

Efeito antifúngico sobre *Candida* pelo óleo essencial da flor de *Himatanthus obovatus* (Müell. Arg.) Woodson (Apocynaceae)

Antifungal effect on Candida by the essential oil of the flower of Himatanthus obovatus (Müell. Arg.) Woodson (Apocynaceae)

Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho¹, Carlos Frederico de Souza Castro², Adrielle Pereira da Silva³, Rafael Martins da Cruz⁴

¹ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Campus Rio Verde, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-3443-4205>. E-mail: astronomoamadorgoias@gmail.com

² Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Campus Rio Verde, Rio Verde, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-9273-7266>. E-mail: carlosfscastro@gmail.com

³ Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Campus Rio Verde, Rio Verde, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-9220-2341>

⁴ Faculdade de Quirinópolis, Campus Quirinópolis, Goiás, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-5691-3242>

Palavras-chave

Himatanthus
Atividade antifúngica
Candida albicans
Candida krusei
Candida tropicalis
Candida guilliermondii

Novos agentes antifúngicos naturais são constantemente descobertos a cada dia. E é através das plantas, que essas novas fitomoléculas ou sinergismos dessas que apresentam importantes resultados de atividades biológicas como antifúngica sobre o gênero *Candida*. O objetivo do trabalho foi avaliar o rendimento de óleo essencial de *Himatanthus obovatus* e verificar a atividade antifúngica sobre espécies de *Candida*. Flores de *H. obovatus* foram obtidas em uma área de reserva permanente. As flores foram processadas e o óleo essencial obtido pelo método de Clevenger. O rendimento determinado em porcentagem. A atividade antifúngica foi determinada pelo método de difusão em disco em diferentes concentrações. Como resultados, o óleo essencial, apresentou rendimento médio de 0,067%. A atividade antifúngica sobre *Candida* demonstrou nas concentrações avaliadas, baixa atividade antifúngica inclusive para o óleo puro para as espécies *C. albicans*, *C. guilliermondii* e *C. tropicalis*, com inibição máxima de 16,3; 11,3 e 8,6 mm na concentração de 100 µL mL⁻¹, já para *C. krusei* com 23,8 mm na mesma concentração, o óleo essencial demonstrou ser mais eficaz mesmo em baixas concentrações, no entanto, o óleo de *H. obovatus* demonstrou baixa e inferior atividade antifúngica frente ao antifúngico de referência Ketoconazol 50 µg mL⁻¹. Este foi o primeiro relato de rendimento e atividade antifúngica sobre *Candida* a partir do óleo essencial floral de *Himatanthus obovatus*. Trabalhos futuros deverão ser realizados na caracterização do óleo essencial, bem como na determinação deste, sobre os mecanismos de ação fungistática sobre espécies de *Candida*.

Keywords

Himatanthus
Antifungal activity
Candida albicans
Candida krusei
Candida tropicalis
Candida guilliermondii

New natural antifungal agents are constantly discovered every day. And it is through plants, that these new phytomolecules or synergisms of these that present important results of biological activities as antifungal on the genus *Candida*. The objective this work, was to evaluate the yield of essential oil of *Himatanthus obovatus* and to verify the antifungal activity on *Candida* species. Flowers of *H. obovatus* were obtained from a permanent reserve area. The flowers were processed and the essential oil obtained by the Clevenger method. The yield determined in percentage. The antifungal activity was determined by the disk diffusion method at different concentrations. As a result, the essential oil showed an average yield of 0.067%. The antifungal activity on *Candida* demonstrated in the evaluated concentrations, low antifungal activity even for pure oil for the species *C. albicans*, *C. guilliermondii* and *C. tropicalis*, with a maximum inhibition of 16.3; 11.3 and 8.6 mm at a concentration of 100 µL mL⁻¹, where as for *C. krusei* with 23.8 mm at the same concentration, essential oil proved to be more effective even at low concentrations, however, *H. obovatus* oil demonstrated low and inferior antifungal activity compared to the reference antifungal Ketoconazole 50 µg mL⁻¹. This was the first report of yield and antifungal activity on *Candida* from the floral essential oil of *Himatanthus obovatus*. Future work should be carried out in the characterization of the essential oil, as well as in its determination, on the mechanisms of fungistatic action on *Candida* species.

INTRODUÇÃO

O domínio Cerrado é o segundo maior em área territorial do Brasil com 2.036.448 km² correspondendo a 22% do território nacional, estando atrás apenas do bioma Amazônico (BATALHA, 2011; SILVA et al., 2019). E é neste

ambiente natural com inúmeras fitofisionomias, onde encontramos um banco inestimável de espécies vegetais, muitas delas farmacologicamente ativas, distribuídas em uma exuberante diversidade de formações florestais, savânicas, campestres, rupestres, de sentido restrito, dentre outras. De acordo com Bueno et al. (2018) e Menezes e

Castro (2020), são identificadas mais de 11.000 espécies vegetais nativas, onde dentre estas, 4.400 são endêmicas do Cerrado.

