Multidisciplinary Sciences Reports

Revisão

# ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE EXTRATOS DE PLANTAS MEDICINAIS FRENTE A *Cryptococcus neoformans*: REVISÃO SISTEMÁTICA

## ANTIFUGAL ACTIVITY FROM MEDICINAL PLANT EXTRACTS AGAINST *Cryptococcus neoformans*: SYSTEMATIC REVIEW

1 Fabricio da Silva Sperandio fabriciossperandio@gmail.com
2 Jaine Rodrigues da Rocha jainerodriguesbq@gmail.com
1 Breno Saldanha Spinelli bbspinelli@hotmail.com
2 Karina Lisita k.lisita.m@gmail.com
3 Anselmo Fortunato Ruiz Rodriguez anselmo.rodriguez@ufac.br
4 Luis Eduardo Maggi luis.maggi@gmail.com

1 Discentes, Medicina, CCSD, Universidade Federal do Acre, Rio Branco - AC
2 PPGCSAO, CCBN, Universidade Federal do Acre, Rio Branco - AC
3 Laboratório de Nanobiotecnologia/BIONORTE/Universidade Federal do Acre, Rio Branco - AC
4 Laboratório de Biofísica/CCBN/Universidade Federal do Acre, Rio Branco - AC

**RESUMO**

A utilização de plantas no tratamento de doenças é antiga e as observações populares sobre sua utilização e eficácia, podem fornecer informações terapêuticas importantes e cooperar para o desenvolvimento de estudos bem-sucedidos sobre seus efeitos. Apesar do crescente progresso da microbiologia, a criptococose é uma micose oportunista que ainda acomete milhares de pessoas, principalmente pacientes imunocomprometidos. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura científica das principais plantas medicinais com atividades antifúngicas frente a *Cryptococcus neoformans.* Foram utilizadas as bases de dados Pubmed e Scielo, sendo utilizado os seguintes descritores em Ciências da Saúde: "*Medicinal plants*" and "*Antifungal*" and "*Cryptococcus"*. Ao todo, 22 artigos contemplaram os critérios de inclusão, sendo avaliadas 48 espécies de plantas, de 35 famílias distintas, com 104 fórmulas farmacêuticas produzidas a partir de diferentes metabólitos isolados. Duas espécies obtiveram a melhor atividade antifúngica contra *C. neoformans* (CIM de 0,63 µg/ml), sendo elas: *Gentiana crassicaulis* da família Gentianaceae e *Prosopis glandulosa* da família Leguminosae.

**Palavras-chave**: Criptococose. Extratos Vegetais. Agentes Antifúngicos. Óleos Essenciais.

**ABSTRACT**

The use of plants in the treatment of diseases is ancient and popular observations about their use and effectiveness can provide important therapeutic information and contribute to the development of successful studies on their effects. Despite increasing progress in microbiology, cryptococcosis is an opportunistic mycosis that still affects thousands of people, especially immunocompromised patients. The present review aimed to review the scientific literature of the main medicinal plants with antifungal activities against *Cryptococcus neoformans*. The Pubmed and Scielo databases were used for bibliographical research, using the following Health Sciences Descriptors: “Medicinal plants” and “Antifungal” and “*Cryptococcus*”. In total, 22 articles met the inclusion criteria, evaluating 48 plant species, from 35 different families, with 104 different pharmaceutical formulas and substances. Two species obtained the best antifungal activity against *C. neoformans* (MIC of 0.63 µg/ml), namely: *Gentiana crassicaulis* from the Gentianaceae family and *Prosopis glandulosa* from the Leguminosae family.

**Keywords**: Anti-Infective Agents. Cryptococcosis. Cryptococcus neoformans. Plant medicinal. Plant extracts.

## 1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são fonte de produtos naturais valiosos para manter a saúde humana, uma vez que podem prover compostos sintéticos que servem como fonte de descoberta de medicamentos. A utilização de plantas no tratamento de doenças é antiga e retrata, fundamentalmente, a influência das culturas indígena, africana e europeia. Contudo, nas últimas décadas, houve um aumento crescente do interesse científico em busca de novos fármacos a partir de fontes naturais, apesar de seus desafios (1,2).

O Brasil é um país que dispõe de uma grande biodiversidade de produtos naturais. Ao longo dos últimos anos, estudos intensivos dessas terapias naturais têm sido realizados, relacionando o senso comum a confirmação ou não de seu efeito farmacológico (3).

Observações populares sobre a utilização e eficácia das plantas podem fornecer informações terapêuticas importantes e cooperar para o desenvolvimento de estudos bem-sucedidos sobre seus efeitos (4).

