

## **Compostos naturais com ação inibitória contra *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*: uma revisão**

*Natural compounds with inhibitory action against Candida tropicalis and Candida glabrata: a review*

**Ana C. de Santana<sup>1</sup>; Adrielle P. de Castro<sup>1</sup>; Magna C. de Paiva<sup>1</sup>**

1. Laboratório de Diagnóstico Laboratorial e Microbiologia Clínica, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

**\*Autor correspondente:** Magna Cristina de Paiva (ORCID: 0000-0001-9375-7261)

Laboratório de Diagnóstico Microbiológico, Campus Centro Oeste Dona Lindu/ Universidade Federal de São João Del-Rei. Rua Sebastião Gonçalves Coelho, n. 400, Bairro Chanadour, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35501-293. Telefone: +55 31 9 8451 8145. E-mail: magnacpaiva@ufsj.edu.br

*Data de Submissão: 04/10/2021; Data do Aceite: 19/08/2022*

**Citar:** SANTANA, A.C.; CASTRO, A.P.; PAIVA, M.C. Compostos naturais com ação inibitória contra *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*: uma revisão. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 4, n. 2, p. 21-32, 2022. DOI: 10.29327/226760.4.2-2

---

### **RESUMO**

As espécies do gênero *Candida* são fungos oportunistas e como forma de adaptação e sobrevivência ao ambiente externo, desenvolvem mecanismos de resistência aos agentes antifúngicos. O aumento de infecções causadas por *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*, incentivou a busca por novas combinações de agentes antifúngicos, devido às limitadas opções terapêuticas. Esta revisão narrativa da literatura incluiu a busca de artigos em três bases de dados. PUBMED, SciELO e LILACS foram escolhidos por compreenderem estudos sobre a atividade de compostos naturais contra essas duas espécies de fungos. Utilizando os devidos descritores e critérios de elegibilidade, 33/408 publicações encontradas atenderam aos critérios de inclusão, sendo utilizadas para compor a presente revisão. O maior número de trabalhos publicados foi no Brasil, possivelmente devido à sua biodiversidade, mas países como Irã, África do Sul e Índia também vêm investigando o campo, explorando novos compostos naturais com atividade antifúngica. A divisão dos estudos foi entre compostos com ação inibitória contra uma das espécies selecionadas, e os compostos com ação inibitória contra ambas as espécies. Este último com o maior percentual (35%) relatado. Constatou-se também que a maioria dos compostos avaliados (72%) apresentou boa atividade antifúngica e são mais comumente utilizados na forma de extratos. Os dados desta revisão podem ser utilizados para aumentar as chances de cura e para um melhor manejo de pacientes com infecção por *C. tropicalis* e *C. glabrata*.

**Palavras chaves:** Resistência; antifúngicos; toxicidade; fungos; compostos naturais

### **ABSTRACT**

*Candida* species are opportunistic fungi and, as a means of adaptation and survival to the external environment, develop resistance mechanisms to antifungal agents. The current increase on infections caused by *Candida tropicalis* and *Candida glabrata*, encouraged the search for new combinations of antifungal agents, due to the limited therapeutic options. This systematic literature review included the search for articles in three databases. PUBMED, SciELO and LILACS were chosen because they comprise studies on the activity of natural compounds against these two fungal species. Using the appropriate descriptors and eligibility criteria, 33/408 publications found met the inclusion criteria, being used to compose this review. The largest number of works published was in Brazil, possibly due to its biodiversity, but countries like Iran, South Africa and India have also been investigating the field exploring new natural compounds with antifungal

activity. The division of the studies was between compounds with inhibitory action against one of the selected species, and the compounds with inhibitory action against both species. The latter with the highest percentage (35%) reported. It was also found most of the evaluated compounds (72%) had good antifungal activity and are more commonly used in the form of extracts. The findings in this review can be used to increase the chances of cure and for better management of patients with infection caused by *C. tropicalis* and *C. glabrata*.

**Key words:** Resistance; antifungals; toxicity; fungi; natural compounds

---

## INTRODUÇÃO

No gênero *Candida* são incluídas cerca de 200 espécies de leveduras, algumas presentes nas superfícies cutânea, oral, gastrointestinal, vaginal e mucosa humana (FILLER et al., 2006). Durante os últimos anos, o número de infecções fúngicas causadas por *Candida* spp. aumentou significativamente, sendo considerada a quarta causa de infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS), com taxa de mortalidade elevada quando a infecção é sistêmica (MEGRI et al., 2020). Historicamente, *Candida albicans* é a mais frequente causa de infecções, sobretudo vaginais e orais, porém outras espécies, incluindo *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*, representam sérias ameaças para pacientes imunodeprimidos, principalmente naqueles sob cuidados em instituições hospitalares (LOW et al., 2011).

A partir de 1990, ocorreram alterações na prevalência de infecções por *Candida* spp. causando diversos tipos de infecções, incluindo candidemia, e a prevalência de espécies não-*albicans* (CNA) tem aumentado (LAMOTH et al., 2018). Por exemplo, *C. tropicalis* tem sido considerada a espécie mais associada a candidemia na Argélia, ultrapassando o número de infecções causadas por *C. albicans* (MEGRI et al., 2020). Ainda, de acordo com RODRIGUES; HENRIQUES (2014), *C. glabrata* é responsável por infecções severas, sendo que sua habilidade de formar biofilmes tem impacto direto no tratamento.

Deve ser considerado que o tratamento de infecções por *Candida* spp. é desafiador. Alguns antifúngicos, como os da classe dos polienos (anfotericina B), por exemplo, apresentam diversos efeitos adversos e tóxicos como nefrotoxicidade, toxicidade hematológica e hepatotoxicidade (FALCI; PASQUALOTTO, 2015; CAMPOY; ADRIO, 2017). Além disso, os antifúngicos clinicamente disponíveis não apresentam alta eficácia para o tratamento das infecções, sobretudo invasivas, o tratamento é oneroso e deve ser realizado por um longo período de tempo, o que dificulta a adesão ao tratamento. Por outro lado, a ação fungistática de alguns compostos como os azólicos, favorecem a seleção de cepas resistentes (LANA et al.; 2016; ANDRADE JÚNIOR et al., 2020).