No entanto, anualmente, este ambiente vem sofrendo grandes perdas de áreas verdes, devido a queimadas ilegais para abertura de áreas agricultáveis e de criação de gado. Embora o fogo seja um aliado em certas formações florestais desse ambiente, para quebra de dormência e como agente de evolução de muitas espécies vegetais, ele ainda é o grande vilão para a manutenção deste ecossistema (CERQUEIRA *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2020).

A família Apocynaceae está bem representada dentro do Cerrado, sendo esta, estabelecida sistematicamente em 1789 por Jussieu, onde inicialmente com o nome Apocineae, o qual englobava Apocynaceae e Asclepiadaceae como uma única grande família. No entanto, em 1810, Brown considerou em estudo, que se tratava de famílias separadas, sendo assim, foi realizada a separação de ambas as famílias que foi prontamente aceita e implementada nos estudos sistemáticos futuros, apresentando um total de 366 gêneros, sendo um deles o *Himatanthus* (SOBRAL; RAPINI; ALBUQUERQUE, 2018).

Nos últimos estudos de classificação de espécies dentro do gênero *Himatanthus* Willd. ex Schult. consideraram este, exclusivamente sul-americano, apresentando vegetais que habitam ambientes de regiões tropicais e subtropicais (SPINA; BRITTRICH; KINOSHITA, 2013), estando um grande número de espécies distribuídas principalmente no território pertencente ao Brasil, principalmente na região Amazônica e do domínio Cerrado brasileiro. Dentre estas, podemos citar a espécie *Himatanthus obovatus* (Müll. Arg.) Woodson sendo encontrada em fitofisionomias de Cerrado ralo, sentido restrito, cerradão e também próximas a áreas antropizadas (LINHARES; PINHEIRO, 2013; SOBRAL; RAPINI; ALBUQUERQUE, 2018).

Estudos preliminares com espécies da família Apocynaceae, descrevem inúmeras classes fitoquímicas de importante interesse farmacológico, como a presença de laticíferos que produzem exsudato (látex) rico em alcaloides que promovem a defesa do vegetal contra a herbivoria (LINHARES; PINHEIRO, 2013; SOBRAL; RAPINI; ALBUQUERQUE, 2018). Algumas fitomoléculas já foram elucidadas como a fulvoplumierina, isoplumericina e a plumericina (iridoides), bem como depsídeos e terpenos. Essas biomoléculas apresentam importantes ações e/ou atividades farmacológicas como antineoplásica, antiflogística e antimicrobiana, e os triterpenos pentacíclicos como o lupeol vem apresentando em estudos, alto potencial com atividade antiinflamatória, impedindo a produção de mediadores pró-inflamatórios como TNF- α e IL-1 β (COLARES *et al.*, 2008; LUCETTI *et al.*, 2010).

H. obovatus é conhecida popularmente por “janaúba ou lírio-do-campo”, sendo conferidos alguns efeitos fitoterápicos produzidos a partir dos metabólitos secundários distribuídos ao longo de todo o vegetal, parte foliar, nas raízes, no látex e nas cascas do tronco, costumeiramente utilizados no tratamento de distúrbios uterinos e ovarianos, como protetor gástrico, contra o desenvolvimento de células tumorais, visto que, os iridóides e ésteres triterpênicos promovem essa ação antitumoral, no uso veterinário, e como complemento alimentar (SOARES *et al.*, 2016). No entanto, ainda pouco se conhece sobre os produtos advindos do metabolismo secundário desse vegetal, principalmente sobre a classe de voláteis que inclui os óleos essenciais que apresentam em sua composição, complexas estruturas de monoterpenos, sesquiterpenos oxigenados ora hidrogenados e de fenilpropanoides.

Inúmeros óleos essenciais têm demonstrando em estudos, importante atividade biológica com efeito antifúngico em diversos grupos de fungos causadores de fitopatologias quanto em patologias, como é o caso do gênero *Candida*, causador da candidíase em humanos (OLIVEIRA *et al.*, 2016; PIMENTA *et al.*, 2019; FERRÃO *et al.*, 2020; MENEZES FILHO; CASTRO, 2020b). Esse gênero fúngico, pertencente à classe *Saccharomycetes* divisão Ascomycota, que consiste de leveduras que vivem em diploidia, onde a maioria apresenta vida comensal em animais e principalmente no homem acometendo principalmente pacientes imunossuprimidos (HIV) ou em tratamento prolongado com antibióticos. Sendo as cepas de *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* e *C. tropicalis* as principais causadoras de candidíases em várias infecções nosocomiais (AHMAD *et al.*, 2011; AHMAD *et al.*, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Outro problema é a resistência que esses patógenos oportunistas vêm sofrendo ao longo dos anos, tornando os principais antifúngicos alopáticos ineficazes (MENEZES *et al.*, 2009; ALMEIDA *et al.*, 2017; MACHADO *et al.*, 2019). Com isso, os estudos para o desenvolvimento de novos fármacos a base de plantas medicinais, vêm ganhando foco e interesse entre os laboratórios de pesquisas farmacêuticas, bem como entre os pesquisadores de química de produtos naturais que estão constantemente avaliando diferentes vegetais e seus metabólitos secundários *in natura* ou isolados contra a resistência dessas leveduras, produzindo novas fontes (drogas) para o benefício humano e animal contra esses agentes patológicos (JESUS *et al.*, 2019).

