

**UNIVERSIDADE DE CUIABÁ**  
**Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal**  
**Área de Concentração Saúde Animal**



Universidade de Cuiabá

**ILZA MARTHA DE SOUZA**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA *IN VITRO* DE EXTRATOS  
VEGETAIS DO CERRADO MATO-GROSSENSE FRENTE A FUNGOS DE  
IMPORTÂNCIA VETERINÁRIA**

Cuiabá, 2013

**ILZA MARTHA DE SOUZA**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA *IN VITRO* DE EXTRATOS  
VEGETAIS DO CERRADOMATO-GROSSENSE FRENTE A FUNGOS DE  
IMPORTÂNCIA VETERINÁRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação  
em Biociência Animal, da Universidade de Cuiabá –  
UNIC, como requisito para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Helena Benetti Gomes

Cuiabá, 2013

**FICHA CATALOGRÁFICA**  
**CIP - Catalogação na Publicação**

S729a Souza, Ilza Martha.  
Avaliação da atividade antifúngica *in vitro* de extratos vegetais do cerrado mato-grossense frente a fungos de importância veterinária. / Ilza Martha Souza. – Cuiabá, 2013.  
85 f.

Dissertação apresentada à Universidade de Cuiabá, para obtenção do título de Mestre em Biociência Animal.  
Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Helena Benetti Gomes

1. Cerrado mato-grossense. 2. Espécies vegetais. 3. Atividade antifúngica *in vitro*. *Candida* spp. Título: Avaliação da atividade antifúngica *in vitro* de extratos vegetais do cerrado mato-grossense frente a fungos de importância veterinária. II. Universidade de Cuiabá.

CDU 615.322

**ILZA MARTHA DE SOUZA**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA *IN VITRO* DE EXTRATOS  
VEGETAIS DO CERRADO MATO-GROSSENSE FRENTE A FUNGOS DE  
IMPORTÂNCIA VETERINÁRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal, da  
Universidade de Cuiabá – UNIC, como requisito para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Helena Benetti Gomes

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Helena Benetti Gomes

---

Membro Titular/UNIC: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Ivana Maria Póvoa Violante

---

Membro Titular/UNIC: Prof. Dr. Lázaro Manoel de Camargo

Cuiabá, 10 de abril de 2013.

Conceito Final: \_\_\_\_\_

**À minha família**, por abdicar e compreender as razões por estarmos tão distantes.

Na vida é preciso ser prudente, mas também arriscar. Como só Deus conhece o mistério da vida, o discernimento ajuda pelo menos a tatear, a fim de descobrir o que fazer no lugar e nos momentos certos. Ao **Tinho**, pela paciência, tolerância, companheirismo e pelas agradáveis horas compartilhadas.

## AGRADECIMENTOS

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Helena Benetti Gomes, minha orientadora, por sua dedicação, contribuição científica, profissionalismo.

Ao meu companheiro Anacleto Lacerda, pela dedicação e paciência, estimulando a superação de limites. Minha eterna gratidão.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ivana Maria Póvoa Violante, pelo companheirismo, paciência, solidariedade, coragem nas horas mais difíceis. Em sua companhia viveria tudo novamente.

À Universidade de Cuiabá, que colaborou e propiciou este mestrado com competência, pela oportunidade de compartilhar momentos de sabedoria. Em especial o prof. Dr. Carlo Ralph.

Ao Prof. Dr. Marcelo Diniz dos Santos, motivador e comprometido. Muito obrigada pelos momentos compartilhados.

Ao Prof. Dr. Lázaro Manoel Carmago, pelo carinho, respeito e por acreditar no meu trabalho.

Ao amigo Márcio Ferrari, por ser essa pessoa tão amiga e estimulante, pelo seu coração amoroso, um espírito generoso e companheiro. Eternamente grata.

À amiga Luciana Palú, pela tolerância, calma, harmonia e alegria nos momentos de conflito.

À amiga Rosane Christine Hahn, pela solidariedade, contribuição científica e pela dádiva de sua amizade.

Ao professor Rogério Alexandre Nunes dos Santos pelas experiências compartilhadas.

Ao Liberio Amorim Neto, do Instituto de Biociências da Universidade Federal de Mato Grosso, pela valiosa colaboração nas expedições botânicas.

Aos colaboradores do Herbário Central da Universidade Federal de Mato Grosso e sua equipe, em especial a Dra. Miramy Macedo pela presteza e atenção dispensadas ao material botânico.

À professora Ângela Maria Nolasco Monteiro, amiga, companheira, que sempre esteve ao meu lado motivando a conclusão deste trabalho.

Aos funcionários do laboratório de Tecnologia Farmacêutica, pela dedicação, companheirismo nas tarefas diárias, pela grandiosa colaboração e pela solidariedade nas expedições botânicas e nas incansáveis horas no manuseio e processamento das plantas. Em especial o funcionário Neto, do Laboratório de Manipulação, e a funcionária Nica, do Laboratório de Microbiologia, pelo convívio agradável durante a realização dos experimentos.

Às funcionárias Magda e Joseanne, da UNIC Várzea Grande, pela solidariedade, paciência e dedicação. Muito Obrigada

À Albina de Fátima Silva Ramalho, pelo carinho, estando sempre disposta a ajudar.

Ao Adalberto da UNOESTE, meus sinceros agradecimentos, pela valiosa colaboração.

Viver enquanto é tempo – Doce é a luz; e agradável  
para os olhos ver o sol. Se o homem viver por  
muitos anos, procure desfrutar de todos eles; mas  
lembre-se dos dias sombrios, que serão muitos, pois  
tudo o que acontecer é fugaz.

*Eclesiaste*

## RESUMO

SOUZA, Ilza Martha de. **Avaliação da atividade antifúngica *in vitro* de extratos vegetais do Cerrado mato-grossense frente a fungos de importância veterinária.** 2013. 85 f. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) – Coordenação de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2013.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antifúngica de extratos de plantas obtidos do cerrado mato-grossense, no município de Chapada dos Guimarães-MT, Estado de Mato Grosso. Quarenta e cinco espécies vegetais foram coletadas na região do Rio Manso, no referido município. Foi realizada a classificação etnobotânica de todas as espécies coletadas. Os extratos obtidos foram submetidos à realização de duas metodologias utilizadas para determinar a atividade antifúngica *in vitro*: difusão em ágar (disco) e diluição em ágar, frente às seguintes amostras biológicas: *Candida albicans* ATCC 18804; *Candida tropicalis* ATCC 750; *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida glabrata* ATCC 2001 e *Candida krusei* ATCC 2742, pertencentes à coleção de fungos patogênicos do Laboratório de Micologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Das quarenta e cinco espécies vegetais estudadas, observou-se que nenhuma foi capaz de inibir o crescimento das cepas avaliadas, considerando as duas metodologias realizadas. Este estudo nos permitiu inferir análise qualitativa, considerando atividades antimicrobianas de produtos de origem vegetal.

**Palavras-chave:** Atividade antifúngica *in vitro*. *Candida* spp. Cerrado mato-grossense. Espécies vegetais.



## ABSTRACT

SOUZA, Ilza Martha de. **Antifungal activity *in vitro* of the extracts of plants from cerrado mato-grossense**. 2013. 85 f. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) – Coordenação de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2013.

This work aimed to evaluate antifungal activity of extracts obtained from plants originating from the Cerrado (tree savanna) of Mato Grosso State, within the municipality of Chapada dos Guimarães, MT, Cuiabá. Within this municipality, 45 plant species were collected in the Manso River region. Ethnobotanical classification was realized for the all the species collected. The extracts obtained were submitted to two methodologies used to determine antifungal activity: agar diffusion (disc) and agar dilution, against biological samples of: *Candida albicans* ATCC 18804; *Candida tropicalis* ATCC 750; *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida glabrata* ATCC 2001 and *Candida krusei* ATCC 2742, belonging to pathogenic fungi collection of the Mycology Laboratory of the Federal University of Minas Gerais. Besides these agents, six clinical yeast isolates of the genus *Candida* were used. Of the 45 plant species studied, nothing at all really, was capable of inhibiting the growth of the strains evaluated, considering both methodologies. This study permitted qualitative analysis deduction regarding the antimicrobial activities of products of plant origin.

**Key words:** Antifungal activity *in vitro*. *Candida* spp. Plant Species. Tree Savana Mato Grosso State.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Partes das plantas utilizadas para produção dos extratos etanólicos e nomes populares das espécies vegetais estudadas do cerrado mato-grossense.....79
- Tabela 2** - Identificação das famílias e espécies estudadas e respectivos números de registro que constam no Herbário Central da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT .....82
- Tabela 3** -Resultados da avaliação antifúngica *in vitro* em diluição em ágar dos extratos etanólicos frente às leveduras do gênero *Candida*.....89
- Tabela 4** -Resultados da atividade antifúngica *in vitro* em difusão em ágar (disco) dos extratos etanólicos frente às leveduras do gênero *Candida*. .....92

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....  | 11        |
| <b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....                               | <b>14</b> |
| 2.1 CANDIDÍASE .....   | 14        |
| 2.2 INFEÇÕES EM ANIMAIS .....                                      | 17        |
| 2.3 TRATAMENTO.....  | 22        |
| 2.4 RESISTÊNCIA A DROGAS ANTIFÚNGICAS .....                        | 26        |
| 2.5 USO DE PLANTAS MEDICINAIS VERSUS ATIVIDADE ANTIMICROBIANA .... | 30        |
| 2.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                | 46        |
| <b>3 ARTIGO</b> .....  | 69        |
| 3.1 INTRODUÇÃO .....   | <b>69</b> |
| 3.2 MATERIAL E MÉTODOS .....                                       | <b>78</b> |
| <b>3.2.1 Coleta das espécies vegetais</b> .....                    | <b>78</b> |
| <b>3.2.2 Herborização</b> .....                                    | <b>78</b> |
| <b>3.2.3 Identificação das espécies vegetais</b> .....             | <b>82</b> |
| <b>3.2.4 Obtenção dos extratos brutos etanólicos</b> .....         | <b>84</b> |
| <b>3.2.5 Ensaio da atividade antifúngica</b> .....                 | <b>84</b> |
| 3.2.5.1 Microrganismos utilizados .....                            | 84        |
| 3.2.5.2 Meios de cultura .....                                     | 85        |
| 3.2.5.3 Cultivo .....  | 85        |
| 3.2.5.4 Padronização do inóculo .....                              | 86        |
| 3.2.5.5 Avaliação da atividade antifúngica <i>in vitro</i> .....   | 86        |
| 3.3 RESULTADOS .....   | 88        |
| 3.4 DISCUSSÃO .....  | 95        |
| 3.5 CONCLUSÕES .....   | 98        |
| 3.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                               | 99        |

## 1 INTRODUÇÃO

Leveduras do gênero *Candida* são classificadas no Reino Fungi como membros do phylum Ascomycota, divisão Deuteromycetes, ordem Saccharomycetales, família Saccharomycetaceae (ALEXOPOULOS et al., 1996).

*Candida albicans* é a principal espécie do gênero associada à maioria das manifestações patológicas da pele, unhas, mucosas, trato gastrointestinal e pulmões (ANDRIOLI et al., 2009; GELFAND, 1989; LACAZ et al., 1991; PFALLER, 1994). Esta espécie é encontrada em diversos ambientes e/ou substratos, como solo, vegetais, águas correntes, de piscina ou mar. É um comensal do trato gastrointestinal e das mucosas vaginal e oral do homem e de vários animais, incluindo primatas, mamíferos selvagens e domesticados, além de pássaros e anfíbios (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; JAAFFAR; PETTIT, 1992; MURRAY et al., 2002; ODDS, 1988; RIPPON, 1988).

Os principais fatores responsáveis pelo surgimento de candidíases em relação ao hospedeiro podem ser fisiológicos ou patológicos. Na Medicina Veterinária, são fatores predisponentes a infecções por *Candida*: idade, presença de doenças autoimunes, Diabetes mellitus, uso de corticosteróides, antibioticoterapia, mudanças no pH, imunossupressão, cateterismo venoso e urinário e administração de nutrição parenteral (HESELTINE et al., 2003; KIVARIA; NOORDHUIZEN, 2007; MORETTI et al., 2004; VELASCO, 2000).

Dale (1972) e Mueller et al. (2002) descrevem, respectivamente, *C. guilliermondii* e *C. parapsilosis* como responsáveis por quadros de dermatomicoses em cães. *Candida tropicalis*, *C. glabrata*, e *C. krusei* são descritas como agentes causadores de quadros diarréicos em bezerros (ELAD et al., 1998). As espécies *C. krusei*, *C. rugosa*, *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. zeulanoide*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. ciferrii*, *C. humicola*, *C. rugosa*, *C. pelliculosis* e *C. tropicalis* já foram identificadas como agentes de mastite clínica e subclínica em bovinos (KIVARIA; NOORDHUIZEN, 2007; KRUKOWSKI et al., 2000; SANTOS; MARIN, 2005). Para Heseltine et al. (2003) *C. albicans* é uma causa comum de infecções nosocomiais em humanos, mas há poucos relatos de candidíase sistêmica em cães.

Nos animais domésticos de pequeno porte, as dermatofitoses possuem grande interesse por seu potencial zoonótico, sendo o *Microsporum canis* o

responsável pela maior ocorrência de casos de doenças de pele em cães, e o mais frequente dermatófito zoofílico de humanos, seguido das espécies *Trichophyton* sp. e *Microsporum gypseum* (BRILANTE et al., 2003; COPETTI et al., 2006; PINHEIRO et al., 2009; PULIDO-VILLAMARÍN et al., 2011).

O tratamento das micoses produzidas por fungos oportunistas ou emergentes é baseado na correção ou supressão dos fatores predisponentes e também da utilização terapêutica medicamentosa. Muitos fármacos têm sido obtidos por biossíntese ou síntese orgânica, com propriedades antifúngicas, os quais são usados por via tópica ou sistêmica, conforme o quadro clínico (CRISSEY et al., 1995; LACAZ et al., 1991; RIPPON, 1988).

O aumento da incidência de micoses oportunistas tem sido acompanhado pelo fenômeno de resistência aos antifúngicos, em função do uso abusivo e indiscriminado de antimicrobianos, tornando-se cada vez mais árduo o tratamento das infecções (BALKIS et al., 2002; RODRIGUEZ-TUDELLA, 2002).

Desta forma, a utilização bem sucedida de qualquer agente terapêutico é comprometida pelo potencial de desenvolvimento de tolerância ou resistência a um composto, a partir do momento que o mesmo é utilizado pela primeira vez, nas diversas infecções: fúngicas, bacterianas, virais e parasitárias. O uso empírico de plantas medicinais pela população tem demonstrado que diversas partes como: caule, raízes, folhas, sementes e frutos de plantas têm-se mostrado eficazes na cura de diversos males, suscitando, assim, grande interesse no estudo científico das mesmas (DE LA CRUZ, 1997; GARCIA et al., 1996; GUARIN NETO, 1996).

A biodiversidade vegetal brasileira é um privilégio e a investigação desse tipo de material à procura de agentes quimioterápicos menos agressivos ao homem e ao ambiente (DE LA CRUZ, GUARIN NETO, 1996; GUARIN NETO; MORAES, 2003).

O Estado de Mato Grosso é caracterizado fisionomicamente por três grandes formações: o Cerrado, o Pantanal e a Floresta Amazônica, apresentado profunda diversidade florística, com grande número de espécies vegetais (GOTTLIEB; MORS, 1978). A maior parte destas espécies permanece desconhecida, tanto do ponto de vista químico quanto farmacológico. O conhecimento tradicional representa grande fonte de informações sobre as propriedades medicinais de algumas destas plantas, contribuindo, efetivamente, para o estudo de produtos naturais. Com relação ao potencial medicinal da flora mato-grossense, alguns estudos foram e continuam sendo realizados. Porém ainda

há carência de pesquisas técnico-científicas (GUARIN NETO, 1996; SILVA, 1997; SOMAVILLA, 1998; VAN DEN BERG, 1980).

Assim, em função da grande disponibilidade e variabilidade de plantas medicinais ainda desprovidas de comprovação científica e utilizadas amplamente pela população do Estado de Mato Grosso, objetivou-se, no presente estudo, avaliar a atividade antifúngica *in vitro* de extratos de plantas do cerrado mato-grossense, através da prévia classificação etnobotânica de distintas espécies vegetais nativas deste cerrado, na região do Rio Manso - município de Chapada dos Guimarães - MT, priorizando a parte eleita para uso popular. Diante de relatos da ocorrência de quadros de dermatomicose por *Candida albicans* em cães, objetivou-se também investigar a possibilidade da utilização dos extratos das plantas medicinais aqui estudadas em protocolos experimentais de tratamento dermatológico na medicina veterinária.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CANDIDÍASE

Leveduras do gênero *Candida* são classificadas no Reino Fungi como membros do phylum Ascomycota, divisão Deuteromycetes, ordem Saccharomycetales, família Saccharomycetaceae (ALEXOPOULOS et al., 1996). O gênero *Candida* compreende aproximadamente 200 espécies que se reproduzem assexuadamente por brotamento.

A diferenciação do gênero é baseada primariamente em critérios fisiológicos e morfológicos (MEYER; AHEARN, 1984), que inclui padrões de assimilação e fermentação de carboidratos e atividades enzimáticas específicas. O diagnóstico laboratorial é baseado no isolamento e identificação dos agentes etiológicos, realizado em meios de cultura apropriados. A identificação é feita através de provas fisiológicas e bioquímicas tais como: tubo germinativo, zimograma (fermentação) e auxanograma (assimilação) de açúcares, entre outras (CRISSEY, et al., 1995; ELLIS, 1994; HANZEN, 1995; KONEMAN et al., 1989; KREGER; VANRIJ, 1984; LACAZ, 1980; RIPPON, 1974).

Além destas, deve-se considerar as características micromorfológicas como tamanho e forma dos blastosporos, produção de pseudomicélio e presença ou ausência de clamidósporos (SEGAL; BAUM, 1994).

A maioria das espécies patogênicas cresce muito bem em cultivos aeróbios, embora possa crescer também em elevadas concentrações de gás carbônico atmosférico e em meios pobres ou ricos em nutrientes, com pH entre 2,5 e 7,5, temperatura entre 20°C e 38°C. Quase todas as espécies do gênero requerem biotina para o crescimento e algumas delas exigem um suplemento vitamínico mais elaborado (ODDS, 1988).

A maioria das espécies deste gênero habita uma variedade de nichos ecológicos, geralmente como saprófitas (ROSE; HARRISON, 1989).

*Candida albicans* é a principal espécie do gênero associada à maioria das manifestações patológicas da pele, unhas, mucosas, trato gastrointestinal e pulmões. (ANDRIOLI et al., 2009; GELFAND, 1989; LACAZ et al., 1991; PFALLER, 1994).

Esta espécie é encontrada em diversos ambientes e/ou substratos, como solo, vegetais, águas correntes, de piscina ou mar. É um comensal do trato gastrointestinal e das mucosas vaginal e oral do homem e de vários animais, incluindo primatas, mamíferos selvagens e domesticados, além de pássaros e anfíbios (JAAFFAR; PETTIT, 1992; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; MURRAY et al., 2002; ODDS, 1988; RIPPON, 1988).

*Candida albicans* representa a principal espécie do gênero responsável por aproximadamente 80% das infecções fúngicas (GLITTENBERG et al., 2011), provavelmente por seu poder invasivo e pela capacidade de produzir proteínases e fosfolipases, responsáveis pelos processos de adesão e invasão dessa levedura à superfície das células do hospedeiro, o que lhe confere um destacado caráter oportunista (BODEY, 1984; FURLLETTI et al., 2008; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; LACAZ et al., 1991; ODDS, 1988; RIPPON, 1988).

Em pacientes hospitalizados nos EUA a taxa de mortalidade por *C. albicans* ocorre em torno de 80 a 85% (AQUINO et al., 2005; BANERJEE et al., 1991; BODEY, 1984; KOMSHIAN et al., 1989; SCHABERG et al., 1991), sendo esta espécie descrita como a mais frequente causa de morbidade e mortalidade (GARCÍA-FIGUEROA et al., 2009; RODRÍGUEZ et al., 2010).

Além desta espécie, outras são reconhecidas com potencial patogênico: *Candida tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. pseudotropicalis* ou *C. kefyr*, *C. lusitaniae* ou *C. rugosa*, *C. viswanathii* e *C. stellatoidea*, além de *C. lusitaniae* e *C. lipolytica*, estando relacionadas, principalmente, ao acometimento de indivíduos imunocomprometidos ou imunossuprimidos (BLINKHORN et al., 1989; HADFIELD et al., 1987; ODDS, 1988; RIBEIRO et al., 2011; RIPPON, 1988; STENDERUP, 1990; WECKESSER et al., 2007). Também foi descrita uma espécie atípica denominada *C. dubliniensis*, fenotipicamente similar à *C. albicans* e classificada como saprófita facultativa, enquanto *C. albicans* é saprófita obrigatório (SULIVAN et al., 1993; SULIVAN et al., 1995).

Estas espécies foram relatadas como os agentes etiológicos mais frequentes nas infecções nosocomiais, ocorrendo sempre em associação com alguma condição mórbida subjacente (BECK-SANGUÉ et al., 1993; FETTER et al., 1993; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; ; LACAZ et al., 1991; ODDS, 1988; RIPPON, 1988), contudo, *C. albicans* representa de 5 a 10% do total das septicemias nosocomiais



(GAVALDÀ; RUIZ, 2003).

Em trabalho realizado por Odds (1988), *C. parapsilosis* esteve relacionada com quadros de endocardite fúngica, sendo responsável por cerca de 25% dos casos. Quanto à *C. tropicalis*, foi observado o isolamento dessa espécie em pacientes leucêmicos, particularmente neutropênicos, já que esta é responsável por grande parte das candidíases disseminadas que acometem esses pacientes (CHANG et al., 2008; ODDS, 1988; WINGARD et al., 1979).

As candidíases podem acometer todos os tecidos do hospedeiro humano, sendo estas manifestações clínicas extremamente variadas, tanto no que se refere à localização (superficial, profunda, localizada ou disseminada), quanto ao modo de evolução (agudo, subagudo, crônico ou episódico) e à gravidade da doença, apresentando-se como infecções leves e benignas ou graves e fatais (DUPONT, 1991; RODRÍGUEZ et al., 1998).

Os principais fatores responsáveis pelo surgimento de candidíases, em relação ao hospedeiro, podem ser fisiológicos ou patológicos. Dentre os fatores fisiológicos, deve-se destacar: a menor idade, durante o processo de estabelecimento da microbiota residente, a idade avançada, devido a doenças e aos tratamentos médicos associados a elas, e a gravidez, com o provável aumento de glicogênio na mucosa vaginal (ANDRIOLI et al., 2009; CORRÊA et al., 2009). Quanto aos patológicos, estes em geral associados a condições que comprometem a imunidade celular, podem ser citadas as endocrinopatias, particularmente a diabetes mellitus, hemopatias, neoplasias, deficiências nutricionais e infecções diversas. Podem ser destacados outros fatores que alterem a microbiota, como hábitos alimentares, higiênicos e culturais, traumas, queimaduras, uso de próteses dentárias (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

No que tange a fatores iatrogênicos, condutas terapêuticas invasivas (cirurgias, cateterismos, intubações) ou medicamentosas (antibacterianos, corticosteróides, antitumorais ou radioterapia, atuando como imunodepressores) podem ser responsabilizados por infecções causadas por leveduras do gênero *Candida* (CHANG et al., 2008; FENNER et al., 2006; GIOLO; SVIDZINSKI, 2010; ODDS, 1988; OLIVEIRA et al., 2011; RIPON, 1988; RODRÍGUEZ et al., 2010).

Na Medicina Veterinária, são fatores predisponentes a infecções por *Candida*: idade, presença de doenças autoimunes, Diabetes mellitus, uso de corticosteróides, antibioticoterapia, mudanças no pH, imunossupressão, cateterismo

venoso e urinário e administração de nutrição parenteral (HESELTINE et al., 2003; KIVARIA; NOORDHUIZEN, 2007; MORETTI et al., 2004; VELASCO, 2000), fatores estes também citados na Medicina Humana (AQUINO et al., 2005; HARVEY; MEYER, 1987; HINRICHSEN et al., 2008; KARABINIS, 1988; KOMSHIAN et al., 1989; LACAZ et al., 1991; RICHET et al., 1991).

Como visto anteriormente, espécies do gênero *Candida* são descritas como patógenos nosocomiais de importância reconhecida, sendo observada principalmente em pacientes imunocomprometidos (FURLLETTI et al., 2008; HINRICHSEN et al., 2003; MEUNIER, 1987; PFALLER, 1989), incluindo aqueles em tratamento intensivo e pós-cirúrgico (BODEY, 1984), sendo a candidíase oral a forma mais frequente em indivíduos portadores do vírus da “Síndrome da Imunodeficiência Adquirida”. Seu desenvolvimento é, na maioria das vezes, a manifestação clínica inicial nesses indivíduos (DUPONT, 1991; LACASSIN, 1996; NIELSEN et al., 1994; SARAMANAYAKE, 1992).

## 2.2 INFECÇÕES EM ANIMAIS

Os fungos que entram em contato com o ser humano, em animais podem causar alguns danos, os quais podem variar de micoses superficiais benignas até micoses mais severas. Nos mamíferos normalmente habitam o trato digestivo, trato respiratório superior, mucosa genital e pele. A imunidade celular parece ser uma limitação importante para a propagação de *Candida* spp., uma vez que imunossupressão prolongada, quimioterapia citotóxica causando neutropenia, diabetes, corticoterapia em longo prazo e terapia antimicrobiana prolongada podem resultar em aumento da incidência de candidíase, tanto localizada quanto sistêmica (BROWN et al., 2005).

A *Candida* é um fungo amplamente distribuído, sendo considerado comensal da pele e mucosas de mamíferos, apresentando-se também como patógeno oportunista em diferentes espécies animais (CLEFF et al., 2005; GUILLOT et al., 1996; LACAZ et al., 2002). Quadros de candidíase foram reportados em trabalhos envolvendo animais como porcos, bovinos, equinos, ovinos, caninos, felinos, evidenciando a capacidade invasiva deste fungo em provocar doenças, podendo

levar até à morte (SMITH, 1967).

Em virtude de distúrbios nas proteções física, química e imunológica, esses microrganismos podem se tornar patogênicos e causar enfermidades nos animais (BRITO et al., 2009; CLEFF et al., 2005; DUARTE et al., 2001; FULLERINGER et al., 2006; GARCIA et al., 2007; JADHAV; PAL, 2006; JIN,Y; LIN, 2005; KIVARIA; NOORDHUIZEN, 2007; KUWAMURA et al., 2006; LINEK, 2004; MORETTI et al., 2004; MUELLER et al., 2002; PRESSLER et al., 2003; SIDRIM; ROCHA, 2004;VELASCO, 2000). Outras espécies de *Candida*, tais como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, dentre outras, também são citadas como agentes de tais infecções (KIVARIA; NOORDHUIZEN, 2007; MUELLER et al., 2002; OZAWA et al., 2005; PRESSLER et al., 2003).

Dentre todas as *Candida* spp. a *C. albicans* é a mais presente, podendo ser isolada principalmente dos sistemas gastrintestinal, respiratório e genital, tendo predileção pela superfície de mucosas e pelas áreas de junções mucocutâneas de animais de sangue quente (BRITO et al., 2005; ELAD et al., 1998; FERREIRO et al., 2002; GARCIA et al., 2007; JADHAV; PAL, 2006).

Dale (1972) e Mueller et al. (2002) descrevem, respectivamente, *C. guilliermondii* e *C. parapsilosis* como responsáveis por quadros de dermatomicoses em cães. *Candida tropicalis*, *C. glabrata*, e *C. krusei* são descritas como agentes causadores de quadros diarreicos em bezerros (ELAD et al., 1998). As espécies *C. krusei*, *C. rugosa*, *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. zeulanoide*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. ciferrii*, *C. humicola*, *C. rugosa*, *C. pelliculosis* e *C. tropicalis* já foram identificadas como agentes de mastite clínica e subclínica em bovinos (KIVARIA; NOORDHUIZEN, 2007; KRUKOWSKI et al., 2000; SANTOS; MARIN, 2005).

As candidíases afetam também as aves (CUBAS; GODOY, 2008; ETTINGER, 2004; RUPLEY, 1999; SOUBHIA et al., 2008), podendo causar lesões cutâneas, anormalidades no bico, necrose lingual, infecções cloacais e anais, lesões nos pés e infecções respiratórias (BERCHIERI; MACARI, 2000; CUBAS; GODOY, 2008; ETTINGER, 2004). Os sinais clínicos aparentes podem incluir regurgitação, retardo do esvaziamento ingluvial, depressão, anorexia e ocasionalmente impactação ingluvial. As lesões iniciais aparecem como placas brancas e salientes, recobertas por muco viscoso e esbranquiçado. As infecções crônicas podem aparecer como áreas com muitas placas elevadas, semelhantes a um tecido

felpudo(BERCHIERI; MACARI, 2000; CUBAS; GODOY, 2008).

Para Heseltine et al. (2003) *C. albicans* é uma causa comum de infecções nosocomiais em humanos, mas há poucos relatos de candidíase sistêmica em cães. Em estudo, estes autores descreveram resultados positivos baseados em cultura microbiológica de amostras de urina e cateteres venosos, e em exames histopatológicos de tecidos obtidos pós morte, de animais com histórico de fatores de risco como: diabetes mellitus, uso de cateter urinário, corticosteróides, antimicrobianos de amplo espectro e nutrição parenteral.

Com base no crescente aumento da casuística de candidíase na Medicina Veterinária, estudos evidenciaram que isolados de *Candida* spp. de humanos e de animais não apresentam distinção genotípica. Em investigação realizada envolvendo candidíase sistêmica em cães neutropênicos e leucopênicos, foi demonstrado o quanto este microrganismo pode ser invasivo e causar doença fúngica disseminada no hospedeiro comprometido (CHOW; SARPEL; EPSTEIN, 1982; EHRENSA et al., 1979).