*C. glabrata* é intrinsecamente resistente a antifúngicos azólicos e já mostrou desenvolver uma rápida resistência às equinocandinas, um dos últimos compostos desenvolvidos para o manejo da candidemia (QUINDÓS, 2014). Ainda, estudos em diferentes países têm relatado o surgimento de *C. tropicalis* resistentes ao fluconazol, um composto azólico amplamente utilizado para tratar infecções por *Candida* spp. (ARASTEHFAR et al., 2019). Tornando esse cenário ainda mais ameaçador, tem sido relatado o surgimento de espécies multirresistentes, tais como *C. glabrata* (HEALEY; PERLIN, 2018) e *Candida auris* (JEFFERY-SMITH et al., 2018), para as quais as opções terapêuticas são extremamente limitadas e de grande preocupação no cenário clínico.

Com o aumento dos relatos de toxicidade e resistência antifúngica relacionados com os compostos antifúngicos disponíveis e o considerável número de infecções fúngicas por CNA, surge a necessidade da busca por novos compostos ativos. Vale ressaltar que o investimento da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos compostos é baixo, o que é atribuído ao custo elevado e a utilização por curto período de tempo, gerando menor retorno financeiro (ISHAM; GHANNOUM, 2010).

Diante deste cenário, pesquisadores têm buscado compostos naturais para completar o arsenal de antifúngicos, os quais apresentam a vantagem de serem fontes renováveis, alguns encontrados de forma abundante na natureza, além de apresentarem aplicações versáteis (AHMAD et al., 2010). Assim, este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, os compostos naturais com atividade antifúngica contra *C. tropicalis* e *C. glabrata*, duas espécies que têm se tornado causa frequente em infecções de difícil manejo terapêutico.

## **METODOLOGIA**

### **Estratégias de busca**

Foi conduzida uma revisão narrativa da literatura, visando responder à pergunta norteadora: "Quais os compostos naturais têm sido reportados na literatura com ação inibitória contra *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*?" Para tanto, foram empregados para pesquisa nos bancos de dados PUBMED/MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e LILACS os descritores: "composto", "natural", "Candida", "tropicalis", "glabrata", "extract", "compound", "extract Plant", "antifungals", "extract", "extraction" empregados juntamente com o operador booleano "AND" ou "OR". A busca foi realizada até o dia 08 de fevereiro de 2021. As etapas de busca, seleção, extração dos dados de interesse e análise dos

resultados observados nos artigos incluídos seguiram as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

### **Seleção dos estudos, critérios de eleição e exclusão**

Após a busca dos artigos nos bancos de dados citados anteriormente, foi realizada uma avaliação por pares dos artigos, por meio da leitura dos títulos e resumos das publicações e logo após, a exclusão de publicações em duplicatas.

Foram considerados elegíveis artigos disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, português ou espanhol, publicados no período de 2010 a 2020, e que responderam à pergunta norteadora do estudo.

Foram excluídos artigos de revisão, relatórios, catálogos, editoriais, notícias, relatos de casos, comentários, resultados de dissertação ou teses e resumos publicados em anais de congresso ou em revistas científicas.