Dessa forma, este estudo teve por objetivo avaliar o rendimento e a ação antifúngica sobre *Candida* a partir do óleo essencial das flores de *Himatanthus obovatus*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reagentes

Os reagentes utilizados são todos de grau analítico (P.A – ACS). Diclorometano (Alphatec, pureza 99,9%), Sulfato de Sódio (Fmaia, pureza 99,0%), Caldo Brian Heart Infusion (ágar infusão cérebro e coração) (BHI) (Merck), meio Ágar, Dextrose e Batata (BDA) (Kasvi), dimetilsulfóxido (DMSO) (Vetec, pureza 99,9%) e Cetoconazol (Crovell, pureza 99,9%).

Material vegetal

As flores de *H. obovatus* foram coletadas em uma área de preservação permanente (APP) localizada na Universidade de Rio Verde, município de Rio Verde, Goiás, Brasil, com as seguintes coordenadas geográficas (17°47'17.2''S 50°57'58.2''W) (Garmin, Mod. 64x GPS/Glosnass). Um total de 900 g de flores foi coletado em vários indivíduos jovens e adultos dispersos dentro da área natural em estudo, mantidas em embalagem hermética refrigerada. As coletas foram realizadas entre os meses de outubro com maior intensidade em novembro de 2020, período que compreende as chuvas.

O Cerrado de coleta prevalece o sentido restrito (MENEZES FILHO; CASTRO, 2020a), e entre os anos de 2019 e 2020 não houve registro de queimadas de origem criminosa na APP. A espécie foi identificada pelo Biólogo Msc^o. Rafael Marques, e em seguida, uma exsicata foi herborizada e depositada no Herbário do Instituto Federal Goiano, Campus Rio Verde, com o seguinte Voucher: HRV 12.090.

Extração do óleo essencial

Para a extração, foram utilizadas alíquotas de 250 g de flores, com massa determinada em balança analítica digital (Shimadzu, Mod. AY220). Em seguida, o material foi processado em processador de alimentos (Philco, Mod. PH900) com 500 mL de água destilada. A solução foi transferida para um balão de 2 L. O sistema empregado foi por arraste a vapor do tipo Clevenger, onde permaneceu sob refluxo por 3 horas.

Em seguida, o hidrolato contendo OE foi lavado três vezes com diclorometano e seco com sulfato de sódio anidro. O frasco béquer de 150 mL foi revestido externamente com papel alumínio e mantido em local seco, arejado e livre da incidência de luz por 12 horas, até completa evaporação do solvente residual. Em seguida, o OE foi determinado por diferença de peso em balança analítica digital. O rendimento

foi expresso em porcentagem (%).

Atividade antifúngica sobre *Candida*

O ensaio antifúngico avaliando o OE de *H. obovatus* foi realizado pelo método em difusão em disco, conforme descrito por Menezes et al. (2009), com modificações. As cepas fúngicas utilizadas foram adquiridas comercialmente: *Candida tropicalis* (ATCC 4563), *Candida guilliermondii* (ATCC 56822), *Candida albicans* (ATCC 10231) e *Candida krusei* (ATCC 34135) mantidas em meio BDA. As cepas foram então repicadas em solução caldo Brain Heart Infusion (BHI), incubadas a 36 °C por 20 horas.

Inicialmente, foi preparado o inóculo contendo 100 µL a partir de uma suspensão fúngica em diluição a 10⁶ mL⁻¹ de células, padronizada conforme a escala de McFarland com turbidez de 0,5, sendo realizada em espectrofotômetro UV-Vis (Belphotonics, Mod. M-51) e cubeta de quartzo de campo único com 1 cm, e densidade óptica em 530 nm. A solução fúngica foi dispersa em placa de *Petri* de 10 cm, contendo meio batata, dextrose e ágar (BDA). Diferentes concentrações partindo do OE (puro) e das diluições decrescentes de 50; 25; 12,5; 6,25; 3,13 e 1,56 µL mL⁻¹ e como diluidor, foi utilizado dimetilsulfóxido (DMSO). Discos de papel de filtro qualitativo, faixa azul (Unifil C42) com diâmetro de 6 mm foram impregnados com 25 µL para cada concentração de OE. Logo em seguida, os discos foram adicionados sobre o ágar contendo a solução fúngica, e o sistema foi mantido em incubadora bacteriológica a 36 °C por 48 horas.

