

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS FRUTOS VERDES E MADUROS DE *Solanum lycocarpum* FRENTE À *Candida albicans* e *Candida krusei*

Melissa Grazielle Morais ¹
Vinícius Roberto Corgosinho ²- Kelly Cristina Teixeira Silva ²
Thiago da Costa Almeida ²- Nieve Resende Nunes ²
Joice de Freitas Fonseca ³
Wilson Rodrigues Braz ⁴
Kessia de Oliveira Silva ⁵
Paula Avelar Amado ⁶
Marlon Mendes de Oliveira ⁷
Luciana Alves Rodrigues dos Santos Lima ⁸

RESUMO: A espécie *Solanum lycocarpum* é usada na medicina popular e possui atividade antibacteriana descrita na literatura. O objetivo do estudo foi avaliar a atividade antifúngica dos frutos de *S. lycocarpum* frente a *Candida albicans* (ATCC 18804) e *Candida krusei* (ATCC 20298). Os frutos maduros e verdes foram coletados, extraídos em Soxhlet, obtendo-se o extrato etéreo dos frutos verdes e o extrato etéreo dos frutos maduros, que assim como o antifúngico cetoconazol, a combinação (extratos e cetoconazol) foram testados em concentrações entre 15-2000 µg/mL e determinada a Concentração Inibitória Mínima e a Concentração Fungicida Mínima. A combinação do extrato etéreo dos frutos verdes e cetoconazol e do extrato etéreo dos frutos maduros e cetoconazol exibiram atividade antifúngica frente as duas espécies de *Candida*, principalmente frente a *C. albicans*, destacando o efeito sinérgico entre o extrato etéreo dos frutos maduros e cetoconazol (CIM e CFM de 15 µg/mL). Os resultados demonstram a ação antifúngica para os frutos verdes e maduros de *S. lycocarpum*.

Palavras chave: *Candida*; Extrato Etéreo; Lobeira.

EVALUATION OF THE ANTIFUNGAL ACTIVITY OF RIPE AND UNRIPE FRUITS OF *Solanum lycocarpum* AGAINST *Candida albicans* AND *Candida krusei*

ABSTRACT: The *Solanum lycocarpum* species is used in folk medicine and has antibacterial activity described in the literature. The objective of the study was to evaluate the antifungal activity of fruits of *S. lycocarpum* against *Candida albicans* (ATCC 18804) and *Candida krusei* (ATCC 20298). The ripe and green fruits were collected, extracted in Soxhlet, obtaining the ethereal extract of the green fruits and the ethereal extract of the ripe fruits that just like the antifungal ketoconazole, the combination (extracts and ketoconazole) were tested in concentrations between 15-2000 µg/mL and determined the Minimum Inhibitory Concentration and the Minimum Fungicidal Concentration. The combination of the ethereal extract of green fruits and ketoconazole and the ethereal extract of ripe fruits and ketoconazole, exhibited antifungal activity against the two species of *Candida*, mainly against *C. albicans*, highlighting the synergistic effect bet ether extract of ripe fruits and ketoconazole (MIC and CFM of 15 µg/mL). The results demonstrate the antifungal action for the green and ripe fruits of *S. lycocarpum*.

Keywords: *Candida*; Ether Extract; Lobeira

¹ Professora do Centro Universitário UNA Bom Despacho/MG, Dra. em Biotecnologia Aplicada à Saúde, UFSJ/CCO/Divinópolis/MG. melissamorais@prof.una.br Autora correspondente.*

² Graduados (as) em Biomedicina, Centro Universitário UNA Bom Despacho/MG. tccbiomedicina2019@hotmail.com

³ Professora do Centro Universitário UNA Bom Despacho/MG, Dra. em Parasitologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte/MG. jfonseca@gmail.com

⁴ Professor do Centro Universitário UNA Bom Despacho/MG, Doutorando em Ciências, Universidade de Franca/Franca/SP. wilsonbraz@prof.una.br

⁵ Professora do Centro Universitário UNA Bom Despacho/MG, Especialista em Manipulação Magistral Alopática, Racine Qualificação e Assessoria. kessiasilva@prof.una.br

⁶ Química Industrial. Dra. em Biotecnologia, UFSJ/CCO/Divinópolis/MG. paulaavelar28@yahoo.com.br

⁷ Professor do Instituto Federal Fluminense, Mestrando em Engenharia Hídrica, UNIFEI/Itajubá/MG. marlon.oliveira@iff.edu.br

⁸ Professora Associada II e Orientadora de Mestrado e Doutorado dos Programa de Pós-Graduações Biotecnologia (PPG Biotec) e Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da UFSJ/CCO/Divinópolis/MG. Dra. em Química, UFMG/Belo Horizonte/MG. Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2. luarsantos@ufsj.edu.br

INTRODUÇÃO

A candidíase é uma infecção oportunista, que pode se desenvolver tanto no trato vaginal como oral e, em alguns casos, progredir para a forma sistêmica, sendo causada por fungos do gênero *Candida*, sendo as mais comuns *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata* (PEIXOTO & ROCHA, 2014).