A atividade antimicrobiana é uma das potencialidades observadas em diversos produtos de origem vegetal. O objetivo de qualquer agente antimicrobiano é eliminar o organismo causador de infecção sem que o hospedeiro seja afetado, devendo apresentar grande seletividade sobre o patógeno. Ainda que a microbiologia apresente um crescente progresso, doenças infecciosas ainda são um fator significativo de morbidade e mortalidade em todo o mundo (5,6).

As epidemias devido às limitações terapêuticas caracterizam uma enorme ameaça à saúde pública se agravando ainda mais quando as bactérias e fungos atingem o grupo de alto risco de pacientes imunocomprometidos (7).

Nesse âmbito, a criptococose é uma micose oportunista, de entrada por via inalatória, que acomete humanos e animais, causada por leveduras do gênero *Cryptococcus*. Apresenta-se como uma levedura oval, envolta por uma capsula polissacarídica, crescendo em forma de células únicas e se reproduz por brotamento (8).

Caracteriza-se como uma espécie heterogênea, sendo as características bioquímicas, antigênicas e epidemiológicas fatores determinantes para sua diferenciação. Podem ser distinguidas em duas variedades e 5 sorotipos (*C.*

*neoformans* var. *neoformans,* sorotipos A, D e AD; *C. neoformans* var. *gatti,* sorotipo B e C) (9).

A criptococose pode cursar com meningoencefalite quando não diagnosticada e tratada corretamente, caracterizada como a forma de evolução mais grave e fatal da doença. De modo geral, a criptococose também pode acompanhar lesão pulmonar e focos secundários de lesões em pele, ossos, rins, entre outros. Atualmente, o tratamento da meningite criptocócica é limitado, sendo necessário buscar por novas opções terapêuticas (10).

Não é possível estimar dados precisos, por não ser considerada uma doença de notificação compulsória, mas estima-se que 223.000 casos de meningite por criptococose aconteçam todo ano ao redor do mundo em indivíduos portadores do vírus HIV, com uma estimativa de 181.000 mortes anuais (11).

Desta forma, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática das principais plantas medicinais com atividade antifúngica frente a *Cryptococcus neoformans.*

## 2. MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, baseada em Galvão et al. 2014, seguindo os passos a seguir:

a) Definição da questão de pesquisa, estruturada no formato da estratégia PICO (População, Intervenção, Controle e Desfecho), para intervenção de procedimentos: Quais plantas medicinais apresentam atividade antifúngica frente a *Cryptococcus* neoformans?

b) Busca na literatura: Os artigos científicos foram pesquisados nas bases: Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e National Institute of Health (PUBMED), utilizando descritores previamente consultados no DECs (Descritores em Ciências da Saúde): “Medicinal plants” and “Antifungal” and “*Cryptococcus”*. Foram encontrados nas bases SCIELO e PUBMED, respectivamente 3 e 38, totalizando 41 artigos, redigidos nos idiomas inglês, português e espanhol, que atendessem os seguintes filtros: texto completo disponível e ano de publicação de janeiro de 2009 a julho de 2023.

c) Seleção dos artigos: A seleção foi feita por dois pesquisadores, sendo selecionado apenas os artigos que fossem aceitos por ambos. Foram rejeitados os artigos encontrados em mais de uma base, os que fugissem do objetivo da pesquisa, aqueles que não apresentavam valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM), assim como estudos que não especificavam a espécie da planta de que se extraiu a substância estudada.

d) Extração dos dados: De acordo com o Quadro 1, após análise, foram selecionados 22 artigos e descritos nos resultados do presente estudo. Além destes, foram utilizados outros trabalhos para a elaboração e enriquecimento da introdução e discussão do presente estudo.

e) Síntese dos dados: os dados foram organizados numa tabela e descritos de acordo a família da planta, em ordem alfabética.

f) Redação e discussão dos resultados: Os resultados e discussão estão, respectivamente, nos tópicos 3 e 4 do presente estudo.

**Quadro 1**. Artigos encontrados e selecionados nas bases de dados Scielo e Pubmed sobre plantas medicinais com atividade contra *Cryptococcus*.

| | SCIELO | PUBMED | Total |
|---|---|---|---|
| **Número de artigos encontrados** | 3 | 38 | 41 |
| **Número de artigos selecionados** | 1 | 21 | 22 |

## 3. RESULTADOS

Foram encontrados 41 artigos publicados de janeiro de 2009 a julho de 2023. Dentre o total de artigos encontrados, 22 contemplaram os critérios de inclusão para o presente estudo, os quais tiveram como objetivo avaliar a atividade contra *C. neoformans* de plantas medicinais por meio de estudos *in vitro*. Foram encontrados estudos utilizando extratos brutos e frações e para componentes isolados de plantas, sendo separados em dois quadros, Quadro 2 e 3 respectivamente.