Nos animais domésticos de pequeno porte, as dermatofitoses possuem grande interesse por seu potencial zoonótico, sendo o *Microsporum canis* o responsável pela maior ocorrência de casos de doenças de pele em cães, e o mais frequente dermatófito zoofílico de humanos, seguido das espécies *Trichophyton* sp. E *Microsporum gypseum* (BRILANTE et al., 2003; COPETTI et al., 2006; PINHEIRO et al., 2009; PULIDO-VILLAMARÍN et al., 2011).

Fungos do gênero *Candida* têm se destacado como causadores de micoses em animais domésticos (BRITO et al., 2007; BRITO et al., 2009). Em investigação realizada por Pulido-Villamarín et al. (2011) *Candida albicans* se mostrou como um importante microrganismo causador de infecções oftálmicas (83,3% dos casos) em cães e gatos.

Em estudo feito por Cleff et al. (2007) em cães, as lesões cutâneas observadas apresentaram-se inicialmente úmidas e eritematosas com formação de crostas e extensas áreas alopecias. As lesões surgiram, segundo relatos dos proprietários, após o animal ter passado por situações de estresse, como sucessivas “trocas de donos” e histórico de tratamentos com antibióticos e corticosteróides. Somente no cultivo de exsudatos e crostas observou-se o crescimento de leveduras do gênero *Candida*.

Lee et al. (2011) observaram em caninos com dermatopatias os seguintes

sinais clínicos: alopecia generalizada, eritema irregular e erosões superficiais com evidência histológica de foliculite. Em raspados de pele para pesquisa de ácaros tiveram resultados negativos. No entanto, testes de cultura de fungos e reação em cadeia da polimerase mostraram a existência de *Candida* na lesão. Esta sintomatologia relatada foi semelhante à descrita por outros autores em cães, nos quais observaram lesões pruriginosas, ulcerativas e exsudativas, com bordas irregulares (COSTA et al., 1985; MORETTI et al., 2004; MORETI et al., 2006; RAPOSO et al., 1996)

Segundo Guillot et al. (1996) e Moretti et al. (2006), a distribuição das lesões dermatológicas ocorre principalmente na região intercostal, nas pregas mucocutâneas e na região cervical.

A infecção por parvovírus em cães também pode ser um fator predisponente a infecções por *Candida*. O efeito combinado de imunossupressores e antibióticos podem levar à colonização pela mesma (TUNCA et al., 2006).

Um caso de candidíase sistêmica foi relatado por Rodriguez et al. (1998) em um filhote da raça Rottweiler que havia sido infectado com parvovírus canino (CPV), com sintomatologia bem evidente como, depressão, anorexia e letargia, seguida por início agudo de febre 41° C, vômito e diarreia sanguinolenta. O tratamento, incluindo a administração intravenosa de fluidos e eletrólitos, com a adição de glucose, ampicilina e gentamicina administrada por via subcutânea, e de metoclopramida oral, não conseguiram melhorar a condição do cão. O cão veio a óbito dez dias depois, mostrando intensa desidratação e caquexia. Lesões macroscópicas observadas no pós morte foram mais pronunciadas no duodeno, jejuno intestino.

Manifestações clínicas como apatia, mucosas pálidas e linfonodos aumentados, concomitantes com o isolamento de *C.albicans*, foram relatadas (CLEFF et al., 2005). Em estudo feito por Ferreira et al. (2002), os sinais clínicos observados em um canino foram apatia, depressão e anorexia, evoluindo para um quadro de dermatopatia crônica.

Matsuda et al. (2009) descreveram o caso de um canino com candidíase sistêmica e tumor de células mesentéricas com metástases de órgãos. Mastócitos neoplásicos foram encontrados no fígado, baço, rins, pulmões, evidenciando-se lesões granulomatosas. Microrganismos *Candida albicans* estavam presentes no coração, pulmões, rins, pâncreas, tecido adiposo e subserosa circundante do duodeno, tiróide e massa mesentérica, e os organismos foram fagocitados e

detectados no fígado e na medula óssea.

Paixão et al. (2001), pesquisando fungos em cães e gatos, relataram o isolamento de *Candida* spp. em 6,8% dos animais analisados. No Brasil, há relatos da presença de espécies do gênero, causando quadros de otite em cães (DUARTE et al., 2001; RAPOSO et al., 1996).

Em geral, os sítios anatômicos mais acometidos em cães são: pele, unhas, ouvido, trato urinário, sistema gastrointestinal e reprodutor (GARCIA et al., 2007; HESELTINE et al., 2003; JIN,Y; LIN, 2005; KIVARIA; NOORDHUIZEN, 2007; MORETTI et al., 2004).

Com relação ao aspecto clínico das candidíases em cães e gatos com infecção urinária causada por *Candida* spp., é possível observar quadros de disúria, hematúria, aumento da frequência de micção, anorexia, depressão e piroxia, sendo este último o principal sintoma (JIN; LIN, 2005).

Kano et al. (2002) identificaram uma cepa de *C.albicans* e uma de *C. parapsilosis*, provenientes da urina de cães com infecção urinária, pela análise do DNA ribossomal por PCR. Já Moretti et al. (2004) optaram por uma reação de PCR-REA (*RestrictionEnzyme Analysis*), mediante a qual identificaram uma cepa de *C. albicans* responsável por um quadro de dermatomicose em um cão.

Em outro relato de candidíase sistêmica em canino, o mesmo apresentou dor de origem indeterminada e hipersensibilidade ao toque, ataxia e fraqueza nos membros pélvicos. O exame pós morte revelou uma massa no corpo da vértebra torácica. Histopatologicamente, a massa era composta de inflamação granulomatosa, incluindo organismos fúngicos que eram imunohistoquimicamente positiva para *Candida albicans*. Lesões granulomatosas semelhantes foram observadas nos gânglios linfáticos sistêmicos, rins, pâncreas, baço, próstata, tireóide e coração. Este caso foi diagnosticado como candidíase sistêmica (KUWAMURA et al., 2006).

Rogers et al. (2009) descreveram um caso grave de sepse bacteriana e candidíase disseminada em um cão previamente saudável. Peritonite séptica foi identificada no momento da internação e evidências de deiscência no local da enterostomia anterior foram observadas durante laparotomia exploratória. Organismos fúngicos, morfológicamente consistentes com *Candida* spp, foram encontrados nos pulmões e nos rins e o exame histopatológico indicou candidíase disseminada.

Ochiai et al. (2000), relataram que na candidíase sistêmica, a primeira manifestação clínica é o aumento de volume de um linfonodo inguinal superficial. Observou em um canino que, mais tarde, vários linfonodos periféricos foram afetados e uma abertura fistulosa apareceu, comunicando um processo inflamatório no úmero direito. A necrópsia revelou lesões graves nos rins, pâncreas e linfonodos múltiplos. Além disso, foram observadas lesões microscópicas no miocárdio e na medula óssea do úmero direito. As lesões, que continham grandes colônias de fungos, foram principalmente granulomatosas com células gigantes multinucleadas, numerosas e células epitelióides, mas necrose e supuração também foram evidentes.

### 2.3 TRATAMENTO

O caráter eucariota comum entre os organismos do Reino Fungi e a célula do hospedeiro humano e suas similaridades bioquímicas e fisiológicas, limitam muito o arsenal terapêutico antifúngico disponível. Este fato é o responsável pela dificuldade em se encontrar compostos que possam exibir seletividade suficiente para o uso nas micoses humanas profundas, cujo tratamento, na maior parte das vezes, exige administração sistêmica de agentes antifúngicos. Os principais antifúngicos disponíveis comercialmente têm mecanismos de ação similares e o alvo único destes compostos está representado por esteróis de membranas fúngicas (ELEWSKI, 1993; RIPPON, 1986; MEYER, 1992).

O tratamento das micoses produzidas por fungos oportunistas ou emergentes é baseado na correção ou supressão dos fatores predisponentes e também da utilização terapêutica medicamentosa. Muitos fármacos têm sido obtidos por biossíntese ou síntese orgânica, com propriedades antifúngicas, os quais são usados por via tópica ou sistêmica, conforme o quadro clínico. O tratamento das candidíases é determinado pela apresentação clínica da doença e pela causa determinante do seu surgimento (CRISSEY et al., 1995; LACAZ et al., 1991; RIPPON, 1974).

De um modo geral, são utilizados para a terapêutica das infecções por leveduras do gênero *Candida*, dois grupos de antifúngicos: os antibióticos poliênicos

e os derivados azólicos (ODDS, 1988; RIPPON, 1988; SEGAL; BAUM, 1994).

Estão incluídos os antissépticos convencionais (tintura de iodo, violeta de genciana, ácido salicílico e benzóico, derivados sulfamídicos, corantes, quinolonas, antibióticos poliênicos como nistatina e anfotericina B (CRISSEY et al., 1995; LACAZ et al., 1991; RIPPON, 1974).

Os agentes antifúngicos modernos estão representados pelos azóis (cetoconazol, econazol, sulconazol, iniconazol, clotrimazol, fluconazol), alilaminas (naftifina, terbinafina), hidroxipiridona, morfolina, compostos de selenium e anfotericina B lipossômica (BECK-SANGUÉ et al., 1993; CRISSEY et al., 1995; EDWARDS, JR. et al., 1992; FORCE et al., 1995; HANZEN, 1995; SAROSI, 1990; SHIMIZU, 1978).

A primeira droga com propriedades demonstradas sobre leveduras do gênero *Candida* foi a nistatina e atualmente o seu uso limita-se a manifestações orais, vaginais e intestinais. Para emprego sistêmico, a grande descoberta no campo dos antifúngicos foi a anfotericina B (SEGAL; BAUM, 1994), a qual permanece sendo a droga de escolha na maioria dos casos de infecções fúngicas sistêmicas. A anfotericina B foi obtida em 1956 como produto de fermentação natural de um actinomiceto do solo, o *Streptomyces nodosus* (GALLIS et al., 1990).

Há restrições quanto ao uso tópico de antifúngicos nas candidíases superficiais, como as onicomicoses, que, devido à exigência de tratamentos prolongados e muitas vezes à ausência de resposta satisfatória à aplicação local de antimicóticos, vêm sendo tratadas com antifúngicos de uso sistêmico, sendo recomendado o itraconazol associado ou não à remoção das unhas acometidas (RICHARDSON; WARNOCK, 1993a).

Praticamente todas as espécies de leveduras do gênero *Candida* mostram-se susceptíveis a ação da anfotericina B, todavia, existem exceções. Seidenfeld et al. (1983), descreveram a tolerância de *C. parapsilosis* a essa droga, quando comparada às outras espécies do gênero. Esses autores observaram que as amostras isoladas de pacientes submetidos a transplante de medula e sob terapia mielossupressiva apresentavam valores da Concentração Inibitória Mínima (CIM) das drogas utilizadas, mais elevados do que os que eram observados com os isolados oriundos de pacientes imunocompetentes.

A anfotericina B, associada ou não a 5-flucitosina, ainda é a droga de escolha nos casos de candidíases sistêmicas neonatais (VAN DEN ANKER et al.,



1995), endocardites, nefrites, peritonites, meningites e naquelas disseminadas (EDWARDS; FILLER, 1992; RICHARDSON; WARNOCK, 1993b). Apesar de ser a droga de escolha nesses casos, a toxicidade associada ao uso desse antifúngico é um fator muitas vezes limitante à sua administração. Buscando solucionar esse problema, vários ensaios visando diminuir as limitações dessa droga vêm sendo realizados, com a utilização da anfotericina B lipossomal (GRAYBILL, 1992; HIEMENZ; WALSH, 1996; LACKNER et al., 1992; RINGDEN et al., 1991). Essa formulação é uma incorporação da anfotericina B em lipossomos ou outros componentes lipídicos, resultando na redução dos efeitos tóxicos e na melhoria terapêutica (SCHMITT, 1993).

Terapias alternativas para as candidíases em todas as formas clínicas apareceram com a introdução dos derivados azólicos no final da década de 70. O primeiro deles, clotrimazol, era bastante promissor, contudo, por razões farmacocinéticas, não pôde ser utilizado em infecções sistêmicas. Vários análogos com propriedades fungistáticas foram produzidos e, entre eles, destacam-se os imidazólicos cetoconazol e miconazol com ação não somente sobre as infecções causadas pelas espécies de leveduras do gênero *Candida* como em outras infecções fúngicas. Suas limitações incluem a relativa ineficiência em candidíases disseminadas e vários efeitos colaterais como flebite, cefaléia e hepatite resultante da inibição da síntese dos esteróis de membrana (SEGAL; BAUM, 1994).

Os derivados azólicos, particularmente o fluconazol, vêm sendo utilizados com sucesso como alternativa ao uso da anfotericina B (KUJATH et al., 1990; NOLLA-SALAS et al., 1992; VISCOLI et al., 1991). Alguns autores consideram o itraconazol como sendo o antifúngico mais eficaz no tratamento das candidíases (BARCHIESI et al., 1994a ; VIVIANI, 1992). Persons et al. (1991) descreveram a eficácia de fluconazol contra *C. krusei* em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana comprometidos por leveduras do gênero *Candida*. Em alguns casos tem sido experimentada a utilização de azólicos por via oral, como foi observado por Gil et al. (1992), quando da utilização da terapia oral com fluconazol em pacientes imunocomprometidos e com esofagite por leveduras do gênero *Candida*.

De acordo com Linek (2004), o fluconazol pode ser utilizado em cães para o tratamento de endoftalmite por *Candida*. Apesar de bastante utilizado e apresentar bons resultados no tratamento contra candidíases, o fluconazol mostra-se impotente

contra algumas espécies como: *C. krusei* e *C. glabrata*(POSTERARO et al., 2006; VANDEN BOSSCHE et al., 2003).

Ong et al. (2010), descreveram o manejo clínico cirúrgico de um cão com peritonite. Após uma enterectomia, foi obtido fluido abdominal exudativo com crescimento de *Candida albicans*. Após procedimento cirúrgico foi realizado tratamento antifúngico com fluconazol. Este foi o primeiro relato de caso de sucesso do tratamento de *Candida albicans* em peritonite de cão.

Edelmann et al. (2005), ressaltam que em casos de infecção urinária causada por *Candida*, o itraconazol é um derivado azólico que pode ser utilizado, sendo administrado por via oral, uma vez ao dia, por até quatro semanas. Kano et al. (2002) relataram que não mais observaram a presença de leveduras na urina de um cão após o tratamento(OZAWA et al., 2005; ROCHETTE et al., 2003).

Uma preparação otológica contendo clotrimazol, que é um derivado imidazólico, é indicada para o tratamento de otites externas agudas e crônicas em cães causadas por fungos, incluindo *Candida*spp., sendo a utilização tópica de uma solução a 1% eficaz para o tratamento de otite externa por *C. albicans*(MOTA et al., 1999).

Apesar dos relatos de resistência com o uso dos azóis e dos novos antifúngicos disponíveis para o tratamento da candidíase, o cetoconazol é um dos fármacos mais frequentemente utilizados em clínica de pequenos animais, representando uma alternativa economicamente viável e com várias apresentações para uso veterinário, além de ser indicado para terapia de micoses crônicas em diversas espécies (FARIAS; GIUFFRIDA, 2002).

O tratamento da candidíase com azóis em aves de produção pode não surtir o efeito desejado, especialmente através do prisma da relação custo benefício. Vários produtos podem ser utilizados na ração ou na água de bebida, com maior ou menor ação sobre a *Candida sp.* (CUBAS; GODOY, 2008; BERCHIERI; MACARI, 2000).

Brito et al. (2007) realizaram testes de sensibilidade *in vitro* com cepas de *Candida* spp. isoladas de cães e identificaram presença de resistência aos derivados azólicos: cetoconazol, itraconazol e fluconazol. Os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) encontrados foram os seguintes: para itraconazol e cetoconazol foi maior que 16µg/mL para todas as cepas de *C. albicans* e 66,7% das *C. tropicalis*; o fluconazol apresentou CIM > 64µg mL<sup>-1</sup> para 80% das

cepas de *C. albicans* e 66,7% das cepas de *C. tropicalis*.

## 2.4 RESISTÊNCIA A DROGAS ANTIFÚNGICAS

Nas últimas décadas o avanço da tecnologia tem oferecido novas possibilidades terapêuticas para diversos processos patológicos, com a introdução de métodos de diagnóstico, novas técnicas de transplantes de órgãos, procedimentos cirúrgicos complexos, novos materiais biológicos, antibióticos e quimioterápicos mais potentes. Porém, o que se observa, em contrapartida, é o aumento da patogenicidade de microrganismos capazes de gerar quadros infecciosos de elevada gravidade, necessitando-se, então, de estudos mais aprofundados sobre terapêutica (NEUFELD et al., 2009).

Diversos relatos evidenciam a associação entre a resistência fúngica e a falha terapêutica, a qual seria atribuída a uma deficiência na função imunológica, especialmente quando associada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, à baixa disponibilidade dos antimicóticos, transplantes, alterações no metabolismo dos antifúngicos e interações medicamentosas (CHOAPPA; PIONTELL, 2011; ESPINEL-INGROFF et al., 1991; JOHNSON et al., 1984; MANZANO-GAYOSSO, et al., 2008; ODDS, 1993; PAREDES, 2009).

O aumento da incidência de micoses oportunistas tem sido acompanhado pelo fenômeno de resistência aos antifúngicos, em função do uso abusivo e indiscriminado de antimicrobianos, tornando-se cada vez mais árduo o tratamento das infecções (BALKIS et al., 2002; RODRIGUEZ-TUDELLA, 2002).

Segundo Paredes (2009), tem-se descrito o surgimento de resistência secundária em cepas de *Candida* expostas aos fármacos fungistáticos como os azóis. Resistência deste gênero ao fluconazol tem sido referida com maior frequência do que ao cetoconazol, enquanto que o itraconazol tem sido mostrado como o azólico de menor índice de resistência (HEINIC et al., 1993; MORROW, 1991; ODDS, 1993; REX et al., 1995; RODRÍGUEZ et al., 2010; ZORE et al., 2009). Observa-se resistência significativa ao fluconazol, quando associado às diversas espécies de *Candidas*, entre elas, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. tropicalis* e *C. dublinensis* (ALBERTSON et al., 1996, CALVET et al., 1997; TANet

al., 2009; ZORE et al., 2009).

Ghannoum, Herbert e Isham (2010) relataram que, em pacientes em “fase terminal”, soropositos para HIV, há uma diminuição da susceptibilidade de *C. albicans*, provavelmente em função da administração sistêmica e repetida de fluconazol.

O fracasso clínico associado à resistência aos azólicos em *C. albicans* foi primeiramente reportado em pacientes com quadros de candidíase mucocutânea que haviam sido submetidos à terapia oral prolongada com cetoconazol (JOHNSON et al., 1995; SMITH et al., 1986).

Contudo, em estudo realizado em cães neutropênicos com candidíase sistêmica, o cetoconazol mostrou-se eficiente na prevenção ou cura de candidíase sistêmica em pacientes submetidos ao transplante da medula óssea (WEBER et al., 1985).

A ocorrência e detecção de resistência têm sido identificadas como causas de falhas terapêuticas principalmente em pacientes tratados com 5-flucitosina (VANDEN BOSSCHE et al., 1994). Cerca de 10% de 8000 isolados de *C. albicans* testados em diferentes regiões são resistentes a 5-flucitosina e aproximadamente 21% dos isolados de *C. tropicalis* apresentaram resistência a esta droga, mesmo antes do contato prévio, o que pode estar associado a uma mutação genética (MENEZES et al., 2009; SCHOLER; POLAK, 1984). Avaliando isolados clínicos de leveduras do gênero *Candida*, estes autores relataram a ocorrência de resistência a polienos em *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*.

Vários trabalhos descrevem a emergência de resistência de isolados de *C. tropicalis* à anfotericina B durante o tratamento com esta droga (HOROWITZ, 1986; MERZ; SANFORD, 1979; WOODS et al., 1974). A emergência de resistência a anfotericina B, pós- tratamento, foi observada em *C. lusitanae* e *C. guilliermondii* segundo Dick et al. (1985). No entanto a ocorrência de resistência adquirida durante o tratamento com anfotericina B é menor do que aquela verificada com os compostos azólicos (ESPINEL-INGROFF et al., 1991).

Apesar dos relatos de resistência aos antifúngicos serem relativamente frequentes, é difícil estimar sua ocorrência real já que os estudos de susceptibilidade aos antifúngicos não são procedimentos de rotina. Dessa maneira, nem sempre é possível a comparação de resultados entre testes de susceptibilidade a essas drogas conduzidas em diferentes laboratórios (BRAJTBURG et al., 1990;

KARTSONIS et al., 2003; ODDS, 1993).

A constatação do surgimento de amostras resistentes e do aumento da incidência das micoses oportunistas tem tornado obrigatório o desenvolvimento de uma metodologia padronizada para a determinação da susceptibilidade dos fungos a diferentes drogas. Objetiva-se definir um procedimento que possa ser universalmente aceito e que forneça resultados fidedignos e comparáveis. São citados a composição e o pH do meio de cultura usado, o número de células do inóculo, a temperatura e o período de incubação e os métodos de leitura dos resultados como fatores determinantes da variabilidade dos resultados obtidos nos testes de susceptibilidade aos antifúngicos (ESPINEL-INGROFF et al., 1991; PFALLER et al., 1988; PFALLER et al., 1990; RINALDI, 1992).

O National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) propôs a padronização dos procedimentos para os testes de susceptibilidade *in vitro* de espécies do gênero *Candida* para o fluconazol, itraconazol, 5- fluorocitosina e anfotericina B. Com o estabelecimento de uma metodologia reprodutível, correlações da susceptibilidade *in vitro* e resposta clínica tem se tornado um alvo prioritário (LEWIS et al., 1998).

Com o objetivo de contornar esses problemas e estabelecer metodologia padronizada, o National Comittee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) padronizou uma técnica de referência para determinação da susceptibilidade a compostos antifúngicos para espécies de leveduras do gênero *Candidae* *Cryptococcus*. Essa técnica consiste no emprego de meio sintético líquido tamponado para pH 7.0 e uso de inóculo da ordem de  $10^3$  células/mL padronizado por espectrofotometria. A incubação deve ser procedida a 35°C e é preconizada a utilização de uma escala de turbidez como critério para leitura dos resultados (NCCLS, 1992, NCCLS, 2002, NCCLS, 2003, CLSI, 2005).

Há escassez de informações sobre as características fenotípicas, moleculares, bem como do perfil de sensibilidade a drogas antifúngicas de cepas de *Candida* spp. oriundas de animais, levando-se em consideração o potencial patogênico do gênero *Candida* e o surgimento de cepas resistentes a derivados azólicos. Sabe-se, no entanto, que espécies do gênero habitam diferentes sítios, como tubo digestivo, mucosas e pele de variados animais, incluindo muitos pássaros (CAFARCHIA et al., 2006).

Resistência antifúngica pode ser classificada de duas formas: resistência *in*

*vitro* e resistência *in vivo*. A resistência *in vitro* pode ser subdividida ainda em resistência *in vitro* primária, chamada também de intrínseca ou inata, que se apresenta naturalmente no microrganismo; e resistência *in vitro* secundária, que aparece quando o microrganismo inicialmente sensível se faz resistente (BALKIS et al., 2002; ODDS, 2002; SANGULARD; VANDEPUTTE et al., 2005).

A resistência *in vivo* ocorre em virtude de fatores diferentes, como: farmacocinética da droga antifúngica, fatores dependentes do hospedeiro (estado imune, doenças de base, dentre outros) e fatores relacionados ao microrganismo, como virulência e resistência (BALKIS et al., 2002).

Cepas de *C. albicans* e *C. tropicalis*, oriundas de animais, apresentaram resistência *in vitro* a fluconazol, cetoconazol e itraconazol (BRITO et al., 2007; OZAWA et al., 2005). Algumas cepas de *Candida* spp. isoladas de cães, têm se mostrado resistentes aos derivados azólicos, fazendo-se necessária maior vigilância epidemiológica, com o objetivo de manter a saúde animal (BRITO et al., 2009).

Foram relatados fatores que tem contribuído para a resistência a drogas antifúngicas em três níveis, a saber: (i) fatores clínicos que resultam do insucesso terapêutico em doenças refratárias; (ii) fatores celulares associados com a resistência da cepa do fungo e (iii) fatores moleculares que são ultimamente responsáveis pela resistência fenotípica na célula fúngica (DAVIES; DAVIES, 2010; MOTA et al., 2005; SOMMER et al., 2010; WHITE et al., 1998).

Desta forma, a utilização bem sucedida de qualquer agente terapêutico é comprometida pelo potencial de desenvolvimento de tolerância ou resistência a um composto a partir do momento que o mesmo é utilizado pela primeira vez, nas diversas infecções fúngicas, bacterianas, virais e parasitárias, e se aplicando a qualquer organismo vivo, incluindo seres humanos, animais, plantas, insetos, entre outros.

Para Mota et al. (2005) o uso de drogas antimicrobianas tanto em animais quanto no homem, determina aumento da resistência antimicrobiana nos microrganismos de sua microbiota normal e bactérias patogênicas. Para os autores, somente 50% dos antibióticos produzidos é utilizado na terapia humana; outra metade é empregada na profilaxia, tratamento ou como promotores de crescimento animal e no extermínio de pragas na agricultura, havendo evidências que o tratamento indiscriminado de animais com antibióticos tornem seus produtos e

derivados, fonte para resistência aos antibióticos na espécie humana.

Assim, o aumento da resistência a antifúngicos torna-se um alerta para a necessidade de desenvolvimento de estratégias que evitem disseminação de fungos, como já ocorreu com as bactérias.

## 2.5 USO DE PLANTAS MEDICINAIS COM ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

O uso empírico de plantas medicinais pela população tem demonstrado que diversas partes como: caule, raízes, folhas, sementes e frutos de plantas têm se mostrado eficazes na cura de diversos males, suscitando assim grande interesse no estudo científico das mesmas (DE LA CRUZ, 1997; GARCIA et al., 1996; GUARIN NETO, 1996).

A utilização de plantas medicinais pelo homem é reconhecida milenarmente através de manuscritos e documentos das civilizações chinesa, indiana e outras do oriente médio (AMORIM et al., 1994; DE LA CRUZ; GUARIN NETO, 1996). Escavações arqueológicas em Shanidar (Iraque) foram capazes de identificar o uso das plantas medicinais pelo homem de Neanderthal, indicando que estas existem desde a origem do próprio homem (DE LA CRUZ; GUARIN NETO, 1996).

Depois de séculos, o uso empírico de preparações à base de plantas no século XIX marcou uma nova era no uso de plantas medicinais, contribuindo efetivamente para o avanço e modernização dos estudos nesta área (AMORIM et al., 1994; SOE JARTO et al., 1996).

O uso constante de medicamentos de origem vegetal e a conseqüente recuperação da saúde, bem como a insatisfação relacionada à eficácia e ao alto custo dos medicamentos, têm impulsionado milhões de pessoas no mundo inteiro à adoção do uso dos medicamentos de origem natural para a terapêutica das mais diversas patologias (ROBBERS et al., 1997).

A biodiversidade vegetal brasileira é um privilégio e cabem-nos investigar esse tipo de material à procura de agentes quimioterápicos menos agressivos ao homem e ao ambiente. No Brasil, o começo foi marcado pelos indígenas e jesuítas. Contudo, há necessidade de maiores conhecimentos sobre essas plantas para se definir a toxicidade, por poderem representar perigo para a saúde devido ao modo

aleatório como são utilizadas como remédios (BRITO SOUZA, 1996; DE LA CRUZ, GUARIN NETO, 1996; GUARIN NETO; MORAES, 2003).

O Estado de Mato Grosso é caracterizado fisionomicamente por três grandes formações: o Cerrado, o Pantanal e a Floresta Amazônica, apresentado profunda diversidade florística, com grande número de espécies vegetais (GOTTLIEB; MORS, 1978). A maior parte destas espécies permanece desconhecida, tanto do ponto de vista químico quanto farmacológico. O conhecimento tradicional representa grande fonte de informações sobre as propriedades medicinais de algumas destas plantas, contribuindo, efetivamente, para o estudo de produtos naturais. Com relação ao potencial medicinal da flora mato-grossense, alguns estudos foram e continuam sendo realizados. Porém ainda há carência de pesquisas técnico-científicas (GUARIN NETO, 1996; SILVA, 1997; SOMAVILLA, 1998; VAN DEN BERG, 1980).

Nos últimos anos, as plantas tornaram-se importante fonte de produtos naturais biologicamente ativos, uma vez que 25% dos medicamentos do mercado farmacêutico possuem extratos em sua composição. Alguns destes têm sido usados como matéria-prima de drogas semissintéticas (BERGMANN et al., 1997).

A observação das propriedades terapêuticas de produtos naturais tem levado à pesquisa dos princípios ativos de várias espécies vegetais. Metabólitos secundários tais como alcalóides, terpenóides, flavonóides, considerados no passado como inativos são hoje ferramentas importantes na investigação clínica e no tratamento (SIMÕES et al., 1999).

A partir de estudos químicos e farmacológicos foi possível comparar as ações terapêuticas dos extratos de algumas plantas utilizadas popularmente para a cura de doenças. A própria definição dada pela Organização Mundial de Saúde demonstra a contribuição dos estudos da química de produtos naturais como fonte de novas agentes: “Planta Medicinal é qualquer planta contendo substâncias que possam ser utilizadas com fins terapêuticos ou que possam servir como precursores para a síntese químico-farmacêutica”. As descobertas das substâncias naturais ressaltam que o potencial químico dos organismos vivos estimula os interesses das indústrias farmacêuticas como fonte de fármacos (BRAZ FILHO, 1994; GOODMAN, GILMAN, 1994; WHO, 1992).