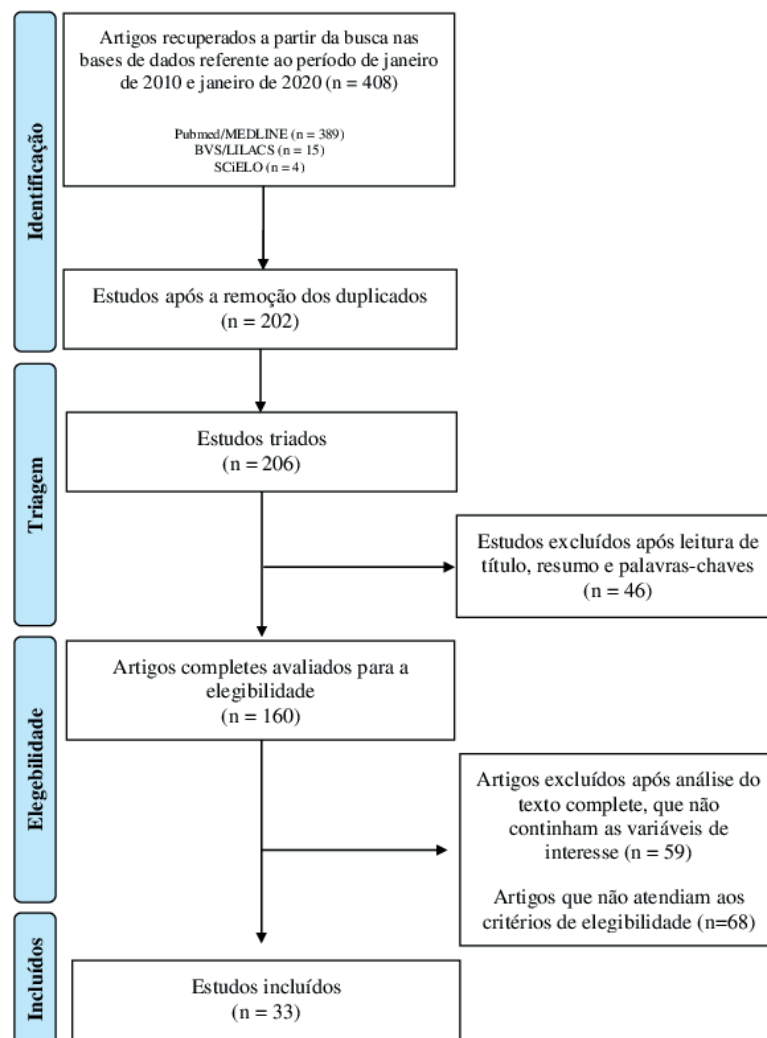
### **Análise dos dados**

Os artigos que preencheram todos os critérios de inclusão foram submetidos à leitura analítica do texto integral, sendo extraídos os seguintes dados: (i) autor, (ii) ano de publicação, (iii) localidade do estudo (iv) composto natural utilizado no estudo, (v) tipo de extrato empregado (extrato puro, extrato de óleo volátil, extratos etanólico, metanólico e aquoso de casca, raiz e caule, óleo essencial de casca e folhas, óleo essencial extraído das sementes, frutos maduros e verdes, botões de flores, pericarpos, casca de sementes), (vi) concentração do composto natural testado, (vii) concentração inibitória mínima (CIM) do composto natural, (viii) número amostral de *C. tropicalis* e/ou *C. glabrata* e (ix) limitações do estudo. Todos os dados de interesse foram resumidos em uma tabela, para posterior análise crítica e interpretação dos autores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As infecções por *C. tropicalis* e *C. glabrata* têm sido cada vez mais descritas, sendo relacionadas com susceptibilidades diminuídas aos compostos antifúngicos disponíveis, tornando o tratamento em monoterapia um desafio na atualidade. Portanto, a busca por novos agentes alternativos, que sejam seguros, eficazes e que apresentem poucos efeitos colaterais é de extrema necessidade. Neste estudo foram avaliadas as publicações da literatura do período de 10 anos (2010 a 2020) apresentando componentes bioativos naturais contra *C. tropicalis* e *C. glabrata*.

O processo de busca nas bases de dados resultou em um total de 408 artigos (389 no *PUBMED*, 15 no *LILACS* e 4 no *SciELO*) (Figura 1). Após identificação e exclusão de artigos repetidos entre as bases de dados, 160 estudos foram obtidos e analisados de acordo com os critérios de elegibilidade. Desses artigos, 68 foram excluídos e as principais razões de exclusão foram: artigos em duplicatas, artigos que não atendiam ao critério de elegibilidade e artigos que não continham as variáveis de interesse. Por fim, foram selecionados 33 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade para extração das variáveis de interesse.



**Figura 1** - Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão narrativa segundo os critérios do PRISMA.

As características individuais dos estudos incluídos nesta revisão estão descritas separadamente na Tabela 1, de acordo com autor, ano de publicação, localidade do estudo, composto natural, forma farmacêutica, concentração do composto natural testado, concentração inibitória mínima (CIM) do composto natural e número amostral de *C. tropicalis* e *C. glabrata*.

**Tabela 1:** Descrição dos dados obtidos pela análise dos artigos selecionados (n=33) e publicados no período de 2010 a 2020.

Autor/ ano de publicação	Local de estudo	Origem do composto natural e nome popular quando há	Forma farmacêutica	Concentração do composto natural testado	Concentração inibitória mínima (CIM)	Número de amostras
Araújo et al., 2011	Brasil	<i>Leiothrixspiralis</i> Ruhland <b>sempre-viva</b>	Extrato metanólico das folhas	1 - 1.000 µg / mL	1-64 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
DeFreitaset al., 2012	Brasil	<i>Leiothrixspiralis</i> Ruhland <b>sempre-viva</b>	Extrato vegetal	7,8 -1000 µg / mL	1000µg /mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Tanih et al., 2012	África do Sul	<i>Sclerocary abirrea</i> <b>marula</b>	Extrato aquoso da casca do caule	0-10 mg / mL	0,625 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=1
Brito et al., 2012	Brasil	<i>Cajanuscajan</i> (L.) Millsp <b>guandu</b>	Extrato etanólico de folhas e raízes	0-1024 µg / mL	512 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Gehrke et al., 2013	Brasil	<i>Schinus lentiscifolius</i> Marchand <b>aroeira-do-campo</b>	Extrato aquoso da folha	125 a 250 µg / mL	15,5 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Oliveira et al., 2014	Brasil	<i>Lippia alba</i> <b>erva cidreira do campo</b>	Extratoetanólico das folhas	0-2.000µg / mL	62,5µg / mL ( <i>C. glabrata</i> ) 2.000µg / mL ( <i>C. tropicalis</i> )	<i>C. glabrata</i> , n=1 <i>C. tropicalis</i> , n=1
Ibrahim et al., 2014	Malásia	<i>Alpiniamutica</i> Roxb. <i>Alpinialatilabris</i> Ridl.	Óleos essenciais de frutos verdes e maduros	0-50 mg / mL	5,0 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=1
Omoruyiet al., 2014	África do Sul	<i>Mesembryanthemum edule</i> <b>Bálsamo</b>	Óleo essencial	0,005-5 mg / mL	0,02-1,25 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=1
Boukhatem et al., 2014	Argélia	<i>Cymbopogon citratus</i> <b>capim-limão</b>	Óleo essencial	20, 40 e 60 µl do óleo essencial total sem informação da concentração	Não se aplica	<i>C. tropicalis</i> , n=8
Nogueiraet al., 2014	Brasil	<i>Padinasanctae-crucis</i> <b>alga marrom</b>	Extrato e óleo essencial	0-1024 µg / mL	128 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Kumar et al., 2014	Índia	<i>Cice rarietinum</i> <b>grão-de-bico</b>	Sementes	0-600 µg/ mL	1,56 -12,5 µg/ mL	<i>C. tropicalis</i> , n=46
Mendes et al., 2015	Brasil	<i>Curatella americana</i> L. ( <i>Dilleniaceae</i> ) <b>cajueiro-bravo</b>	Extrato bruto da casca e do caule	0,5-500 µg / mL	15,3 -31,3 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Shialy et al., 2015	Irã	<i>Pistacia atlantica</i> <b>carvalho, pistache</b>	Frutos e folhas	6,25-12,5 mg / mL ( <i>C. glabrata</i> ) 6,25-25 mg / mL ( <i>C. tropicalis</i> )	12,5 -25 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=1 <i>C. tropicalis</i> , n=1
Sharifi-Rad et al., 2015	Irã	<i>Satureja intermedia</i>	Óleo essencial	0,001-0,025 mg / mL e 0,001-0,1 mg / mL	3,4 a 4,2 mg / mL	<i>C. glabrata</i> n=2
De Toledo et al., 2016	Brasil	<i>Cymbopogonnardus</i> (L.) <b>citronela</b>	Óleo essencial da folha	7,8 a 1000 µg / mL	500 µg / mL ( <i>C. glabrata</i> ) 32 a 64 g/mL ( <i>C. tropicalis</i> )	<i>C. glabrata</i> , n=04 <i>C. tropicalis</i> , n=04