Com base nos artigos selecionados, contemplou-se um total de 48 espécies de plantas, de 35 famílias distintas, com 104 fórmulas farmacêuticas de diferentes

metabólitos cada qual com seu valor de Concentração Inibitória Mínima (CIM), variando de 0,63 µg/ml a 25.000 µg/ml.

O valor de CIM foi definido como a menor concentração de antimicrobiano necessária para invalidar o crescimento de microrganismos. Foram considerados inativos as substâncias que apresentaram valores maiores que 100 µg/mL. Substâncias com valores entre 0 e 20 µg/ml, foram considerados com atividade antifúngica boa; entre 21 e 50 µg/ml, atividade antifúngica moderada; e maior que 50 µg/ml foram considerados fracos. Desse modo, 10 substratos apresentam uma atividade antifúngica boa (9,61%), 10 apresentaram atividade moderada (9,61%), 12 apresentaram atividade fraca (11,53%) e 72 foram considerados inativos quanto a atividade antifúngica (69,23%%).

A família Rutaceae foi a que apresentou um maior número de espécies nos experimentos realizados, 4 espécies (3,84% de todas as espécies). Entretanto, a melhor atividade antifúngica (CIM de 0,63 µg/ml) foi a alcançada por 3 substratos de 2 diferentes espécies, a *Gentiana crassicaulis* da família Gentianaceae e *Prosopis glandulosa* da família Leguminosae (com as substâncias Juliprosine e Prosopilosidine). No que diz respeito aos extratos, as folhas foram as partes mais utilizadas das plantas (78%), seguida por cascas dos troncos (12,82%), raízes (6,41%), frutos (1,28%) e galhos (1,28%), nenhum estudo utilizou sementes. O solvente mais empregado foi a acetona, utilizada em 22 extratos (28,2%), seguido do etanol (24,35%), diclorometano (16,66%) e hexano (12,82%).

**Quadro 2.** Lista de família e espécie das plantas utilizadas, forma farmacêutica, valor de CIM e a referência.

| Família | Espécie | Forma farmacêutica - Parte da planta (solvente) | CIM µg/ml | Referência |
|---|---|---|---|---|
| Annonaceae | *Monodora tenuifolia* | Extrato – folha (etanol) | 80 | Ngouana et al. 2015 |
| Apiaceae | *Heteromorpha trifoliata* | Extrato – folha (acetona) | 160 | Adamu et al. 2012 |
| Araliaceae | *Cussonia zuluensis* | Extrato – folha (hexano) | 640 | Mokoka et al. 2010 |
| | | Extrato – folha (diclorometano) | 200 | |
| | | Extrato – folha (acetona) | 120 | |
| | | Extrato – folha (metanol) | 640 | |
| Asteraceae | *Brachylaena discolour* | Extrato – folha (acetona) | 160 | Adamu et al. 2012 |
| | *Eupatorium serotinum* | Óleo essencial - folha | 78 | Lawson et al. 2020 |
| Burseraceae | *Protium heptaphyllum* | Extrato – casca (etanol) | 125 | Violante et al. 2012 |
| Calophyllaceae | *Calophyllum brasiliense* | Extrato – raiz (diclorometano) | 195 | Albernaz et al. 2010 |
| | | Extrato – casca (diclorometano) | 195 | |
| Celastraceae | *Cassine aethiopica* | Extrato – folha (hexano) | 640 | Mokoka et al. 2010 |
| | | Extrato – folha (diclorometano) | 480 | |
| | | Extrato – folha (acetona) | 120 | |
| | | Extrato – folha (metanol) | 125 | |
| | *Catha transvaalensis* | Extrato – folha (hexano) | 640 | Mokoka et al. 2010 |
| | | Extrato – folha (diclorometano) | 240 | |
| | | Extrato – folha (acetona) | 60 | |
| | | Extrato – folha (metanol) | 480 | |
| Combretaceae | *Terminalia catappa* | Extrato – folha (etanol) | 160 | Ngouana et al. 2015 |
| | *Terminalia mantaly* | Extrato – casca (etanol) | 80 | |
| | | Extrato - casca (etanol) | 40 | |
| Cyatheaceae | *Cyathea dregei* | Extrato – folha (acetona) | 160 | Adamu et al. 2012 |
| Ebenaceae | *Diospyros hispida* | Extrato - raiz (acetato de etila) | 1562 | Albernaz et al. 2010 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Erythroxylaceae | *Erythroxylum suberosum* | Extrato - casca (etanol) | 500 | Violante et al. 2012 |
| Euphorbiaceae | *Croton sylvaticus* | Extrato – folha (hexano) | 240 | Mokoka et al. 2010 |
| | | Extrato – folha (diclorometano) | 240 | |
| | | Extrato – folha (acetona) | 640 | |
| | | Extrato – folha (metanol) | 320 | |
| Fabaceae | *Tephrosia vilosa* | Extrato – fruto (etanol) | 195 | Nondo et al. 2011 |
| | | Extrato – folha (etanol) | 625 | |
| | | Extrato – galho (etanol) | 1563 | |
| | | Extrato – raiz (etanol) | 625 | |
| Icacinaceae | *Apodytes dimidiata* | Extrato – folha (acetona) | 160 | Adamu et al. 2012 |
| Lamiaceae | *Clerodendrum glabrum* | Extrato – folha (acetona) | 160 | Adamu et al. 2012 |
| | *Ocimum basilicum* | Extrato – folha (etanol) | 625 | Cardoso et al. 2017 |
| | | Fração – folha (hexano) | 156 | |
| | | Óleo essencial - folha | 1250 | |
| | *Hyptis crenata* | Extrato - planta completa (etanol) | 125 | Violante et al. 2012 |
| Maesaceae | *Maesa lanceolata* | Extrato – folha (acetona) | 630 | Adamu et al. 2012 |
| Meliaceae | *Melia azedarach* | Extrato – folha (acetona) | 630 | Adamu et al. 2012 |
| Menispermaceae | *Cissampelos mucronata* | Extrato - parte aérea (etanol) | 1563 | Nondo et al. 2011 |
| | | Extrato – raiz (etanol) | 1563 | |
| | | Extrato - parte aérea (diclorometano) | 195 | |
| | | Extrato – raiz (diclorometano) | 25000 | |
| Moraceae | *Morus mesozygia* | Extrato – folha (hexano) | 640 | Mokoka et al. 2010 |
| | | Extrato – folha (diclorometano) | 120 | |
| | | Extrato – folha (acetona) | 160 | |
| | | Extrato - folha (metanol) | 640 | |