Foi considerado o halo de inibição igual ou superior a 8 mm de diâmetro aferido utilizando um paquímetro digital (Digimess, Mod. MTX) de 150 mm. Como controle negativo foi utilizado DMSO e como controle positivo, uma solução aquosa de Cetoconazol na concentração de 50 µg mL⁻¹.

Estatística

Os experimentos de rendimento de OE e antifúngico foram realizados em triplicata, onde a média aritmética foi determinada seguida de ± desvio padrão. Os resultados foram avaliados utilizando o programa PAST-3 (versão livre 2019).

RESULTADOS

Na Figura 1, observa-se um exemplar de *H. obovatus* com inflorescência no mês de novembro de 2020.

Figura 1. Indivíduo de *Himatanthus obovatus* com inflorescência. Barra: ~5 cm.



Fonte: Autores, 2020.

O período de floração observado na área de estudo para *H. obovatus* em ambiente de Cerrado sentido restrito na região sudoeste de Goiás, Brasil, dura entre os meses de setembro a novembro com máxima floração em novembro, período de maior intensidade de chuvas. A espécie apresenta flores aromáticas no início da manhã e no fim da tarde sendo esses os horários com maior odor, no entanto, observações realizadas entre as 13-15 horas, apresentou-se levemente aromática com intensa presença de insetos polinizadores principalmente dos gêneros *Apis* (*A. mellifera*), *Tetragonisca* (*T. angustula*) e *Euglossa* (*E. bazinga*).

O conteúdo de OE floral produzido apresentou

rendimento de 0,067%, sendo este, considerado baixo, devido à grande quantidade em massa *in natura* de flores utilizadas (250 g).

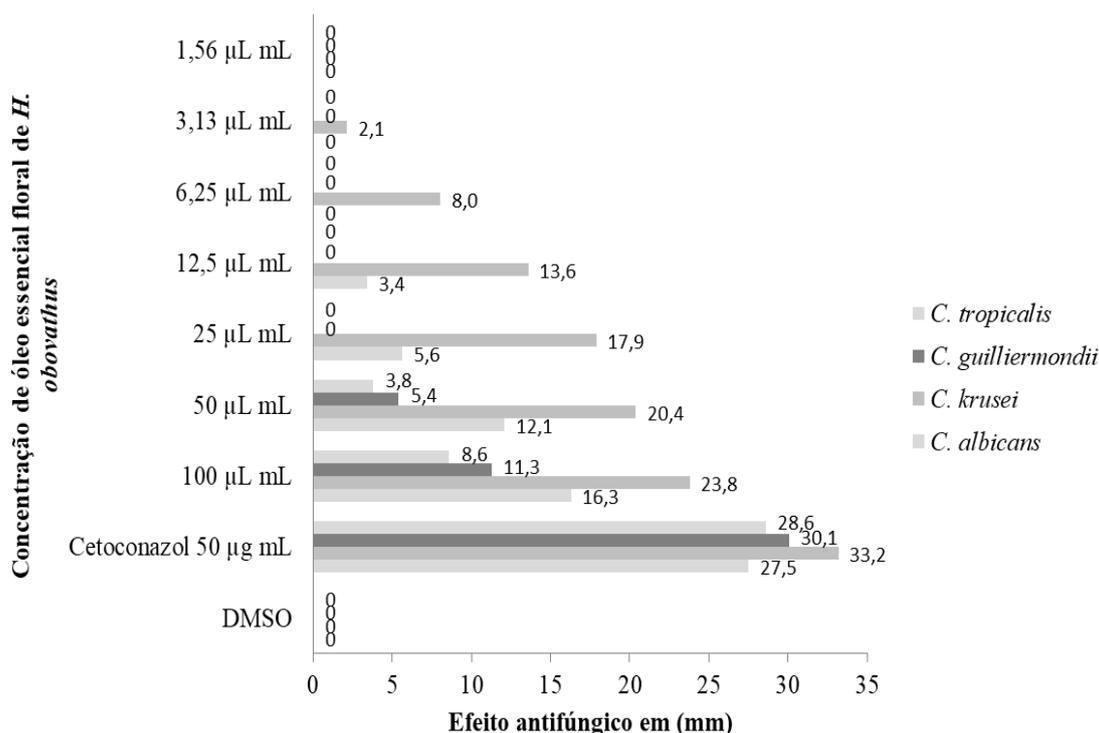
Na Figura 2, está apresentado o ensaio antifúngico a partir do OE floral de *H. obovatus* sobre quatro cepas de *Candida*.