Autor/ ano de publicação	Local de estudo	Origem do composto natural e nome popular quando há	Forma farmacêutica	Concentração do composto natural testado	Concentração inibitória mínima (CIM)	Número de amostras
Correia et al., 201	Brasil	1- <i>Eugenia dysenterica</i> <b>cagaita</b> 2- <i>Pouteriaramiflora</i> <b>Massaranduba</b>	1. extrato aquoso 2. extrato bruto	0-1000 µg / mL	1- 125 µg / mL ( <i>C.tropicalis</i> ) 2- 500 µg para ( <i>C.tropicalis</i> )	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1
Goel et al., 2016	Índia	<i>Olea europaea</i> <b>oliveira</b> <i>Cinnamomum verum</i> <b>canela</b>	Óleo essencial	50 µl do óleo essencial total sem informação da concentração	Não se aplica	<i>C. tropicalis</i> , n=38
Oliveira et al., 2018	Brasil	<i>Banisteriopsisargyrophylla</i> <b>cipó-Prata</b>	Extrato etanólico	31,25 e 93,75 µg / mL	2,83 µg / mL ( <i>C. glabrata</i> ) 5,86–46,87 µg / mL ( <i>C. glabrata</i> e <i>C. tropicalis</i> )	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1
De Macêdo et al., 2018	Brasil	<i>Psidiumsalutare</i> (Kunth) <b>araçá-do-campo</b>	Óleo essencial	8.192 a 8 µg / mL	16.384 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Lavaee et al., 2018	Irã	<i>Punica granatum</i> <b>romã</b>	Extrato etanólico, metanólico e aquoso da casca e raiz	0,05 e 0,2 mg / mL	0,05 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=10
Mardani et al., 2018	Irã	<i>Lawsonia inermis</i> <b>hena</b> <i>Ziziphus spina christi</i> <b>espinho jujuba de Cristo</b>	Folhas de <i>L. inermis</i> Frutos de <i>Z.spina christi</i>	0,05-25 µg / mL	0,05-1,6 µg / mL	<i>C. glabrata</i> . n=8
Gucwa et al., 2018	Polônia	<i>Própolis polonesa</i>	Extrato etanólico	0.01–5% (v/v)	0.31–>2,5% (v/v)	<i>C. glabrata</i> , n= 1
Janeczko et al., 2019	Polônia	<i>Silybum marianum</i> <b>cardo mariano</b>	Casca das sementes	3,9-2000 µg / mL	1200 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1
Martins et al., 2019	Brasil	<i>Inga laurina</i> <b>ingá-feijão</b>	Extrato etanólico das folhas	0,05 – 3.000 µg / mL	11,7 µg / mL ( <i>C. glabrata</i> ) 93,8 µg / mL ( <i>C. tropicalis</i> )	<i>C. glabrata</i> , n=1 <i>C. tropicalis</i> , n=1
D'Arrigo et al., 2019	Itália	<i>Pistacia vera</i> L. <b>pistache</b>	Óleo essencial da casca	2,50 e 5,0 mg / mL	1,25 a 5,0 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=3
He et al., 2019	China	<i>Clausena lansium</i> <b>wampi</b>	Folha e pericarpo	10 µl do óleo essencial total sem informação da concentração	Não se aplica	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1
Asong et al., 2019	África do Sul	<i>Drimia sanguinea</i> <i>Elephantorrhiza elephantina</i> <i>Helichrysum paronychioides</i> <i>Senecio longiflorus</i>	Rizoma, planta inteira, caule e folhas	0,25 - 400 mg / mL	1.3,125mg / mL 2.0,10mg / mL 3. 6,25mg / mL 4.3,125 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=4
Rodrigues et al., 2020	Brasil	<i>Mesosphaerum suaveolens</i> <b>bamburral</b>	Extrato da folha	1-1.024 µg / mL	≥ 16 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=02
Lemos et al., 2020	Brasil	<i>Mitracarpus frigidus</i>	Extrato da parte aérea	12,5 -200 µg / mL	50 µg / mL ( <i>C. tropicalis</i> ) 25µg /mL ( <i>C. glabrata</i> .)	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1

Autor/ ano de publicação	Local de estudo	Origem do composto natural e nome popular quando há	Forma farmacêutica	Concentração do composto natural testado	Concentração inibitória mínima (CIM)	Número de amostras
Lee et al., 2018	Brasil	Gramíneas	Metabólito natural	1- 1000 µg / ml	580->1.000 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=4 <i>C. glabrata</i> , n=5
Yassin et al., 2020	Arábia Saudita	<i>Syzygium aromaticum</i> <b>cravo-da-índia</b>	Extrato dos botões das flores	0,125 – 4 mg/disco	0,125 mg/disco ( <i>C. tropicalis</i> ) 0,5 mg/disco ( <i>C. glabrata</i> )	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1
Das et al., 2020	Índia	<i>Moringa oleifera</i> <b>acácia branca, cedro</b>	Extrato hidroalcoólico de folhas	7,8-1000 µg / mL	250 µg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=1
Lucena et al., 2020	Equador	<i>Hedyosmum sp.</i> <b>erva-de-soldado</b>	Óleo essencial	0,062 x 10 <sup>6</sup> – 2 x 10 <sup>6</sup> µg/mL	0,25 x 10 <sup>6</sup> µg/ mL ( <i>C. tropicalis</i> )	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1

Os estudos incluídos nesta revisão foram agrupados de acordo com a similaridade principal da análise – ação contra *C. glabrata* e *C. tropicalis*, espécies de interesse em função da crescente resistência aos antifúngicos descritos na literatura, independentemente do tipo de composto natural utilizado. Com este estudo foi possível observar que o interesse por compostos naturais com ação antifúngica é descrito em várias regiões em todo o mundo (Tabela 1).