Mult. Sci. Rep. 2024; v. 4 n. 1 / ISSN: **2764-0388**
DOI: https://doi.org/10.54038/ms.v4i1.55
Submetido: 14 Novembro 2023 – Aceito: 19 Janeiro 2024

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Myrtaceae | *Eugenia calycina* | Fração – casca (etanol) | 500 | Ferreira et al. 2014 |
| | | Fração – folha (etanol) | 31,2 | |
| | | Fração – casca (água) | 1000 | |
| | | Fração – folha (água) | 2000 | |
| Ochnaceae | *Ochna natalitia* | Extrato – folha (hexano) | 125 | Mokoka et al. 2010 |
| | | Extrato – folha (diclorometano) | 240 | |
| | | Extrato – folha (acetona) | 80 | |
| | | Extrato – folha (metanol) | 320 | |
| Papilionaceae | *Milletia grandis* | Extrato – folha (acetona) | 630 | Adamu et al. 2012 |
| | *Indigofera frutescens* | Extrato – folha (acetona) | 160 | |
| Proteaceae | *Roupala brasiliensis* | Extrato - casca (etanol) | 125 | Violante et al. 2012 |
| Rosaceae | *Leucosidea sericea* | Extrato – folha (acetona) | 160 | Adamu et al. 2012 |
| Rutaceae | *Zanthoxylum capense* | Extrato – folha (acetona) | 80 | Adamu et al. 2012 |
| | *Zanthoxylum capense* | Extrato – folha (hexano) | 640 | Mokoka et al. 2010 |
| | | Extrato – folha (diclorometano) | 180 | |
| | | Extrato – folha (acetona) | 80 | |
| | | Extrato – folha (metanol) | 945 | |
| | *Calodendrum capense* | Extrato – folha (hexano) | 640 | |
| | | Extrato – folha (diclorometano) | 200 | |
| | | Extrato – folha (acetona) | 40 | |
| | | Extrato – folha (metanol) | 640 | |
| | *Clausena anisate* | Extrato – folha (acetona) | 160 | Adamu et al. 2012 |
| Simaroubaceae | *Simarouba versicolor* | Extrato - casca (etanol) | 250 | Violante et al. 2012 |
| Sterculiaceae | *Guazumaulmifolia Lam.* | Extrato - da casca (etanol) | 250 | Violante et al. 2012 |
| Strychnaceae | *Strychnos mitis* | Extrato – folha (acetona) | 630 | Adamu et al. 2012 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ulmaceae | *Celtis africana* | Extrato – folha (hexano) | 320 | Mokoka et al. 2010 |
| | | Extrato – folha (diclorometano) | 360 | |
| | | Extrato - folha (acetona) | 60 | |
| | | Extrato – folha (metanol) | 80 | |