Nos últimos anos tem se verificado um avanço científico envolvendo os estudos químicos e farmacológicos de plantas medicinais de diferentes regiões que



visam obter novos compostos com propriedades terapêuticas (CECHINEL FILHO et al., 1996). No entanto, a ocupação acelerada do Estado de Mato Grosso tem levado à destruição de diversas áreas tradicionais de coleta de plantas, tornando imperativo o estudo das plantas medicinais na busca de agentes fitoterápicos ativos, o que poderia contribuir de modo significativo para a economia nacional, bem como para a preservação destas áreas (GUARIN NETO, 1994).

Constata-se que em alguns casos são muitos os efeitos indesejáveis ocasionados pelos antifúngicos convencionais: a resistência de microrganismos tem-se constituído um fator limitante, além da elevada utilização das drogas antifúngicas ocasionar resistência de linhagens de fungos patogênicos (HAMDAN; HAHN, 2006; LAGUNA et al., 1997; ODDS, 1993; RUHNKE et al., 1994).

Com o crescimento e importância clínica das micoses e o aumento da resistência aos antifúngicos comercializados (CRISSEY et al., 1995; HANZEN, 1995), numerosas pesquisas vem sendo desenvolvidas, com o objetivo de se obter novos produtos, quer sejam de origem natural, sintéticos ou semi-sintéticos, eficientes para o tratamento das infecções micóticas e menos tóxicas aos pacientes (FARNSWORTH, 1966; GIESBRETCH et al., 1985; GRAYBILL, 1992; PIZZUTO et al., 1976). Por esta razão, o estudo com novos produtos exibindo propriedades antimicrobianas vem ganhando perspectivas, tanto referentes aos naturais como aos sintéticos (FARNSWORTH, 1966; MAIA et al., 1987; PIZZUTO, 1976).

Vale ressaltar que dos 277 fármacos e 9 associações constantes da relação de fármacos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS), 143 (51,5%) são de origem sintética, 28 (10,1%) de fontes vegetais, 20 (7,9%) de animais, 20 (7,2%) semi-sintéticos, 20 (7,2%) microbiana, 24 (8%) de fontes minerais, 14 (5%) são vacinas e 8 (2,9%) soros (WHO, 1990).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 80% da população mundial utilizam terapias, reconhecendo no conhecimento tradicional sobre produtos da biodiversidade, um importante instrumento no desenvolvimento de novos insumos farmacêuticos para o combate de diversas doenças, uma vez que o uso de plantas medicinais oriundas da medicina tradicional para suprir as necessidades de assistência médica primária e, pode-se seguramente presumir, que a maioria das terapias tradicionais envolvem o uso de extratos de plantas e seus princípios ativos sendo o meio de tratamento mais comum que em alguns países está amplamente incorporado ao sistema público de saúde (OMS, 2004, 2010; SIMÕES et al., 1999).

A contribuição das comunidades tradicionais, raizeiros e curandeiros, bem como o aumento do interesse pela utilização de plantas medicinais por parte da população ressaltam a importância da pesquisa em plantas medicinais como forma de adequar a utilização dos extratos vegetais extraídos de plantas medicinais do Cerrado mato-grossense, através, por exemplo, do estudo de susceptibilidade a isolados fúngicos.

Em 1995, a Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica anunciou um aumento de 20% no consumo dos fitoterápicos, em detrimento aos 16% ocorridos pelos medicamentos sintéticos (ADEODATO et al., 1996). Desde esta década o mercado de fitoterápicos vem apresentando elevadas taxas de crescimento, cujas estimativas atuais apontam para uma movimentação global em torno de US\$ 50 bilhões. No Brasil, estima-se algo em torno de 1 bilhão de reais/ano (ABINFISA, 2012).

O mercado farmacêutico mundial de fitoterápicos movimentou em 2008 mais de US\$ 700 bilhões, e estima-se que em 2015 esse valor atinja US\$ 1,1 trilhão, ressaltando que a maior parte do crescimento na demanda proveniente de países em desenvolvimento (INTERCONTINENTAL, 2011).

Aliado a tudo isso acima descrito ao menor custo deste sistema terapêutico, que passa a ser utilizado como artifício para suprir as necessidades de assistência médica primária pela população de baixa renda, além de haver uma “fuga tendenciosa” dos efeitos colaterais dos medicamentos sintéticos e o “modismo da utilização” de produtos naturais (ADEODATO et al., 1996; BATISTIC et al., 1989).

O mercado farmacêutico mundial movimentou em 2008 mais de US\$ 700 bilhões, e estima-se que em 2015 esse valor atinja US\$ 1,1 trilhão, ressaltando que a maior parte do crescimento na demanda é proveniente de países em desenvolvimento (INTERCONTINENTAL, 2011).

Dentro desse contexto, o interesse em plantas com propriedades terapêuticas tem evoluído com amplas perspectivas em quase todo o mundo, pela possibilidade que se tem em isolar substâncias conhecidas ou inéditas a partir das mais variadas espécies vegetais. Tem sido estudado o potencial biológico de produtos oriundos de espécies vegetais, quer sejam extrato, ou quando possível, seus compostos químicos (ALMEIDA et al., 2006; ANTUNES et al., 2006; ; CECHINEL FILHO et al., 1996; DANTAS et al., 2000; FARNSWORTH, 1966; RECIO; RIOS, 1989; NUNES et al., 2006; PEDROZO et al., 2006; SARTORI et al.,

2003; SCHENKEL et al., 2000; SENA FILHO et al., 2006; STEFANELLO et al., 2006; VALENZUELA et al., 2003; VIOLANTE et al., 2012). Estes trabalhos têm sido conduzidos no sentido de avaliar a sensibilidade dos microrganismos considerados de alta patogenicidade e resistência, com especial atenção às bactérias e aos fungos leveduriformes e filamentosos associados com as infecções oportunistas, com ênfase àquelas de ambiente hospitalar (HORTAL et al., 2001; SADER et al., 2001; VIOLANTE et al., 2012).

Nos últimos anos tem sido observado grande interesse na busca de novos, eficazes e menos tóxicos agentes antifúngicos. Isto se deve especialmente à maior incidência de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos e na melhoria dos métodos diagnósticos, possibilitando assim um melhor conhecimento da prevalência de infecções fúngicas (FAVEL et al., 1993; HAMDAN; HAHN, 2006).

Considerando produtos naturais com atividade antimicótica, as plantas ainda permanecem pouco exploradas quando comparadas aos microrganismos e invertebrados marinhos (DEBONO; GORDEE, 1990; HAMBURGER; HOSTETTMANN, 1991).

Numerosos trabalhos registrados na literatura apontam distintas atividades biológicas, referentes ao *screening* de extratos de plantas relacionadas às atividades antibacterianas e antifúngicas.

Lima et al. (1990) relataram que quando testaram o extrato etanólico e a fração alcaloídea de *Rollinia exsucca* (Ata Brava), membro da família Annonaceae, frente a dermatófitos (*T. rubum* e *M. canis*), e bactérias (*Staphylococcus aureus* e *Micrococcus luteus*), foi observada susceptibilidade ao extrato e à partição; enquanto que espécies de leveduras como *C. albicans* e *C. tropicalis* mostraram-se resistentes a essas mesmas frações.

Os estudos realizados por Adebajo et al. (1989), evidenciaram que *C. albicans* foi resistente ao óleo essencial de *E. uniflora* a 100 mg/mL e os halos de inibição foram aproximadamente iguais a 7 mm de diâmetro; enquanto que as espécies filamentosas, *T. mentagrophytes* e *A. niger*, e a bactéria *P. aeruginosa* foram sensíveis.

Resultados similares foram registrados por Sá et al. (1996), com relação às espécies bacterianas mais resistentes, tais como *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria gonorrhoeae*. Em outro trabalho realizado por Lima et al. (1993), avaliando o mesmo óleo frente a 16 cepas de dermatófitos, foram obtidos resultados mostrando

que 13 (81%) apresentaram-se susceptíveis, produzindo halos de inibição de 12 a 20 mm de diâmetro.

Em trabalho citado por Bernardes et al. (2011) foi estudado o efeito do extrato bruto glicólico de diferentes concentrações de extratos de folhas frescas frente ao crescimento e formação do tubo germinativo de *Candida albicans*. O meio utilizado foi o ágar Sabouraud dextrose. Na presença de extrato de *Aloe vera* a 10%, foi observada a inibição acentuada no crescimento de *C. albicans* (90-100%) e diminuição na formação do tubo germinativo. Os resultados sugerem que o extrato de *A. vera* pode ser utilizado como um promissor antifúngico.

Pozzatti et al. (2010), utilizaram técnica de microdiluição com base no protocolo M27-A2 (NCCLS, 2002) para comparar a susceptibilidade de *Candida albicans* e *Candida dubliniensis* de óleos essenciais extraídos de plantas utilizadas como especiarias. As composições químicas dos óleos essenciais foram definidas com base na análise dos índices de retenção obtidos por espectroscopia de massa-cromatografia gasosa. Os resultados mostraram que a actividade dos compostos contra as duas espécies foram similares.

Nos últimos anos os óleos essenciais vêm ganhando destaque, porém ainda sendo tratados do ponto de vista experimental, considerando-se uma possível aplicação clínica. Tem sido estabelecido cientificamente que cerca de 60% dos óleos essenciais possuem propriedades antifúngicas frente a leveduras do gênero *Candida* e 35% exibem propriedades antibacterianas (NASCIMENTO et al., 2007; NUNES et al., 2006; PEDROZO et al., 2006; SCHERER et al., 2009; SILVA et al., 2006).

Na Arábia Saudita, a levedura do gênero *Candida* tem sido reconhecida como importante microrganismo responsável por fungemia nosocomial. As atividades antimicrobianas de medicina alternativa e tradicional na Arábia Saudita foram avaliadas contra o crescimento de *C. albicans*. O ácido acético natural, extrato da planta, e o carvão vegetal são usados como drogas naturais para a candidíase. O ácido acético na concentração de 36% provoca a inibição máxima de crescimento *C. albicans*. O carvão vegetal na concentração de 20mg/mL ou extrato *Lawsonia alba* em 250mg/mL são considerados concentrações ideais para bloqueio do crescimento de *C. albicans*, em substituição aos antibióticos comerciais, sem quaisquer efeitos adversos (ABOELLIL; AL-TUWAIJRI, 2010).

Na década de 80, Gutkind et al. trabalharam avaliando 46 extratos de plantas, buscando informações utilizadas em medicina popular na América do Sul. De forma geral, as bactérias Gram positivas exibiram maior sensibilidade aos extratos. Em destaque, foram relatadas atividades frente a três cepas de bactérias Gram positivas, em todas as condições testadas, particularmente para as espécies de *Prosopis* e *Usnea campestris* (GUTKIND et al., 1982).

Considerando a atividade antifúngica, os testes foram realizados por Gutkind et al. (1982), através de realização de técnica *Pour Plate*, realizando a incorporação de blastosporos de *Candida albicans* em meio de Sabouraud. Em síntese, *Prosopis ruscifolia* e *Usnea campestris* demonstraram ser as espécies mais promissoras referentes ao *screening*. *P. ruscifolia* foi ativa frente às bactérias Gram positivas, Gram negativas (*Escherichia coli*) e também mostrou atividade quando em pH igual a 8, realizando a inibição de crescimento de leveduras e fungos micelianos típicos .

Na Índia, pesquisas foram realizadas e divulgadas na década de 90 abordando investigações relativas às atividades antibacterianas, antifúngicas e anti-helmínticas de plantas medicinais. Naovi et al. (1991) avaliaram 176 extratos de plantas e 42 extratos semi purificados, obtidos a partir de 37 famílias. Considerando os efeitos antifúngicos e os resultados obtidos a partir de seis extratos brutos e dois compostos purificados, foi observada atividade frente aos microrganismos fúngicos. Os efeitos antifúngicos mais acentuados foram observados com o extrato aquoso de *Artemisia scoparia* (flores). Os efeitos foram observados frente a micoses superficiais (*Candida albicans* e *Candida tropicalis*). Nenhuma das plantas testadas exibiu atividade frente a agentes de micoses sistêmicas (*Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*), como também frente a *Trichosporon cutaneum*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporium nanum* e *Madurella mycetomatis*.

Ainda na década de 90, investigadores chilenos estudaram a ação antimicrobiana de plantas de uso medicinal no Chile. Vale ressaltar o registro de Lazo (1990), o qual relata a inibição do crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* pela decocção e extrato etanólico de *Punica granatum*, *Geum quellyon*, *Quillaja saponaria*, além da decocção e dos extratos etanólico e acetato etila de folhas e caules de *Calceolariathyrsiflora*, *Shacele salviae*, *Haplopappus baylahuen*. Nenhuma das decocções ou dos extratos inibiu o crescimento de *Candida albicans*.

Na Líbia, Hussein Ayoub (1989) descreveu atividades de plantas originárias de diferentes partes do país, utilizadas em medicina tradicional como medicamentos antissépticos e antimicrobianos. As plantas avaliadas foram coletadas de locais distintos geograficamente. Os óleos essenciais foram preparados e secos em equipamento do tipo Clevenger. As propriedades antimicrobianas dos óleos testados usando o método de disco difusão em papel de filtro foram avaliadas frente aos seguintes microrganismos: *Micrococcus glutamicus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Candida albicans*, *Microsporum canis* e *Trichophyton rubrum*. A atividade mais efetiva dos óleos testados foi observada mais intensamente frente a bactérias Gram positivas do que em bactérias Gram negativas, sendo estas resistentes aos óleos essenciais. Com relação à atividade antifúngica, todos os óleos essenciais mostraram marcantes inibições associadas à germinação de esporos de leveduras, e fungos micelianos. Estes resultados foram encontrados utilizando-se 43 plantas distribuídas em 11 famílias entre as quais, podemos citar: *Achillea millefolium* L., *A. santolina* L., *Arthemissp.*, *Artemisia absinthium* L., *A. arborescens* L., *A. campestris* L., *A. dracuncululus* L., *A. herba-alba* L., *Citrus aurantifolia* Blanco, *C. aurantium* L. var. *amara*, *C. medica* Brandis var. *acida*, *C. reticulata* (Christm.), dentre outras. Quanto aos microrganismos foram utilizadas cinco cepas de bactérias incluindo Gram positivas e Gram negativas, além de cinco fungos patogênicos e cinco não patogênicos. Foi utilizada a técnica de difusão em disco, e microrganismo *Candida albicans*, porém neste trabalho não foram utilizados óleos essenciais.

Pesquisadores franceses em 1993 estudaram a atividade antifúngica de saponinas triterpenóides, utilizando o método de diluição em ágar. Derivados monodesmosídicos exibiram amplo espectro de atividade frente a leveduras, bem como a espécies de dermatófitos. Foi verificado que o composto  $\alpha$ -hederin foi o composto mais ativo, e que *Candida glabrata* foi considerada a espécie mais susceptível (FAVEL et al., 1993).

Na Guatemala, Cáceres et al. (1993) relataram através de levantamento etnobotânico o potencial antifúngico para o tratamento de infecções por leveduras do gênero *Candida*; 100 plantas foram utilizadas na Guatemala para o tratamento de dermatofitoses. Destas, 44 plantas foram testadas para a atividade *in vitro* contra dermatófitos utilizando-se método disco difusão para avaliação da atividade antifúngica. As espécies utilizadas foram: *Epidermophyton floccosum*,

*Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton rubrum*. Os resultados mostraram que os extratos aquosos de 22 das plantas testadas apresentaram halo de inibição em um ou mais dos dermatófitos. As espécies mais ativas foram: *E. floccosum* (43,2%), *T. rubrum* (36,0%), e *T. mentagrophytes* (31,8%), e os de menor atividade foram: *M. canis* (22,7%) e *M. gypseum* (24,0%). Plantas de origem americana, que evidenciaram atividade anti-dermatófito foram: *Byrsonima crassifolia*, *Cassia grandis*, *Cassia occidentalis*, *Diphysa carthagenensis*, *Gliricidia sepium*, *Piscidia piscipula*, *Sambucus mexicana*, *Smilax regelii*, *Solanum americanum* e *Solanum nigrescens*. Atividades fungicidas e fungistáticas, bem como a concentração inibitória mínima foram demonstradas. Estes resultados fornecem uma base científica para a utilização dessas plantas para o tratamento de infecções por dermatófitos no homem.

Binuti e Lajubutu (1994) registraram os potenciais antimicrobianos das espécies *Jacarandá mimosifolia* D. Dol., *Tecoma stans* Linn, *Tabebuia rósea* (Bertol) D. C. e *Crescentia cujete* Linn, frente a bactérias Gram positivas e negativas, além de fungos. Os extratos obtidos a partir de folhas e cascas do caule exibiram amplo espectro de atividade antimicrobiana. Preliminarmente, a partir do *screening* fitoquímico destas plantas, foi detectada a presença de taninos, flavonóides, alcalóides, quinonas e traços de saponina. Os microrganismos fúngicos testados foram: *Candida albicans* e *Aspergillus niger*.

O uso popular de plantas na Guiné Bissau foi registrado por Silva et al. (1996). Estes pesquisadores obtiveram extratos etanólicos a partir do uso de 12 plantas selecionadas baseando-se em emprego tradicional. As propriedades antimicrobianas foram investigadas em relação a dez bactérias e *Candida albicans*, utilizando-se o método de diluição e difusão em ágar. Considerando a atividade antifúngica, as espécies *Cryptolepis sanguinolenta* e *Terminolia macroptera* exibiram resultados satisfatórios para *Candida albicans* CIP 3153, com concentrações inibitórias mínimas expressas em µg/ml maiores do que 25.

Na África do Sul, observa-se também a prática do uso de plantas medicinais, especialmente em áreas rurais na qual a maioria da população reside. Com o objetivo de respaldar cientificamente este uso, Amabeoku et al. (1998) estudaram extratos brutos da espécie *Viscum capense*, pertencente à família Loranthaceae. Esta planta naquela região tem sido empregada para o tratamento de asma, bronquite, menstruação excessiva ou irregular, e ainda em processos hemorrágicos

localizados como, por exemplo, em mucosa nasal. Foram avaliados os seguintes microrganismos: *Staphylococcus aureus* (ATCC 259223), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25614) e *Candida albicans* (procedente de coleção do departamento de microbiologia, Universidade Western Cape, África do Sul). Os resultados obtidos evidenciaram ação antimicrobiana de *V. capense* em relação ao crescimento de *S. aureus*, mas não para *P.aeruginosa* e *Candida albicans*. Vale ressaltar que a composição fitoquímica desta espécie inclui alcalóides, flavonóides, quinonas, saponinas e taninos, porém os extratos aquosos e etanólicos obtidos da mesma apresentaram ausência de atividade antifúngica.

Considerando especificamente atividade antifúngica de plantas medicinais, Quiroga et al. (2001), relataram os resultados obtidos a partir de dez plantas argentinas empregadas em medicina popular. Os testes incluíram inibição radial do crescimento fúngico, por difusão disco e inibição do crescimento por diluição em caldo. As leveduras foram avaliadas, e outros fungos pertencentes aos basidiomicetos. Extratos obtidos das espécies *Larrea divaricata*, *Zuccagnia punctata* e *Larrea cuneifolia* mostraram boa atividade em relação a maioria dos fungos avaliados. As leveduras utilizadas para estes testes não foram pertencentes ao gênero *Candida*, e sim representadas por *Sacharomyces carlsbergensis* e *Rhodotorula* spp. Os achados destes autores mostram inibição de fungos filamentosos por extratos alcoólicos das espécies *Zuccagnia punctata* e *Larrea divaricata*. Porém, especificamente para *Fusarium oxysporum* não foi registrada a atividade de *Larrea cuneifolia*. Em relação às leveduras estudadas, os ensaios mostraram que os extratos de *L. divaricata*, *L. cuneifolia*, e de *Z. punctata* foram capazes de reduzir o crescimento de ambas as leveduras.

Embora estudos sobre inibição de fungos por compostos isolados a partir de plantas mostrem vários resultados interessantes, é possível que os testes *in vitro* possam não ser por si só capazes de oferecer uma indicação precisa do significado destes compostos em relação à restrição do crescimento fúngico (MANSFIELD, 1983). Pode-se inferir que as plantas, sendo organismos sésseis, são capazes de detectar a presença de fitopatógenos (fungos, bactérias e vírus) e estruturar mecanismos de defesa em relação aos invasores (QUIROGA et al., 2001).

Portillo et al. (2001) avaliaram as atividades de extratos aquosos e metanólicos a partir de 14 plantas paraguaias utilizadas para o tratamento de doenças de pele. Os testes foram realizados empregando-se o método de disco-



difusão para realizar a avaliação. Dentre estes, foram utilizadas oito cepas de fungos filamentosos e de leveduras (*Candida albicans* CECT 10231, *Cryptococcus neoformans* CECT 1075 e *Sacharomyces cerevisiae* CECT 1324). As atividades foram consideradas através da medida do diâmetro da zona de inibição do crescimento fúngico. Vinte e três (51%) dos extratos testados exibiram atividade antifúngica pelo menos para um dos fungos avaliados. Considerando *Candida albicans*, foi observada inibição do crescimento pela espécie *Tabebuia avellanedae*, quando empregados extratos diclorometânicos em discos impregnados com concentrações iguais a 5 e 10 mg, proporcionando zonas de diâmetros iguais a 24 e 28 mm respectivamente. Utilizou-se metodologia de disco difusão e a utilização de cepas de *Candida albicans*.

Goun et al. (2003) registraram as atividades antibacterianas e antifúngicas de plantas indonesianas, utilizadas em medicina popular. Estes pesquisadores avaliaram 20 plantas, utilizando o método de disco difusão. Extratos obtidos a partir de seis espécies (*Terminalia catappa*, *Swietenia mahagoni* Jacq., *Phyllanthus acuminatus*, *Ipomoea* spp, *Tylophora asthmatica* e *Hyptis brevipes*) demonstraram atividade considerável nos ensaios realizados. Em relação aos microrganismos fúngicos, foram avaliadas leveduras do gênero *Candida* (cepas ATCC). No entanto, para nenhuma das plantas indonesianas estudadas foi observada atividade antifúngica frente à cepas de *C. albicans*, porém para outros fungos de importância agrícola (*Phytium ultimum*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotium rolfsii*, *Aspergillus fumigatus*, *Phytophthora parasítica*), atividades antifúngicas foram detectadas em percentuais distintos em relação ao controle utilizado.

Navarro Garcia et al. (2003), no México, também estudaram a atividade antifúngica de nove plantas tradicionais mexicanas, obtendo a partir destas dezoito extratos metanólicos, os quais foram testados frente a duas espécies de dermatófitos (*Trichophyton mentagrophytes* e *Trichophyton rubrum*), uma cepa de *Aspergillus niger* e uma de *Candida albicans*. Os achados a partir dos extratos metanólicos obtidos da espécie *Lysiloma acapulcensis* exibiram atividade em relação a todos os fungos testados, com valores de CIM de 1.0 µg/ml para *T. mentagrophytes* e *T. rubrum*, 2.0 µg/ml para *C. albicans* e 4.0 µg/ml para *A. niger*. O extrato metanólico obtido a partir da espécie *Annona cherimolia* demonstrou atividade antifúngica frente a todos os fungos testados, com valores de CIM iguais a 4.0 µg/ml para *T. mentagrophytes*, *A. niger* e *C. albicans*, e 8.0 µg/ml para *T. rubrum*.

Souza et al. (2002) realizaram a obtenção de extratos etanólicos obtidos a partir de folhas das espécies (*Hyptis ovalifolia*, *H. suaveolens*, *H. saxatilis*, *Hyptidendrum canum*, *Eugenia uniflora*, *E. dysenterica*, *Caryocar brasiliensis* e *Lafoensia pacari*) de plantas coletadas no Cerrado de Goiás. Os fungos avaliados foram aqueles pertencentes ao grupo dos dermatófitos. Os resultados obtidos evidenciaram que as plantas *H. ovalifolia* e *E. uniflora* foram as mais eficazes inibindo completamente o crescimento de 30 dermatófitos testados, enquanto que *Trichophyton rubrum* foi a espécie mais sensível.

Considerando-se o cerrado brasileiro, Silva et al. (2001) estudaram o efeito inibitório sobre o crescimento de leveduras do gênero *Candida*, utilizando extratos etanólicos obtidos a partir de folhas das espécies *Annonacrassiflora* e *A. coriaceae*, e frutos de *Solanum lycocarpum* e *S. grandiflorum*. Foram investigadas 52 cepas de *Candida albicans*, quatro cepas de *C. tropicalis* e três cepas de *C. krusei* isoladas de pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), apresentando quadros clínicos de candidíase orofaríngea. O método utilizado foi o de diluição em ágar. Dentre os extratos testados, aquele obtido a partir de folhas de *A. classiflora* foi ativo frente a todos os microrganismos e exibiu grande atividade antifúngica com base nos valores de CIM. Foi observado que 57 cepas (96%) foram inibidas com o extrato de *A. classiflora* em concentração igual a 64 µg/ml, enquanto que frente a 18 cepas (30%) exibiu valores de CIM menores ou iguais a 0,5µg/ml quando testado considerando-se concentração de microrganismos igual a 10<sup>6</sup> UFC/mL. A cepa *Candida albicans* CBS 562 foi utilizada como controle, mostrando um padrão similar de inibição.

Alves et al. (2006), determinaram as concentrações inibitórias mínimas utilizando óleos essenciais extraídos a partir das seguintes espécies: *Cinnamomum zeylanicum* Blume, *Citrus limon* Risso, *Eucalyptus citriodora* HK, *Eugenia uniflora* L., *Peumus boldus* Benth e de *Rosmarinus officinalis* L., frente à cepas distintas de leveduras do gênero *Candida* incluindo: *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* e *C. tropicalis*. A atividade antifúngica foi mensurada através do emprego do método de difusão em meio sólido. Os óleos essenciais de *C. limon*, *E. citriodora* e *R. officinalis* mostraram uma baixa efetividade antifúngica quando comparada aos resultados obtidos com os óleos essenciais de *C. zeylanicum* e *P. boldus*. O óleo essencial de *E. uniflora* apresentou um baixo poder de inibição sobre as cepas de leveduras do gênero *Candida*, porém foi detectada

atividade inibitória sobre *C.krusei* FCF-821. De forma geral, *C. tropicalis* mostrou-se a espécie mais resistente à ação dos óleos essenciais testados. O óleo essencial de *C. limon* a 4% inibiu 05 (42%) das cepas avaliadas, sendo desenvolvidos halos de inibição de crescimento com diâmetro igual ou próximo a 10 mm.

No Canadá, dezoito plantas foram selecionadas e testadas por Jones et al. (2000), objetivando a investigação de suas propriedades antifúngicas. Estes autores obtiveram extratos das plantas a serem avaliadas e utilizaram a metodologia de disco difusão para observar a possível inibição do crescimento de seis fungos reconhecidamente patógenos humanos oportunistas (*Sacharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Candidaalbicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Microsporium gypseum*). Os resultados obtidos por Jones et al. (2000) são interessantes, pois demonstram que plantas usadas preferencialmente buscando ações antimicrobianas, exibiram marcantes atividades antifúngicas. Foi observada também considerável variação em relação à extensão da atividade antimicrobiana dos extratos e a inibição do crescimento fúngico. Exemplificando, os extratos de *Epilobium angustifolium* e *Chimaphila umbellata* mostraram pronunciada atividade antifúngica, quando comparada a 2 mg de fungicida (berberina), enquanto outros extratos (*Taxus canadensis*), foram menos efetivos para inibição do crescimento fúngico. Esta variação é parcialmente atribuída as diferenças quanto à susceptibilidade dos fungos selecionados, incluindo filamentosos, leveduras, ascomicetos (*S. cerevisiae*) e basidiomicetos (*C. neoformans*), constituindo grupos taxonômicos distintos.

Em experimento, foram selecionadas plantas utilizadas na medicina popular da Argentina de 7 famílias, Labiatae; Leguminosae; Myrtaceae; Punicaceae; Rosaceae; Rubiaceae, contra o patógeno oportunista fungo *Candida albicans*. Extratos aquosos foram utilizados para os ensaios, com culturas do fungo pelo método de ágar difusão. Cinco extratos apresentaram atividade antifúngica entre eles: *Lithrea ternifolia*; *Cassia Occidentalis*; *Psidium guinense*; *Rosa borbaniana*; *Punica granatum* (PEREZ; SUAREZ, 1997).

Na literatura são encontrados numerosos trabalhos, avaliando atividade antifúngica de extratos e óleos essenciais considerando leveduras patogênicas. Dentre estes, o registrado por Carmo et al. (1998), mostrou através de ensaios pelo método de difusão em meio sólido, que sete espécies (*Acanthospermum hispidum*, *Anadenanthera macrocarpa*, *Bumelia sartorum* Mart., *Cinnamomumzeylanicum*

Blume, *Cymbopogon citratus* Staph, *Peumus boldus* Benth e *Pithecellobiumavaremotemo* L.) foram testadas a partir de extratos aquosos e óleos essenciais em relação a 10 cepas de *Candida albicans* isoladas de pacientes HIV positivos. Estes autores relatam a ausência de atividade antifúngica quando da utilização dos extratos aquosos frente à leveduras do gênero *Candida*, porém resultados variados em se tratando dos óleos essenciais. A variabilidade dos resultados pode estar associada a fatores biológicos inerentes a planta, como umidade, floração, estação do ano; ou relacionando a espécie microbiana usada no ensaio; assim como as técnicas empregadas nos ensaios microbiológicos (CARMO et al., 1998). Face ao exposto, as comparações de diferentes trabalhos exigem observação minuciosa em relação a estes parâmetros.

Duarte et al. (2005), demonstraram a atividade anti-*Candida* em 13, de 35 plantas utilizadas na medicina popular. Foram obtidos óleos essenciais. Os resultados de três espécies (*Achillea millefolium*, *Mikania glomerata* e *Stachys byzantina*) exibiram uma forte atividade, em concentrações de 0.25µg/ml.