No ensaio antifúngico de microdiluição, foram observados bons resultados para todas as cepas de *Candida*, exceto para *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* e *C. albicans* que apresentaram resistência mesmo na presença de OE puro (100 $\mu\text{L mL}^{-1}$) com máxima inibição, apresentando halo de antibiose de 8,6; 11,3 e 16,3 mm. Embora tenham apresentados resultados dentro da área estipulada de 8 mm. Observa-se ainda na Figura 2, que o OE mesmo tendo apresentado baixa inibição, a cepa de *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* e *C. albicans* apresentou serem sensíveis e não resistentes ao antifúngico comercial de referência com halos de antibiose de 28,6; 30,1 e 27,5 mm.

Os resultados mais expressivos foram observados entre as concentrações 6,25 a 100 $\mu\text{L mL}^{-1}$ para *C. krusei* que demonstrou ser altamente sensível mesmo em baixas concentrações de OE, no entanto, os resultados apresentaram ser inferiores ao obtido pelo Cetoconazol na concentração 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Na menor concentração de 1,56 $\mu\text{L mL}^{-1}$ não foi observado atividade fungistática para nenhuma cepa de *Candida*. Como título de curiosidade amostral, foi demonstrado na (Fig. 2), atividade de antibiose inferior a 8 mm para todas as cepas de *Candida*.

DISCUSSÃO

Figura 2. Atividade antifúngica do óleo essencial floral de *H. obovatus* sobre *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei* e *Candida albicans*.



Fonte: Autores, 2020.

Devido à falta de dados sobre o rendimento de óleo essencial e da atividade antifúngica sobre a família Apocynaceae, restrito ao gênero *Himatanthus* e em especial para *H. obovatus*, este estudo levou a título de comparação os resultados entre diferentes famílias e seus gêneros gerando assim, conhecimento por comparação da extração de compostos voláteis e da atividade de inibição de crescimento sobre espécies fúngicas do gênero *Candida*.

Observa-se que, o baixo rendimento de OE das flores de *H. obovatus* é equiparável a estudos com obtenção de compostos voláteis a partir do material vegetal floral em várias famílias botânicas e seus respectivos gêneros e respectivas espécies. Como nos estudos de Munhoz et al. (2012), onde obtiveram rendimento de OE de 0,15% para flores de *Tagetes patula*, no de Menezes Filho et al. (2019), onde encontraram rendimento de OE de 0,07% para flores de *M. guianensis*, e de Menezes Filho (2020), onde o pesquisador obteve rendimento de OE floral de *Fridericia platyphylla* de 0,01%.

Quanto à atividade antifúngica do OE floral de *H. obovatus*, inicialmente pode-se inferir que a constituição química que deve ser analisada posteriormente. Este OE, não apresentou boa eficácia para as cepas de *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* e *C. albicans* que demonstraram ser resistentes em todas as concentrações, inclusive no OE puro e ao fungicida comercial de referência. Apenas para *C. krusei*, foi observada baixa resistência à complexa composição que o OE apresenta, visto que, OEs apresentam inúmeros compostos, em menor quantidade para majoritários, onde em muitos estudos são os responsáveis pela atividade de inibição de crescimento. Embora possa também ocorrer o sinergismo entre todos os compostos com pronta atividade de inibição micelial como observado por Xavier e colaboradores (2016).

Deve-se ainda observar que várias espécies de *Candida* estão apresentando resistências aos antifúngicos alopáticos, como *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *Candida* não *albicans*. Outro detalhe importante no estudo sobre *Candida* é o alto índice de infectados inclusive em países tropicais como o Brasil que vem apresentando maior incidência quando comparados aos países na América do Norte (QUINTERO, 2010; NUNES et al., 2011; ALMEIDA et al., 2017).

Vários compostos voláteis de OEs agem com certa similaridade ao Cetoconazol pertencente à família dos imidazóis, onde inibem enzimas do citocromo P-450 na cepa fúngica, bloqueando assim a síntese do ergosterol sobre a desmetilação do lanosterol, com alta eficiência e com especial interferência na permeabilidade de membranas, levando a inviabilidade da cepa fúngica e consecutivamente a morte (DOLABELA et al., 2018).

Outras espécies de *Himatanthus* em relatos sobre a atividade antifúngica são citadas nos estudos de Paz e colaboradores (2013) para *H. sucuuba* e por Dolabela e colaboradores (2018), em *H. articulatus*. Nestes estudos, os pesquisadores discutem sobre algumas fitomoléculas inclusas nos grupos de iridoídes glicosilados e não glicosilados de *H. articulatus* com atividade microbiana como cinamato de lupeol, cinamato de α -amirina, cinamato de β -amirina e acetato de lupeol, e em *H. sucuuba* como plumericina 5 e isoplumericina 6 (iridoídes) sobre atividade fungicida em *Cladosporium shaerospermum*, no entanto, para o extrato.