**Quadro 3.** Lista de família e espécie das plantas utilizadas, substâncias, valor de CIM e referência.

| **Família** | **Espécie** | **Substância** | **CIM µg/ml** | **Referência** |
|---|---|---|---|---|
| Agavaceae | *Dracaena angustifolia* | Angudraconoside E | 9,5 | Xu et al. 2010 |
| Annonaceae | *Polyalthia longifolia var. pendula* | 16a-hidroxicleroda-3,13(14)Z-dien-15,16-olide | 100.6 | Bhattacharya et al. 2015 |
| | *Annona macroprophyllata* | Liriodenine | 62,5 | Levorato Vinche et al. 2020 |
| Apocynaceae | *Ecdysanthera rosea* | Ecdisoside A | 50 | Song et al. 2014 |
| | | Ecdisoside B | 100 | |
| | | Ecdisoside C | 25 | |
| | | Ecdisoside D | 100 | |
| | | Ecdisoside E | 25 | |
| | | Ecdisoside F | 50 | |
| | | Ecdisoside G | 25 | |
| Combretaceae | *Terminalia fagifolia* | Eschweilenol C | 2000 | Rodrigues de Araújo et al. 2019 |
| Gentianaceae | *Gentiana crassicaulis* | Irlbacholine | 0,63 | Ren et al. 2020 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Leguminosae | *Prosopis glandulosa* | Prosopilosidine | 0,63 | Samoylenko et al. 2009 |
| | | Prosopilosine | 1,25 | |
| | | Isoprosopilosidine | 1,25 | |
| | | Juliprosopine | 5 | Rahman et al. 2011 |
| | | Juliprosine | 0,63 | |
| | | Prosopilosidinedihidrocloride | 2,5 | Samoylenko et al. 2009 |
| | | Isoprosopilosinedihidrocloride | 1,25 | |
| Myrtaceae | *Psidium acutangulum* | 3'-formil-2',4',6'-trihidroxidihidrochalcona | 32 | Wen et al. 2011 |
| Oleaceae | *Fructus Ligustri Lucidi* | Ursolic acid | 250 | Wang et al. 2022 |
| Scrophulariaceae | *Eremophila alternifolia* | 8, 19-dihidroxiserrulat-14-ene | 4 | Hossain et al. 2019 |
| | | 8- hidroxiserrulat-14-en-19-oic acid | 256 | |
| | | Pinobanksin | 512 | |
| | | Pinobanksin-3-acetate | 128 | |
| | | Pinobanksin-3-cinnamate | 32 | |

## 4. DISCUSSÃO

De acordo com os achados do trabalho, ao todo 10 componentes apresentaram boa atividade antifúngica frente a *Cryptococcus neoformans*, sendo as espécies *Prosopis glandulosa* e *Gentiana crassicaulis* as que apresentaram melhores resultados, ambas as espécies apresentaram valores de Concentração Inibitória Mínima de 0,63 µg/ml em três substâncias isoladas distintas.

A *G. crassicaulis*, assim como outras plantas da família gencianas, são utilizadas a muitos anos na medicina tradicional chinesa, conhecidas como “Qinjiao”. Famosas por suas propriedades anti-inflamatórias, hepatoprotetoras e analgésicas, são utilizadas no tratamento das mais diversas patologias, como reumatismo, hepatite e até mesmo para dor crônica. Na busca de componentes com atividade antifúngica, é possível extrair 4 substâncias da *G. crassicaulis*, a saber: irlbacholine, gentianaline A, B e C. Dos componentes possíveis de se isolar, observou-se que três apresentaram atividade antifúngica fraca, desprezível, sendo o mais ativo em termos antifúngicos a irlbacholine, apresentando uma potente atividade *in vitro* contra *C. neoformans* se comparando a atividade da anfotericina B, um medicamento antifúngico amplamente utilizado, ambos apresentaram uma CIM de 0,63 µg/ml (27).