Ainda Nunes et al. (2006), no Estado da Paraíba – Brasil, analisaram a atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Sida cordifolia* frente a quatro diferentes cepas de bactérias e nove referentes a fungos. Os microrganismos testados (bactérias e fungos) foram semeados em ágar Muller Hinton e sabouraud dextrose, respectivamente. *S.cordifolia* mostrou atividade inibitória contra os microrganismos testados com eficácia de 80%. Quando testado frente a *S. aureus*, *S.epidermidis*, *Candida guilliermondii* e *Trichosporon inkin*, o óleo essencial exibiu melhor desempenho.

Extrato de sumo de fruto obtido a partir de *Morinda citrifolia* foi liofilizado e utilizado em testes anti-fúngico. A atividade do extrato de *M. citrifolia* contra *C. albicans* foi testada *in vitro* com diversas concentrações. O efeito inibitório de *M. citrifolia* em *C. albicans* foi determinado pelo teste de diluição em caldo. Utilizando culturas, o crescimento de *C. albicans* não foi detectado com 50 mg/mL de extrato a 30 minutos ou com 60 mg/mL de extracto a 15 minutos de tempo de contato. Pelo teste de diluição em caldo, a concentração fungicida mínima do extrato contra *C. albicans* foi de 40 mg/mL a 90 minutos de tempo de contato, ou com 50 mg/mL em 15 minutos de tempo de contato. A *M. citrifolia* apresenta propriedades anti-fúngico para *C. albicans*, cujo efeito inibidor varia com a concentração e tempo de contato. Doses acima de 40 mg/mL pode ser útil para aplicações clínicas. Os resultados

deste estudo indicam o potencial de aplicação *M. citrifolia* como um agente anti-fúngico (ROBERT, 2009).

O aumento de casos clínicos de Candidioses globalmente, bem como a resistência de fungos aos medicamentos têm solicitado a busca de novos agentes anti-*Candida albicans* de fontes vegetais. Extratos de folhas de *Markhamia obtusifolia* tiveram sua atividade contra *C. albicans*. Um extrato de acetona obtida após extração exaustiva levou ao isolamento de compostos que inibiram o crescimento de três espécies de *C. albicans*. Com base em estudos de espectroscopia por ressonância magnética nuclear os compostos foram identificados. O composto mais ativo foi 3 $\beta$ , ácido 19 $\alpha$ -di-hidroxi-12-Ursen-28-óico (2), com uma concentração inibitória mínima (MIC) de valor de 12,5  $\mu$ g/ml para a *C. albicans* isolada de cão e 25,0  $\mu$ g/ml para *C. albicans* de gato e ATCC 90028 em 24 horas de incubação. Este estudo indicou que *M. obtusifolia* poderia ser uma fonte potencial de princípios ativos contra *C. albicans* (NCHU et al., 2010).

Atividade realizada por fracionamento repetida de extrato bruto hidro alcoólico preparado a partir da casca de frutos de *Punica granatum* sobre uma coluna de gel de sílica proporcionou um composto que apresentou atividade antifúngica forte contra *Candida spp.* Com base em análises espectrais, o composto foi identificado como punicalagin. Punicalagin apresenta forte atividade contra *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*, com CIM de 3,9 e 1,9  $\mu$ g/ml, respectivamente. A combinação de punicalagin e fluconazol mostrou uma interação sinérgica. O efeito da punicalagin na morfologia e ultra-estrutura das células de levedura tratadas foi examinado por microscopia eletrônica de varrimento e de transmissão. Um padrão irregular de brotamento e pseudo-hifas foram vistos em leveduras tratadas. Por meio de microscopia eletrônica de transmissão, as células tratadas mostraram uma parede celular espessa, as mudanças no espaço entre a parede celular e da membrana plasmática, vacúolos, e uma redução no conteúdo citoplasmático (ENDO et al., 2010).

Foi avaliada a eficácia de um extrato do ginseng contra *Candida albicans* inoculada por via intravenosa, em camundongos. Os animais receberam a amostra adicionada em água, por via oral, durante dois dias. Antes e durante o estudo, estes animais foram avaliados quanto a morbidade, mortalidade e as concentrações de citocinas inflamatórias e quimiocinas. Os resultados demonstraram redução significativa na carga infecciosa e em alguns marcadores de inflamação, o que

evidencia a eficácia do extrato de ginseng contra *C. albicans* e sugere suas propriedades imunomoduladoras (TRAMMELL et al., 2012).

Hanafi et al. (2010) relataram a propriedade de espécies como *Rosmarinus Officinalis* (RO) e *Thymus vulgaris* (TV) no tratamento de endometrite micótica induzida por *C. albicans*, em ratas albinas. Após a indução da infecção, os animais receberam tratamento com o RO e TV como aditivos alimentares, que representam 20% da ração. Estes grupos de animais foram pareados com outros tratados com a droga comercial, ao lado dos grupos de controle. Os animais foram acompanhados por recuperação e o estado nutricional foi gravado. Amostras de soro foram coletadas para realizar alguns parâmetros bioquímicos e imunológicos. Os resultados revelaram que *Rosemarinus Officinalis* e *Thymus vulgaris* apresentaram efeitos significativos frente a infecção por *C. albicans*, além de apresentar efeito imunoestimulante, hepatoprotetor e hipolipídico. Para os autores, estas espécies foram selecionadas por apresentarem diversidade química que contribui para o isolamento de novos compostos antifúngicos.

Em outro experimento, extratos de *Moringa oleifera* e *Vernonia sp* apresentaram *in vitro* atividade antifúngica contra *Candida albicans* e *Microsporium canis* isolados de cães e gatos, criando perspectivas para o desenvolvimento de estudos sobre a caracterização de seus componentes bioativos (GADEIHA et al., 2011).

Assim, em função da grande disponibilidade e variabilidade de plantas medicinais ainda desprovidas de comprovação científica e utilizadas amplamente pela população de Mato Grosso, é relevante a intensificação dos estudos nesta área, buscando informações experimentais que possam nortear o uso das mesmas na medicina veterinária.

## 2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOELLIL, A. H.; AL-TUWAIJRI, M. M. Y. Effect of some alternative medicine saudi arabia and some biological factors on *Candida albicans*. **International Journal of Academic Research**, v. 2, n. 1, p. 103-109, 2010.

ADEBAJO, A. C.; OLOKE, K. J.; ALADANMI, A. J. Antimicrobial actives and microbial transformation of volatile oils of *Eugenia uniflora*. **Fitoterapia**, v. 60, n. 5, p. 451-455, 1989.

ADEODATO, S.; OLIVEIRA, L.; OLIVEIRA, W. Uma farmácia no fundo do quintal. **Globo Ciência**, São Paulo, n. 49, 1996.

ALBERTSON, G. D.; NIIMI, M.; CANNON, R. D.; JENKINSON, H. F. Multiple efflux Mechanisms are involved in *Candida albicans* fluconazole resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, n. 12, p. 2835-2841, 1996.

ALEXOPOULOS, C. J.; MIMS, C. W.; BLACKWELL, M. **Introductory mycology**. 4. ed. United States of America: John Wiley; Sons, 1996. 869 p.

ALMEIDA, J. R. G. S.; FILHO, R. N. S.; NUNES, X. P.; DIAS, C. S.; PEREIRA, F. O.; LIMA, E. O. Antimicrobial activity of the essential oil of *Bowdichia virgilioides* Kunt. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 638-641, 2006. Supplement.

ALVES, P. M.; LEITE, P. H. A. S.; PEREIRA, J. V.; PEREIRA, L. F.; PEREIRA, M. S. V.; HIGINO, J. S.; LIMA, E. O. Atividade antifúngica do extrato de *Psidium guajava* Linn. (goiabeira) sobre leveduras do gênero *Candida* da cavidade oral: uma avaliação *in vitro*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 2, p. 192-196, 2006.

AMABEOKU, G. J.; LENG, M. J.; SYCE, J. A. Antimicrobial and anticonvulsant activities of *Viscum capense*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 61, n. 3, p. 237-241, 1998.

AMORIM, V. O.; FEIO, A. M. N.; BRUNO, E. K. Plantas medicinais e qualidade: paradigmas para o tempo atual. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HOMEOPATIA, 22., 1994, Curitiba. **Anais...** Curitiba: Associação Médica Brasileira de Homeopatia, 15 nov. 1994.

ANDRIOLI, J. L.; OLIVEIRA, G. S. A.; BARRETO, C. S.; SOUSA, Z. L.; OLIVEIRA, M. C. H.; CAZORLA, I. M.; FONTANA, R. Frequência de leveduras em fluido vaginal de mulheres com e sem suspeita clínica de candidíase vulvovaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, p. 300-304, 2009.

ANTUNES, R. M. P. LIMA, E. O.; PEREIRA, M. S. V.; CAMARA, C. A.; ARRUDA, T. A.; CATÃO, R. M. R.; BARBOSA, T. P.; NUNES, X. P.; DIAS, C. S.; SILVA, T. M. S. Atividade antimicrobiana *in vitro* e determinação da concentração inibitória mínima

(CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e fungos leveduriformes. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 4, p.517-524, 2006.

AQUINO, V. R LUNARDI, L. W.; GOLDANI, L. Z.; BARTH, A. L. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. **The Brazilian journal of infectious**, v. 9, p.411-418, 2005.

ASSOCIAÇÃO Brasileira do setor de fitoterápicos (ABIFISA). **Quanto movimentada a indústria de fitoterápicos no Brasil?** Disponível em: <<http://abifisa.org.br/faq.asp#30>>. Acesso em: 19 jul. 2012.

BALKIS, M. M.; LEIDICH, S. D.; MUKHERJEE, P. K.; GHANNOUM, M. A. Mechanisms of Fungal Resistance: An Overview. **Drugs**, v. 62, p. 1025-1040, 2002.

BALKIS, M.M. et al. Mechanisms of fungal resistance: anoverview. **Drugs**, v. 62, p.1025-1040, 2002.

BANERJEE, S. N.; EMORI, T. G.; CULVER, D. H.; GAYNES, R. P.; JARVIS, W. R.; HORAN, T.; EDWARDS, J. R.; TOLSON, J.; HENDERSON, T.; MARTONE, W. J. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1990. **American Journal of Medicine**, v. 91, n. 3B, p. 86-89, 1991.

BARCHIESI, F.; COLOMBO, A. L.; MCGOUGH, D. A. In vitro activity of itraconazole against fluconazole-susceptible and resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 7, p. 1530-1533, 1994a.

BATISTIC, M. A.;AURICCHIO, M. T.; HOPPEN, V. R.; YAMASHITA, I. Y. Verificação da qualidade e identidade de chás medicinais. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 49, n. 1, p. 45-49, 1989.

BECK-SAGUÉ, C. M.; JARVIS; W. R. The National Nosocomial Infections Surveillance System: Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 167, p. 1247-1251, 1993.

BENOUDIA, A.; HASSAR, M. BENJILALI, B. Les propriétés antiseptiques des huiles essentielles *in vitro*, testées contre des germes pathogenes hospitaliers. **Fitoterapia**, v. 59, n. 2, p. 115-119, 1988.

BERCHIERI JUNIOR, A.; MACARI, M.; **Doença das aves**, Campinas: Facta, 2000.

BERGMANN, B. R., COSTA, S. S.; MORAES, V. L. G. Brazilian medicinal plants: a rich source of immunomodulatory substances. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, p. 395-402, 1997.

BERNARDES, I. RODRIGUES, F. M. P.; BACELLI, G. K.; MUNIN, E. ALVES, L. P.; COSTA, M. S. Aloe vera extract reduces both growth and germ tube formation by *Candida albicans*.**Mycoses**, v. 53, n. 3, p. 257-261, 2011.



BINUTI, O. A.; LAJUBUTU, B. A. Antimicrobial potentials of some plant species of the bignoniaceae family. **African Journal of Medicine & Medical Sciences**, v. 23, n. 3, p. 269-273, 1994.

BLINKHORN, R. J.; ALDESTEIN, D.; SPAGNUOLO, P. J. Emergence of a new opportunistic pathogen, *Candidalusitaniae*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 27, n. 2, p. 236-240, 1989.

BODEY, G. P. Candidiasis in cancer patients. **American Journal of Medicine**, v. 77, Supl.4D, p. 13-19, 1984.

BRAJTBURG, J. POWDERLY, W. G.; KOBAYASHI, G. S.; MEDOFF, G. Amphotericin B: current understanding of mechanisms of action. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 34, n. 2, p.183-188, 1990.

BRAZ FILHO, R. Química de produtos naturais: importância, interdisciplinaridade, dificuldades e perspectivas. A peregrinação de um pacatubano. **Química Nova**, v. 17, n. 5, p. 405-421, 1994.

BRILHANTE, R. S. N.; CAVALCANTE, C. S. P.; SOARES- JUNIOR, F. A.; CORDEIRO, R. A.; SIDRIM, J. J.C.; ROCHA, M. F. G. High rate of *Microsporium canis* feline and canine dermatophytoses in Northeast Brazil: Epidemiological and diagnostic features. **Mycopathologia**, v. 156, n. 4, p. 303-308, 2003.

BRITO, A. R. How to study the pharmacology of medicinal plants in underdeveloped countries. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 54, n. 2-3, p. 131-138, 1996.

BRITO, E. H. S.; FONTENELLE, R. O. S.; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; SOARES - JÚNIOR, F. A.; MONTEIRO, A. J.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Phenotypic characterization and in vitro antifungal sensitivity of *Candida* spp. and *Malassezia pachydermatis* strains from dogs. **The Veterinary Journal**, v. 174, p.147-153, 2007.

BRITO, E. H. S.; FONTENELLE, R. O .S.; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Candidose na medicina veterinária: um enfoque micológico, clínico e terapêutico. **Ciência Rural**, v. 39, n. 9, p. 2655-2664, 2009.

BROWN, M. R.; THOMPSON, C. A.; MOHAMED, F. M. Systemic candidiasis in an apparently immunocompetent dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 17, n. 3, p. 272-276, 2005.

CÁCERES, A.; LÓPEZ, B.; JUÁREZ, X.; DEL AGUILA, J.; GARCÍA, S. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. 2. Evaluation of antifungal activity of seven American plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 40, p. 207-213, 1993.

CAFARCHIA, C.; ROMITO, D.; LATTA, R.; CAMARDA, A.; MONTAGNA, M. T.; OTRANTO, D. Role of birds of prey as carriers and spreaders of *Cryptococcus neoformans* and other zoonotic yeasts. **Medical Mycology**, v. 44, p. 485-492, 2006.

CALVET, H. M.; YEAMAN, M. R.; FILLER, S. G. Reversible fluconazole resistance in *Candida albicans*: a potencial "in vitro" model. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 3, p. 535-539, 1997.

CARMO, C. M.; LIMA, E. O.; MILAN, E. P. Atividade antifúngica de extratos e óleos essenciais contra *Candida Albicans* isolada de pacientes com AIDS. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 79, n. 3-4, p. 108-111, 1998.

CECHINEL FILHO, V.; MAGRO, J. D.; YUNES, R. A. Importância dos estudos químicos e farmacológicos de plantas medicinais brasileiras. **Grifus**, v. 3, p. 63-70, 1996.

CHANG, M. R.;CORREIA, F. P.; COSTA, L. C.; XAVIER, P. C.; PALHARES, D. B.; TAIRA, D. L.; PANIAGO, A. M.; PONTES, E. R.; MACHADO, V. E..*Candida* bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, p. 265-268, 2008.

CHAURASIA, S. C.; VYAS, K. K.In vitro effect of some volatile oil against *Phytophthora parasitica* var. *piperina*.**Journal of Research in Indian Medicine Yoga and Homeophat.**, p. 24-26, 1977.

CHERMETTE, R.; FERREIRO, L.; GUILLOT, J. Dermatophytoses in Animals.**Mycopathologia**, v. 166, n. 5-6, p. 385-405, 2008.

CHOAPPA, R.C.; PIONTELLI, E. Enfermedad fúngica invasora em pacientes de cinco hospitales de la Región de Valparaíso, Chile. 2004 a 2009.**Revista Chilena de Infectologia**, v. 28, n. 2, p. 123-129, 2011.

CHOW, H. S.; SARPEL, S. C.; EPSTEIN, R. B. Experimental Candidiasis in Neutropenic Dogs: Tissue Burden of Infection and Granulocyte Transfusion Effects. **Blood**,v. 59, n. 2, p. 328-333, 1982.

CLEFF, M. B.; LIMA, A. P.; FARIA, R. O.; MEINERZ, A. R. M.; ANTUNES, T. A.; ARAÚJO, F. B.; NASCENTE, P. S.; NOBRE, M. O.; MEIRELES, M. C. A. Isolation of *candida* spp from vaginal microbiota of healthy canine females during estrous cycle. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 32, p. 201-204, 2005.

CLEFF, M.B.; SILVA, G.M.; MEINERZ, R.M.; MADRID, I.M.; MARTINS, A.A.; FONSECA, A.O.; NASCENTE, P.S.; MEIRELES, M.C.A.; MELLO, J.R.B. Infecção cutânea em cão por *Candida albicans*. **Veterinária e Zootecnia**,v. 14, n. 2, p. 164-8, 2007.

CLSI.Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, approved standard M100-S15. Wayne, PA: **Clinical and Laboratory Standards Institute**, 2005.

COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 599-607, 2003.

COPETTI, M. V.; SANTURIO, J. M.; CAVALHEIRO, A. S.; BOECK, A. A.;

- ARGENTA, J. S.; AGUIAR, L. C.; ALVES, S. H. Dermatophytes isolated from dogs and cats suspected of dermatophytosis in Southern Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 119-124, 2006.
- CORRÊA, P. R.; DAVID, P. R. S.; PERES, N. P.; CUNHA, K. C.; ALMEIDA, M. T. G. Caracterização fenotípica de leveduras isoladas da mucosa vaginal em mulheres adultas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, p. 177-181, 2009.
- COSTA, E. O., DALL'ACQUA, S.; TEIXEIRA, C. M.; CANTAGALO, P. Dermatose por *C. albicans* em cão. **Revista de Microbiologia**, v. 16, p. 113-116, 1985.
- CRISSEY, J. T.; LANG, H.; PARISH, L. C. **Manual of Medical Mycology**. Cambridge: Blackwell Science, 1995. 263 p.
- CUBAS, Z. S.; GODOY, S. N. **Candidíase sp.** Disponível em: <<http://canarilalmada.com/download/download/Dossierdedoenças.pdf>>. Acesso em: 19 Mar. 2008.
- DALE, J. E. Canine dermatosis caused by *Candida parapsilosis*. **Veterinary Medicine & Small Animal Clinician**, v. 67, p. 548-549, 1972.
- DANTAS, Z. M. R. et al. Susceptibilidade *in vitro* de espécies de *Candida* à maleimidazóis, naftalimidazóis e succimidazóis. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 81, n. 1-2, p. 31-35, 2000.
- DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, p. 417-433, 2010.
- DE LA CRUZ MOTA, M. G.; GUARIM NETO, G. O estudo das plantas por uma abordagem holística. **Revista do Instituto de Saúde Coletiva**, Cuiabá, v. 1, p. 9-17, 1996.
- DE LA CRUZ, M. G. **Plantas medicinais utilizadas por raizeiros**: uma abordagem etnobotânica no contexto da saúde e doença. 1997. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, 1997.
- DE LA CRUZ, M. M.; GUARIM NETO, G. O estudo das plantas medicinais: por uma abordagem holística. **Revista do Instituto de Saúde Coletiva UFMT**, v. 1, p. 72-86, 1996.
- DEBONO, M.; GORDEE, R. S. In: RYLEY, J. F. **Handbook of Experimental Pharmacology**. Heidelberg: Springer Verlag, 1990. v. 96. p. 77-109.
- DICK, J. D.; ROSENGARD, B. R.; MERZ, W. G.; STUART, R. K.; HUTCHINS, G. M.; SARAL, R. Fatal disseminated candidiasis due to amphotericin resistant *Candida guilliermondii*. **Annals of Internal Medicine**, v. 102, n. 1, p. 67-68, 1985.
- DUARTE, E. R.; RESENDE, J. C.; ROSA, C. A.; HAMDAN, J. S. Prevalence of yeasts and mycelial fungi in bovine parasitic otitis in the State of Minas Gerais, Brazil. **Journal of Veterinary Medicine Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health**, v. 48, p. 631-635, 2001.

DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELENA, C. Anti-*Candida* activity of Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 305-311, 2005.

DUPONT, B. Clinical manifestations and management of candidiasis in the compromised patient. In: WARNOCK, D. W.; RICHARDSON, M. D. **Fungal infection in the compromised patients**. 2. ed. New York: John Wiley; Sons, 1991. p. 55-83.

EDELMANN, A. KRÜGER, M.; SCHMID, J. Genetic relationship between human and animal isolates of *Candida albicans*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, p. 6164-6166, 2005.

EDWARDS, J. E.; FILLER, S. G. Current strategies for treating invasive candidiasis: emphasis on infections in non neutropenic patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 106-113, 1992. Supplement.

EHRENSA, D. V.; EPSTEIN, R. B.; SARPEL, S.; ANDERSEN, B.R. Disseminated Candidiasis in Leukopenic Dogs. **Experimental Biology and Medicine**, v. 160, n. 1, p. 6-10, 1979.

ELAD, D.; BRENNER, J.; MARKOVIS, A.; YAKOBSON B.; SHLOMOVITZ, S.; BASAN, J. Yeasts in the gastrointestinal tract of reweaned calves and possible involvement of *Candida glabrata* in neonatal calf diarrhea. **Mycopathologia**, v. 141, p. 7-14, 1998.

ELEWSKI, B. E. Mechanisms of action of systemic antifungal agents. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 28, n. 5, p. 28-34, 1993.

ELLIS, D. H. **Clinical Mycology: the human opportunistic mycosis**. Australia: Pfizer, 1994. 166 p.

ENDO, E. H.; CORTEZ, D. A.G.; UEDA-NAKAMURA, T.; NAKAMURA, C. V.; FILHO, B. P. D. Potent antifungal activity of extracts and pure compound isolated from pomegranate peels and synergism with fluconazole against *Candida albicans*. **Research in Microbiology**, v. 161, n. 7, p. 540-543, 2010.

ESPINEL-INGROFF, A.; KISH JR, C. W.; KERKERING, T. M.; FROMTLING, R. A.; BARTIZAL, K.; GALGIANI, J. N.; VILLAREAL, K.; PFALLER, M. A.; GERARDEN, T.; RINALDI, M. G. Comparison study of broth macrodilution and microdilution antifungal susceptibility tests. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 29, n. 6, p. 1089-1094, 1991.

ESPINEL-INGROFF, A.; PFALLER, M. A. Antifungal agents and susceptibility testing. In: MURRAY, P. R. et al. **Manual of Clinical Microbiology**. 6. ed. Washington: ASM PRESS, 1995. p. 1405-14.

ETTINGER, S. J; FELDMAN, E. C.; **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 501.

FARIAS, M. R.; GIUFFRIDA, R. Antifúngicos. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2002. p. 59-70.

FARNSWORTH, N. R. Biological and phytochemical screening of plants. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, n. 3, p. 255-276, 1966.

FAVEL, A.; STEINMETZ, M.D.; REGLI, P.; VIDAL - OLLIVIER, E. ; ELIAS, R.;BALANSARD,G. *In Vitro* antifungal activity of Triterpenoid saponins. **Planta Medica**, v. 60, p. 50-53, 1993.

FENNER, R.;BETTI, A. H.; MENTZ, L. A.; RATES, S. M. K. Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, 2006.

FERREIRO, L. et al. Associação entre o isolamento de *Candida albicans* com a infecção pelo Vírus da leucemia Felina (FeLv). Tratamentos com corticosteróides ou antimicrobianos em gatos. **Acta Scientiae Veterinariae**,v.3 0, p. 179-183, 2002.

FETTER, A.; PARTISANI, M.; KOENIG, H.; KREMER, M.; LANG, J. M. Asymptomatic oral *Candida albicans* carriage in HIV infection: frequency and predisposing factors. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 22, p. 57-59, 1993.

FORCE, R. W.; NAHATA, M. C. Salivary concentrations of ketoconazole and fluconazole: implications for drug efficacy in oropharyngeal and esophageal candidiasis. **Annals of Pharmacology**, v. 29, n. 1, p. 10-15, 1995.

FULLERINGER, S. L.;SEGUIN, D.; WARIN, S.; BEZILLE, A.; DESTERQUE, C.; ARNÉ, P.; CHERMETTE, R.; BRETAGNE, S.; GUILLOT, J. Evolution of the environmental contamination by thermophilic fungi in a turkey confinementhouse in France. **Poultry Science**, v. 85, p. 1875-1880, 2006.

FURLLETTI, V. F.;MARDEGAN, R. C.; OBANDO-PEREDA, G. A.; ANÍBAL, P. C.; DUARTE, M.C. T.; GONÇALVES, R. B.; HÖFLING, J. F. Susceptibility of *Candida* spp. oral isolates for azolic antifungals and amphotericin B. **Brazilian Journal of Oral Sciences**, v. 7, p. 1543-1549, 2008.

GADEIHA, R. M. F. AGUIAR, F. L. N. ; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; TEIXEIRA, C. E. C.; CASTELO-BRANCO, D. S. C. M.; PAIVA-NETO, M. A.; ZEFERINO, J. P. O.; MAFEZOLI, J.; SAMPAIO, C. M. S.; BARBOSA, F. G.; SIDRIM, J. J. C. Moringa oleifera and vernonia sp. extracts against *candida albicans* and *microsporum canis* isolates from dogs and cats and analysis of toxicity to artemia sp. **Ciência Rural**., v. 41, n. 10, p. 1807-1812, 2011.

GALLIS, H. A.; DREW, R. H.; PICKARD, W. W. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. **Reviews of infectious diseases**, v. 12, n. 2, p. 308-29, 1990.

GARCIA, E. S.; SILVA, A.C.P.; GILBERT, B.; SANTOS, R. R. ; TOMASI, T. **Fitoterápicas**. Campinas: André Tosello, 1996. p. 17.

GARCIA, M. E.; LANZAROT, P.; RODAS, V. L.; COSTAS, E.; BLANCO, J. L. Fungal flora in the trachea of birds from a wildlife rehabilitation centre in Spain. **Veterinaria Medicina**, v. 52, n. 10, p. 464-470, 2007.

GARCÍA-FIGUEROA, R. B. SANTIBÁÑES, J. A.; KUBA, E. B.; TRUJILLO, A. B. *Candida glabrata*: un oportunista emergente en vulvovaginitis. **Cirugía y Cirujanos**, v. 77, p. 455-460, 2009.

GAVALDÀ, J.; RUIZ, I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infección fúngica invasiva por *Candida* spp. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 21, n. 9, p. 498-508, 2003.

GELFAND, M. S. *Candida tropicalis*. **Infection Control and Epidemiology**, v. 10, p. 280-283, 1989.

GHANNOUM, M. A.; HERBERT, J.; ISHAM, N. Repeated exposure of *Candida* spp. to miconazole demonstrates no development of resistance. **Mycoses**, v. 54, p. 175-177, 2010.

GIESBRETCH, A. M.; PURCHIO, A.; UJIKAMA, K.; RIBEIRO, M. N. S. Atividade antibacteriana e antifúngica de espécies Gnetum. **Acta Amazônica**, v. 15, n. 3-4, p. 321-325, 1985.

GIL, A.; LAVILLA, P.; LÓPEZ, D.M.; VALENCIA, E.; PINTADO, V.; KHAMASHTA, M.; GARCÍA, M.; PUIG, J.; ORTIZ-VÁZQUEZ, J. Treatment of esophageal candidiasis with fluconazole in acquired immunodeficiency syndrome: comparative study of 2 therapeutic schemes. **Journal of Clinical Medicine**, v. 98, n. 16, p. 612-617, 1992.

GIOLO, M. P.; SVIDZINSKI, T. I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, p. 225-234, 2010.

GLITTENBERG, M. T.; SILAS, S.; MACCALLUM, D. M.; GOW, N. A. R.; LIGOXYGAKIS, P. Wild-type *Drosophila melanogaster* as an alternative model system for investigating the pathogenicity of *Candida albicans*. **Disease Models & Mechanisms**, v. 4, p. 504-514, 2011.

GOODMAN; G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.

GOTTLIEB, O. R.; MORS, W. B. Fitoquímica amazônica: uma apreciação em perspectiva. **Interciência**, v. 4, n. 3, p. 252-253, 1978.

GOUN, E.; CUNNINGHAM, G.; CHU, D.; NGUYEN, C.; MILES, D. Antibacterial and antifungal activity of Indonesian ethno medical plants. **Fitoterapia**, v. 76, n. 6, p. 592-596, 2003.

GRAYBILL, J. R. Future directions of antifungal chemotherapy. **Clinical Infectious**

**Diseases**, v. 14, n. 1, p. 170-181, 1992. Supplement.

GUARIM NETO, G. Diversidade e uso da flora medicinal do Estado de Mato Grosso, Brasil. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 13., 1994. **Anais...** Fortaleza, 1994. 112 p.

GUARIM NETO, G. **Plantas Medicinais do Estado do Mato Grosso**. Brasília, DF: ABEAS; UFMT, 1996.

GUARIM NETO, G. **Plantas utilizadas na medicina popular cuiabana**: um estudo preliminar. Cuiabá: UFMT, 1984. p. 45-50.

GUARIM NETO, G.; MORAIS, R. G. Recursos medicinais de espécies do cerrado de Mato Grosso: um estudo bibliográfico. **Acta Botanica Brasileira**, v. 17, n. 4, p. 561-584, 2003.

GUILLOT, J.; CHERMETTE, R.; MAILLARD, R. Les candidoses des carnivores domestiques actualisation à propos de 10 cas. **Point Vet.**, v. 28, p. 51-61, 1996.

GUTKIND, G. O. et al. Screening of south american plants for biological activities. 1. Antibacterial and antifungal activity. **Fitoterapia**, Milano, v. 52, n. 5, p. 213-218, 1982.