O maior número de trabalhos publicados ocorreu no Brasil (47%; 16/34), considerado o país detentor da maior diversidade biológica do mundo, possuindo rica variedade cultural e étnica transmitida de geração a geração. Destaca-se ainda neste país o vasto acervo de conhecimentos sobre manejo e uso de plantas medicinais com diferentes propriedades terapêuticas, dentre elas, ação antifúngica (PERES et al., 2011). Os estudos realizados no Brasil incluíram plantas que são frequentemente usadas e de conhecimento popular como a ingá-feijão, araçá-do-campo e aroeira-do-campo. No entanto, trabalhos evidenciando ação antifúngica de plantas sobre *C. tropicalis* e *C. glabrata* foram conduzidos

também em países como Irã (4), África do Sul e Índia (3 cada), Polônia (2), além de Arábia Saudita, Itália, China, Malásia e Argélia (1 cada).

De uma maneira geral, os estudos apresentaram a atividade dos compostos naturais de forma mais específica contra apenas uma das espécies *C. glabrata* (32%, 11/33) ou *C. tropicalis* (29%, 10/33). Porém, 35% (12/33) dos estudos mostraram que o composto estudado apresentava ação simultânea contra as duas espécies estudadas, o que foi observado em estudos realizados em países como Arábia Saudita, Polônia e China, com compostos naturais originados de plantas conhecidas nestes países.

De acordo com MBAVENG et al. (2015), um composto natural apresenta boa atividade antifúngica quando a CIM é inferior a 10 µg/mL e baixa atividade quando superior a 100 µg/mL. Assim, dentre os artigos desta revisão, 72% dos compostos estudados apresentaram uma boa atividade antifúngica e, certamente, com mais pesquisas, poderão no futuro serem incluídos como opções terapêuticas antifúngicas.

Dos estudos citados, os compostos naturais que apresentaram menor CIM para *C. tropicalis* foram aqueles derivados da *Hedyosmum sp.*, uma planta

do Equador utilizada na forma de óleo (LUCENA et al., 2020) e do extrato metanólico da planta *Leiothrix spiralis Ruhland* popularmente conhecida como sempre viva (ARAÚJO et al., 2011). A atividade do extrato da planta sempre viva tem sido atribuída à quantidade de compostos fenólicos ativos na planta que agem contra fungos leveduriformes e, por possuírem uma alta capacidade de eliminação dos radicais livres, protegendo contra espécies reativas ao oxigênio (WARIS; AHSAN, 2006). Por outro lado, as menores CIMs obtidas para *C. glabrata* foram referentes às plantas *Lawsonia inermis*, *Ziziphus spina christi* (MARDANI et al., 20218), *Mitracarpus frigidus* (LEMONS et al., 2020) e *Inga laurina* (MARTINS et al., 2019), utilizando folhas e frutos moídos em pós finos e extrato da parte aérea da planta. A composição química destas plantas que pode estar associada à atividade antifúngica não foi explorada nos trabalhos, os quais são relativamente recentes, mas diante dos resultados promissores os pesquisadores sugerem a continuidade das pesquisas.

Deve ser ressaltado que os dados observados nos estudos incluídos nesta revisão são relevantes uma vez que as opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por *C. tropicalis* e *C. glabrata* estão ficando limitadas em função da resistência aos antifúngicos (GIBBONS, 2008). Além disso, compostos naturais podem apresentar menor potencial de toxicidade ao organismo humano (GIORDANI et al., 2001). Essa característica é de grande importância uma vez que o tratamento de infecções fúngicas, sobretudo em pacientes graves, é considerado um desafio, já que esses organismos são eucariotos e o alvo de ação do antifúngico às vezes é similar ao humano, desencadeando diversos e graves efeitos tóxicos (HAIDA et al., 2007).

A maioria dos compostos avaliados nos estudos incluídos foi utilizada na forma de extratos. O extrato é uma forma farmacêutica que permite, de acordo com o próprio nome, extrair componentes ativos de uma

planta, podendo ser aquoso, alcoólico, etanólico ou metanólico. Apresenta vantagem de ser menos tóxico, de rápida degradação no ambiente e de ser obtido a partir de recursos renováveis (FERRAZ et al., 2008). Possivelmente, os extratos são mais utilizados pelo seu amplo e longo uso na medicina, com processos melhorados com o avanço da tecnologia, além de favorecer a estabilidade dos compostos ativos.

Outros achados nesta revisão revelam que compostos naturais, além daqueles relacionados à vegetação de florestas, podem ter ação antifúngica. Pode ser destacado o trabalho de NOGUEIRA et al. (2014) o qual mostrou que extratos e óleos essenciais de algas marrons marinhas (*Padinasanctae-crucis*) apresentaram atividade anti-*C. tropicalis* (CIM 128 µg / mL). É descrito na literatura que essas algas têm compostos tais como fenóis, taninos, flavonóides e terpenos, para os quais a atividade antimicrobiana é descrita (HOKY et al., 2001).

Interessantemente, um outro composto natural não derivado de planta, o extrato etanólico de própolis de abelhas *Apis mellifera*, mostrou atividade antifúngica (GUCWA et al., 2018). Muitos estudos têm descrito que o extrato de própolis apresenta diversas atividades como antissépticas, antifúngicas, bacteriostáticas, adstringentes, anti-inflamatórias, anestésicas e antioxidantes por ser rico em polifenóis e flavonoides (MORIO et al., 2017). No entanto, no trabalho citado, os autores mostraram a ação deste extrato apenas contra *C. glabrata*. Mais pesquisas devem ser conduzidas, considerando a composição da própolis bem como a disponibilidade de outras formas farmacêuticas, que poderiam favorecer sua atividade antifúngica.