O fungo *Candida* coloniza várias partes do organismo, podendo ou não apresentar virulência SOUZA et al. (2018), sendo encontrado na mucosa bucal, gastrointestinal, urogenital e na superfície da pele (NAVES et al., 2013).

A candidíase oral é popularmente conhecida como sapinho, as principais espécies causadoras são *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. albicans*. Esta forma clínica também ocorre em pessoas que fazem a utilização de prótese dentária, sendo denominada também como estomatite, candidíase atrófica, tendo maior prevalência em pacientes com a imunidade comprometida. Os biofilmes produzidos por *Candida*, estão associados a infecção, bem como a resistência fúngica ao sistema imunológico do hospedeiro (CUNHA et al., 2015).

As espécies do gênero *Candida* (*C. albicans* e *C. krusei*) apresentam grande prevalência na população e no ambiente hospitalar. *Candida* possui o agravante de apresentar resistência aos principais antifúngicos utilizados no tratamento das infecções, tendo como principais mecanismos de resistências, a expressão da bomba de efluxo, redução da afinidade de interação do alvo farmacológico ao antifúngico, produção de biofilmes, mutações e recombinações genéticas (VIEIRA & SANTOS, 2017; PFALLER et al., 2008). Neste contexto, é importante a busca por novos antifúngicos, especialmente de origem natural.

A espécie *Solanum lycocarpum*, pertencente à família Solanaceae, é um arbusto encontrado em vegetações do cerrado, sendo popularmente conhecida como lobeira, fruto-do-lobo ou fruto-da-lobeira. O fruto, quando verde, apresenta polpa com consistência firme e esbranquiçada, já quando maduro, esta passa a ter uma coloração amarelada, se torna macia e com odor aromático (MUNARI et al., 2012). Os frutos são utilizados em receitas tradicionais (geleias) e na medicina popular para o tratamento de diversas doenças, como diabetes melitus, obesidade, asma (MORAIS et al., 2014).

Em estudos anteriores, a espécie *S. lycocarpum* exibiu ação antibacteriana com os extratos etéreos obtidos a partir dos frutos verdes e maduros, frente as bactérias Gram positivas *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae* (SANTOS et al., 2018). Outro estudo mostrou que o extrato etanólico e as frações obtidas dos frutos maduros exibiram atividade antibacteriana, especialmente frente à *L. monocytogenes* e *Staphylococcus aureus* *meticilina resistente* (MRSA) (MORAIS et al., 2014).

Tendo em vista a importância clínica da candidíase e a resistência das espécies de *Candida* aos antifúngicos, assim como a atividade antimicrobiana de *S. lycocarpum*, o objetivo deste estudo foi avaliar a atividade antifúngica dos extratos etéreos obtidos a partir dos frutos verdes e maduros de *S. lycocarpum* frente às espécies fúngicas *C. albicans* e *C. krusei*.

MATERIAL E MÉTODO

Coleta e identificação botânica do material vegetal

Os frutos verdes e maduros de *S. lycocarpum* A. ST. HIL, família Solanaceae, nome popular lobeira, foram coletados em agosto de 2011, no município de São Sebastião do Oeste, situado no Centro-oeste do Estado de Minas Gerais, 20°14'38.96"S de latitude e longitude

45°2'14.38"W GRW, conforme comprovante de registro nº 30006, em 12/07/2011 para coleta de material botânico, efetuado junto ao Sistema de Informação à Biodiversidade (SISBIO). O material foi identificado pelo Dr. Alexandre Salino e uma exsicata (BHCB 159397) foi depositada no Herbário do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Este trabalho possui autorização de acesso ao patrimônio genético (nº 010655/2011-5/CNPq/CGEN/MMA) e está cadastrado na Plataforma SisGen (Cadastro AEF6C95), de acordo com a Lei Brasileira de Biodiversidade (13.123/2015).