GUTKIND, G. O. et al. Screening of south american plants for biological activities. 1. Antibacterial and antifungal activity. **Fitoterapia**, Milano, v. 52, n. 5, p. 213-218, 1982.

HADFIELD, T. L.; SMITH, M. B.; WINN, R. E.; RINALDI, M. G.; GUERRA, C.. Mycoses caused by *Candida lusitanae*. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 9, p. 1006-1012, 1987.

HAMBURGER, M.; HOSTETTMA, K. Bioactivity in plants: the link between phytochemistry and medicine. **Phytochemistry**, v. 30, n. 12, p. 3864-3874, 1991.

HAMDAN, J. S.; HAHN, R. C. Antifungal drugs for systemic mycosis: an overview of mechanism of action and resistance. **Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 4, p. 1-10, 2006.

HANAFI, E. M.; ABDEL-KHADER, M. M.; KASSEM, S. S.; DANIAL, E. N. Aromatherapy for endometritis induced by *candida albicans*. **International Journal of Academic Research**, v. 2, n. 5, p. 111, 2010.

HANZEN, K.C. New and emerging yeast pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 8, n. 4, p. 462-478, 1995.

HARVEY, R. L.; MEYER, J. P. Nosocomial fungemia in a large community teaching hospital. **Archives of Internal Medicine**, v. 147, p. 2117-2120, 1987.

HEINIC, G. S. STEVENS, D. A.; GREENSPAN, D.; MACPHAIL, L. A.; DODD, C. L.; STRINGARI, S.; STRULL, W. M.; HOLLANDER, H. Fluconazole-resistente *Candida*

in AIDS patients: report of two cases. **Oral Surg. OralMed. Oral Pathol.**, v. 76, n. 6, p. 711-715, 1993.

HESELTINE, J. C. PANCIERA, D. L.; SAUNDERS, G. K. Systemic candidiasis in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 223, p. 821-824, 2003.

HIEMENZ, J. W.; WALSH, J. T. Lipid fomulations of amphotericin B: recent progress and future directions. **Clinical Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 133-144, 1996. Supplement.

HINRICHSEN, S. L.; FALCÃO, E.; VILELLA, T. A. S.; COLOMBO, A. L.; NUCCI, M.; MOURA, L.; RÊGO, L.; LIRA, C.; ALMEIDA, L. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, p. 394-398, 2008.

HOROWITZ, B. J. Topical flucytosine therapy for chronic recurrent *Candidatropicalis* infections. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 31, n. 9, p. 821-824, 1986.

HORTAL, M. et al. Infecciones intrahospitalares em Uruguay: resistencia a los antibióticos de los principales microorganismos identificados. In: SALVATIERRA-GONZÁLEZ, R.; BENGUIGUI, Y. **Resistencia antimicrobiana em las Americas: magnitud del problema y su contención**. Washington D.C.: Pan American Health Org., 2001. p. 178-186.

HUSSEIN AYOUB, S. M. Antimicrobial Screening of Libyan Medicinal Plants. **Planta Médica**, v. 55, n. 7, p. 650-651, 1989.

INTERCONTINENTAL Marketing Services (IMS). **Health**. Disponível em: <<http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/>>. Acesso em: 19 jun. 2012.

JAAFFAR, R.; PETTIT, J. H. *Candida albicans*: saprophyte or pathogen? **International Journal of Dermatology**, v. 31, n. 11, p. 783-785, 1992.

JADHAV, V. J.; PAL, M. Canine mycotic stomatitis due to *Candida albicans*. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 23, p. 233-234, 2006.

JIN, Y.; LIN, D. Fungal urinary tract infections in the dog andcat: a retrospective study (2001-2004). **Journal of theAmerican Animal Hospital Association**, v. 41, p. 373-381, 2005.

JOHNSON, E. M.; WARNOCK, D. W.; LUKER, J.; PORTER, S. R.; SCULLY, C. Emergence of azole drug, resistance in *Candida* species from HIV infected patients receiving prolonged fluconazol therapy for oral candidosis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 35, p. 103-114, 1995.

JOLY, A. B. **Introdução à taxonomia vegetal**. São Paulo: Nacional, 1979. 777 p.

JONES, N. P.; ARNASON, J.T.; ABOU-ZAID, M.; AKPAGANA, K.; SANCHEZ-VINDAS, P.; SMITH, M. L. Antifungal activity of extracts from medicinal plants used



by First Nations Peoples of eastern Canada. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 73, n. 1-2, p. 191-198, 2000.

KANO, R.; HATTORI, Y.; OKUZUMI, K.; MIYAZAKI, R.; YAMAUCHI, R.; KOIE, H.; WATARI, T.; HASEGAWA, A. Detection and identification of the *Candida* species by 25S ribosomal DNA analysis in the urine of candidal cystitis. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 64, p. 115-117, 2002.

KARABINIS, A. Risk factors for candidemia in cancer patients: a case-control study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 26, p. 429-432, 1988.

KARTSONIS, N.; NIELSON, J.; DOUGLAS, C. Caspofungin: the first in a new class of antifungal agents. **Drug Resistance Updates**, v. 6, p. 197-218, 2003.

KATZ, M. E.; CASSILETH, P. A. Disseminated candidiasis in a patient with acute leukemia successful treatment with miconazole. **Journal of the American Medical Association**, v. 237, p. 1124-1125, 1997.

KIVARIA, F. M.; NOORDHUIZEN, J. P. T. M. A retrospective study of the aetiology and temporal distribution of bovine clinical mastitis in smallholder dairy herds in the Dar es Salaam region of Tanzania. **Veterinary Journal**, v. 173, p. 617-622, 2007.

KOMSHIAN, S. V.; UWAYDAH, A. K.; SOBEL, J. D.; CRANE, L. R. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics and evaluation of factors influencing outcome. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 11, p. 379-390, 1989.

KONEMAN, E. W. et al. Micologia. In: \_\_\_\_\_. **Diagnóstico microbiológico**. 2. ed. São Paulo: Editorial Médica Panamericana, 1989. p. 597-599.

KREGER VAN-RIJ, N. J. W. **The Yeast: a taxonomic study**. 3. ed. Amsterdam: Elsevier Science Publisher B.V., 1984.

KRUKOWSKI, H.; TIETZE, M.; MAJEWSKI, T.; ROZANSKI, P. Survey of yeast mastitis in dairy herds of small-type farms in the Lublin. **Mycopathologia**, v. 150, p. 5-7, 2000.

KUJATH, P.; LERCH, K.; DAMMRICH, J. Fluconazole monitoring in *Candida* peritonitis based on histological control. **Mycoses**, v. 33, n. 9-10, p. 441-448, 1990.

KUWAMURA, M.; IDE, M.; YAMATE, J.; SHIRAISHI, Y.; KOTANI, T. Systemic candidiasis in a dog, developing spondylitis. **Journal Of Veterinary Medical Science/Japanese Society Of Veterinary Science**, v. 68, n. 10, p. 1117-1119, 2006.

KWON-CHUNG, K. J.; BENNETT, J. E. Candidiasis. In: \_\_\_\_\_. **Medical Mycology**. Philadelphia: Lea; Febiger, 1992. p. 280-336.

LACASSIN, F. et al. Response to fluconazole by 23 patients with human immunodeficiency virus infection and oral candidiasis: pharmacological and mycological factors. **Journal Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, n. 8,

p. 1961-1963, 1996.

LACAZ, C. S. **Candidiasis**. São Paulo: EDUSP, 1980. 190p.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C. Leveduroses profundas com especial referência às infecções por *Candida*. In: \_\_\_\_\_. **Micologia Médica**. São Paulo: Sarvier, 1991. p. 216-225.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C. **Micologia Médica**. São Paulo: Sarvier, 1991. 695 p.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C. Micoses superficiais. In: \_\_\_\_\_. **Micologia Médica**. 8. ed. São Paulo: Sarvier, 1991. p. 129-212.

LACAZ, C.S. PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINZ-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. **Tratado de Micologia Médica**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 1104.

LACKNER, H.;SCHWINGER, W.; URBAN, C.; MÜLLER, W.; RITSCHL, E.; REITERER, F.; KUTTNIG-HAIM, M.; URLESBERGER, B.; HAUER, C.. Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for the treatment of disseminated fungal infections in two infants of very low birth weight. **Pediatrics**, v. 89, p. 1259-1261, 1992.

LAGUNA, F.; RODRIGUEZ-TUDELA, J. L.; MARTINEZ-SUAREZ, J. V.; POLO, R.; VALENCIA, E.; DIAZ-GUERRA, T. M.; DRONDA, F.; PULIDO, F. Patterns of Fluconazole Susceptibility in isolates from human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal Candidiasis due to *Candida albicans*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, n. 2, p. 124-130, 1997.

LAZO, W. Accion antimicrobiana de algunas plantas de uso medicinal em Chile. **Boletín Micológico**, v. 5, n. 1-2, p. 25-28, 1990.

LEE, H. A.;HONG, S.; CHOE, O.; KIM, O. Mural folliculitis and alopecia with cutaneous candidiasis in a beagle dog. **Reviews in Laboratory Animal Science**, v. 27, n. 1, p.63-65, 2011.

LEWIS, R.; KLEPSE, M.; PFALLER, M. Update on clinical antifungal Susceptibility Testiny for *Candida* species. **Pharmacotherapy**, v. 18, n. 3, p. 509-515, 1998.

LIMA, E. O. et al. Estudo da atividade antimicrobiana de *Rollinia exsucca* (Atta Brava). In: SIMPOSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 11., 1990, João Pessoa. **Anais...** João Pessoa: UFPB, 1990.

LIMA, E. O.; GONPERTZ, O. F.; GIESBRECHT, A. M.; PAULO, M. Q. In vitro antifungal activity of essential oils obtained from officinal plants against dermatophytes. **Mycoses**, v. 36, p. 333-336, 1993.

LIMA, I. O.; OLIVEIRA, R. A. G.; LIMA, E. O.; FARIAS, N. M. P; SOUZA, E. L. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 2, p. 197-201, 2006.

LIMA, M. R.; LUNA, J. S.; ANDRADE, M. C. C.; SANT'ANA, A. E. G.; GENET, J. P.; MARQUEZ, B.; NEUVILLE, L.; MOREAU, N. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, p. 137-147, 2006.

LINEK, J. Mycotic endophthalmitis in a dog caused by *Candida albicans*. **Veterinary Ophthalmology**, v. 7, p. 159-162, 2004.

MAIA, R. F. et al. Ação antimicrobiana do ácido 2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 23 – trihidroxioleá – 5 – 2 – dieno – 28 – óico e derivados sintéticos. **Ciência e Cultura**, v.39, n.9, p.878-880, 1987.

MANSFIELD, J. W. In: CALLOW, J. A. **Antimicrobial compounds in biochemical plant pathology**. Chichester, UK: Wiley, 1983. p. 237-265.

MANZANO-GAYOSSO, A. P.; MENDEZ-TOVAR, L. J.; HERNANDEZ-HERNADEZ, F.; LOPEZ-MARTINEZ, R. et al. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. **Gaceta Médica de México**, v. 144, p. 23-26, 2008.

MATSUDA, K.; SAKAGUCHI, K.; KOBAYASHI, S.; TOMINAGA, M.; HIRAYAMA, K.; KADOSAWA, T.; TANIYAMA, H. Systemic candidiasis and mesenteric mast cell tumor with multiple metastases in a dog. **Veterinary Science**, v. 71, n. 2, p. 229-232, 2009.

MENEZES, E. A.; MENDES, L. G.; AFRÂNIO 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.

MERZ, W. G.; SANDFORD, G. R. Isolation and characterization of a polyeneresistant variant of *Candida tropicalis*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 9, n. 6, p. 677-680, 1979.

MEUNIER, F. Prevention of mycoses in immunocompromised patients. **Reviews of infectious diseases**, v. 9, p. 408-416, 1987.

MEYER, R. D. Current role of therapy with amphotericin B. **Clinical Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 154-160, 1992. Supplement.

MORETTI, A.; POSTERARO, B.; BONCIO, L.; MECHELLI, L.; DE GASPERIS, E.; AGNETTI, F.; RASPA, M. Diffuse cutaneous candidiasis in a dog. Diagnosis by PCR-REA. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 21, p.139-142, 2004.

MORETTI, A.; BONCIO, L.; POSTERARO, B.; MECHELLI, L.; BALDUCCI, M.; FADDA, G.; LA SORDA, M.; DI CHIO, M.; GRELLONI, V.; AGNETTI, F. Co-cutaneous infection in a dog: pcr-reverse identification of *C. tropicalis* on skin biopsy. **Journal of Medical Mycology**, v.16, p.30-36, 2006.

MORROW, J. D. Fluconazole: a new triazole antifungal agent. **Am J Med Sci.**, v. 302, n. 2, p. 129-132, 1991.

MOTA, R. A. et al. Bovine mastitis caused by *Candida* sp.: epidemiological and

clinical aspects. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.6, n.2, p.101-103, 1999.

MOTA, R. A. et al. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 42, p. 465-470, 2005.

MUELLER, R. S.; BETTENAY, S. V.; SHIPSTONE, M. Cutaneous Candidiasis in a dog caused by *Candida guilliermondii*. **Veterinary Record.**, v. 150, p. 728-730, 2002.

MURRAY, P. R. et al. **Microbiologia Médica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. 604 p.

NAOVI, S. A. H.; KHAN, M. S. Y.; VOHORA, S. B. Antibacterial, antifungal and anthelmintic investigations on Indian medicinal plants. **Fitoterapia**, v.62, n.2, p.221-228, 1991.

NASCIMENTO, P.F.C.; NASCIMENTO, A. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, P. O.; BARBOSA, A. M.; TRINDADE, R. C. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 108-113, 2007.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS). **Método de referência para testes de diluição em caldo para a determinação da sensibilidade a terapia antifúngica das leveduras**: norma aprovada. 2. ed. Pennsylvania, 2002. v. 22. (Norma M27-A2, 15).

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS). **Método de referência para testes de sensibilidade a agentes antimicrobianos por diluição para bactérias de crescimento aeróbio**: norma Aprovada. 6. ed. Pennsylvania, Estados Unidos, 2003. v. 22. (Norma M7-A6, 15).

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS). **Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test**. 15. ed. Villanova, 1993. 13 v. 32 p.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS). **Reference method for broth macrodilution antifungal susceptibility testing of yeasts**: proposed Standard. Document M 27-p. Vilanova, Pa, 1992.

NAVARRO GARCÍA, V. M.; GONZALEZ, A.; FUENTES, M.; AVILES, M.; RIOS, M. Y.; ZEPEDA, G.; ROJAS, M. G.. Antifungal activities of nine traditional Mexican medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 87, p. 85-88, 2003.

NCHU, F.; ADEROGBA, M. A.; MDEE, L. K.; ELOFF, J. N. Isolation of anti-*Candida albicans* compounds from *Markhamia obtusifolia* (Baker) Sprague (Bignoniaceae). **African Journal of Botany**, v. 76, n. 1, p. 54-57, 2010.

NEUFELD, P. M.; SANTOS, L. H.; RIBEIRO, M. D.; SILVA, M. F.; ROCHA, A. C. M.; SILVA, M.; LAZERA, M. S. Prevalência e Susceptibilidade *in vitro* a Itraconazol e Anfotericina B de Isolados Clínicos de *Candida*. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 1, n. 2, p. 119-125, 2009.

NIELSEN, H.; BENTSEN, K. D.; HOJTVED, L.; WILLEMOES, E. H.; SCHEUTZ, F.; SHIODT, M.; STOLTZE, K.; PINDBORG, J. J. Oral candidiasis and immune status of HIV infected patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v.23, p.140-143, 1994.

NOLLA-SALLAS, J.; LEÓN, C.; TORRES-RODRIGUEZ, J. M.; MARTIN, E.; SITGES-SERRA, A. Treatment of candidemia in critically ill surgical patients with intravenous fluconazole. **Clinical Infectious Diseases**, v. 14, n. 4, p. 952-954, 1992.

NUNES, X. P.; MAIA, G. L. A.; ALMEIDA, J. R. G. S.; PEREIRA, F. O.; LIMA, E. O. Antimicrobial activity of the essential oil *Sida cordifolia* L. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, supl., p. 642-644, 2006.

OCHIAI, K.; VALENTINE, B.A.; ALTSCHUL, M. Intestinal candidiasis in a dog. **The Veterinary Record**, v. 146, n. 8, p. 228-9, 2000.

ODDS, F. C. **Candida and Candidosis**. 2. ed. London: Bailliere Tindall, 1988.

ODDS, F. C. Resistance of yeasts to azole-derivative antifungals. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 39, p. 1696-1699, 1993.

OLIVEIRA, P. M.; MASCARENHAS, R.E.; LACROIX, C.; FERRER, S. R.; OLIVEIRA, R. P.; CRAVO, E. A.; ALVES, A. P.; GRASSI, M. F. *Candida* species isolated from the vaginal mucosa of HIV-infected women in Salvador, Bahia, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, p. 239-244, 2011.

ONG, R. K.; RAISIS, A. L.; SWINDELLS, K. L. *Candida albicans* peritonitis in a dog. **Journal Of Veterinary Emergency And & Critical Care**, v. 20, n 1, p. 143-147, 2010.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (WHO). **Diversidad biológica**. 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/globalchange/ecosystems/biodiversity/es/>>. Acesso em: 21 jul. 2012.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (WHO). **Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales**. 2004. Disponível em: <<http://www.who.int/globalchange/ecosystems/biodiversity/es/>>. Acesso em: 21 jul. 2012.

OSTROSKY, E.A.; MIZUMOTO, M.K.; LIMA, M.E.L.; KANEKO, T.M.; NISHIKAWA, S.O.; FREITAS, B.R. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 301-307, 2008.

OZAWA, H. OKABAYASHI, K.; KANO, R.; WATARI, T.; WATANABE, S.; HASEGAWA, A. Rapid identification of *Candida tropicalis* from canine cystitis. **Mycopathologia**, v. 160, p. 159-162, 2005.

PAIXÃO, G. C.; SIDRIM, J. J. C.; CAMPOS, G. M. M.; BRILHANTE, R. S. N.; ROCHA, M. F. G. Dermatophytes and saprobe fungi isolated from dogs and cats in

the city of Fortaleza, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 51, n. 5, p. 568-573, 2001.

PAREDES, C. V. T. Actualización en pruebas de susceptibilidad antifúngica. **Revista Chilena de Infectología**, v. 26, n. 2, p. 144-150, 2009.

PEDROZO, J. A.; TORRENEGRA, R. D.; TÉLLEZ, A. N.; GRANADOS, A. Nueva fuente de quinoles, la superficie foliar de *Pentacalia ledifolia* y *Pentacalia corymbosa* y sus propiedades antifúngicas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p.591-595, 2006.Suplement.

PEREZ, C.; SUAREZ, C. Antifungal activity of plant extracts against *Candida albicans*.**American Journal Of Chinese Medicine**, v. 25, n. 2, p. 181-4, 1994.

PERSONS, D. A.; LAUGHLIN, M.; TANNER, D.; PERFECT, J.; GOCKERMAN, J. P.; HATHORN, J. W. Fluconazole and *Candida krusei* fungemia (letter). **N Engl J Med.**, v. 325, p.1315, 1991.

PFALLER, M. A. Epidemiology and control of fungal infections.**Clinical Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p.8-13, 1994. Suplement.

PFALLER, M. A.; RINALDI, M. G.; GALGIANI, J. N.; BARTLETT, M. S.; BODY, B. A.; ESPINEL-INGROFF, A.; FROMTILING, R. A.; HALL, G. S.; HUGHES, C. E.; ODDS, F. C. Collaborative investigation of variables in susceptibility testing of yeasts. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 34, n. 9, p. 1648-1654, 1990.

PFALLER, M. A.; BURMEISTER, L.; BARTLETT, M. S.; RINALDI, M. G. Multicenter evaluation of four methods of yeast inoculum preparation.**Journal of Clinical Microbiology**, v. 26, n. 8, p. 1437-1441, 1988.

PFALLER, M. A.; BALE, M.; BUSCHELMAN, B.; LANCASTER, M.; ESPINEL-INGROFF, A.; REX, J. H.; RINALDI, M. G.; COOPER, C. R.; MCGINNIS, M. R. Quality control guidelines for National Committee for Clinical Laboratory Standards recommended broth macrodilution testing of amphotericin B, fluconazole, and flucytosine. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 33, p. 1104-1107, 1995.

PFALLER, M. A. Infection control. Opportunistic fungal infection: the increasing importance of *Candida* species. **Infect. Control.Hosp. Epidemiol.**, v. 10, n. 6, p.270-273, 1989.

PFALLER, M. A.; BARRY, A. L. Evaluation of a novel colorimetric broth microdilution method for antifungal susceptibility testing of yeast isolates.**Journal of Clinical Microbiology**, v. 32, n. 8, p. 1992-1996, 1994.

PFALLER, M. A.; MESSER, S. A.; COFFMANN, S. Comparison of visual and spectrophotometric methods of MIC endpoint determinations by using broth microdilution methods to test five antifungal agents, including, the new triazole D0870.**Journal of Clinical Microbiology**, v. 33, n. 5, p. 1094-1097, 1995.

PINHEIRO, A. Q.; MELO, D. F.; MACEDO, L. M; FREIRE, M .G. M.; ROCHA, M. F. G.; SIDRIM, J. J. C.; BRILHANTE, R. S. N.; TEIXEIRA, E. H.; CAMPHELLO, C. C.;

PINHEIRO, D. C. S. N.; LIMA, M. G. S. Antifungal and marker effects of *Talisia esculenta* lectin on *Microsporum canis* *in vitro*. **Journal of Applied Microbiology**, v. 107, p. 2063-2069, 2009.

PIZZUTO, J. et al. La candidosis y su profilaxia. **Sangre Barcelona**, v. 21, p. 483-491, 1976.

PORTILLO, A. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, p. 93-98, 2001.

POSTERARO, B.; TUMBARELLO, M.; LA SORDA, M.; SPANU, T.; TRECARCHI, E. M.; DE BERNARDIS, F.; SCOPPETTUOLO, G.; SANGUINETTI, M.; FADDA, G. Azole resistance of *Candida glabrata* in a case of recurrent fungemia. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, p. 3046-3047, 2006.

POZZATTI, P.; LORETO, E. S.; LOPES, P. G.; ATHAYDE, M. L.; SANTURIO, J. M.; ALVES, S. H. Comparison of the susceptibilities of clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* to essential oils. **Mycoses**, v. 53, n. 1, p.12-15, 2010.

PRESSLER, B. M.; VADEN, S. L.; LANE, I. F.; COWGILL, L. D.; DYE, J. A. Candida spp urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 39, p. 263-270, 2003.

PULIDO- VILLAMARÍN, A. P.; LINARES, M. Y.; SALAZAR, R. C.; GRANADOS, C. G.; SILVA, M. A.; VARON, M. J. R. **Análisis retrospectivo (2009-2010) de las alteraciones dermatológicas, óticas y oftalmológicas con diagnóstico clínico presuntivo de micosis en caninos y felinos**. Disponível em: <[www.javeriana.edu.co/universitas\\_scientiarum](http://www.javeriana.edu.co/universitas_scientiarum)>. Acesso em: 08 jan. 2012.

QUIROGA, E. N.; SAMPIETRO, A. R.; VATTUONE, M. A. Screening antifungal activities of selected medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 74, p.89-96, 2001.

RAPOSO, J. B.; NOBRE, M. O.; FERNANDES, C. G.; PORTO, M. Candidíase cutânea em um canino. **Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia**, v. 2-3, p. 11-4, 1996.

RECIO, M. C.; RIOS, J. L.; VILLAR, A. A review of some antimicrobial compounds isolated from medicinal plants reported in the literature 1978-1988. **Phytotherapy Research**, v. 3, n. 4, p.117-125, 1989.

REX, J. H.; RINALDI, M. G.; PFALLER, M. A. Resistance of *Candida* species to fluconazole. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 1, p. 1-8, 1995.

RIBEIRO, P. M.; BACAL, F.; KOGA-ITO, C. Y.; JUNQUEIRA, J. C.; JORGE, A. O. Presence of *Candida* spp. in the oral cavity of heart transplantation patients. **Journal of Applied Oral Science**, v. 19, n. 1, p. 6-10, 2011.

RICHARDSON, M. D.; WARNOCK, D. W. Deep candidosis. In: \_\_\_\_\_.

**Fungal Infection, diagnosis and Management.** Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993b. p. 112-114.

RICHARDSON, M. D.; WARNOCK, D. W. Superficial Candidosis. In: \_\_\_\_\_. **Fungal infections: diagnosis and management.** Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993a. p. 61-73.

RICHET, H. M. ; ANDREMONT, A. ; TANCRED, C. ; PICO, J. L. ; JARVIS, W. R. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. **Reviews of infectious diseases**, v. 13, p. 211-215, 1991.

RINALDI, M. G. Laboratory evaluation of antifungal agents: a brief overview. **Clinical Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 130-133, 1992.

RINGDEN, D.; MEUNIER, F.; TOLLEMAR, J.; RICCI, P.; TURA, S.; KUSE, E.; VIVIANI, M. A.; GORIN, N. C.; KLASTERSKY, J.; FENAUX, P. Efficacy of amphotericin b encapsulated in liposomes (AMBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.28b, p.73-82, 1991.

RIPPON, J. W. A new era in antimycotic agents. **Archives of Dermatology**, v. 122, p. 399-402, 1986.

RIPPON, J. W. Candidiasis. In: \_\_\_\_\_. **Medical Mycology: The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes.** 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1988. p. 536-581.

RIPPON, J. W. **Medical Mycology: the pathogenic fungi and pathogenic actinomycetes.** Philadelphia: W. B. Saunders, 1974. p. 545-587.

ROBBERS, J. E.; SPEEDIE, M. K.; TYLER, V. E. **Farmacognosia e Farmacobiotechnologia.** São Paulo: Premier, 1997. 372 p.

ROBERT P. L. Antifungal activity of *Morinda citrifolia* fruit extract against *Candida albicans*. **HealthScience**, v. 1016, n. 10, p. 394-398, 2009.

ROCHETTE, F.; ENGELEN, M.; VANDEN-BOSSCHE, H. Antifungal agents of use in animal health—practical applications. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, p. 31-53, 2003.

RODRÍGUEZ, D.; ALMIRANTE, B.; CUENCA-ESTRELLA, M.; RODRIGUEZ-TUDELA, J. L.; MENSA, J.; AYATS, J.; SANCHEZ, F.; PAHISSA, A. Barcelona candidemia project study group. Predictors of candidaemia caused by non-albicans *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 16, p. 1676-1682, 2010.

RODRÍGUEZ, F.; FERNÁNDEZ, A.; ESPINOSA, M. A.; WOHLSEIN, P.; JENSEN, H. E. Acute disseminated candidiasis in a puppy associated with parvoviral infection. **Veterinary Record**, v. 142, p. 434-436, 1998.



ROGERS, C. L.; GIBSON, C.; MITCHELL, S. L.; KEATING, J. H.; ROZANSKI, E. A. Disseminated candidiasis secondary to fungal and bacterial peritonitis in a young dog. **Journal of Veterinary Emergency & Critical Care**, v. 19, n. 2, p. 193-198, 2009.

ROSE, A. H.; HARRISON, J. S. **The yeasts**. London: Academic Press, 1989. 3 v.

RUHNKE, M.; EIGLER, A.; TENNAGEN, I.; GEISELER, B.; ENGELMANN, E.; TRAUTMANN, M. Emergence of fluconazole-resistant strains of *Candida albicans* in patients with recurrent oropharyngeal candidosis and human immunodeficiency virus infection. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 32, n. 9, p. 2092-2098, 1994.

RUHNKE, M.; SCHMIDT-WESTHAUSEN, A.; TRAUTMANN, M. In vitro activities of Voriconazole (UK-109,496) against fluconazole susceptible and resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 3, p. 575-577, 1997.

RUPLEY, E. A.; **Manual de clínica aviária**. São Paulo: Roca, 1999. p. 305.

SÁ, L. D. et al. Activité antimicrobienne d'huiles essentielles sur les bacteries qui causent lá conjunctivite. **Boletim da Sociedade Broteriana**, v. 67, n. 2, p. 99-103, 1995-1996.

SADER, H. S.; GALES, A. C. PFALLER, M. A.; MENDES, R. E.; ZOCCOLI, C.; BARTH, A.; JONES, R. N. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY antimicrobial surveillance program. **Brazilian Journal of Infections Diseases**, v. 5, n. 4, p. 200-214, 2001.

SANGLARD, D.; ODSS, F. C. Resistance on *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. **Lancet Infectious Diseases**, v. 2, p. 73-85, 2002.

SANTOS, R. C.; MARIN, J. M. Isolation of *Candida* spp. from mastitic bovine milk in Brazil. **Mycopathologia**, v. 159, p. 251-253, 2005.

SARAMANAYAKE, L. P. Oral Mycoses in HIV-infection. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 73, p. 171-180, 1992.

SAROSI, G. A. Amphotericin B: still the 'gold standard' for antifungal therapy. **Postgraduate Medical Journal**, v. 88, n. 1, p. 151-156, 1990.

SARTORI, M. R. K.; PRETTO, J. B.; CRUZ, A. B.; BRESCIANI, L. F.; YUNES, L. A.; SORTINO, M.; ZACCHINO, S. A.; CECHINEL, V. F. Antifungal activity of fractions and two pure compounds of flowers from *Wedelia paludosa* (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae). **Pharmazie**, v. 58, n. 8, p. 567-569, 2003.

SCHABERG, D. R.; CULVER, D. H.; GAYNES, R. P. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. **American Journal of Medicine**, v. 91, n. 3, supl. 2, p. S72-S75, 1991.

SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2. ed. Porto Alegre: UFSC, 2000.

SCHERER, R.; WAGNER, R.; DUARTE, M. C. T.; GODOY, H. T. Composição e atividades antioxidante e antimicrobiana dos óleos essenciais de cravo-da-índia, citronela e palmarosa. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 11, n. 4, p.654-658, 2009.