Quanto a *Prosopis glandulosa*, observou-se que ela obteve uma boa ação antifúngica conta o *C. neoformans* em todas as suas 7 substâncias isoladas. Dois estudos utilizaram dessa espécie destacando duas substâncias com melhores resultados antifúngicos, a prosopilosidine e juliprosine, apresentando valores semelhantes (CIM de 0,63 µg/ml), ambos obtido dos extratos etanólicos de folhas (28,29). A prosopilosidine fora testada *in vivo*, em camundongos infectados que foram tratados com a substância isolada. Foi observado que prosopilosidine é efetivo contra *C. neoformans*, pois eliminou 76% da infecção no tecido cerebral contra 83% quando utilizado com anfotericina B. Além disso, isso indica que esse componente consegue atravessar a barreira hematoencefálica em quantidades suficientes para eliminar os organismos (28). No estudo de Rahman et al. 2011 a juliprosine fora testada *in vitro* para atividade antiplasmódica, antileishmanial, antibacteriana e antifúngica. Assim como a prosopilosidine, a juliprosine apresentou potencial antifúngico significativo contra a *C. neoformans*, sendo comparada a antifúngicos utilizados atualmente como linha terapêutica para a criptococose. Em adição, a juliprosine também apresentou

atividade antibacteriana significativa contra a Mycobacterium *intracellulare* (CIM de 1,25 µg/ml).

Três outros componentes, a saber: prosopilosine, isoprosopilosidine e Isoprosopilosinedihidrocloride, extraídos da mesma espécie acima mencionada apresentaram valores de CIM de 1,25µg/mL, também considerados como boa atividade antimicrobiana. As três substâncias foram testadas *in vivo*, e apresentaram melhores resultados contra *Plasmodium falciparum* do que a atividade relacionada à *C. neoformans* (28).

As fórmulas farmacêuticas não isoladas (extratos, frações e óleos essenciais) não apresentaram atividade antifúngica considerada boa. A *Eugenia calycina*, popularmente conhecida como pitanga-do-cerrado, pertence à família Myrtaceae, uma das famílias mais importantes da flora brasileira, comportando mais de 130 espécies. O gênero *Eugenia* é famoso devido agrupar plantas medicinais com as mais diversas propriedades terapêuticas, sendo utilizados como anti-inflamatório, antitérmicos e hipoglicemiantes, compreendendo, também, aplicações antifúngicas, antibacterianas e citotóxicas (33,34). A fração etanólica das folhas de *E. calycina* pertencente à família Myrtaceae, foi a espécie que apresentou melhor atividade contra *C. neoformans* (CIM de 31,2 µg/ml), das apresentadas no quadro 2. No estudo realizado por Ferreira et al. 2014, essa mesma fração também foi eficiente contra cepas de *Cryptococcus gatti* (CIM de 31,2 µg/mL) e *Cryptococcus sp. D* (CIM de 62,5 µg/mL). Por outro lado, a fração etanólica da casca obteve uma atividade antifúngica inativa contra *C. neoformans* (CIM de 500 µg/mL), assim como as frações aquosas da casca e folhas.

Dois extratos apresentaram moderada atividade antifúngica com CIM de 40 µg/mL, o extrato acetônico de *Calodendrum capense e* extrato etanólico da casca de *Terminalia mantaly*. Na literatura científica há pouquíssimos artigos sobre atividade fúngica dessas espécies, no entanto, há estudos que comprovam atividade antiplasmodial em *T. mantaly* para cepas sensíveis e resistentes à cloroquina de *Plasmodium falciparum* (35,36).

A comparação utilizando os valores médios de concentração inibitória mínima, devem ser levados em consideração, porém, é necessário atentar-se para o fato de que não há padronização para realização de extração, o que pode acarretar diferentes

valores para uma mesma planta utilizando-se o mesmo solvente, dificultando assim comparações. Variados métodos podem ser empregados, entre eles a microdiluição e difusão em ágar por disco e poço. O primeiro foi o mais empregado nos artigos e tem se mostrado como o mais eficaz em avaliações de atividades antifungica, pois fornece resultados quantitativos e não é influenciado pela velocidade de crescimento do microrganismo (37).