## CONCLUSÃO

Este estudo mostrou o potencial da utilização de compostos naturais de origem diversa contra as espécies *C. tropicalis* e *C. glabrata*, o que é relevante considerando o reduzido arsenal terapêutico no



tratamento dessas infecções. Porém, é notória a necessidade de novas pesquisas e aprofundamento sobre o tema abordado visando a disponibilidade desses compostos para uso clínico, os quais trazem como uma das grandes vantagens serem provenientes de fontes renováveis.

### CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

A.C.S. e M.C.P. realizaram as etapas de busca, seleção dos artigos e redação do manuscrito. A.P.C. auxiliou na interpretação dos dados, formatação e revisão crítica do manuscrito. M.C.P. participou no desenho do estudo, desenvolvimento do conteúdo intelectual, e revisão crítica do manuscrito.

### AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal de São João del-Rei – Campus Centro Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO). A.P.C agradece a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado.

### DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, A. et al. Evaluation of ergosterol biosynthesis inhibitors as fungicidal against *Candida*, **Microbial Pathogenesis.**, v. 48, p. 35-41, 2010.

ARASTEHFAR, A. et al. Low level of antifungal resistance in Iranian isolates of *Candida glabrata* recovered from blood samples from multicenter (2015-2018): potential prognostic values of genotyping and sequencing of PDR1. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.63, n. 7, p. 02503–18, 2019.

ARAÚJO, M.G.; HILÁRIO, F.; NOGUEIRA, L.G.; VILEGAS, W.; SANTOS, L.C.; BAUAB, T.M. Chemical constituents of the methanolic extract of leaves of *Leiothrix spiralis* Ruhl and their antimicrobial activity. **Molecules**, v. 16, n. 12, p.10479-90, 2011. doi: 10.3390/molecules161210479.

ASLANI, N.; JANBABAEI, G.; ABASTABAR, M. et al. Identification of uncommon oral yeasts from cancer patients by MALDI-TOF mass spectrometry. **BMC Infectious Diseases**, v.18, p. 2, 2018.

ASONG, J.A.; AMOO, S.O.; MCGAW, L.J.; NKADIMENG, S.M.; AREMU, A.O.; OTANG-MBENG, W. Antimicrobial Activity, Antioxidant Potential, Cytotoxicity and Phytochemical Profiling of Four Plants Locally Used against Skin Diseases. **Plants** (Basel), v. 15, n. 18, p. 350, 2019. doi: 10.3390/plants8090350.

BRITO, S.A.; RODRIGUES F.F.; CAMPOS A.R.; DA COSTA, J.G. Evaluation of the antifungal activity and modulation between *Cajanus cajan* (L.) Mill sp. leaves and roots ethanolic extracts and conventional antifungals. **Pharmacognosy Magazine**, v.8, n. 30, p. 103-6, 2012. doi: 10.4103/0973-1296.96550.

CHOWDHARY, A., HAGEN, F., SHARMA, C., et al. Whole genome-based amplified fragment length polymorphism analysis reveals genetic diversity in *Candida africana*. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 556, 2017. doi: 10.3389/fmicb.2017.00556.

CH-Y. LOW, C.; ROTSTEIN. Emerging fungal infections in immunocompromised patients, **F1000 Medicine Reports**. v. 3, p. 14, 2011.

CORREIA A.F.; SILVEIRA D.; FONSECA-BAZZO Y.M.; MAGALHÃES P.O. et al. Activity of crude extracts from Brazilian cerrado plants against clinically relevant *Candida* species. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 11, n. 16, p. 203, 2016. doi: 10.1186/s12906-016-1164-3.

SANGLARD, D.; ODDS, F.C. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences, **Lancet Infectious Diseases**. v.28, p. 73-85, 2002.

D'ARRIGO, M.; BISIGNANO, C.; IRRERA, P.; SMERIGLIO, A.; ZAGAMI, R.; TROMBETTA, D.; ROMEO, O.; MANDALARI, G. In vitro evaluation of the activity of an essential oil from *Pistacia vera* L. variety Bronte hull against *Candida* sp. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.7, n. 19, p.1-6, 2019. doi: 10.1186/s12906-018-2425-0.

DAS, P.E.; ABU-YOUSEF, I.A.; MAJDALAWIEH, A.F.; NARASIMHAN, S.; POLTRONIERI, P. Green Synthesis of Encapsulated Copper Nanoparticles Using a Hydroalcoholic Extract of *Moringa oleifera* Leaves and

Assessment of Their Antioxidant and Antimicrobial Activities. **Molecules**, v. 28, n. 25, p. 555, 2020. doi: 10.3390/molecules25030555.

DE FREITAS ARAÚJO, M.G.; HILÁRIO, F.; VILEGAS, W. et al. Correlação entre propriedades antioxidantes, antimicrobianas, hemolíticas e antiproliferativas do extrato de folhas de *Leiothrix spiralis*. **Internacional Journal of Molecular Science**, v. 13, n. 7, p. 9260-9277, 2012. doi: 10.3390 / ijms13079260.

DE MACÊDO, D.G.; SOUZA, M.M.A.; MORAIS-BRAGA, M.F.B.; COUTINHO, H.D.M.; DOS SANTOS, A.T.L.; DA CRUZ, R.P.; DA COSTA, J.G.M.; RODRIGUES, F.F.G. et al. Effect of seasonality on chemical profile and antifungal activity of essential oil isolated from leaves *Psidium salutare* (Kunth) O. Berg. Peer. **Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology**, v. 1, n. 6, p. 5476, 2018. doi: 10.7717/peerj.5476.

DE TOLEDO, L.G.; RAMOS, M.A.; SPÓSITO, L.; CASTILHO, E.M.; PAVAN, F.R.; LOPES ÉDE, O. et al. Essential Oil of *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle: A Strategy to Combat Fungal Infections Caused by *Candida* Species. **Internacional Journal of Molecular Science**, v.9, n. 17, p. 1252, 2016. doi: 10.3390/ijms17081252.