SCHMITT, H. J. New methods of delivery of amphotericin B. **Clinical Infectious Diseases**, v. 17, n. 2, p.501-506, 1993.Suplement.

SCHOLER, H. J.; POLAK, A. Resistance to systemic antifungal agents. In: BRYAN, L. E. **Antimicrobial drug resistance**. Orlando: Academic Press, 1984. p. 393-460.

SEGAL, A.; BAUM, G. L. **Pathogenic yeasts and Yeast infections**. Florida: CRC Press, 1994. 227 p.

SEIDENFELD, S. M.; COOPER, B. H.; SMITH, J. W.; LUBY, J. P.; MACKOWIAK, P. A. Amphotericin B tolerance: a characteristic of *Candida parapsilosis* not shared by other *Candida* species. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 147, p. 116-119, 1983.

SENA FILHO, J. G. Antimicrobial activity and phytochemical profile from the roots of *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 4, p. 506-509, 2006.

SHADOMY, S.; ESPINEL-INGROF, A.; GEBHAR, R. J. *In vitro* studies with sf 86-327, a new orally active allylamine derivatives. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v. 23, p. 125-132, 1985.

SHIMIZU, M. T. **Relação entre o estado fisiológico, o conteúdo de ergosterol e 24(28):** dehidroergosterol e a sensibilidade aos antibióticos poliênicos em diferentes espécies de leveduras. 1978. 69 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia e Imunologia) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1978.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autore contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 338 p.

SILVA, A. B. L.; DIAS, K. S.; MARQUES, M. S.; MENEZES, I. A. C.; SANTOS, T. C.; MELLO, I. C. M.; LISBOA, A. C. C. D.; CAVALCANTI, S. C. H.; MARÇAL, R. M.; ANTONIOLLI, A. R. Avaliação do efeito antinociceptivo e da toxicidade aguda do extrato aquoso da *Hyptis fruticosa* Salmz. Ex Benth. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 4, p. 475-479, 2006.

SILVA, M. A. P. **Meio ambiente, educação e flora local:** saber e fazer em Nossa Senhora da Guia, Mato Grosso. Cuiabá-MT. 1997. Dissertação (Mestrado em Educação e Meio Ambiente) - Instituto de Educação, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, 1997.

SILVA, M. V. Growth inhibition effect of Brazilian cerrado plant extracts on *Candida*

species. **Pharmaceutical Biology**, v. 39, p. 138-141, 2001.

SILVA, O. Antimicrobial activity of Guinea-Bissau traditional remedies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 50, p. 55-59, 1996.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 2. ed. Porto Alegre; Florianópolis: UFRGS; UFSC, 1999.

SKINNER, C. E.; FLETCHER, D. W. A review of the genus *Candida*. **Bacteriological reviews**, v. 24, n. 1, p. 397-416, 1999.

SMITH, J. M. B. Candidiasis in animals in New Zealand. **Medical Mycology**, v. 5, n. 3, p. 220-225, 1967.

SMITH, K. J.; WARNOCK, D. W.; KENNEDY, C. T. C.; JOHNSON, E. M.; HOPWOOD, J.; CUTSEM, J. V.; VANDEN-BOSSCHE, H. Azole resistance in *Candida albicans*. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v. 24, p. 133-144, 1986.

SOE JARTO, D. D. Biodiversity prospecting and benefit sharing: Perspective from the field. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 51, p. 1-15, 1996.

SOMAVILLA, N. S. **Utilização de plantas medicinais por uma comunidade garimpeira do sudoeste matogrossense**. 1998. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá, 1998.

SOMMER, M. O. A.; CHURCH, G. M.; DANTAS, G. The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes. **Virulence**, v. 1, p. 299-303, 2010.

SOUBHIA, C. B. et al. Candidíase: Revisão de Literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 6, n. 11, 2008.

SOUZA, L. K. H.; OLIVEIRA, C. M. A.; FERRI, P. H.; SANTOS, S. C.; JÚNIOR, J. G. O.; MIRANDA, A. T. B.; LIÃO, L. M.; SILVA, M. R. R. Antifungal properties of Brazilian cerrado plants. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 33, n. 3, p. 247-249, 2002.

STEFANELLO, M. E. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana e citotóxica de extratos de *Gochnatia polymorpha* ssp *flocosa*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 4, p. 525-530, 2006.

STENDERUP, A. Oral Mycology. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 48, n. 1, p. 3-10, 1990.

SULLIVAN, D. J.; WESTERNENG, T. J.; HAYNES, K. A.; BENNETT, D. E.; COLEMAN, D. C. *Candida dubliniensis* sp nov: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV infected individuals. **Microbiology**, v. 141, p. 1507-1521, 1995.

SULLIVAN, D.; BENNETT, D.; HENMEN, M.; HARWOOD, P.; FLINT, S.; MULCAHY,

- F.; SHANLEY, D.; COLEMAN, D. Oligonucleotide fingerprinting of isolates of *Candida* species other than *C. albicans* and of atypical *Candida* species from human immunodeficiency virus-positive and AIDS patients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 31, n. 8, p.2124-2133, 1993.
- TAN, T. Y.; TAN, A. L.; TEE, N. W.; NG, L. S.; CHEE, C. W. The increased role of non-albicans species in candidemia: results from a 3-year surveillance study. **Mycoses**, v. 53, p. 515-521, 2009.
- TRAMMELL, R. A.; COX, L.; PIKORA, L.; MURPHY, L. L.; TOTH, L. A. Evaluation of an extract of North American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) in *Candida albicans* infected complement-deficient mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 2, p.414-421. 2012.
- TUNCA, R.; GÜVENÇ, T.; HAZIROGLU, R.; ATASEVEN, L.; ÖZEN, H.; TOPLU, N. Pathological and Immunohistochemical Investigation of Naturally Occurring Systemic *Candida albicans* Infection in Dog. **Journal of Veterinary & Animal Sciences**, v. 30, n. 6, p.545-551, 2006.
- VALENZUELA, E. F.; MALDONADO, C. S.; PAREDES, J. G. Actividade antifúngica de quitosano carbamato de etilo em *Candida albicans*. **Boletín Micológico**, v. 18, p. 105-110, 2003.
- VAN DEN ANKER, J. N.; VAN POPELE, N. M. L.; SAUER, P. J. J. Antifungal agents in neonatal systemic candidiasis. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 39, n. 7, p.1391-1397, 1995.
- VAN DEN BERG, M. E. Contribuição à flora medicinal do Estado de Mato Grosso. **Ciência e Cultura**, v. 33, p. 163-170, 1980. Suplemento.
- VAN DEN BERG, M.E. Contribuição à flora medicinal do Estado de Mato Grosso. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 6., 1980. **Anais...** Fortaleza, 1980. p. 3-5.
- VANDEN BOSSCHE, H. ENGELN, M.; ROCHETTE, F. Antifungal agents of use in animal health – chemical, biochemical and pharmacological aspects. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, p. 5-29, 2003.
- VANDEPUTTE, P. LARCHER, G.; BERGÈS, T.; RENIER, G.; CHABASSE, D.; BOUCHARA, J. P. Mechanisms of azole resistance in acinical isolate of *Candida tropicalis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 11, p.4608-4615, 2005.
- VELASCO, M. C. Candidiasis and Cryptococcosis in birds. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, v. 9, n. 2, p. 75-81, 2000.
- VIOLANTE, I. M. P. et al. Antimicrobial activity of some medicinal plants from the cerrado of the central-western region of Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 43, n. 4, p.1302-1308, 2012.
- VISCOLI, C.; CASTAGNOLA, E.; FIOREDDA, F.; CIRAVEGNA, B.; BARIGIONE, G.;

TERRAGNA, A. Fluconazole in the treatment of candidiasis in immunocompromised children. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 35, n. 2, p. 365-367, 1991.

VIVIANI, M. A. Opportunistic fungal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. **Chemotherapy**, v. 38, n. 1, p. 35-42, 1992. Supplement.

WEBER, M. J. KEPPEN, M.; GAWITH, K. E.; EPSTEIN, R. B. Treatment of systemic candidiasis in neutropenic dogs with ketoconazole. **Experimental Hematology**, v. 13, n. 8, p.791-795, 1985.

WECKESSER, S. ENGEL, K.; SIMON-HAARHAUS, B.; WITTMER, A.; PELZ, K.; SCHEMP, C. M. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance. **Phytomedicine**, v. 14, n. 7-8, p.508-516, 2007.

WHITE, T. C.; MARR, K. A.; BOWDEN, R. A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, p. 382-402, 1998.

WINGARD, J. R.; MERZ, W. G.; SARAL, R. *Candida tropicalis*: a major pathogen in immunocompromised patients. **Annals of Internal Medicine**, v. 91, p.539-543, 1979.

WOODS, R. A.; BARD, M.; JACKSON, I. E.; DRUTZ, D. J. Resistance to polyene antibiotics and correlated sterol changes of *Candida tropicalis* from a patient with an amphotericin B-resistant funguria. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 129, p. 53-58, 1974.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Methods for medicinal plants materials**. Geneva: Switzerland, 1992.

ZORE, G. B.; THAKRE, A. D.; RATHOD, V; KARUPPAYIL, S. M. Evaluation of anti-*Candida* potential of geranium oil constituents against clinical isolates of *Candida albicans* differentially sensitive to fluconazole: inhibition of growth, dimorphism and sensitization. **Mycoses**, v. 54, p.99–109, 2009.

### 3 ARTIGO

#### 3.1 INTRODUÇÃO

Leveduras do gênero *Candida* são classificadas no Reino Fungi como membros do phylum Ascomycota, divisão Deuteromycetes, ordem Saccharomycetales, família Saccharomycetaceae (ALEXOPOULOS et al., 1996). O gênero *Candida* compreende aproximadamente 200 espécies que se reproduzem assexuadamente por brotamento.

A maioria das espécies patogênicas cresce muito bem em cultivos aeróbios, embora possa crescer também em elevadas concentrações de gás carbônico atmosférico e em meios pobres ou ricos em nutrientes, com pH entre 2,5 e 7,5, temperatura entre 20°C e 38°C. Quase todas as espécies do gênero requerem biotina para o crescimento e algumas delas exigem um suplemento vitamínico mais elaborado (ODDS, 1988).

*Candida albicans* é a principal espécie do gênero associada à maioria das manifestações patológicas da pele, unhas, mucosas, trato gastrointestinal e pulmões. (ANDRIOLI et al., 2009; GELFAND, 1989; LACAZ et al., 1991; PFALLER, 1994). Esta espécie é encontrada em diversos ambientes e/ou substratos, como solo, vegetais, águas correntes, de piscina ou mar. É um comensal do trato gastrointestinal e das mucosas vaginal e oral do homem e de vários animais, incluindo primatas, mamíferos selvagens e domesticados, além de pássaros e anfíbios (JAAFFAR; PETTIT, 1992; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; MURRAY et al., 2002; ODDS, 1988; RIPPON, 1988).

Estas espécies foram relatadas como os agentes etiológicos mais frequentes nas infecções nosocomiais, ocorrendo sempre em associação com alguma condição mórbida subjacente (BECK-SANGUÉ et al., 1993; FETTER et al., 1993; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; LACAZ et al., 1991; ODDS, 1988; RIPPON, 1988), contudo, *C. albicans* representa de 5 a 10% do total das septicemias nosocomiais (GAVALDÀ; RUIZ, 2003).

Os principais fatores responsáveis pelo surgimento de candidíases, em relação ao hospedeiro, podem ser fisiológicos ou patológicos. Dentre os fatores

fisiológicos, deve-se destacar: a menor idade, durante o processo de estabelecimento da microbiota residente, a idade avançada, devido a doenças e aos tratamentos médicos associados a elas, e a gravidez, com o provável aumento de glicogênio na mucosa vaginal (ANDRIOLI et al., 2009; CORRÊA et al., 2009). Quanto aos patológicos, estes em geral associados a condições que comprometem a imunidade celular, podem ser citadas as endocrinopatias, particularmente a diabetes mellitus, hemopatias, neoplasias, deficiências nutricionais e infecções diversas. Podem ser destacados outros fatores que alterem a microbiota, como hábitos alimentares, higiênicos e culturais, traumas, queimaduras, uso de próteses dentárias (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

Na Medicina Veterinária, são fatores predisponentes a infecções por *Candida*: idade, presença de doenças autoimunes, Diabetes mellitus, uso de corticosteróides, antibioticoterapia, mudanças no pH, imunossupressão, cateterismo venoso e urinário e administração de nutrição parenteral (HESELTINE et al., 2003; KIVARIA; NOORDHUIZEN, 2007; MORETTI et al., 2004; VELASCO, 2000).

Os fungos que entram em contato com o ser humano, em animais podem causar alguns danos, os quais podem variar de micoses superficiais benignas até micoses mais severas. Nos mamíferos normalmente habitam o trato digestivo, trato respiratório superior, mucosa genital e pele. A imunidade celular parece ser uma limitação importante para a propagação de *Candida* spp., uma vez que imunossupressão prolongada, quimioterapia citotóxica causando neutropenia, diabetes, corticoterapia em longo prazo e terapia antimicrobiana prolongada podem resultar em aumento da incidência de candidíase, tanto localizada quanto sistêmica (BROWN et al., 2005).

Dale (1972) e Mueller et al. (2002) descrevem, respectivamente, *C. guilliermondii* e *C. parapsilosis* como responsáveis por quadros de dermatomicoses em cães. *Candida tropicalis*, *C. glabrata*, e *C. krusei* são descritas como agentes causadores de quadros diarréicos em bezerros (ELAD et al., 1998). As espécies *C. krusei*, *C. rugosa*, *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. zeulanoide*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. ciferrii*, *C. humicola*, *C. rugosa*, *C. pelliculosis* e *C. tropicalis* já foram identificadas como agentes de mastite clínica e subclínica em bovinos (KIVARIA; NOORDHUIZEN, 2007; KRUKOWSKI et al., 2000; SANTOS; MARIN, 2005).

Para Heseltine et al. (2003) *C. albicans* é uma causa comum de infecções

nosocomiais em humanos, mas há poucos relatos de candidíase sistêmica em cães.

Nos animais domésticos de pequeno porte, as dermatofitoses possuem grande interesse por seu potencial zoonótico, sendo o *Microsporum canis* o responsável pela maior ocorrência de casos de doenças de pele em cães, e o mais frequente dermatófito zoofílico de humanos, seguido das espécies *Trichophyton* sp. e *Microsporum gypseum* (BRILANTE et al., 2003; COPETTI et al., 2006; PINHEIRO et al., 2009; PULIDO-VILLAMARÍN et al., 2011).

Em investigação realizada por Pulido-Villamarín et al. (2011) *Candida albicans* se mostrou como um importante microrganismo causador de infecções oftálmicas (83,3% dos casos) em cães e gatos.

Em estudo feito por Cleff et al. (2007) em cães, as lesões cutâneas observadas apresentaram-se inicialmente úmidas e eritematosas com formação de crostas e extensas áreas alopecicas. As lesões surgiram, segundo relatos dos proprietários, após o animal ter passado por situações de estresse, como sucessivas “trocas de donos” e histórico de tratamentos com antibióticos e corticosteróides. Somente no cultivo de exsudatos e crostas observou-se o crescimento de leveduras do gênero *Candida*.

Lee et al. (2011) observaram em caninos com dermatopatias os seguintes sinais clínicos: alopecia generalizada, eritema irregular e erosões superficiais com evidência histológica de foliculite. Em raspados de pele para pesquisa de ácaros tiveram resultados negativos. No entanto, testes de cultura de fungos e reação em cadeia da polimerase mostraram a existência de *Candida* na lesão. Esta sintomatologia relatada foi semelhante à descrita por outros autores em cães, nos quais observaram lesões pruriginosas, ulcerativas e exsudativas, com bordas irregulares (COSTA et al., 1985; MORETTI et al., 2004; RAPOSO et al., 1996)

Segundo Guillot et al. (1996) e Moretti et al. (2006), a distribuição das lesões dermatológicas ocorre principalmente na região intercostal, nas pregas mucocutâneas e na região cervical.

A infecção por parvovírus em cães também pode ser um fator predisponente a infecções por *Candida*. O efeito combinado de imunossupressores e antibióticos podem levar à colonização pela mesma (TUNCA et al., 2006).

Um caso de candidíase sistêmica foi relatado por Rodriguez et al. (1998) em um filhote da raça Rottweiler que havia sido infectado com parvovírus canino (CPV), com sintomatologia bem evidente como, depressão, anorexia e letargia, seguida por



início agudo de febre 41° C, vômito e diarreia sanguinolenta. O tratamento, incluindo a administração intravenosa de fluidos e eletrólitos, com a adição de glucose, ampicilina e gentamicina administrada por via subcutânea, e de metoclopramida oral, não conseguiram melhorar a condição do cão. O cão veio a óbito dez dias depois, mostrando intensa desidratação e caquexia. Lesões macroscópicas observadas no pós morte foram mais pronunciadas no duodeno, jejuno intestino.

Manifestações clínicas como apatia, mucosas pálidas e linfonodos aumentados, concomitantes com o isolamento de *C.albicans*, foram relatadas (CLEFF et al., 2005). Em estudo feito por Ferreira et al. (2002), os sinais clínicos observados em um canino foram apatia, depressão e anorexia, evoluindo para um quadro de dermatopatia crônica.

Matsuda et al. (2009) descreveram o caso de um canino com candidíase sistêmica e tumor de células mesentéricas com metástases de órgãos. Mastócitos neoplásicos foram encontrados no fígado, baço, rins, pulmões, evidenciando-se lesões granulomatosas. Microrganismos *Candida albicans* estavam presentes no coração, pulmões, rins, pâncreas, tecido adiposo e subserosa circundante do duodeno, tireóide e massa mesentérica, e os organismos foram fagocitados e detectados no fígado e na medula óssea.

Paixão et al. (2001), pesquisando fungos em cães e gatos, relataram o isolamento de *Candida* spp. em 6,8% dos animais analisados. No Brasil, há relatos da presença de espécies do gênero, causando quadros de otite em cães (DUARTE et al., 2001; RAPOSO et al., 1996).

Com relação ao aspecto clínico das candidíases em cães e gatos com infecção urinária causada por *Candida* spp., é possível observar quadros de disúria, hematúria, aumento da frequência de micção, anorexia, depressão e pirexia, sendo este último o principal sintoma (JIN, Y; LIN, 2005).

Kano et al. (2002) identificaram uma cepa de *C.albicans* e uma de *C. parapsilosis*, provenientes da urina de cães com infecção urinária, pela análise do DNA ribossomal por PCR. Já Moretti et al. (2004) optaram por uma reação de PCR-REA (*Restriction Enzyme Analysis*), mediante a qual identificaram uma cepa de *C. albicans* responsável por um quadro de dermatomicose em um cão.

Em outro relato de candidíase sistêmica em canino, o mesmo apresentou dor de origem indeterminada e hipersensibilidade ao toque, ataxia e fraqueza nos membros pélvicos. O exame pós morte revelou uma massa no corpo da vértebra

torácica. Histopatologicamente, a massa era composta de inflamação granulomatosa, incluindo organismos fúngicos que eram imunohistoquimicamente positiva para *Candida albicans*. Lesões granulomatosas semelhantes foram observadas nos gânglios linfáticos sistêmicos, rins, pâncreas, baço, próstata, tireóide e coração. Este caso foi diagnosticado como candidíase sistêmica (KUWAMURA et al., 2006).

Rogers et al. (2009) descreveram um caso grave de sepse bacteriana e candidíase disseminada em um cão previamente saudável. Peritonite séptica foi identificada no momento da internação e evidências de deiscência no local da enterostomia anterior foram observadas durante laparotomia exploratória. Organismos fúngicos, morfologicamente consistentes com *Candida* spp, foram encontrados nos pulmões e nos rins e o exame histopatológico indicou candidíase disseminada.

Ochiai et al. (2000), relataram que na candidíase sistêmica, a primeira manifestação clínica é o aumento de volume de um linfonodo inguinal superficial. Observou em um canino que, mais tarde, vários linfonodos periféricos foram afetados e uma abertura fistulosa apareceu, comunicando um processo inflamatório no úmero direito. A necrópsia revelou lesões graves nos rins, pâncreas e linfonodos múltiplos. Além disso, foram observadas lesões microscópicas no miocárdio e na medula óssea do úmero direito. As lesões, que continham grandes colônias de fungos, foram principalmente granulomatosas com células gigantes multinucleadas, numerosas e células epitelióides, mas necrose e supuração também foram evidentes.

O tratamento das micoses produzidas por fungos oportunistas ou emergentes é baseado na correção ou supressão dos fatores predisponentes e também da utilização terapêutica medicamentosa. Muitos fármacos têm sido obtidos por biossíntese ou síntese orgânica, com propriedades antifúngicas, os quais são usados por via tópica ou sistêmica, conforme o quadro clínico. O tratamento das candidíases é determinado pela apresentação clínica da doença e pela causa determinante do seu surgimento (CRISSEY et al., 1995; LACAZ et al., 1991; RIPPON, 1988).

De um modo geral, são utilizados para a terapêutica das infecções por leveduras do gênero *Candida*, dois grupos de antifúngicos: os antibióticos poliênicos e os derivados azólicos (ODDS, 1988; RIPPON, 1988; SEGAL; BAUM, 1994).

De acordo com Linek (2004), o fluconazol pode ser utilizado em cães para o tratamento de endoftalmite por *Candida*. Apesar de bastante utilizado e apresentar bons resultados no tratamento contra candidíases, o fluconazol mostra-se impotente contra algumas espécies como: *C. krusei* e *C. glabrata* (POSTERARO et al., 2006; VANDEN BOSSCHE et al., 2003).

O aumento da incidência de micoses oportunistas tem sido acompanhado pelo fenômeno de resistência aos antifúngicos, em função do uso abusivo e indiscriminado de antimicrobianos, tornando-se cada vez mais árduo o tratamento das infecções (BALKIS et al., 2002; RODRIGUEZ-TUDELLA, 2002).

Apesar dos relatos de resistência aos antifúngicos serem relativamente frequentes, é difícil estimar sua ocorrência real já que os estudos de susceptibilidade aos antifúngicos não são procedimentos de rotina. Dessa maneira, nem sempre é possível a comparação de resultados entre testes de susceptibilidade a essas drogas conduzidas em diferentes laboratórios (KARTSONIS et al., 2003; (ODDS, 1993).

Resistência antifúngica pode ser classificada de duas formas: resistência *in vitro* e resistência *in vivo*. A resistência *in vitro* pode ser subdividida ainda em resistência *in vitro* primária, chamada também de intrínseca ou inata, que se apresenta naturalmente no microrganismo; e resistência *in vitro* secundária, que aparece quando o microrganismo inicialmente sensível se faz resistente (BALKIS et al., 2002; VANDEPUTTE et al., 2005).

A resistência *in vivo* ocorre em virtude de fatores diferentes, como: farmacocinética da droga antifúngica, fatores dependentes do hospedeiro (estado imune, doenças de base, dentre outros) e fatores relacionados ao microrganismo, como virulência e resistência (BALKIS et al., 2002).

Cepas de *C. albicans* e *C. tropicalis*, oriundas de animais, apresentaram resistência *in vitro* a fluconazol, cetoconazol e itraconazol (BRITO et al., 2007; OZAWA et al., 2005). Algumas cepas de *Candida* spp. isoladas de cães, têm se mostrado resistentes aos derivados azólicos, fazendo-se necessária maior vigilância epidemiológica, com o objetivo de manter a saúde animal (BRITO et al., 2009).

Foram relatados fatores que tem contribuído para a resistência a drogas antifúngicas em três níveis, a saber: (i) fatores clínicos que resultam do insucesso terapêutico em doenças refratárias; (ii) fatores celulares associados com a

resistência da cepa do fungo e (iii) fatores moleculares que são ultimamente responsáveis pela resistência fenotípica na célula fúngica (WHITE et al., 1998; DAVIES; DAVIES, 2010; SOMMER et al., 2010).

Desta forma, a utilização bem sucedida de qualquer agente terapêutico é comprometida pelo potencial de desenvolvimento de tolerância ou resistência a um composto a partir do momento que o mesmo é utilizado pela primeira vez, nas diversas infecções fúngicas, bacterianas, virais e parasitárias, e se aplicando a qualquer organismo vivo, incluindo seres humanos, animais, plantas, insetos, entre outros. O uso empírico de plantas medicinais pela população tem demonstrado que diversas partes como: caule, raízes, folhas, sementes e frutos de plantas têm se mostrado eficazes na cura de diversos males, suscitando assim grande interesse no estudo científico das mesmas (GARCIA et al., 1996; GUARIN NETO, 1996; DE LA CRUZ, 1997).

A biodiversidade vegetal brasileira é um privilégio e cabem-nos investigar esse tipo de material à procura de agentes quimioterápicos menos agressivos ao homem e ao ambiente. No Brasil, o começo foi marcado pelos indígenas e jesuítas. Contudo, há necessidade de maiores conhecimentos sobre essas plantas para se definir a toxicidade, por poderem representar perigo para a saúde devido ao modo aleatório como são utilizadas como remédios (DE LA CRUZ, GUARIN NETO, 1996; GUARIN NETO; MORAES, 2003).

O Estado de Mato Grosso é caracterizado fisionomicamente por três grandes formações: o Cerrado, o Pantanal e a Floresta Amazônica, apresentado profunda diversidade florística, com grande número de espécies vegetais (GOTTLIEB; MORS, 1978). A maior parte destas espécies permanece desconhecida, tanto do ponto de vista químico quanto farmacológico. O conhecimento tradicional representa grande fonte de informações sobre as propriedades medicinais de algumas destas plantas, contribuindo, efetivamente, para o estudo de produtos naturais. Com relação ao potencial medicinal da flora mato-grossense, alguns estudos foram e continuam sendo realizados. Porém ainda há carência de pesquisas técnico-científicas (VAN DEN BERG, 1980; GUARIN NETO, 1996; SILVA, 1997; SOMAVILLA, 1998).

A contribuição das comunidades tradicionais, raizeiros e curandeiros, bem como o aumento do interesse pela utilização de plantas medicinais por parte da população ressaltam a importância da pesquisa em plantas medicinais como forma

de adequar a utilização dos extratos vegetais extraídos de plantas medicinais do Cerrado mato-grossense, através, por exemplo, do estudo de susceptibilidade a isolados fúngicos (QUIROGA et al., 2001;).

Embora estudos sobre inibição de fungos por compostos isolados a partir de plantas mostrem vários resultados interessantes, é possível que os testes *in vitro* possam não ser por si só capazes de oferecer uma indicação precisa do significado destes compostos em relação à restrição do crescimento fúngico (MANSFIELD, 1983). Pode-se inferir que as plantas, sendo organismos sésseis, são capazes de detectar a presença de fitopatógenos (fungos, bactérias e vírus) e estruturar mecanismos de defesa em relação aos invasores (QUIROGA et al., 2001).

Considerando-se o cerrado brasileiro, Silva et al. (2001) estudaram o efeito inibitório sobre o crescimento de leveduras do gênero *Candida*, utilizando extratos etanólicos obtidos a partir de folhas das espécies *Annonacrassiflora* e *A. coriaceae*, e frutos de *Solanum lycocarpum* e *S. grandiflorum*. Foram investigadas 52 cepas de *Candida albicans*, quatro cepas de *C. tropicalis* e três cepas de *C. krusei* isoladas de pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), apresentando quadros clínicos de candidíase orofaríngea. O método utilizado foi o de diluição em ágar. Dentre os extratos testados, aquele obtido a partir de folhas de *A. classifora* foi ativo frente a todos os microrganismos e exibiu grande atividade antifúngica com base nos valores de CIM. Foi observado que 57 cepas (96%) foram inibidas com o extrato de *A. classifora* em concentração igual a 64 µg/ml, enquanto que frente a 18 cepas (30%) exibiu valores de CIM menores ou iguais a 0,5µg/ml quando testado considerando-se concentração de microrganismos igual a 10<sup>6</sup> UFC/mL. A cepa *Candida albicans* CBS 562 foi utilizada como controle, mostrando um padrão similar de inibição.

Nunes et al. (2006), no Estado da Paraíba – Brasil, analisaram a atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Sida cordifolia* frente a quatro diferentes cepas de bactérias e nove referentes a fungos. Os microrganismos testados (bactérias e fungos) foram semeados em ágar Muller Hinton e sabouraud dextrose, respectivamente. *S.cordifolia* mostrou atividade inibitória contra os microrganismos testados com eficácia de 80%. Quando testado frente a *S. aureus*, *S.epidermidis*, *Candida guilliermondii* e *Trichosporon inkin*, o óleo essencial exibiu melhor desempenho.

O aumento de casos clínicos de Candidioses globalmente, bem como a resistência de fungos aos medicamentos têm solicitado a busca de novos agentes anti-*Candida albicans* de fontes vegetais. Extratos de folhas de *Markhamia obtusifolia* tiveram sua atividade contra *C. albicans*. Um extrato de acetona obtida após extração exaustiva levou ao isolamento de compostos que inibiram o crescimento de três espécies de *C. albicans*. Com base em estudos de espectroscopia por ressonância magnética nuclear os compostos foram identificados. O composto mais ativo foi 3 $\beta$ , ácido 19 $\alpha$ -di-hidroxi-12-Ursen-28-óico (2), com uma concentração inibitória mínima (MIC) de valor de 12,5  $\mu$ g/ml para a *C. albicans* isolada de cão e 25,0  $\mu$ g/ml para *C. albicans*. de gato e ATCC 90028 em 24 horas de incubação. Este estudo indicou que *M. obtusifolia* poderia ser uma fonte potencial de princípios ativos contra *C. albicans* (NCHU et al., 2010).

Em trabalho citado por Gadeiha et al. (2011), extratos de *Moringa oleifera* e *Vernonia sp* apresentaram *in vitro* atividade antifúngica contra *Candida albicans* e *Microsporium canis* isolados de cães e gatos, criando perspectivas para o desenvolvimento de estudos sobre a caracterização de seus componentes bioativos.

