veneris* Hedge. Essential oil against coleopteran stored product insects and Spodoptera exigua (Lepidoptera). **Industrial Crops and Products**, v. 97, p. 93-100, 2017.

PRABUSENIVASAN, S.; JAYAKUMAR, M.; IGNACIMUTHU, S. *In vitro* antibacterial activity of some plant essential oils. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 6, n. 39, p. 1-8, 2006.

PRASAD, R.; RAWAL, M. K. Efflux pump proteins in antifungal resistance. **Front Pharmacol**, v. 5, p. 202, 2014.

QUEIROZ, Everton Oliveira de. **In vitro antifungal activity of essential oils of *Coriandrum***

sativum L. (coriander) and *Foeniculum vulgare* Mill. (fennel) against strains of *Cryptococcus neoformans*. 2012. 46 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.

QUEIROZ, J. P. A. F.; SOUSA, F. D. N.; LAGE, R. A.; IZABEL, M. A.; SANTOS, A. G. Criptococose- uma revisão bibliográfica. **Acta Veterinária Brasileira** v. 2, p. 32-38, 2008.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J., SOUZA, T. T., LEITE, B. S., LESSA, N. M. N., BONJARDIM, L. R., SANTOS, M. R. V. & ANTONIOLLI, A. R. Phytochemical screening and anticonvulsant activity of *Cymbopogon winterianus* Jowitt (Poaceae) leaf essential oil in rodents. **Phytomedicine**, v. 15, n. 8, p. 619-624, 2008.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale's Pharmacology**. v. 7. Elsevier Ed. 2012.

RIBEIRO, M. A., NGAMSKULRUNGROJ, P. Molecular characterization of environmental *Cryptococcus neoformans* isolated in Vitoria, ES, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 50, n. 6, p. 315-320, 2008.

SAAD, A., FADLI, M., BOUAZIZ, M., BENHARREF, A., MEZRIOUI, N. E., & HASSANI, L. Anticandidal activity of essential oils of *Thymus maroccanus* and *Thymus broussoneti* and their synergism with amphotericin B and fluconazole. **Phytomedicine**, v. 17, n.13, p. 1057-1060, 2010.

SANGALLI-LEITE, F.; SCORZONI, L.; MESA-ARAGANO, A. C.; CASAS, C.; HERRERO, E.; GIANNINI, M. J.; RODRÍGUEZ-TUDELA, J. L.; CUENCA-ESTRELLA, M. ZARAGOZA, O. Amphotericin B mediates killing in *Cryptococcus neoformans* through the induction of a strong oxidative burst. **Microbes Infect**, v. 13, n. 5, p. 457-67, 2011.

SANGLARD, D.; COSTE, A.; FERRARI, S. Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation. **FEMS yeast research**, v. 9, n. 7, p.1029-50, 2009.

TAVARES, G. S. **Estudo computacional de desordem proteica nos genomas de *Cryptococcus* spp.** 2016. 126f. Dissertação (Mestrado em Biologia Computacional e Sistemas) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2016.

SANTOS, J. R. A., GOUVEIA, L. F., TAYLOR, E. L. S., RESENDE-STOIANOFF, M. A., PIANETTI, G. A., CÉSAR, I. C., & SANTOS, D. A. Dynamic interaction between fluconazole and amphotericin B against *Cryptococcus gattii*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 56, n. 5, p. 2553-2558, 2012.

SANTOS, P. S. Avaliação in vitro da atividade antifúngica dos óleos essenciais de *Eugenia caryophyllus*, *Thymus vulgaris* e seus compostos químicos majoritários sobre *Cryptococcus neoformans*. 2016. Dissertação (Dotourado) . Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2016.

SCHAARS, C. F., MEINTJES, G. A., MORRONI, C., POST, F. A., & MAARTENS, G. Outcome of AIDS-associated cryptococcal meningitis initially treated with 200 mg/day or 400 mg/day of fluconazole. **BMC infectious diseases** v. 6, p. 118, 2006.

SILVA, F. R., WISNIEWSKI JUNIOR, A., CECHINEL FILHO, V., NUNES, D. S. Chemical composition of essential oil from the bark of *Croton cajucara* Bentham-doi: 10.4025/actascitechnol.v34i3.11712. **Acta Scientiarum. Technology**, v. 34, n. 3, p. 325-329, 2012.

SILVA, L. L., HELDWEIN, C. G., REETZ, L. G., HÖRNER, R., MALLMANN, C. A., & HEINZMANN, B. M. Composição química, atividade antibacteriana in vitro e toxicidade em *Artemia salina* do óleo essencial das inflorescências de *Ocimum gratissimum* L., Lamiaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 5, p. 700-705, 2010.

SILVA, M.A.P.; GAGLIANI, L.H. Diagnóstico e prevalência da meningite criptocócica em pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida-SIDA. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v.11, n.22, p.23-44, 2014.

SINHA, SONALI; BISWAS, DHRUBOJYOTI; MUKHERJEE, ANITA. Antigenotoxic and antioxidant activities of palmarosa and citronella essential oils. **Journal of ethnopharmacology**, v. 137, n. 3, p. 1521-1527, 2011.

SNOWLOTUS. Palmarosa Essential Oil 10 ml.< <http://www.snowlotus.org/palmarosa-essential-oil.aspx> > **Califórnia**, 2014.

SOARES C. B., HOGA L. A., PEDUZZI M., SANGALETI C., YONEKURA T., & SILVA D. R. Integrative review: concepts and methods used in nursing. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. 2, p. 335-345, 2014.