FERRAZ, S.; LOPES, E. A.; AMORA, D. X. Controle de fitonematoides com o uso de extratos e óleos essenciais de plantas. In: POLTRONIERI, L. S.; ISHIDA, A. K. N. (Ed). Métodos alternativos de controle de insetos-praga, doenças e plantas daninhas. Panorama atual e perspectivas na agricultura. Belém: EMBRAPA Amazônia Oriental, 2008.

GEHRKE IT, NETO AT, PEDROSO M, MOSTARDEIRO CP, DA CRUZ IB, SILVA UF, ILHA V, DALCOL II, MOREL AF. Antimicrobial activity of *Schinus lentiscifolius* (*Anacardiaceae*). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 148, n. 2, p. 486-91, 2013. doi: 10.1016/j.jep.2013.04.043.

GIBBONS, S. Phytochemicals for bacterial resistance--strengths, weaknesses and opportunities. **Planta Medica**, v. 74, n. 6, p.594-602, 2008. doi: 10.1055/s-2008-1074518.

GIORDANI, R.; TREBAUX, J.; MASI, M.; REGLI, P. Enhanced antifungal activity of ketoconazole by *Euphorbia characias* latex against *Candida albicans*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 78, n. 1, p. 1-5, 2001.

GOEL, N.; ROHILLA, H.; SINGH, G.; PUNIA, P. Antifungal Activity of Cinnamon Oil and Olive Oil against *Candida* Spp. Isolated from Blood Stream Infections. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 8, p.09-11,

2016. doi: 10.7860/JCDR/2016/19958.8339.

GUCWA, K.; KUSZNIEREWICZ, B.; MILEWSKI, S.; VAN DIJCK, P.; SZWEDA, P. Antifungal Activity and Synergism with Azoles of Polish Propolis. **Pathogens**, v. 19, n. 7, p. 56, 2018. doi: 10.3390/pathogens7020056.

JANECZKO, M.; KOCHANOWICZ, E. Silymarin, a Popular Dietary Supplement Shows Anti-*Candida* Activity. **Antibiotics (Basel)**, v.31, n.8, p. 206, 2019. doi: 10.3390/antibiotics8040206.

HAIDA, K. S.; PARZIANELLO, L.; WERNER, S.; GARCIA, D. R. et al. Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de oito espécies de plantas medicinais. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, 11, n. 3, p. 185-192, 2007.

HE, X.; ZHANG, L.; CHEN, J.; SUI, J.; YI, G.; WU, J.; MA, Y. Correlation between Chemical Composition and Antifungal Activity of *Clausena lansium* Essential Oil against *Candida* spp. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1394. 2019. doi: 10.3390/molecules24071394.

HEALEY, K.R.; PERLIN, D.S. Fungal resistance to Echinocandins and the MDR phenomenon in *Candida glabrata*. **Journal of Fungi**, 4:E105, 2018.

HO, K.Y.; TSAI, C.C.; HUANG, J.S.; CHEN, C.P.; LIN, T.C.; LIN, C.C. Antimicrobial activity of tannin components from *Vaccinium vitis-idaea* L. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 53, n.2, p. 187-91, 2001. doi: 10.1211/0022357011775389.

IBRAHIM, H.; SIVASOTHY, Y.; SYAMSIR, D.R.; NAGOOR, N.H.; JAMIL, N.; AWANG, K. Essential oil composition and antimicrobial activities of two closely related species, *Alpinia mutica* Roxb. and *Alpinia latilabris* Ridl., from Peninsular Malaysia. **Scientific World Journal**, 430831, 2014. doi: 10.1155/2014/430831.

ISHAM, N.; GHANNOUM, M.A. Antifungal activity of miconazole against recent *Candida* strains. **Mycoses**, v. 53, n.5, p. 434-7, 2010.

JEFFERY-SMITH, A. et al. *Candida auris*: a review of the literature. **Clinical of Microbiology Reviews**, v. 31, p. 17-29, 2018.

KUMAR, S.; KAPOOR, V.; GILL, K.; SINGH, K.; XESS, I.; DAS, S.N.; DEY, S. Antifungal and antiproliferative protein from *Cicer arietinum*: a bioactive compound against emerging pathogens. **BioMed Research International**, v.2, p. 387203, 2014. doi: 10.1155/2014/387203.

LAMOTH, F.; LOCKHART, S.R.; BERKOW, E.L.; CALANDRA, T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, v. 73, p. i4-i13, 2018.

LAVAE, F.; MOTAGHI, D.; JASSBI, A.R.; JAFARIAN, H.; GHASEMI, F.; BADIEE, P. Antifungal effect of the bark and root extracts of *Punica granatum* on oral *Candida* isolates. **Current Medical Mycology**, v. 4, n. 4, p. 20-24, 2018. doi: 10.18502/cmm.4.4.382.

LEE, K.K.; KUBO, K.; ABDELAZIZ, J.A.; CUNNINGHAM, I.; DE SILVA DANTAS, A.; CHEN, X.; OKADA, H.; OHYA, Y.; GOW, N.A.R. Yeast species-specific, differential inhibition of  $\beta$ -1,3-glucan synthesis by poaic acid and caspofungin. **The Cell Surface**, v. 3, p. 12-25, 2018. doi: 10.1016/j.tcs.2018.09.001.

LEMO, A.S.O.; FLORÊNCIO, J.R.; PINTO, N.C.C. Atividade antifúngica da escopoletina cumarínica natural contra células planctônicas e biofilmes de uma cepa multirresistente de *Candida tropicalis*. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1525, 2020. doi: 10.3389/fmicb.2020.01525.

LUCENA, M.E.; LATORRE, N.K. et al. Atividade antifúngica do óleo essencial de *Hedyosmum* sp. contra espécies do gênero *Candida*. *Kasmera*. 20 de julho de 2020. Acesso em 2 de março de 2021. Disponível em: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/31678>.

PFALLER, M.A.; DIEKEMA, D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical of Microbiology Reviews**, v. 20, p. 133-163, 2007.