Já Luz e colaboradores (2014), verificaram através de prospecção fitoquímica qualitativa preliminar, a partir do extrato bruto hidroetanólico das cascas de *H. drasticus*, e consecutivamente por cromatografia em coluna, onde foram obtidas diferentes frações. Neste estudo, foram observadas a presença de taninos e triterpenos que apresentam comprovada ação fungistática tanto no extrato *in natura* quanto as frações e subfrações.

Outros estudos relatam atividade antibacteriana a partir do látex *in natura* e do extrato aceto etílico de *H. drasticus* como no estudo de Nascimento e colaboradores (2018), onde os pesquisadores obtiveram concentração inibitória mínima (CIM) de 1024 e 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para *Escherichia coli* (27) e (ATCC 10536), *Staphylococcus aureus* (AS 358) e (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (PA 03) e (ATCC 15442), e *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031), respectivamente.

Quando comparado a outros OEs, Menezes Filho (2020), avaliando o OE floral de *F. platyphylla* obteve bons resultados de inibição sobre *C. albicans* entre 12 a 21 mm, *C. guilliermondii* entre 6 a 12 mm, *C. krusei* entre 11 a 20 mm e para *C. tropicalis* entre 0 a 14 mm avaliando concentrações expressas em (%) variando entre 2, 4, 6 e 8%. Rodrigues e colaboradores (2018) associaram o OE de Lantana camara com Fluconazol onde obtiveram nesta combinação importante ação de inibição micelial em *C. krusei* e *C. tropicalis*. Rivera e colaboradores (2017) encontraram notável ação fungistática para *C. tropicalis* e *C. albicans* CIM iguais a 0,34 e 0,68 mg mL^{-1} OE de *Renealmia thyrsoides*.

Observa-se que, a combinação de doses entre os produtos naturais e alopáticos altera significativamente a permeabilidade da membrana celular dos fungos, possibilitando a permeação no meio intracelular pelo fármaco, inibindo assim, a síntese de ergosterol levando às células a depleção mesmo em baixas concentrações (CALIXTO-JÚNIOR et al., 2015).

CONCLUSÃO

Este é o primeiro relato de rendimento e atividade

fungistática sobre *Candida* a partir do óleo essencial de *Handroanthus obovatus*. Embora o óleo essencial tenha apresentado baixo rendimento e baixa atividade antifúngica, ainda é um bom auxiliador podendo ser aplicado em conjunto com outros óleos essenciais na terapia fúngica contra *Candida*, em especial *C. krusei* que apresentou ser sensível a complexa composição volátil do mesmo.

Estudos futuros deverão ser realizados comparando com outros óleos essenciais do gênero *Handroanthus* e a realização do seu perfil químico para que se possam conhecer melhor os mecanismos de ação antifúngicos promovidos pelo mesmo.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Federal Goiano, Campus Rio Verde; aos laboratórios de Águas e Efluentes, Microbiologia Agrícola, Química Tecnológica; aos órgãos de fomento em pesquisa, CAPES, CNPq e FINEP.

REFERÊNCIAS

AHMAD, A., KHAN, A., AKHTAR, F., YOUSUF, S., XESS, I., KHAN, L. A., MANZOOR, N. Fungicidal activity of thymol and carvacrol by disrupting ergosterol biosynthesis and membrane integrity against *Candida*. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 30, p. 41-50, 2011.

AHMAD, K. M., KOKOŠAR, J., GUO, X., GU, Z., ISHCHUK, O. P., PIŠKUR, J. Genome structure and dynamics of the yeast pathogen *Candida glabrata*. **FEMS Yeast Research**, v. 14, p. 529-535, 2014.

ALMEIDA, L. F. D., PAULA, J. F., ALMEIDA-MARQUES, R. V. D., CAVALCANTI, Y. W., HEBLING, J. Atividade inibitória de óleos essenciais vegetais frente à *Candida glabrata*, resistente a fluconazol. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 21, n. 2, p. 133-138, 2017.

BATALHA, M. A. O Cerrado não é um bioma. **Biota Neotrópica**, v. 11, n. 1, p. 21-24, 2011.

BUENO, M. L., OLIVEIRA-FILHO, A. T., PONTARA, V., POTT, A., DAMASCENO-JÚNIOR, G. A. Flora arbórea do Cerrado de Mato Grosso do Sul. **Rev. Iheringia**, v. 73, p. 53-64, 2018.