Obtenção dos extratos etéreos dos frutos verdes e maduros de *Solanum lycocarpum*

Os frutos foram picados com as cascas e as sementes, secados em estufa à temperatura controlada de 40 °C, por um período de seis dias e triturados obtendo-se o material vegetal em pó. Os pós dos frutos verdes e maduros foram submetidos à extração em aparelho Soxhlet, utilizando o solvente éter de petróleo, por um período de 6 horas. Posteriormente, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório e os extratos liofilizados, obtendo-se os extratos etéreos (EE) dos frutos verdes e dos maduros (SILVA et al., 2015).

Avaliação da atividade antifúngica

Preparação das diluições

Foram obtidas as diluições para os extratos etéreos dos frutos verdes (EEFV) e dos frutos maduros (EEFM), do antifúngico cetoconazol, das combinações (EEFV e EEFM com o cetoconazol) nas concentrações de 2000, 1000, 500, 250, 125, 62, 31 e 15 µg/mL para os testes microbiológicos. Para as diluições seriadas foi utilizada solução de dimetilsulfóxido (DMSO) e água destilada (1:4 v/v).

Fungos e culturas microbiológicas

Para a realização dos testes foram utilizadas as espécies *C. albicans* (ATCC 18804) e *C. krusei* (ATCC 20298). Para as culturas microbiológicas foram utilizadas estrias compostas dos fungos em superfície de ágar Sabouraud e incubadas em estufa a 37 °C, por 48 horas, de acordo com Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2012).

Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) por micro diluição em caldo

Preparação do inóculo

Os inóculo das espécies fúngicas utilizadas no estudo, foram padronizadas conforme documento M07-A9 (CLSI, 2012). As colônias isoladas foram cultivadas por 48 horas em ágar Sabouraud (Himedia, Índia) e a suspensão foi preparada em solução salina (NaCl 0,85%), com a densidade ajustada para 0,5 na escala de McFarland (correspondendo a $1,5 \times 10^8$ UFC/mL). Em seguida, um volume de 50 µL da suspensão de células foi transferido para 10 mL de caldo Sabouraud, obtendo-se o inóculo (CLSI, 2012).

Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

As amostras foram submetidas ao método de microdiluição em caldo, utilizando-se placas de fundo chato de 96 poços, conforme metodologia descrita no CLSI (2012), com

algumas modificações. A concentração inibitória mínima (CIM) foi considerada a menor concentração da amostra capaz de inibir 80%, ou mais, do crescimento do microrganismo. Foram utilizados no teste: o controle negativo (DMSO 2%), o controle de crescimento do fungo (inóculo) e as amostras EEFV, EEFM, antifúngico cetoconazol, combinações (cetoconazol + EEFV e cetoconazol+ EEFM) nas concentrações de 2000, 1000, 500, 250, 125, 62, 31 e 15 µg/mL, em triplicata (CLSI, 2012).

As placas foram incubadas a 37 °C, por 48 horas, para promover o crescimento dos fungos. A análise dos resultados foi feita macroscopicamente, verificando a presença ou a ausência de turvação no meio, sendo realizada a comparação das diluições referentes aos extratos, às combinações e o antifúngico em relação ao controle negativo e ao controle de crescimento. A inibição do crescimento foi determinada a partir da ausência de turvação, sendo determinada a Concentração Inibitória Mínima (CLSI, 2012).

Determinação da concentração fungicida mínima (CFM)

As amostras que obtiveram resultados satisfatórios nos testes de CIM, foram submetidas ao método quantitativo de microdiluição em ágar, para determinação da CFM. Após verificar a ausência de turvação, 25 µL das diluições que inibirem o crescimento fúngico, foram pipetados e transferidos para a placa de petri, contendo ágar Sabouraud e, realizado o plaqueamento, utilizando-se alça de Drigalski. Em seguida, as placas foram incubadas em estufa a 37 °C, durante 48 horas. A CFM foi considerada a menor concentração da amostra capaz de causar a morte do fungo e, conseqüentemente, impedir o crescimento visível (CLSI, 2012). O teste foi realizado em triplicata.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Os extratos etéreos dos frutos verdes e maduros de *S. lycocarpum* e o antifúngico cetoconazol, apresentaram CIM superior a 2000 µg/mL frente às espécies fúngicas *C. albicans* e *C. krusei*. A combinação entre o extrato etéreo dos frutos verdes e o cetoconazol, apresentaram CIM de 500 µg/mL para a *C. albicans* e 1000 µg/mL para a *C. krusei*. E o sinergismo entre o extrato etéreo dos frutos maduros e o antifúngico apresentaram CIM de 15 µg/mL para a *C. albicans* e superior a 2000 µg/mL para a *C. krusei* (TABELA 1).