SOARES, B. V., MORAIS, S. M., DOS SANTOS, FONTENELLE, R. O., QUEIROZ, V. A., VILA-NOVA, N. S., PEREIRA, C., CASTELO-BRANCO, D. S. Antifungal activity, toxicity and chemical composition of the essential oil of *Coriandrum sativum* L. fruits. **Molecules**, v. 17, n. 7, p. 8439-8448, 2012.

SOARES, B. V.; NEVES, L. R.; FERREIRA, D. O.; OLIVEIRA, M. S. B.; CHAVES, F. C. M.; CHAGAS, E. C.; GONÇALVES, R. A. Antiparasitic activity, histopathology and physiology of *Colossoma macropomum* (tambaqui) exposed to the essential oil of *Lippia sidoides* (Verbenaceae). **Veterinary Parasitology**, v. 234, p. 49-56, 2017.

SOUSA, R. P. M. ***Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*: quimiotipagem e correlação com criptococose em hospitais públicos de João Pessoa-PB**. DiSSERTAÇÃO (Graduação). Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2014.

SRIKANTA, D.; SANTIAGO-TIRADO, F. H.; DOERING, T. L. *Cryptococcus neoformans*: historical curiosity to modern pathogen. **Yeast Chichester England**, v. 31, n. 2, p. 47-60, 2014.

STIE, J.; FOX, D. Blood-brain barrier invasion by *Cryptococcus neoformans* is enhanced by functional interactions with plasmin. **Microbiology**, v. 158, n. 1, p. 240-258, 2012a.

STIE, J; FOX, D. Induction of brain microvascular endothelial cell urokinase expression by *Cryptococcus neoformans* facilitates blood-brain barrier invasion. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p. e49402, 2012b.

- SUDIPTA, J.; ASIT, R.; ANWESHA, B.; AMBIKA, S.; NOOHI, N.; SUPRAVA, S.; BASUDEBA, K.; JEETENDRANATH, P.; PRATAP, C.; PANDA; SANGHAMITRA, N. Chemical composition and antioxidant activity of essential oil from leaves and rhizomes of *Curcuma angustifolia* Roxb. **Formerly Natural Product Letters**, v. 04, n.36, 09 January 2017.
- TABOADA, J. Systemic Mycoses. **Revista de Medicina Tropical**, v. 47, p. 31-36, 2004.
- TEIXEIRA, A. P. C.; NOBREGA, R. O.; LIMA, E. O.; LIMA, I. O.; OLIVEIRA, W. A. Atividade antifúngica do fitoconstituente timol frente às cepas de *Cryptococcus neoformans*. In: Anais do Simpósio Brasileiro de Farmacognosia, 10, 2015, Petrolina. *Resumo*. Petrolina: Universidade Federal do Vale do São Francisco, 2015. p.31.
- TORRES-RODRÍGUES, J. M.; MORERA, Y.; BARÓ, T., COROMINAS, J. M.; CASTAÑEDA E. Pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in an immunocompetent mouse model. **Medical mycology**, v. 41, n. 1, p. 59-63, 2003.
- TREMÉA, C. M. Assessment of safe bioactive doses of *Foeniculum vulgare* Mill. essential oil from Portugal. **Natural Product Research**, p. 1-6, 2017.
- TREMÉA, C. M. **Atividade dos óleos essenciais de Litsea cubeba e Cymbopogon martini sobre isolados do complexo *Cryptococcus neoformans***. 2015. 97 f. Dissertação (Mestrado em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015.
- TRILLES, L., FERNÁNDEZ-TORRES, B., DOS SANTOS LAZÉRA, M., WANKE, B., & GUARRO, J. In vitro antifungal susceptibility of *Cryptococcus gattii*. **Journal of clinical microbiology**, v. 42, n. 10, p. 4815-4817, 2004.
- TSENG, H. K.; LIU, C. P.; HO, M. W.; LU, P. L.; LO, H. J.; LIN, Y. H.; CHO, W. L.; CHEN, Y. C.; Taiwan Infectious Diseases Study Network for Cryptococcosis. Microbiological, epidemiological, and clinical characteristics and outcomes of patients with cryptococcosis in Taiwan, 1997-2010. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61921, 2015.
- UPTON, R., CRAKER, L., ELSOHLY, M., ROMM, A., RUSSO, E., & SEXTON, M. Cannabis inflorescence. **The American Herbal Pharmacopoeia**, v. 61, 2013.
- VALE-SILVA, L; SILVA, M. J.; OLIVEIRA, D.; GONÇALVES, M. J.; CAVALEIRO, C.; SALGUEIRO, L. & PINTO, E. Correlation of the chemical composition of essential oils from *Origanum vulgare* subsp. *virens* with their in vitro activity against pathogenic yeasts and filamentous fungi. **Journal of medical microbiology**, v. 61, n. 2, p. 252-260, 2012.
- WANAS, A. S., RADWAN, M. M., MEHMEDIC, Z., JACOB, M., KHAN, I. A., & ELSOHLY, M. A. Antifungal activity of the volatiles of high potency *Cannabis sativa* L. against *Cryptococcus neoformans*. **Records of Natural Products**, v. 10, n. 2, p. 214, 2016.
- XIUJIAO, Xia; AI'E, Xu. Two cases of cutaneous cryptococcosis. **Mycoses**, v. 48, n. 4, p. 238-241, 2005.

ZHU, L.; HUANG, R.; GUO, H.; ZHANG, J.; DONG, C.; HAN, H. Cryptococcal Meningitis: Description of 3 Cases and Estimation of T-cell Subsets. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 81, n. 6, p. 536-540, 2014.