CALIXTO-JÚNIOR, J. T., MORAIS, S. M., MARTINS, C. G., VIEIRA, L. G., MORAIS-BRAGA, M. F. B., CARNEIRO, J. N. Phytochemical analysis and modulation of antibiotic activity by *Luehea paniculata* Mart. & Zucc. (Malvaceae) in multiresistant clinical isolates of *Candida* spp. **Biomed Research International**, v. 2015, p. 1-10, 2015.

CERQUEIRA, C. L., LISBOA, G. S., STEPKA, T. F., FRANÇA, L. C. J., FONSECA, N. C., ABREU, Y. K. L., SANTOS, J. C. Florística,

fitossociologia e distribuição diamétrica em um remanescente de Cerrado sensu stricto, Brasil. **Revista Espacios**, v. 38, n. 23, p. 1-13, 2017.

COLARES, A. V., CORDEIRO, L. N., COSTA, J. G. M., CARDOSO, A. H., CAMPOS, A. R. Efeito gastroprotetor do látex de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel (Janaguba). **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 20, p. 34-36, 2008.

DOLABELA, M. F., SILVA, A. R. P., OHASHI, L. H., BASTOS, M. L. C., SILVA, M. C. M., VALE, V. V. Estudo *in silico* das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. **Revista Fitos**, v. 12, n. 3, p. 227-242, 2018.

FERRÃO, S. K., BUTZGE, J., MEZZOMO, L., CALIL, L. N., APEL, M., MEZZARI, A., LIMBERGER, R. P. Atividade antifúngica de óleos essenciais frente a *Candida* spp. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 1, p. 100-113, 2020.

JESUS, T. C., SANTOS, G. A. B., KOZUSNY-ANDREANI, D. I., FRIAS, D. F. R. Uso de infusiones de plantas medicinales en el control de *Candida albicans* en cepillos dentales. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 24, n. 4, p. e715, 2019.

LINHARES JFP, PINHEIRO CUB. Caracterização do sistema de extração de látex de janaúba (*Himatanthus* Willd. Ex Schult. – Apocynaceae), no município de Alcântara, estado do Maranhão, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saude**, v. 4, n. 1, p. 23-31, 2013.

LUCETTI, D. L., LUCETTI, E. C., BANDEIRA, M. A. M., VERAS, H. N., SILVA, A. H., LEAL, L. K. A. Antiinflammatory effects and possible mechanism of action of lupeol acetate isolated from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. **Journal of Inflammation**, v. 7, n. 60, p. 1-11, 2010.

LUZ, H. S., SANTOS, A. C. G., LIMA, F. C., MACHADO, K. R. G. Prospecção fitoquímica de *Himatanthus drasticus* Plumel (Apocynaceae), da mesorregião leste maranhense. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 3, p. 657-662, 2014.

MACHADO, C. C.; SILVA, P. A.; SOUZA, J. F.; SOUZA, A. C. F. Efeito do extrato aquoso de alho *Allium sativum* L. sobre a atividade antibacteriana de antibióticos utilizados contra *Staphylococcus aureus*. **Arquivos Científicos**, v. 2, n. 2, p. 111-118, 2019.

MENEZES, E. A., MENDES, L. G., CUNHA, F. A. Resistência a antifúngicos de *Candida tropicalis* isoladas no Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 3, p. 354-355, 2009.

MENEZES FILHO, A. C. P., CASTRO, C. F. S. Identificação das classes fitoquímicas de metabólitos secundários em extratos etanólicos foliares de espécies do Cerrado goiano/GO, Brasil. **Revista Eixo**, v. 9, n. 2, p. 41-52, 2020a.

MENEZES FILHO, A. C. P., SOUSA, W. C., CASTRO, C. F. S., SOUZA, L. F. Composição química do óleo essencial das flores

de *Myrcia guianensis* (Aubl.) DC. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 24, n. 4, p. e892, 2019.

MENEZES FILHO, A. C. P. Avaliação química, antifúngica e antioxidante do óleo essencial da flor de *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 1, p. 42-58, 2020.

MENEZES FILHO, A. C. P.; CASTRO, C. F. S. Avaliação físico-química e atividade antifúngica do óleo essencial de *Myrocarpus fastigiatus* e óleo-resina de *Copaifera multijuga*. **Arquivos Científicos**, v. 3, n. 1, p. 117-123, 2020b.

MUNHOZ, V. M., LONGHINI, R., SILVA, T. A. P., LONNI, A. A. S. G., SOUZA, J. R. P., LOPES, G. C., MELLO, J. C. P. Estudo farmacognóstico de flores de *Tagetes patula* L. (Asteraceae). **Revista Fitos**, v. 7, n. 4, p. 225-230, 2012.

NASCIMENTO, E. M., AQUINO, P. E. A., PEREIRA, N. L. F., ANDRADE, J. C., OLIVEIRA, C. D. M., GUEDES, T. T. A. M., JÚNIOR, D. L. S., COUTINHO, H. D. M., MENEZES, I. R. A., VERAS, H. N. H. Estudo fitoquímico e potencial antibacteriano do látex de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. **Biota Amazônia**, v. 8, n. 4, p. 28-32, 2018.