Assim, em função da grande disponibilidade e variabilidade de plantas medicinais ainda desprovidas de comprovação científica e utilizadas amplamente pela população de Mato Grosso, é relevante a intensificação dos estudos nesta área, buscando informações experimentais que possam nortear o uso das mesmas na medicina veterinária. Objetivou-se, então, no presente trabalho, avaliar a atividade antifúngica *in vitro* de extratos de plantas do Cerrado mato-grossense, sendo os seguintes os objetivos específicos:

- Realizar coleta e classificação etnobotânica de distintas espécies vegetais nativas do cerrado mato-grossense, na região do Rio Manso - município de Chapada dos Guimarães - MT, priorizando a parte eleita para uso popular.

- Realizar a obtenção de extratos etanólicos a partir das plantas selecionadas.

- Avaliar a atividade antifúngica *in vitro* utilizando duas metodologias: diluição em ágar e disco difusão em ágar, considerando todas as espécies selecionadas e previamente classificadas, a partir de extratos brutos das plantas.

## 3.2 MATERIAL E MÉTODOS

### 3.2.1 Coleta das espécies vegetais

Após levantamentos bibliográficos que registram conhecimentos sobre a flora nativa e medicinal do Estado de Mato Grosso, foram selecionadas plantas com possibilidades de apresentarem ação antimicrobiana e antifúngica (GUARIM NETO, 1984; DE LA CRUZ, 1997; SILVA, 1997; SOMAVILLA, 1998) (Tabela 1).

Procedeu-se à coleta na região do Rio Manso, fazenda “Areia Branca”, município da Chapada dos Guimarães, Estado de Mato Grosso, tendo como coordenadas: altitude 15° 15’16”S e longitude 55° 43’ 34”O. A coleta foi realizada de distintas espécies vegetais (aproximadamente 5 Kg). Para tanto foram utilizados instrumentos tais como: tesoura de poda, facão e picareta. Estes procedimentos foram realizados a partir de expedições botânicas nas quais, após a coleta, as plantas foram armazenadas em sacos plásticos mantidos ao abrigo da luz. As plantas foram devidamente transportadas para a UNIC - Universidade de Cuiabá e armazenadas no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica e Farmacognosia, até serem transportadas à Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), para identificação.

### 3.2.2 Herborização

Todo material coletado foi herborizado, documentado em três exsiccatas, pelo método convencional (JOLY, 1979). Foram empregadas técnicas de prensagem, secagem e fixação em cartolinas, acompanhadas de fichas catalográficas contendo descrição de espécimes.





**Tabela 1** - Partes das plantas utilizadas para produção dos extratos etanólicos e nomes populares das espécies vegetais estudadas do cerrado MATO-GROSSENSE

| <b>FAMÍLIA/ESPÉCIES</b>             | <b>PARTE UTILIZADA</b> | <b>NOMES POPULARES</b>                          |
|-------------------------------------|------------------------|---|
| <b>Apocynaceae</b>                  |                        |   |
| <i>Aspidosperma australe</i>        | Entrecasca             | Guatambu, Peroba-rosa                           |
| <i>Hancornia speciosa</i>           | Entrecasca             | Mangaba, Mangava-mansa                          |
| <i>Himatanthus obovatus</i>         | Folhas/caule           | Angélica, Tiborna                               |
| <i>Macrosiphonia petraea</i>        | Planta inteira         | Velame-branco                                   |
| <i>Macrosiphonia velame</i>         | Planta inteira         | Velame  |
| <b>Astearaceae-Compositae</b>       |                        |   |
| <i>Acanthospermum hispidum</i>      | Planta inteira         | Carrapicho-de-carneiro, Carrapicho-de-burro     |
| <i>Vernonia ferruginea</i>          | Folhas/raiz            | Assa-peixe                                      |
| <i>Vernonia polyanthes</i>          | Folhas                 | Caferana, Assa-peixe-branco                     |
| <b>Bignoniaceae</b>                 |                        |   |
| <i>Anemopaegma arvense</i>          | Planta inteira         | Alecrim-do-campo, Verga-teso, Catuaba, Tatuaba  |
| <i>Cybistax antisiphylitica</i>     | Folhas                 | Pau-danta, Pé-de-anta, Bolsa-de-pastor          |
| <i>Tabebuia aurea</i> (Manso)       | Entrecasca             | Paratudo, Craíba                                |
| <b>Burseraceae</b>                  |                        |   |
| <i>Protium heptaphyllum</i>         | Entrecasca             | Almécea, Amescla, Breu                          |
| <b>Caesalpiniaceae/ Leguminosae</b> |                        |   |
| <i>Chamaecrista desvauxii</i>       | Folhas                 | Sene-do-cerrado, Sene, Sena-do-campo-verdadeira |
| <i>Hymenaea stigonocarpa</i>        | Entrecasca             | Jatobá-do-campo, Jatobá-do-cerrado              |
| <b>Clusiaceae</b>                   |                        |   |
| <i>Kielmeyera coriacea</i>          | Folhas                 | Pau-santo, Saco-de-boi, Corticeira              |
| <b>Cochlospermaceae</b>             |                        |   |
| <i>Cochlospermum regium</i>         | Entrecasca             | Algodão-do-campo, Algodãozinho-do-mato          |
| <b>Dilleniaceae</b>                 |                        |   |
| <i>Dolioscarpus</i> sp.             | Folhas                 | Cipó-caboclo                                    |
| <b>Erythroxylaceae</b>              |                        |   |
| <i>Erythroxylum suberosum</i>       | Entrecasca             | Cabelo-de-nego; Mercureiro                      |

**Tabela 1-** (Continuação) Partes das plantas utilizadas para produção dos extratos etanólicos e nomes populares das espécies vegetais estudadas do cerrado MATO-GROSSENSE

| <b>FAMÍLIA/ESPÉCIES</b>            | <b>PARTE UTILIZADA</b> | <b>NOMES POPULARES</b>  |
|------------------------------------|------------------------|---|
| <b>Euphorbiaceae</b>               |                        |   |
| <i>Croton urucurana</i>            | Entrecasca             | Sangra-d'água   |
| <i>Cnodocius urens</i>             | Raiz                   | Cansação, Urtiga-branca, Cansaçã                                  |
| <i>Jatropha elliptica</i>          | Raiz                   | Batata-do-tiú, Purga-de-lagarto, Teiú                             |
| <b>Fabaceae/Leguminosae</b>        |                        |   |
| <i>Acosmium subelegans</i>         | Raiz                   | Quina-genciana, Genciana  |
| <i>Bowdichia virgiloides</i>       | Entrecasca             | Sucupira  |
| <b>Flacourtiaceae</b>              |                        |   |
| <i>Casearia sylvestris</i>         | Folhas                 | Chá-de-frade, Guassatonga   |
| <b>Lamiaceae/ Labiateae</b>        |                        |   |
| <i>Hyptis cana</i>                 | Folhas                 | Hortelã-do-campo  |
| <b>Malpighiaceae</b>               |                        |   |
| <i>Camarea ericoides</i>           | Planta inteira         | Arnica-caseira, Arnica-de-batatinha, Arnica-do-campo              |
| <b>Mimosaceae/ Leguminosae</b>     |                        |   |
| <i>Anadenanthera colubrina</i>     | Entrecasca             | Angico-jacaré, Angico-vermelho                                    |
| <i>Anadenanthera peregrina</i>     | Entrecasca             | Angico, Angico-branco   |
| <i>Dimorphandra mollis</i> Beth.   | Entrecasca             | Barbatimão-branco   |
| <i>Stryphnodendron adstringens</i> | Entrecasca             | Barbatimão, Barbatimão-roxo                                       |
| <b>Moraceae</b>                    |                        |   |
| <i>Brosimum gaudichaudii</i>       | Folhas/Raiz            | Algodãozinho, Mamica-de-cadela, Mama-de-cadela, Inharé, Mãe-dijum |
| <i>Dorstenia asaroides</i>         | Planta inteira         | Carapiá, Caiapiá, Contra-erva                                     |
| <b>Oxalidaceae</b>                 |                        |   |
| <i>Oxalis hirsutissima</i>         | Planta inteira         | Azedinha  |
| <b>Poaceae/ Gramineae</b>          |                        |   |
| <i>Melinis minutiflora</i>         | Folhas                 | Capim-gordura   |

**Tabela 1** - (Continuação) Partes das plantas utilizadas para produção dos extratos etanólicos e nomes populares das espécies vegetais estudadas do cerrado MATO-GROSSENSE

| <b>FAMÍLIA/ESPÉCIES</b>                             | <b>PARTE UTILIZADA</b> | <b>NOMES POPULARES</b>                          |
|---|------------------------|---|
| <b>Proteaceae</b><br><i>Roupala brasiliensis</i>    | Folhas                 | Bosta-de-urubú, Carne-de-vaca                   |
| <b>Rubiaceae</b><br><i>Palicourea rígida</i>        | Partes aéreas          | Douradão, Gritadeira                            |
| <b>Rutaceae</b><br><i>Spiranthera odoratissima</i>  | Raiz                   | Manacá  |
| <b>Sapindaceae</b><br><i>Serjania erecta</i>        | Planta inteira         | Cinco-folhas                                    |
| <b>Scrophulariaceae</b><br><i>Scoparia dulcis</i>   | Planta inteira         | Vassourinha                                     |
| <b>Simaroubaceae</b><br><i>Simarouba versicolor</i> | Entrecasca             | Mata-cachorro, Pau-de-perdiz, Pé-de-perdiz      |
| <b>Sterculiaceae</b><br><i>Guazuma ulmifolia</i>    | Entrecasca             | Chico-magro, Mutamba                            |
| <i>Helicteres sacarrolha</i>                        | Entrecasca             | Rosquinha, Saca-rolha, Orelha-de-onça           |
| <i>Waltheria americana</i>                          | Folhas                 | Malva-do-campo                                  |
| <b>Vochysiaceae</b><br><i>Qualea parviflora</i>     | Folhas                 | Pau-terra-2, Pau-terrinhã                       |
| <i>Vochysia haenkeana</i>                           | Entrecasca             | Cambarazinho, Cambará-amarelo, Escorrega-macaco |

### 3.2.3 Identificação das espécies vegetais

A identificação do material vegetal foi realizada no Herbário da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), sob a responsabilidade da curadora Miramy Macedo, onde foram registradas, com seus respectivos números (Tabela 2).

**Tabela 2** - Identificação das famílias e espécies estudadas e respectivos números de registro no Herbário Central da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT

| FAMÍLIA/ESPÉCIES   | NÚMERO DE REGISTRO NO HERBÁRIO CENTRAL DA UFMT |
|--|--|
| <b>Apocynaceae</b>   |  |
| <i>Aspidosperma australe</i> M. Arg.                       | 23784  |
| <i>Hancornia speciosa</i> Gomez                            | 23782/ 23783                                   |
| <i>Himatanthus obovatus</i> (M. Arg.) R. E.Woodson         | 23781  |
| <i>Macrosiphonia petraea</i> (St. Hill.) K. Schum.         | 23771  |
| <i>Macrosiphonia velame</i> M. Arg.                        | 23770  |
| <b>Astearaceae-Compositae</b>                              |  |
| <i>Acanthospermum hispidum</i> DC.                         | 23780  |
| <i>Vernonia ferruginea</i> Less.                           | 23769  |
| <i>Vernonia polyanthes</i> Less.                           | 23796  |
| <b>Bignoniaceae</b>  |  |
| <i>Anemopaegma arvense</i> (Vell.) Stelf.                  | 23768  |
| <i>Cybistax antisiphylitica</i> (Mart.) Mart.              | 23767  |
| <i>Tabebuia aurea</i> (Manso) Benth ; Hook. f. ex S. Moore | 23766  |
| <b>Burseraceae</b>   |  |
| <i>Protium heptaphyllum</i> (Aubl.) March.                 | 23787/23788                                    |
| <b>Caesalpiniaceae/ Leguminosae</b>                        |  |
| <i>Chamaecrista desvauxii</i> (Collad.) Killip             | 23748  |
| <i>Hymenaea stigonocarpa</i> Mart. Ex Hayne                | 23750/23751                                    |
| <b>Clusiaceae</b>  |  |
| <i>Kielmeyera coriacea</i> (Spreng.) Mart.                 | 23779/23786                                    |
| <b>Cochlospermaceae</b>                                    |  |
| <i>Cochlospermum regium</i> (Mart. ex Schrank) Pilger      | 23785  |
| <b>Dilleniaceae</b>  |  |
| <i>Doliocarpus</i> sp.                                     | 23797  |
| <b>Erythroxylaceae</b>                                     |  |
| <i>Erythroxylum suberosum</i> St. Hill.                    | 23795  |
| <b>Euphorbiaceae</b>                                       |  |
| <i>Croton urucurana</i> Baill.                             | 23794  |
| <i>Cnodocius urens</i> (L.) Arthur                         | 23793  |
| <i>Jatropha elliptica</i> (Pohl) M.Arg.                    | 23792  |

**Tabela 2 -** (Continuação) Identificação das famílias e espécies estudadas e respectivos números de registro no Herbário Central da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT

| <b>FAMÍLIA/ESPÉCIES</b>                            | <b>NÚMERO DE REGISTRO NO HERBÁRIO CENTRAL DA UFMT</b> |
|--|---|
| <b>Fabaceae/Leguminosae</b>                        |   |
| <i>Acosmium subelegans</i> (Mohl.) Yakovl.         | 23799   |
| <i>Bowdichia virgiloides</i> H.B.K.                | 23790   |
| <b>Flacourtiaceae</b>                              |   |
| <i>Casearia sylvestris</i> Sw.                     | 23791   |
| <b>Lamiaceae/ Labiateae</b>                        |   |
| <i>Hyptis cana</i> Pohl.ex Benth.                  | 23789   |
| <b>Malpighiaceae</b>                               |   |
| <i>Camarea ericoides</i> St. Hil.                  | 23763   |
| <b>Mimosaceae/ Leguminosae</b>                     |   |
| <i>Anadenanthera colubrina</i> (Vell.) Brenan      | 23749   |
| <i>Anadenanthera peregrina</i> (L.) Speg.          | 23762   |
| <i>Dimorphandra mollis</i> Bth.                    | 23760/23764/23798                                     |
| <i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville | 23761   |
| <b>Moraceae</b>                                    |   |
| <i>Brosimum gaudichaudii</i> Tréc                  | 23759   |
| <i>Dorstenia asaroides</i> Gardner                 | 23758   |
| <b>Oxalidaceae</b>                                 |   |
| <i>Oxalis hirsutissima</i> Mart. ; Zucc.           | 23757   |
| <b>Poaceae/ Gramineae</b>                          |   |
| <i>Melinis minutiflora</i> Beauv.                  | 23747   |
| <b>Proteaceae</b>                                  |   |
| <i>Roupala brasiliensis</i> Klotz.                 | 23756   |
| <b>Rubiaceae</b>                                   |   |
| <i>Palicourea rígida</i> H.B.K.                    | 23755   |
| <b>Rutaceae</b>                                    |   |
| <i>Spiranthera odoratissima</i> St. Hil.           | 23753/23754   |
| <b>Sapindaceae</b>                                 |   |
| <i>Serjania erecta</i> Radlk.                      | 23752   |
| <b>Scrophulariaceae</b>                            |   |
| <i>Scoparia dulcis</i> L.                          | 23778   |
| <b>Simaroubaceae</b>                               |   |
| <i>Simarouba versicolor</i> St. Hil.               | 23777   |
| <b>Sterculiaceae</b>                               |   |
| <i>Guazuma ulmifolia</i> Lam.                      | 23776   |
| <i>Helicteres sacarrollha</i> St. Hil.             | 23775   |
| <i>Waltheria americana</i> L.                      | 23774   |
| <b>Vochysiaceae</b>                                |   |
| <i>Qualea parviflora</i> Mart.                     | 23773   |
| <i>Vochysia haenkeana</i> Mart.                    | 23772   |

### 3.2.4 Obtenção dos extratos brutos etanólicos

A coleta das plantas estudadas foi realizada através do corte das folhas, raízes, cascas, entrecascas, caule e plantas inteiras. Em seguida, foram lavadas em água corrente e submetidas à secagem em temperatura ambiente e estufa de circulação modelo 171, marca FABBE – PRIMAR, a 40°C. Após a secagem, as folhas, raízes, cascas, entrecascas, caule e plantas inteiras foram picotados e triturados em moinho elétrico de faca, modelo 680 Tecnal, e tamisados no tamis de marca Produteste (60 mesh). Para cada 100 g de pó de cada espécie vegetal, foram adicionados 500 mL de álcool etílico (90° GL). Após este processo permaneceram em maceração por 15 dias ao abrigo da luz e com agitação ocasional. Procedeu-se a filtração de resíduo em papel de filtro (Whatman nº1), e o macerado obtido foi concentrado a vácuo em evaporador rotativo, modelo 802, FISATON, à temperatura de 40°C, até a eliminação quase total do solvente (proporção 1:1). O extrato foi envasado em frasco âmbar e mantido em freezer.

### 3.2.5 Ensaio da atividade antifúngica

#### 3.2.5.1 Microrganismos utilizados

Foram utilizadas cepas de leveduras de referências ATCC (American Type Culture Collection): *Candida albicans* ATCC 18804; *Candida tropicalis* ATCC 750; *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida glabrata* ATCC 2001 e *Candida krusei* ATCC 2742, pertencentes à coleção de fungos patogênicos do Laboratório de Micologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

### 3.2.5.2 Meio de cultura

O meio de cultura sabouraud dextrose (Difco Laboratories Ltda) foi preparado segundo metodologia clássica. O meio de cultura foi esterilizado em autoclave (Phoenix AV-30) a 120°C, durante 15 minutos, distribuído em placas de Petri em uma quantidade suficiente para formar uma espessura variável igual a 4-6 mm. As placas, após solidificação, foram conservadas em geladeira, acondicionadas em saco plástico. Antes do uso as placas foram levadas em estufa à temperatura de 35°C, para total evaporação das gotas de água de condensação, eventualmente formadas, sobre a superfície do meio de cultura. Para os testes em difusão em ágar (disco) o meio fundido foi distribuído à razão de 7mL por tubo 16/160mm, vedados com rosca e autoclavados a 120°C durante 15 minutos, deixando-os solidificar à temperatura ambiente. Posteriormente foram conservados em geladeira. Antes do uso, os tubos foram levados ao banho-maria, (modelo Marconi TE156), a 45°C, para utilização em temperatura ambiente dos mesmos.

### 3.2.5.3 Cultivo

Todos as cepas ATCC foram cultivadas em meio de ágar sabouraud dextrose (Difco Laboratories Ltda), acrescido de cloranfenicol (Sintomicetina, Laboratório Merrel-Lepetit) à concentração de 100 mg/L, preparado segundo as normas do fabricante. O meio fundido foi distribuído à razão de 5 mL por tubos de 16/160mm, vedados com tampa de rosca e autoclavados a 120°C durante 15 minutos. Em seguida, os tubos foram inclinados e deixados solidificar à temperatura ambiente. As sementeiras foram realizadas em dois tubos, em capela de fluxo laminar, modelo TE-117, TECNAL, e incubadas à temperatura de 35°C. As amostras foram avaliadas quanto à presença de microrganismos a partir de 24 horas após o cultivo e até 48 horas. A prova de esterilidade foi considerada satisfatória não havendo crescimento de microrganismos após este período de tempo.

#### 3.2.5.4 Padronização do inóculo

Com o objetivo de padronizar o inóculo foi empregado método espectrofotométrico proposto por Pfaller et al. (1995). As amostras foram cultivadas em tubos contendo ágar sabouraud dextrose (Difco Laboratories Ltda) e incubadas à 35°C durante 24 horas. A massa de células obtida foi recolhida assepticamente dos tubos com alça de platina e ressuspensa em tubos contendo 5mL de salina estéril a 0,85%. Após homogeneização em agitador vórtex (modelo AP56 PHOENIX), por 15 segundos, a transmitância foi medida em espectrofotômetro (modelo E225D CELM) a 530 nm. Para facilitar a padronização do inóculo, após a leitura da transmitância foi utilizado o cartão de Wickerham correspondendo ao padrão 2+ (PFALLER et al., 1988).

#### 3.2.5.5 Avaliação da atividade antifúngica *in vitro*

De modo geral, as técnicas disponíveis para esta finalidade nos laboratórios de microbiologia são conhecidas como diluição em caldo, diluição em ágar e disco de difusão em ágar.

O princípio destes métodos é expor um inóculo definido do microrganismo em estudo à conhecidas concentrações da droga e extratos a serem testados. A atividade antimicrobiana foi determinada pelo método de diluição em ágar e disco de difusão em ágar. Este método (SHADOMY, et al., 1985; NCCLS, 1993; NCCLS, HANZEN, 1995) foi empregado para avaliar a atividade dos compostos frente às espécies de leveduras selecionadas.

Foram semeadas em placas de 150 nm, utilizando-se “swab” estéril, após saturá-lo no caldo inóculo, retirando-se o excesso de líquido, pressionando-o contra as paredes internas do tubo. O “swab” foi passado sobre toda a superfície do meio de cultura; a semeadura foi utilizada de maneira uniforme sucessivamente em três direções, deixando a placa entreaberta, para secar em estufa modelo 002-CB, marca FANEM, a 35°C, por até 15 minutos.



Discos de 6 mm de diâmetro (CECOM Ltda), foram retirados da geladeira 15 minutos antes do uso. Foram esterilizados e embebidos com 20µL de extratos a serem avaliados. Em seguida foram distribuídos sobre a superfície do meio de cultura não ultrapassando o número de doze discos, com auxílio de uma pinça, e pressionados levemente sobre a superfície do meio objetivando eliminar eventuais bolhas de ar, e para assegurar o contato com o ágar e permitir a difusão homogênea do extrato.

As placas foram deixadas à temperatura ambiente por 15 minutos, para permitir a difusão do extrato, em seguida foram incubados em posição invertida a 35°C, por 24 horas.

Após o período de incubação adequado foram realizadas as leituras no verso da placa utilizando régua para determinações do diâmetro medindo-se os halos de inibição em milímetros.

Para o teste de diluição em ágar foram utilizados tubos contendo 7mL do meio de ágar sabouraud dextrose (Difco Laboratories Ltda), estabilizada à temperatura de 45°C em banho-maria, modelo MARCONI, TE156. Foram incorporados 0,1mL de extratos vegetais, distribuídos em placas de 6 cm, em uma altura do meio de 4 a 6 mm, deixando-os à temperatura ambiente para solidificar. Antes do uso as placas foram levadas em estufa 35°C, para total evaporação das gotas de água de condensação sobre a superfície do meio de cultura.

As placas foram divididas, e realizadas sementeiras, utilizando alça calibrada 0,01mL, utilizando-se inóculo padronizado.

Após incubação (24-48 horas), foram realizadas leituras, utilizando-se lupa, modelo SZ-III, BR-SII, MICRONAL. A leitura final dos testes em meio sólido permitiu identificar o extrato capaz de inibir o crescimento de microrganismos. Os resultados foram classificados como: resistente (presença de crescimento) e como sensível (ausência de crescimento). Nestas condições, a leitura a olho nu, após 24 horas de incubação, permite, apenas, análises qualitativas referentes a esta atividade.

Os fatores reconhecidos como os principais responsáveis pela variabilidade nos resultados obtidos em diferentes métodos são: composição do meio de cultivo, pH do meio, tempo e temperatura de incubação, tamanho do inóculo e critério de leitura. Todos os testes foram realizados em triplicata (MC GINNIS, 1980; SHADOMY et al., 1985; BENOUDIA et al., 1988).

### 3.3 RESULTADOS

As propriedades antifúngicas dos extratos brutos foram avaliadas através do método de diluição em ágar e de disco difusão em ágar. Os resultados obtidos a partir dos ensaios em diluição em ágar estão sumarizados na Tabela 3 e disco difusão em ágar na Tabela 4. Todos os extratos testados, não demonstraram atividade antifúngica.

Utilizou-se para indicar como resistentes (R) os extratos que apresentaram crescimento de levedura.

**Tabela 3** - Resultados da avaliação antifúngica *in vitro* em diluição em ágar dos extratos etanólicos frente às leveduras do gênero *Candida*.

| <b>FAMÍLIA/ESPÉCIES</b>             | <b>CT</b> | <b>CA</b> | <b>CG</b> | <b>CP</b> | <b>CK</b> |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Apocynaceae</b>                  |           |           |           |           |           |
| <i>Aspidosperma australe</i>        | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Hancornia speciosa</i>           | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Himatanthus obovatus</i>         | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Macrosiphonia petraea</i>        | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Macrosiphonia velame</i>         | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Astearaceae-Compositae</b>       |           |           |           |           |           |
| <i>Acanthospermum hispidum</i>      | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Vernonia ferruginea</i>          | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Vernonia polyanthes</i>          | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Bignoniaceae</b>                 |           |           |           |           |           |
| <i>Anemopaegma arvense</i>          | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Cybistax antisiphylitica</i>     | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Tabebuia aurea</i>               | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Burseraceae</b>                  |           |           |           |           |           |
| <i>Protium heptaphyllum</i>         | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Caesalpiniaceae/ Leguminosae</b> |           |           |           |           |           |
| <i>Chamaecrista desvauxii</i>       | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Hymenaea stigonocarpa</i>        | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Clusiaceae</b>                   |           |           |           |           |           |
| <i>Kielmeyera coriácea</i>          | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Cochlospermaceae</b>             |           |           |           |           |           |
| <i>Cochlospermum regium</i>         | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Dilleniaceae</b>                 |           |           |           |           |           |
| <i>Doliocarpus</i> sp.              | R         | R         | R         | R         | R         |

**CT** - *Candida tropicalis* (ATCC-750); **CA** - *Candida albicans* (ATCC-18804); **GG** - *Candida glabrata* (ATCC-2001), **CP** - *Candida parapsilosis* (ATCC-22019); **CK** - *Candida krusei* (ATCC-2742). **R** – Resistente.

**Tabela 3** - (Continuação) – Resultados da atividade antifúngica *in vitro* utilizando método de diluição em ágar dos extratos etanólicos frente às leveduras do gênero *Candida*.

| <b>FAMÍLIA/ESPÉCIES</b>            | <b>CT</b> | <b>CA</b> | <b>CG</b> | <b>CP</b> | <b>CK</b> |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Erythroxyllaceae</b>            |           |           |           |           |           |
| <i>Erythroxyllum suberosum</i>     | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Euphorbiaceae</b>               |           |           |           |           |           |
| <i>Croton urucurana</i>            | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Cnodocius urens</i>             | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Jatropha elliptica</i>          | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Fabaceae/Leguminosae</b>        |           |           |           |           |           |
| <i>Acosmium subelegans</i>         | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Bowdichia virgiloides</i>       | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Flacourtiaceae</b>              |           |           |           |           |           |
| <i>Casearia sylvestris</i>         | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Lamiaceae/ Labiateae</b>        |           |           |           |           |           |
| <i>Hyptis cana</i>                 | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Malpighiaceae</b>               |           |           |           |           |           |
| <i>Camarea ericoides</i>           | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Mimosaceae/ Leguminosae</b>     |           |           |           |           |           |
| <i>Anadenanthera colubrina</i>     | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Anadenanthera peregrina</i>     | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Dimorphandra mollis</i>         | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Styphynodendron adstringens</i> | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Moraceae</b>                    |           |           |           |           |           |
| <i>Brosimum gaudichaudii</i>       | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Dorstenia asaroides</i>         | R         | R         | R         | R         | R         |

**CT** - *Candida tropicalis* (ATCC-750); **CA** - *Candida albicans* (ATCC-18804); **GG** - *Candida glabrata* (ATCC-2001); **CP** - *Candida parapsilosis* (ATCC-22019); **CK** - *Candida krusei* (ATCC-2742). **R** – Resistente.

**Tabela 3** - (Continuação) – Resultados da atividade antifúngica *in vitro* utilizando método de diluição em ágar dos extratos etanólicos frente às leveduras do gênero *Candida*.

| <b>FAMÍLIA/ESPÉCIES</b>         | <b>CT</b> | <b>CA</b> | <b>CG</b> | <b>CP</b> | <b>CK</b> |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Oxalidaceae</b>              |           |           |           |           |           |
| <i>Oxalis hirsutissima</i>      | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Poaceae/ Gramineae</b>       |           |           |           |           |           |
| <i>Melinis minutiflora</i>      | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Proteaceae</b>               |           |           |           |           |           |
| <i>Roupala brasiliensis</i>     | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Rubiaceae</b>                |           |           |           |           |           |
| <i>Palicourea rígida</i>        | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Rutaceae</b>                 |           |           |           |           |           |
| <i>Spiranthera odoratissima</i> | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Sapindaceae</b>              |           |           |           |           |           |
| <i>Serjania erecta</i>          | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Scrophulariaceae</b>         |           |           |           |           |           |
| <i>Scoparia dulcis</i>          | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Simaroubaceae</b>            |           |           |           |           |           |
| <i>Simarouba versicolor</i>     | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Sterculiaceae</b>            |           |           |           |           |           |
| <i>Guazuma ulmifolia</i>        | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Helicteres sacarrolha</i>    | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Waltheria americana</i>      | R         | R         | R         | R         | R         |
| <b>Vochysiaceae</b>             |           |           |           |           |           |
| <i>Qualea parviflora</i>        | R         | R         | R         | R         | R         |
| <i>Vochysia haenkeana</i>       | R         | R         | R         | R         | R         |

*Candida tropicalis* (ATCC-750); **CA** - *Candida albicans* (ATCC-18804); **GG** - *Candida glabrata* (ATCC-2001), **CP** - *Candida parapsilosis* (ATCC-22019); **CK** - *Candida krusei* (ATCC-2742).R – Resistente.