Sugerimos que em experimentos futuros sejam utilizados os extratos que apresentaram um valor considerado como bom para atividade antifúngica relacionando-os à citoxidade ou possíveis sinergismos com drogas que já são utilizadas no tratamento de micoses, assim potencializando seus efeitos e cooperando para um tratamento mais eficaz e com menor custo. É necessário, entretanto, verificar também antagonismos que podem inviabilizar o tratamento com antibióticos. Os valores encontrados nesse artigo demonstram a eficiência que plantas possuem para fins medicinais, inclusive para atividades antifúngicas.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da criptococose ser uma infecção que acomete a milhares de pessoas e animais, ainda apresentam poucos estudos na busca de uma terapêutica específica. Os estudos que relatam a utilização de plantas medicinais que possuam atividade antifúngica frente a *Cryptococcus neoformans* demonstraram que dentre as plantas estudadas, poucas apresentam atividade eficaz levando em consideração CIM menor que 20 µg/ml. Os valores encontrados nesse artigo demonstram a eficiência que as plantas possuem para fins medicinais, inclusive para atividades antifúngicas, o que indica a necessidade de mais estudos para aumentar a eficácia nos tratamentos contra fungos.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Mahomoodally MF. Traditional medicines in Africa: An appraisal of ten potent African medicinal plants. Vol. 2013, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2013.
2. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. Vol. 33, Biotechnology Advances. Elsevier Inc.; 2015. p. 1582–614.
3. Avigliano E, Rosso JJ, Lijtmaer D, Ondarza P, Piacentini L, Izquierdo M, et al. Biodiversity and threats in non-protected areas: A multidisciplinary and multi-taxa approach focused on the Atlantic Forest. Heliyon. 2019;5(8).
4. Sousa R. Cryptococcus neoformans E Cryptococcus gattii: quimiotipagem e correlação com criptococose em hospitais públicos de João Pessoa-PB. 2013.
5. Lima FR. Espécies de Cryptococcus obtidas de isolados clínicos e ambientais da cidade de Campinas, SP: genotipagem e avaliação da suscetibilidade in vitro frente a agentes antifúngicos isolados e em diferentes combinações. 2014;
6. Brower JL. The Threat and Response to Infectious Diseases (Revised). Microb Ecol. 2018;76(1):19–36.
7. Colombo G, Táparo C V., Araújo EC, Makatu MY, Santos FS, Marinho M. Caracterização bioquímica e molecular de Cryptococcus spp. isolados de excretas ambientais de pombos (Columba livia domestica). Arq Bras Med Vet Zootec. 2015;67(6):1639–45.
8. Chaturvedi V, Chaturvedi S. Cryptococcus gattii: A resurgent fungal pathogen. Vol. 19, Trends in Microbiology. Elsevier Ltd; 2011. p. 564–71.
9. Lima CT de, Klafke GB, Xavier MO. Cryptococcus spp. em excretas de Columba livia

(pombos domésticos) provenientes de um hospital universitário no Sul do Brasil. Arq Inst Biol (Sao Paulo). 2016;82(0).

10. Liu TB, Perlin DS, Xue C. Molecular mechanisms of cryptococcal meningitis. Vol. 3, Virulence. Taylor and Francis Inc.; 2012. p. 173–81.

11. Yang C, Huang Y, Zhou Y, Zang X, Deng H, Liu Y, et al. Cryptococcus escapes host immunity: What do we know? Vol. 12, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2022.

12. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2014;23(1):183–4.

13. Ngouana T, Mbouna C, Kuipou R, Tchuenmogne M, Zeuko'o E, Ngouana V, et al. Potent and Synergistic Extract Combinations from Terminalia Catappa, Terminalia Mantaly and Monodora tenuifolia Against Pathogenic Yeasts. Medicines. 2015;2(3):220–35.

14. Adamu M, Naidoo V, Eloff JN. Some southern African plant species used to treat helminth infections in ethnoveterinary medicine have excellent antifungal activities. BMC Complement Altern Med. 2012;12.

15. Mokoka TA, McGaw LJ, Eloff JN. Antifungal efficacy of ten selected South African plant species against Cryptococcus neoformans. Pharm Biol. 2010;48(4):397–404.

16. Lawson SK, Sharp LG, Powers CN, McFeeters RL, Satyal P, Setzer WN. Volatile compositions and antifungal activities of native american medicinal plants: Focus on the asteraceae. Plants. 2020;9(1).

17. Violante IMP, Hamerski L, Silva Garcez W, Batista AL, Rodrigues Chang M, Pott VJ, et al. ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME MEDICINAL PLANTS FROM THE CERRADO OF THE CENTRAL-WESTERN REGION OF BRAZIL. Brazilian Journal of Microbiology. 2012;1302–8.

18. Albernaz LC, de Paula JE, Romero GAS, Silva M do RR, Grellier P, Mambu L, et al. Investigation of plant extracts in traditional medicine of the Brazilian Cerrado against protozoans and yeasts. J Ethnopharmacol. 2010;131(1):116–21.

19. Nondo RS, Mbwambo ZH, Kidukuli AW, Innocent EM, Mihale MJ, Erasto P, et al. Larvicidal, antimicrobial and brine shrimp activities of extracts from Cissampelos mucronata and Tephrosia villosa from coast region, Tanzania. BMC Complement Altern Med. 2011;11.

20. Cardoso NNR, Alviano CS, Blank AF, Arrigoni-Blank M de F, Romanos MT V., Cunha MML, et al. Anti-cryptococcal activity of ethanol crude extract and hexane fraction from Ocimum basilicum var. Maria bonita: Mechanisms of action and synergism with amphotericin B and Ocimum basilicum essential oil. Pharm Biol. 2017;55(1):1380–8.