NUNES, E. B., MONTEIRO, J. C. M. S., NUNES, N. B., PAES, A. L. V. Perfil de sensibilidade do gênero *Candida* a antifúngicos em um hospital de referência da Região Norte do Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 4, p. 23-30, 2011.

OLIVEIRA, L. B. S., BATISTA, A. H. M., FERNANDES, F. C., SALES, G. W. P., NOGUEIRA, N. A. P. Atividade antifúngica e possível mecanismo de ação do óleo essencial de folhas de *Ocimum gratissimum* (Linn.) sobre espécies de *Candida*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 2, p. 511-523, 2016.

PAZ, M. F. C. J., ALENCAR, M. V. O. B., SOARES, R. L. L., COSTA, D. A. F., NUNES, A. T., CAVALCANTE, A. A. C. M. Avaliação tóxica, citotóxica, mutagênica e genotóxica do látex de *Himatanthus sucuba*: uma questão de saúde pública. **Revista Interdisciplinar**, v. 6, n. 1, p. 52-61, 2013.

PIMENTA, E. S., CRUZ, R. M. C., DINIZ NETO, H., SILVA, D. F., OLIVEIRA, H. M. B. F., BUCCINI, D. F., LIMA, E. O., OLIVEIRA FILHO, A. A. Avaliação da atividade antifúngica do óleo essencial de *Pogostemon cablin* (blanco) Benth. (Lamiaceae) contra cepas de *Candida glabrata*. **Scientia Plena**, v. 15, n. 6, p. 1-5, 2019.

QUINTERO, C. H. G. Resistencia de levaduras del género *Candida* al fluconazol. **Infectio**, v. 14, n. 2, p. 172-180, 2010.

RIVERA, P. N., PAREDES, E. A., GÓMEZ, E. D., LUECKHOFF, A., ALMEIDA, G. A., SUAREZ, S. E. Composición química y actividad antimicrobiana del aceite esencial de los rizomas de *Renealmia thyrsoides* (Ruiz & Pav) Poepp. & Eddl (shiwanku muyu). **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 22, n. 2, 2017.

RODRIGUES, F. C., BEZERRA, J. W. A., LEITE, N. F., DUARTE,

A. E., COSTA, A. R., FIDELIS, K. R., SILVA, J. L., BOLIGON, A. A., ROCHA, M. I., BARROS, L. M., COUTINHO, H. D. M., KAMDE, J. P., MORAIS-BRAG, M. F. B. Chemical composition and modifying activity of essential oil of *Lantana camara* L. (wild sage) against *Candida*. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 23, n. 4, 2018.

SILVA, F. C. S., DUARTE, V. B. R., NETO, E. G., SOUSA, I. V., SILVA, M. V. C., SANTOS, M. M., PORTELLA, A. C. F., GIONGO, M. Inflamabilidade de espécies vegetais do cerrado stricto sensu. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v. 7, n. 2, p. 315-319, 2019.

SILVA, D. F. M., CASTRO, A. A. J. F., FARIAS, R. R. S., LOPES, R. N. Flora de uma área de Cerrado ecotonal da região setentrional do Piauí. **Revista de Geográfica Acadêmica**, v. 14, n. 1, p. 16-29, 2020.

SOARES, F. P., CAVALCANTE, L. F., ROMERO, N. R., BANDEIRA, M. A. M. *Himatanthus* Willd. ex Schult. (Apocynaceae): Review. **Pharmacognosy Review**, v. 10, n. 19, p. 6-10, 2016.

SOBRAL, A., RAPINI, A., ALBUQUERQUE, U. P. *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. In: Albuquerque U, Patil U, Máthé Á. (eds) Medicinal and Aromatic Plants of South America. Medicinal and Aromatic Plants of the World, 2018, v. 5, Springer, Dordrecht.

SPINA, A. P., BITTRICH, V., KINOSHITA, L. S. Typifications, new synonyms and a new combination in *Himatanthus* (Apocynaceae). **Taxon**, v. 62, n. 6, p. 1304-1307, 2013.

XAVIER, M. N., ALVES, J. M., CARNEIRO, N. S., SOUCHIE, E. L., SILVA, E. A. J., MARTINS, C. H. G., AMBROSIO, M. A. L. V., EGEEA, M. B., ALVES, C. C. F., MIRANDA, M. L. D. Composição química do óleo essencial de *Cardiopetalum calophyllum* Schlttdl. (Annonaceae) e suas atividades antioxidante, antibacteriana e antifúngica. **Revista Virtual Química**, v. 8, n. 5, 2016.

Submissão: 02/12/2020

Aprovado para publicação: 23/02/2021