**Tabela 4** - Resultados da atividade antifúngica *in vitro* em difusão em ágar (disco) dos extratos etanólicos frente às leveduras do gênero *Candida*.

| <b>FAMÍLIA/ESPÉCIES</b>             | <b>CT</b> | <b>CA</b> | <b>CG</b> | <b>CP</b> | <b>CK</b> |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Apocynaceae</b>                  |           |           |           |           |           |
| <i>Aspidosperma australe</i>        | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Hancornia speciosa</i>           | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Himatanthus obovatus</i>         | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Macrosiphonia petraea</i>        | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Macrosiphonia velame</i>         | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Astearaceae-Compositae</b>       |           |           |           |           |           |
| <i>Acanthospermum hispidum</i>      | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Vernonia ferruginea</i>          | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Vernonia polyanthes</i>          | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Bignoniaceae</b>                 |           |           |           |           |           |
| <i>Anemopaegma arvense</i>          | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Cybistax antisiphylitica</i>     | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Tabebuia aurea</i>               | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Burseraceae</b>                  |           |           |           |           |           |
| <i>Protium heptaphyllum</i>         | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Caesalpiniaceae/ Leguminosae</b> |           |           |           |           |           |
| <i>Chamaecrista desvauxii</i>       | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Hymenaea stigonocarpa</i>        | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Clusiaceae</b>                   |           |           |           |           |           |
| <i>Kielmeyera coriácea</i>          | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Cochlospermaceae</b>             |           |           |           |           |           |
| <i>Cochlospermum regium</i>         | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Dilleniaceae</b>                 |           |           |           |           |           |
| <i>Doliocarpus</i> sp.              | -         | -         | -         | -         | -         |

**CT** - *Candida tropicalis* (ATCC-750); **CA** - *Candida albicans* (ATCC-18804); **GG** - *Candida glabrata* (ATCC-2001), **CP** - *Candida parapsilosis* (ATCC-22019); **CK** - *Candida krusei* (ATCC-2742). Resultados resistentes expressos em representação.

**Tabela 4:** (Continuação) – Resultados da atividade antifúngica *in vitro* em difusão em ágar (disco) dos extratos etanólicos frente às leveduras do gênero *Candida*.

| <b>FAMÍLIA/ESPÉCIES</b>            | <b>CT</b> | <b>CA</b> | <b>CG</b> | <b>CP</b> | <b>CK</b> |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Erythroxyloaceae</b>            |           |           |           |           |           |
| <i>Erythroxyllum suberosum</i>     | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Euphorbiaceae</b>               |           |           |           |           |           |
| <i>Croton urucurana</i>            | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Cnodocius urens</i>             | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Jatropha elliptica</i>          | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Fabaceae/Leguminosae</b>        |           |           |           |           |           |
| <i>Acosmium subelegans</i>         | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Bowdichia virgiloides</i>       | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Flacourtiaceae</b>              |           |           |           |           |           |
| <i>Casearia sylvestris</i>         | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Lamiaceae/ Labiateae</b>        |           |           |           |           |           |
| <i>Hyptis cana</i>                 | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Malpighiaceae</b>               |           |           |           |           |           |
| <i>Camarea ericoides</i>           | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Mimosaceae/ Leguminosae</b>     |           |           |           |           |           |
| <i>Anadenanthera colubrina</i>     | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Anadenanthera peregrina</i>     | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Dimorphandra mollis</i>         | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Stryphnodendron adstringens</i> | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Moraceae</b>                    |           |           |           |           |           |
| <i>Brosimum gaudichaudii</i>       | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Dorstenia asaroides</i>         | -         | -         | -         | -         | -         |

**Onde:** **CT** - *Candida tropicalis* (ATCC-750); **CA** - *Candida albicans* (ATCC-18804); **GG** - *Candida glabrata* (ATCC-2001), **CP** - *Candida parapsilosis* (ATCC-22019); **CK** - *Candida krusei* (ATCC-2742). Resultados resistentes expressos em representação.

**Tabela 04** -(Continuação) – Resultados da avaliação antifúngica *in vitro* em difusão em ágar (disco) dos extratos etanólicos frente às leveduras do gênero *Candida*.

| <b>FAMÍLIA/ESPÉCIES</b>         | <b>CT</b> | <b>CA</b> | <b>CG</b> | <b>CP</b> | <b>CK</b> |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Oxalidaceae</b>              |           |           |           |           |           |
| <i>Oxalis hirsutissima</i>      | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Poaceae/ Gramineae</b>       |           |           |           |           |           |
| <i>Melinis minutiflora</i>      | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Proteaceae</b>               |           |           |           |           |           |
| <i>Roupala brasiliensis</i>     | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Rubiaceae</b>                |           |           |           |           |           |
| <i>Palicourea rígida</i>        | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Rutaceae</b>                 |           |           |           |           |           |
| <i>Spiranthera odoratissima</i> | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Sapindaceae</b>              |           |           |           |           |           |
| <i>Serjania erecta</i>          | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Scrophulariaceae</b>         |           |           |           |           |           |
| <i>Scoparia dulcis</i>          | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Simaroubaceae</b>            |           |           |           |           |           |
| <i>Simarouba versicolor</i>     | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Sterculiaceae</b>            |           |           |           |           |           |
| <i>Guazuma ulmifolia</i>        | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Helicteres sacarrolha</i>    | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Waltheria americana</i>      | -         | -         | -         | -         | -         |
| <b>Vochysiaceae</b>             |           |           |           |           |           |
| <i>Qualea parviflora</i>        | -         | -         | -         | -         | -         |
| <i>Vochysia haenkeana</i>       | -         | -         | -         | -         | -         |

**CT** - *Candida tropicalis* (ATCC-750); **CA** - *Candida albicans* (ATCC-18804); **GG** - *Candida glabrata* (ATCC-2001), **CP** - *Candida parapsilosis* (ATCC-22019); **CK** - *Candida krusei* (ATCC-2742). Resultados resistentes expressos em representação.



### 3.4 DISCUSSÃO

Leveduras do gênero *Candida* têm ao longo da última década exibido marcante resistência aos antifúngicos sintéticos, especialmente quando associadas a infecções oportunistas fatais, como a AIDS, quimioterapia antineoplásica e transplantes. Desta forma, a busca de novos compostos de origem vegetal que apresentem atividade antifúngica é de extrema importância uma vez que poderão ser aplicados na prevenção e tratamento de doenças infecciosas. No entanto, torna-se necessário a realização de estudos de cunho toxicológico e clínico como suporte para a utilização e segurança destes produtos como fármacos (CARMO et al. 1998; DAVIES, J.; DAVIES, 2010).

Apesar de existirem vários métodos para avaliar a atividade antibacteriana e antifúngica de extratos vegetais, diversos trabalhos publicados nesta área não fornecem detalhes sobre a metodologia, como por exemplo, o diâmetro dos halos de inibição no teste de difusão em disco, tempo de incubação, meio de cultura e quantidade de extrato utilizada, impossibilitando comparações detalhadas, porém permitindo validar as metodologias que foram definidas no estudo, quando se trata do disco difusão em ágar (AMABEOKU et al., 1998; BINUTI e LAJUBUTU,1994;LAZO, 1990; SILVA et al., 1996; CARMO et al. 1998; JONES et al.2001; PORTILLO et al. 2001; QUIROGA et al. 2001; GOUN et al. 2003; NCHU et al. 2010), e diluição em ágar (FAVEL et al., 1993; SILVA et al., 1996; PEREZ; SUAREZ, 1997; QUIROGA et al. 2001; SILVA, 2001; ALVES et al 2006; ROBERT, 2009).

Diversos são os fatores interferentes que afetam a suscetibilidade do método de difusão, havendo a necessidade do conhecimento das condições experimentais e a padronização rigorosa na execução do teste. Os aspectos importantes a serem considerados são: meio de cultura, pH, inoculo, condições de incubação, entre outros (OSTROSKY et al., 2008). Um fator importante é o conhecimento das particularidades de cada microrganismo, cabendo ressaltar que na seleção dos microrganismos testados há uma tendência em se utilizar linhagem de diversas espécies, cepas ATCC diferentes, o que, em certos momentos, torna difícil a comparação, dificultando a reprodutibilidade dos dados. Desta forma, apesar de todas as referências levantadas utilizarem leveduras da espécie *Candida albicans*,

no presente trabalhos microrganismos testados apresentaram resistência aos extratos utilizados.

Outro fator importante a ser considerado está relacionado à obtenção das amostras, como época de coleta das plantas, clima, solo, padrões de variação geográfica, preparação dos extratos. A utilização de extratos etanólicos brutos neste estudo é coincidente com os estudos averiguados em literatura (LAZO, 1990; AMABEOKU et al., 1998; CARMO et al. 1998 ; JONES et al., 2001, QUIROGA et al., 2001), quando se trata de testes de triagem com extratos vegetais. Contudo, em relação às espécies vegetais, em algumas circunstâncias, quando consideradas as famílias utilizadas, os resultados do presente trabalho foram similares aos comparados no levantamento bibliográfico (LAZO 1990; AMABEOKU et al., 1998; CARMO et al., 1998; JONES et al., 2001, QUIROGA et al., 200; VIOLANTE et al., 2012).

Quando utilizado extrato etanólico, Silva et al. (1996) encontraram atividade antifúngica, sendo que as espécies *Cryptolepis sanguinolenta* e *Terminolia macroptera* exibiram resultados satisfatórios para *Candida albicans* CIP 3153, com concentrações inibitórias mínimas expressas em mg/mL maiores do que 25. Segundo Silva et al. (2001), dentre os extratos testados, aquele obtido a partir de folhas de *A. classifora* foi ativo frente a todos os microrganismos e exibiu grande atividade antifúngica com base nos valores de CIM.os autores observaram que a diferença na atividade antimicrobiana difere de forma marcante quanto à técnica de extração utilizada (AYOUB, 1989; FAVEL et al., 1993; ; BINUTI e LAJUBUTU,1994; ALVES et al 2006; NCHU et al. 2010).

No presente estudo, como não foram utilizados extratos de todas as partes das plantas, nem utilizadas todas as polaridades de solventes, considera-se que um resultado negativo não significa necessariamente ausência de atividade antifúngica das espécies estudadas. Os resultados encontrados nesse trabalho referem-se a extratos brutos etanólicos, portanto considera-se necessário explorar novos solventes. Desta forma, não se limita apenas a uma parte das substâncias químicas que a planta possui, explorando-se toda a variedade de metabólitos secundários produzidos por elas.

Outro aspecto a se considerar são os estudos sobre a susceptibilidade utilizando antifúngicos à base de plantas medicinais, os quais em geral não obedecem a uma mesma metodologia. Dessa maneira, nem sempre é possível a

comparação de resultados entre testes de susceptibilidade, recomendando-se a utilização de outras metodologias diante das mesmas espécies testadas no presente estudo.

### 3.5 CONCLUSÕES

Diante da classificação etnobotânica das 45 plantas coletadas na região do Rio Manso – Chapada dos Guimarães, do cerrado mato-grossense, concluiu-se que os extratos das mesmas não apresentaram atividade antifúngica frente a leveduras do gênero *Candida* considerando as metodologias utilizadas, que foram disco difusão em ágar e diluição em ágar.

### 3.6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXOPOULOS, C. J.; MIMS, C. W.; BLACKWELL, M. **Introductory mycology**. 4. ed. United States of America: John Wiley; Sons, 1996. 869 p.

ALVES, P. M.; LEITE, P. H. A. S.; PEREIRA, J. V.; PEREIRA, L. F.; PEREIRA, M. S. V.; HIGINO, J. S.; LIMA, E. O. Atividade antifúngica do extrato de *Psidium guajava*. Linn. (goiabeira) sobre leveduras do gênero *Candida* da cavidade oral: uma avaliação *in vitro*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 2, p. 192-196, 2006.

AMABEOKU, G. J.; LENG, M. J.; SYCE, J. A. Antimicrobial and anticonvulsant activities of *Viscum capense*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 61, n. 3, p. 237-241, 1998.

BALKIS, M. M.; LEIDICH, S. D.; MUKHERJEE, P. K.; GHANNOUM, M. A. Mechanisms of Fungal Resistance: An Overview. **Drugs**, v. 62, p. 1025-1040, 2002.

BECK-SAGUÉ, C. M.; JARVIS; W. R. The National Nosocomial Infections Surveillance System: Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 167, p. 1247-1251, 1993.

BINUTI, O. A.; LAJUBUTU, B. A. Antimicrobial potentials of some plant species of the bignoniaceae family. **African Journal of Medicine & Medical Sciences**, v. 23, n. 3, p. 269-273, 1994.

BRILHANTE, R. S. N.; CAVALCANTE, C. S. P.; SOARES- JUNIOR, F. A.; CORDEIRO, R. A.; SIDRIM, J. J.C.; ROCHA, M. F. G. High rate of *Microsporium canis* feline and canine dermatophytoses in Northeast Brazil: Epidemiological and diagnostic features. **Mycopathologia**, v. 156, n. 4, p. 303-308, 2003.

BRITO, E. H. S.; FONTENELLE, R. O. S.; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; SOARES - JÚNIOR, F. A.; MONTEIRO, A. J.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Phenotypic characterization and in vitro antifungal sensitivity of *Candida* spp. and *Malassezia pachydermatis* strains from dogs. **The Veterinary Journal**, v. 174, p.147-153, 2007.

BRITO, E. H. S.; FONTENELLE, R. O .S.; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. Candidose na medicina veterinária: um enfoque micológico, clínico e terapêutico. **Ciência Rural**, v. 39, n. 9, p. 2655-2664, 2009.

BROWN, M. R.; THOMPSON, C. A.; MOHAMED, F. M. Systemic candidiasis in an apparently immunocompetent dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 17, n. 3, p. 272-276, 2005.

CARMO, C. M.; LIMA, E. O.; MILAN, E. P. Atividade antifúngica de extratos e óleos essenciais contra *Candida Albicans* isolada de pacientes com AIDS. **Revista**

**Brasileira de Farmácia**, v. 79, n. 3-4, p. 108-111, 1998.

CLEFF, M. B.; LIMA, A. P.; FARIA, R. O.; MEINERZ, A. R. M.; ANTUNES, T. A.; ARAÚJO, F. B.; NASCENTE, P. S.; NOBRE, M. O.; MEIRELES, M. C. A. Isolation of *Candida* spp from vaginal microbiota of healthy canine females during estrous cycle. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 32, p. 201-204, 2005.

CLEFF, M.B.; SILVA, G.M.; MEINERZ, R.M.; MADRID, I.M.; MARTINS, A.A.; FONSECA, A.O.; NASCENTE, P.S.; MEIRELES, M.C.A.; MELLO, J.R.B. Infecção cutânea em cão por *Candida albicans*. **Veterinária e Zootecnia**, v. 14, n. 2, p. 164-168, 2007.

COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 599-607, 2003.

COPETTI, M. V.; SANTURIO, J. M.; CAVALHEIRO, A. S.; BOECK, A. A.; ARGENTA, J. S.; AGUIAR, L. C.; ALVES, S. H. Dermatophytes isolated from dogs and cats suspected of dermatophytosis in Southern Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 119-124, 2006.

CORRÊA, P. R.; DAVID, P. R. S.; PERES, N. P.; CUNHA, K. C.; ALMEIDA, M. T. G. Caracterização fenotípica de leveduras isoladas da mucosa vaginal em mulheres adultas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, p. 177-181, 2009.

COSTA, E. O., DALL'ACQUA, S.; TEIXEIRA, C. M.; CANTAGALO, P. Dermatose por *C. albicans* em cão. **Revista de Microbiologia**, v. 16, p. 113-116, 1985.

CRISSEY, J. T.; LANG, H.; PARISH, L. C. **Manual of Medical Mycology**. Cambridge: Blackwell Science, 1995. 263 p.

DALE, J. E. Canine dermatosis caused by *Candida parapsilosis*. **Veterinary Medicine & Small Animal Clinician**, v. 67, p. 548-549, 1972.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, p. 417-433, 2010.

DE LA CRUZ MOTA, M. G.; GUARIM NETO, G. O estudo das plantas por uma abordagem holística. **Revista do Instituto de Saúde Coletiva**, Cuiabá, v. 1, p. 9-17, 1996.

DE LA CRUZ, M. G. **Plantas medicinais utilizadas por raizeiros**: uma abordagem etnobotânica no contexto da saúde e doença. 1997. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, 1997.

DUARTE, E. R.; RESENDE, J. C.; ROSA, C. A.; HAMDAN, J. S. Prevalence of yeasts and mycelial fungi in bovine parasitic otitis in the State of Minas Gerais, Brazil. **Journal of Veterinary Medicine Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health**, v. 48, p. 631-635, 2001.

DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELENA, C. Anti-*Candida* activity of Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 305-311, 2005.

ELAD, D. BRENNER, J.; MARKOVIS, A.; YAKOBSON B.; SHLOMOVITZ, S.; BASAN, J. Yeasts in the gastrointestinal tract of reweaned calves and possible involvement of *Candida glabrata* in neonatal calf diarrhea. **Mycopathologia**, v. 141, p. 7-14, 1998.

FAVEL, A.; STEINMETZ, M.D.; REGLI, P.; VIDAL - OLLIVIER, E. ; ELIAS, R.; BALANSARD, G. *In Vitro* antifungal activity of Triterpenoid saponins. **Planta Medica**, v. 60, p. 50-53, 1993.

FETTER, A.; PARTISANI, M.; KOENIG, H.; KREMER, M.; LANG, J. M. Asymptomatic oral *Candida albicans* carriage in HIV infection: frequency and predisposing factors. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 22, p. 57-59, 1993.

GADEIHA, R. M. F. AGUIAR, F. L. N. ; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; TEIXEIRA, C. E. C.; CASTELO-BRANCO, D. S. C. M.; PAIVA-NETO, M. A.; ZEFERINO, J. P. O.; MAFEZOLI, J.; SAMPAIO, C. M. S.; BARBOSA, F. G.; SIDRIM, J. J. C. Moringa oleifera and vernonia sp. extracts against *Candida albicans* and *Microsporium canis* isolates from dogs and cats and analysis of toxicity to artemia sp. **Ciência Rural**, v. 41, n. 10, p. 1807-1812, 2011.

GAVALDÀ, J.; RUIZ, I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasiva. Infección fúngica invasiva por *Candida* spp. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 21, n. 9, p. 498-508, 2003.

GELFAND, M. S. *Candida tropicalis*. **Infection Control and Epidemiology**, v. 10, p. 280-283, 1989.

GOUN, E.; CUNNINGHAM, G.; CHU, D.; NGUYEN, C.; MILES, D. Antibacterial and antifungal activity of Indonesian ethno medical plants. **Fitoterapia**, v. 76, n. 6, p. 592-596, 2003.

GUARIM NETO, G. Diversidade e uso da flora medicinal do Estado de Mato Grosso, Brasil. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 13., 1994. **Anais...** Fortaleza, 1994. 112 p.

GUARIM NETO, G. **Plantas Medicinais do Estado do Mato Grosso**. Brasília, DF: ABEAS; UFMT, 1996.

GUARIM NETO, G. **Plantas utilizadas na medicina popular cuiabana**: um estudo preliminar. Cuiabá: UFMT, 1984. p. 45-50.

GUARIM NETO, G.; MORAIS, R. G. Recursos medicinais de espécies do cerrado de Mato Grosso: um estudo bibliográfico. **Acta Botanica Brasileira**, v. 17, n. 4, p. 561-584, 2003.

- HESELTINE, J. C. PANCIERA, D. L.; SAUNDERS, G. K. Systemic candidiasis in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 223, p.821-824, 2003.
- JAAFFAR, R.; PETTIT, J. H. *Candida albicans*: saprophyte or pathogen? **International Journal of Dermatology**, v. 31, n. 11, p.783-785, 1992.
- JIN, Y.; LIN, D. Fungal urinary tract infections in the dog and cat: a retrospective study (2001-2004). **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 41, p.373-381, 2005.
- JONES, N. P.; ARNASON, J.T.; ABOU-ZAID, M.; AKPAGANA, K.; SANCHEZ-VINDAS, P.; SMITH, M. L. Antifungal activity of extracts from medicinal plants used by First Nations Peoples of eastern Canada. **Journal of Ethnopharmacology**, v.73, n. 1-2, p.191-198, 2000.
- KANO, R.; HATTORI, Y.; OKUZUMI, K.; MIYAZAKI, R.; YAMAUCHI, R.; KOIE, H.; WATARI, T.; HASEGAWA, A. Detection and identification of the *Candida* species by 25S ribosomal DNA analysis in the urine of candidal cystitis. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 64, p.115-117, 2002.
- KIVARIA, F. M.; NOORDHUIZEN, J. P. T. M. A retrospective study of the aetiology and temporal distribution of bovine clinical mastitis in smallholder dairy herds in the Dar es Salaam region of Tanzania. **Veterinary Journal**, v. 173, p.617-622, 2007.
- KUWAMURA, M.; IDE, M.; YAMATE, J.; SHIRAIISHI, Y.; KOTANI, T. Systemic candidiasis in a dog, developing spondylitis. **Journal Of Veterinary Medical Science/Japanese Society Of Veterinary Science**, v. 68, n. 10, p.1117-1119, 2006.
- KWON-CHUNG, K. J.; BENNETT, J. E. Candidiasis. In: \_\_\_\_\_. **Medical Mycology**. Philadelphia: Lea; Febiger, 1992. p. 280-336.
- LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C. Leveduras profundas com especial referência às infecções por *Candida*. In: \_\_\_\_\_. **Micologia Médica**. São Paulo: Sarvier, 1991. p. 216-225.
- LACAZ, C.S. PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINZ-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. **Tratado de Micologia Médica**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 1104.
- LAZO, W. Acción antimicrobiana de algunas plantas de uso medicinal em Chile. **Boletín Micológico**, v. 5, n. 1-2, p. 25-28, 1990.
- LEE, H. A.; HONG, S.; CHOE, O.; KIM, O. Mural folliculitis and alopecia with cutaneous candidiasis in a beagle dog. **Reviews in Laboratory Animal Science**, v. 27, n. 1, p.63-65, 2011.
- MATSUDA, K.; SAKAGUCHI, K.; KOBAYASHI, S.; TOMINAGA, M.; HIRAYAMA, K.; KADOSAWA, T.; TANIYAMA, H. Systemic candidiasis and mesenteric mast cell



tumor with multiple metastases in a dog. **Veterinary Science**, v. 71, n. 2, p.229-232, 2009.

MORETTI, A.;POSTERARO, B.; BONCIO, L.; MECHELLI, L.; DE GASPERIS, E.; AGNETTI, F.; RASPA, M. Diffuse cutaneous candidiasis in a dog.Diagnosis by PCR-REA. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 21, p.139-142, 2004.

MUELLER, R. S.; BETTENAY, S. V.; SHIPSTONE, M. Cutaneous Candidiasis in a dog caused by *Candida guilliermondii*.**Veterinary Record.**, v. 150, p. 728-730, 2002.

MURRAY, P. R. et al. **Microbiologia Médica**.4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2002. 604 p.

NCHU, F.;ADEROGBA, M. A.; MDEE, L. K.; ELOFF, J. N. Isolation of anti-*Candida albicans* compounds from *Markhamia obtusifolia* (Baker) Sprague (Bignoniaceae). **African Journal of Botany**, v. 76, n. 1, p. 54-57, 2010.

OCHIAI, K.; VALENTINE, B.A.; ALTSCHUL, M. Intestinal candidiasis in a dog.**The Veterinary Record**, v. 146, n. 8, p. 228-229, 2000.

ODDS, F. C. **Candidaand Candidosis**. 2. ed. London: Bailliere Tindall, 1988.

ODDS, F. C. Resistance of yeasts to azole-derivative antifungals.**Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 39, p. 1696-1699, 1993.

OSTROSKY, E.A.; MIZUMOTO, M.K.; LIMA, M.E.L.; KANEKO, T.M.; NISHIKAWA, S.O.; FREITAS, B.R. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 301-307, 2008.

OZAWA, H. OKABAYASHI, K.; KANO, R.; WATARI, T.; WATANABE, S.; HASEGAWA, A. Rapid identification of *Candida tropicalis*from canine cystitis. **Mycopathologia**, v. 160, p. 159-162, 2005.

PAIXÃO, G. C.; SIDRIM, J. J. C.; CAMPOS, G. M. M.; BRILHANTE, R. S. N.; ROCHA, M. F. G. Dermatophytes and saprobe fungi isolatedfrom dogs and cats in the city of Fortaleza, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 51, n. 5, p. 568-573, 2001.

PFALLER, M. A.; BARRY, A. L. Evaluation of a novel colorimetric broth microduilution method for antifungal susceptibility testing of yeast isolates.**Journal of Clinical Microbiology**, v. 32, n. 8, p. 1992-1996, 1994.

PEREZ, C.; SUAREZ, C. Antifungal activity of plant extracts against *Candida albicans*.**American Journal Of Chinese Medicine**, v. 25, n. 2, p. 181-184, 1994.

PINHEIRO, A. Q.; MELO, D. F.; MACEDO, L. M; FREIRE, M .G. M.; ROCHA, M. F. G.; SIDRIM, J. J. C.; BRILHANTE, R. S. N.; TEIXEIRA, E. H.; CAMPELLO, C. C.; PINHEIRO, D. C. S. N.; LIMA, M. G. S. Antifungal and marker effects of *Talisia*

*esculenta* lectin on *Microsporium canis* *in vitro*. **Journal of Applied Microbiology**, v. 107, p. 2063-2069, 2009.

PORTILLO, A. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, p. 93-98, 2001.

PULIDO- VILLAMARÍN, A. P.; LINARES, M. Y.; SALAZAR, R. C.; GRANADOS, C. G.; SILVA, M. A.; VARON, M. J. R. **Análisis retrospectivo (2009-2010) de las alteraciones dermatológicas, óticas y oftalmológicas con diagnóstico clínico presuntivo de micosis en caninos y felinos**. Disponível em: <[www.javeriana.edu.co/universitas\\_scientiarum](http://www.javeriana.edu.co/universitas_scientiarum)>. Acesso em: 08 jan. 2012.

QUIROGA, E. N.; SAMPIETRO, A. R.; VATTUONE, M. A. Screening antifungal activities of selected medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 74, p. 89-96, 2001.

RAPOSO, J. B.; NOBRE, M. O.; FERNANDES, C. G.; PORTO, M. Candidíase cutânea em um canino. **Revistada Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia**, v. 2-3, p. 11-14, 1996.

RIPPON, J. W. Candidiasis. In: \_\_\_\_\_. **Medical Mycology: The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes**. 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1988. p. 536-581.

ROBERT P. L. Antifungal activity of *Morinda citrifolia* fruit extract against *Candida albicans*. **HealthScience**, v. 1016, n. 10, p. 394-398, 2009.

RODRÍGUEZ, F.; FERNÁNDEZ, A.; ESPINOSA, M. A.; WOHLSEIN, P.; JENSEN, H. E. Acute disseminated candidiasis in a puppy associated whit parvoviral infection. **Veterinary Record**, v. 142, p. 434-436, 1998.

ROGERS, C. L.; GIBSON, C.; MITCHELL, S. L.; KEATING, J. H.; ROZANSKI, E. A. Disseminated candidiasis secondary to fungal and bacterial peritonitis in a young dog. **Journal of Veterinary Emergency & Critical Care**, v. 19, n. 2, p. 193-198, 2009.

SILVA, M. A. P. **Meio ambiente, educação e flora local: saber e fazer em Nossa Senhora da Guia, Mato Grosso. Cuiabá-MT. 1997. Dissertação (Mestrado em Educação e Meio Ambiente) - Instituto de Educação, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, 1997.**

SOMAVILLA, N. S. **Utilização de plantas medicinais por uma comunidade garimpeira do sudoeste matogrossense**. 1998. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá, 1998.

SOMMER, M. O. A.; CHURCH, G. M.; DANTAS, G. The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes. **Virulence**, v. 1, p. 299-303, 2010.

SOUZA, L. K. H.; OLIVEIRA, C. M. A.; FERRI, P. H.; SANTOS, S. C.; JÚNIOR, J. G. O.; MIRANDA, A. T. B.; LIÃO, L. M.; SILVA, M. R. R. Antifungal properties of Brazilian cerrado plants. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 33, n. 3, p. 247-249, 2002.

TUNCA, R.; GÜVENÇ, T.; HAZIROGLU, R.; ATASEVEN, L.; ÖZEN, H.; TOPLU, N. Pathological and Immunohistochemical Investigation of Naturally Occurring Systemic *Candida albicans* Infection in Dog. **Journal of Veterinary & Animal Sciences**, v. 30, n. 6, p.545-551, 2006.

VAN DEN ANKER, J. N.; VAN POPELE, N. M. L.; SAUER, P. J. J. Antifungal agents in neonatal systemic candidiasis. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 39, n. 7, p. 1391-1397, 1995.

VANDEN BOSSCHE, H. ENGELEN, M.; ROCHETTE, F. Antifungal agents of use in animal health – chemical, biochemical and pharmacological aspects. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, p. 5-29, 2003.

VANDEPUTTE, P. LARCHER, G.; BERGÈS, T.; RENIER, G.; CHABASSE, D.; BOUCHARA, J. P. Mechanisms of azole resistance in acinical isolate of *Candida tropicalis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 11, p. 4608-4615, 2005.

VIOLANTE, I. M. P.; HAMERSKI, L.; GARCEZ, W. S.; BATISTA, A. L.; CHANG, M. R.; POTT, V. J.; GARCEZ, F. R. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 43, n. 4, p.1302-1308, 2012.

WEBER, M. J. KEPPEL, M.; GAWITH, K. E.; EPSTEIN, R. B. Treatment of systemic candidiasis in neutropenic dogs with ketoconazole. **Experimental Hematology**, v. 13, n. 8, p. 791-795, 1985.

WECKESSER, S. ENGEL, K.; SIMON-HAARHAUS, B.; WITTMER, A.; PELZ, K.; SCHEMPF, C. M. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance. **Phytomedicine**, v. 14, n. 7-8, p.508-516, 2007.

WHITE, T. C.; MARR, K. A.; BOWDEN, R. A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, p. 382-402, 1998.