21. Ferreira FPS, Morais SR, Bara MTF, Conceição EC, Paula JR, Carvalho TC, et al. Eugenia calycina Cambess extracts and their fractions: Their antimicrobial activity and the identification of major polar compounds using electrospray ionization FT-ICR mass spectrometry. J Pharm Biomed Anal. 2014;99:89–96.

22. Xu M, Zhang YJ, Li XC, Jacob MR, Yang CR. Steroidal saponins from fresh stems of Dracaena angustifolia. J Nat Prod. 2010;73(9):1524–8.

23. Bhattacharya AK, Chand HR, John J, Deshpande M V. Clerodane type diterpene as a novel antifungal agent from Polyalthia longifolia var. pendula. Eur J Med Chem. 2015;94:1–7.

24. Levorato Vinche AD, de-La-Cruz-Chacón I, González-Esquinca AR, de Fátima da Silva J, Ferreira G, dos Santos DC, et al. Antifungal activity of liriodenine on agents of systemic mycoses, with emphasis on the genus paracoccidioides. Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases. 2020;26.

25. Song CW, Lunga PK, Qin XJ, Cheng GG, Gu JL, Liu YP, et al. New antimicrobial pregnane glycosides from the stem of Ecdysanthera rosea. Fitoterapia. 2014;99(1):267–75.

26. Rodrigues de Araújo A, Iles B, de Melo Nogueira K, Dias J do N, Plácido A, Rodrigues A, et al. Antifungal and anti-inflammatory potential of eschweilenol C-rich fraction derived from Terminalia fagifolia Mart. J Ethnopharmacol. 2019;240.

27. Ren S, Deng K, Qiu S, Wang M, Avula B, Tripathi SK, et al. Identification of Antifungal Bisphosphocholines from Medicinal Gentiana Species. J Nat Prod. 2020;83(10):3207–11.

28. Samoylenko V, Ashfaq MK, Jacob MR, Tekwani BL, Khan SI, Manly SP, et al. Indolizidine, antiinfective and antiparasitic compounds from Prosopis glandulosa var. glandulosa. J Nat Prod. 2009;72(1):92–8.

29. Rahman AA, Samoylenko V, Jacob MR, Sahu R, Jain SK, Khan SI, et al. Antiparasitic and antimicrobial indolizidines from the leaves of Prosopis glandulosa var glandulosa. Planta Med. 2011;77(14):1639–43.

30. Wen L, Haddad M, Fernández I, Espinoza G, Ruiz C, Neyra E, et al. Actividad antifúngica de cuatro plantas usadas en la medicina tradicional peruana. Aislamiento de 3'-formil-2',4',6'-trihidroxidihidrochalcona, principio activo de Psidium acutangulum. Vol. 77, Rev Soc Quím Perú. 2011.

31. Wang WJ, Liu CC, Li YT, Li MQ, Fu YT, Li XC, et al. Antifungal and Antibiofilm In Vitro Activities of Ursolic Acid on Cryptococcus neoformans. Curr Microbiol. 2022;79(10).

32. Hossain MA, Biva IJ, Kidd SE, Whittle JD, Griesser HJ, Coad BR. Antifungal activity in compounds from the australian desert plant Eremophila alternifolia with potency against Cryptococcus spp. Antibiotics. 2019;8(2).

33. Ogunwande IA, Olawore NO, Ekundayo O, Walker TM, Schmidt JM, Setzer WN. Studies on the essential oils composition, antibacterial and cytotoxicity of Eugenia uniflora L. International Journal of Aromatherapy. 2005;15(3):147–52.

34. Rufin Marie T, Mbetyoumoun Mfouapon H, Madiesse Kemgne E, Jiatsa Mbouna C, Tsouh Fokou P, Sahal D, et al. Anti-Plasmodium falciparum Activity of Extracts from 10 Cameroonian Medicinal Plants. Medicines. 2018;5(4):115.

35. Eloff JN. Which extractant should be used for the screening and isolation of antimicrobial components from plants? Vol. 60, Journal of Ethnopharmacology. 1998.

36. Mbouna CDJ, Kouipou RMT, Keumoe R, Tchokouaha LRY, Fokou PVT, Tali BMT, et al. Potent antiplasmodial extracts and fractions from Terminalia mantaly and Terminalia superba. Malar J. 2018;17(1).

37. Bona EAM De, Pinto FG da S, Fruet TK, Jorge TCM, Moura AC de. Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (cim) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. Arq Inst Biol (Sao Paulo). 2014;81(3):218–25.