MARDANI, M.; BADIEE, P.; GHARIBNAVAZ, M.; JASSEBI, A.; JAFARIAN, H.; GHASSEMI, F. Comparison of anti-*Candida* activities of the ancient plants *Lawsonia inermis* and *Ziziphus spina christi* with antifungal drugs in *Candida* species isolated from oral cavity. **Journal of Conservative Dentistry**, v.21, n.4, p. 359-362, 2018. doi: 10.4103/JCD.JCD\_291\_17.

MARTINS, C.M.; DE MORAIS, S.A.L.; MARTINS, M.M.; CUNHA, L.C.S.; DA SILVA, C.V. et al. Chemical Composition, Antifungal, and Cytotoxicity Activities of *Inga laurina* (Sw.) Willd Leaves. **Scientific World Journal**, v. 3, p. 658, 2019. doi: 10.1155/2019/9423658.

MBAVENG, A. T.; SANDJO, L. P.; TANKEO, S. B.; NDIFOR, A. R. et al. Antibacterial activity of nineteen selected natural

products against multi-drug resistant Gram-negative phenotypes. **Springer Plus**, v. 4, n. 1, p. 823, 2015.

MEGRI, Y.; ARASTEHFAR, A. et al. *Candida tropicalis* is the most prevalent yeast species causing candidemia in Algeria: the urgent need for antifungal stewardship and infection control measures. **Antimicrobial Resistance and Infectious Control**, v. 9, p. 50, 2020. doi: 10.1186/s13756-020-00710-z.

MENDES DE TOLEDO, C.E.; SANTOS, P.R.; PALAZZO DE MELLO, J.C.; DIAS FILHO, B.P.; NAKAMURA, C.V.; UEDA-NAKAMURA, T. Antifungal Properties of Crude Extracts, Fractions, and Purified Compounds from Bark of *Curatella americana* L. (Dilleniaceae) against *Candida* Species. **Evidence Based Complementary and Alternative Medicine**, 673962, 2015. doi: 10.1155/2015/673962.

MORIO, F.; JENSEN, R.H.; LE PAPE, P.; ARENDRUP, M.C. Molecular basis of antifungal drug resistance in yeasts. **Internacional Journal of Antimicrobial Agents**, v.50, n. 5, p. 599-606, 2017. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.012. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669835.

NOGUEIRA, L.F.; MORAIS, E.C.; BRITO, M.A.; SANTOS, B.S. et al. Evaluation of antibacterial, antifungal and modulatory activity of methanol and ethanol extracts of *Padina sanctae-crucis*. **African Health Science**, v. 14, n. 2, p. 372-6, 2014. doi: 10.4314/ahs.v14i2.12.

OLIVEIRA, D.M.; SILVA, T.F.R.; MARTINS, M.M.; DE MORAIS, S.A.L. et al. Antifungal and cytotoxicity activities of *Banisteriopsis argyrophylla* leaves. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 70, n. 11, p. 1541-1552, 2018. doi: 10.1111/jphp.12996.

OLIVEIRA, G.T.; FERREIRA, J.M.; ROSA, L.H.; SIQUEIRA, E.P.; JOHANN, S.; LIMA, L.A. In vitro antifungal activities of leaf extracts of *Lippia alba* (Verbenaceae) against clinically important yeast species. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.47, n. 2, p. 247-250, 2014. doi: 10.1590/0037-8682-0008-2013.

OMORUYI, B.E.; AFOLAYAN, A.J.; BRADLEY, G. Chemical composition profiling and antifungal activity of the essential oil and plant extracts of *Mesembryanthemum edule* (L.) bolus leaves. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicine**, v. 11, n. 4, p. 19-30, 2014. doi: 10.4314/ajtcam.v11i4.4.

PERES, M.B.; VERCILLO, U.E.; DIAS, B.F. DE S. Avaliação do Estado de Conservação da Fauna Brasileira e a Lista

de Espécies Ameaçadas: o que significa, qual sua importância, como fazer? **Biodiversidade Brasileira**, p. 45–48, 2011.

QUINDÓS, G. Epidemiology of candidemia and invasive candidiasis. A changingface. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.31, p. 42–48, 2014.

RODRIGUES COSTA, A.; BEZERRA, J.W.A.; PEREIRA DA CRUZ, R. et al. Atividade antibiótica e modulatória *in vitro* de *Mesosphaerum suaveolens* (L.) Kuntze contra cepas de *Candida*. **Antibiotics (Basel)**, v. 9, n. 2, p. 46, 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020046>.

S.G. FILLER, D.C. Sheppard, Fungal invasion of normally non-phagocytic host cells, **PLoS Pathogens**, v.2, p.129, 2006.

SANTOS, N. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 13, p. 64-70, 2004. doi: 10.1590/S0104-07072004000500007.

SHARIFI-RAD, J.; SHARIFI-RAD, M.; HOSEINI-ALFATEMI, S.M. et al. Composition, Cytotoxic and Antimicrobial Activities of *Satureja intermedia* C.A.Mey Essential Oil. **Internacinal**

**Journal of Molecular Sciences**, v. 3, n. 8, p. 17812-25, 2015. doi: 10.3390/ijms160817812.

SHIALY, Z.; ZARRIN, M.; SADEGHI NEJAD, B.; YUSEF NAANAIE, S. *In vitro* antifungal properties of *Pistacia atlantica* and olive extracts on different fungal species. **Current Medicine Mycology**, v.1, n. 4, p. 40-45, 2015. doi: 10.18869/acadpub.cmm.1.4.40.

TANIH, N.F.; NDIP, R.N. Evaluation of the Acetone and Aqueous Extracts of Mature Stem Bark of *Sclerocarya birrea* for Antioxidant and Antimicrobial Properties. **Evidence Based Complementary and Alternative Medicine**, 834156, 2012. doi: 10.1155/2012/834156.

WARIS, G.; AHSAN, H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. **Journal of Carcinogenesis**, v. 11, p. 5-14, 2006. doi: 10.1186/1477-3163-5-14.

WON, E.J.; KIM, S.H.; SHIN, M.G.; SHI, J.H. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* bloodstream isolates with Y132F mutation in ERG11 gene, South Korea. **Emerging of Infectious Diseases**, v. 24, p. 1768-70, 2018.