Concentração Fungicida Mínima (CFM)

Os extratos etéreos dos frutos verdes e maduros de *S. lycocarpum* e o antifúngico cetoconazol apresentaram CFM superior a 2000 µg/mL frente a *C. albicans* e *C. krusei*. A combinação entre o extrato etéreo dos frutos verdes e o antifúngico apresentaram CFM de 500 µg/mL para a *C. albicans* e 1000 µg/mL para a *C. krusei*. E o sinergismo entre o extrato etéreo dos frutos maduros e o antifúngico apresentaram CFM de 15 µg/mL para a *C. albicans* e superior a 2000 µg/mL para a *C. krusei* (TABELA 1).

Os resultados obtidos neste estudo corroboram com dados da literatura, que relata o potencial antifúngico para o gênero *Solanum*, frente às espécies fúngicas de importância clínica. ANSELMO & LIMA (2014) mostram que o extrato etanólico obtido a partir das folhas de *S. jamaicense* apresentou ação fungicida frente à *C. albicans*, atribuída à presença de alcaloides, glicosídeos cardiotônicos, sapogeninas, flavonoides e glicoalcaloides. SANTOS & LIMA

(2013) mostraram a ação fungicida para o extrato etanólico obtido a partir das folhas de *S. acanthodes* frente à *C. albicans*.

Também já foram relatadas atividade antifúngica para as folhas de *S. lycocarpum* demonstrada nos testes microdiluição em caldo e difusão em ágar para as espécies de *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis* *C. lusitania*, com baixa citotoxicidade para as células monomielocítica humanas THP-1 (GELLEN et al., 2018). Também estudos mostram ação antifúngica para os frutos desta espécie, COSTA et al. (2012) relatam que o extrato alcaloídico, amostras em combinação com diferentes percentuais dos alcaloides solasonina e solamargina; assim como estes alcaloides isolados, obtidos a partir dos frutos de *S. lycocarpum* exibiram ação antifúngica frente aos fungos dermatófitos *Trichopyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Microsporum canis* e *M. gypseum*, assim como para as espécies pertencentes ao gênero *Candida*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*, com Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentrações Fungicidas Mínimas (CFM) entre 62,5 a 250 ug/mL

Tabela 1. Concentração Inibitória Mínima (CIM em µg/mL) e Concentração Fungicida Mínima (CFM em ug/mL) valores obtidos a partir do extrato etéreo dos frutos verdes, extrato etéreo dos frutos maduros, cetoconazol e combinação.

| Amostras | Espécies de Fungos | | | |
|----------------------|--------------------|--------|------------------|--------|
| | <i>C. albicans</i> | | <i>C. krusei</i> | |
| | CIM | CFM | CIM | CFM |
| EEFV | > 2000 | > 2000 | > 2000 | > 2000 |
| EEFM | > 2000 | > 2000 | > 2000 | > 2000 |
| <u>Cetoconazol</u> | > 2000 | > 2000 | > 2000 | > 2000 |
| EEFV + <u>cetoc.</u> | 500 | 500 | 1000 | 1000 |
| EEFM + <u>cetoc.</u> | 15 | 15 | >2000 | > 2000 |

CIM = Concentração Inibitória Mínima

CFM = Concentração Fungicida Mínima

EEFV = Extrato etéreo do fruto verde

EEFM= Extrato etereo do fruto maduro

EEFM + Cetoc. = Extrato etereo do fruto maduro + Cetoconazol

EEFV + Cetoc. = Extrato etéreo do fruto verde + Cetoconazol

Estudo anterior mostrou a composição dos extratos etéreos por Cromatografia Gasosa (CG), com a presença dos ácidos graxos oleico (26,9%) e palmítico (41,5%) como compostos majoritários no extrato etéreo dos frutos maduros de *S. lycocarpum*, e presença de ácido linoleico (75,5%) nos frutos verdes (SILVA et al., 2015). Estes ácidos graxos possuem propriedade antifúngica, pois estudos conduzidos por LEITE et al. (2009) mostram que o extrato hexânico obtido a partir das sementes do abacate (*Persea americana*), exibiu ação antifúngica frente a *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans* e *Malassezia pachydermatis*, estando esse efeito em parte correlacionado aos ácidos palmítico, linoleico e oleico identificados.

A utilização de compostos naturais agindo em combinação com outros compostos, tanto de origem sintética quanto natural, podem promover melhores resultados em relação à ação

antimicrobiana, representando uma alternativa na busca de novas drogas antimicrobianas (VUUREN & VILJOEN, 2011).

Os resultados obtidos neste estudo agregam informações científicas relevantes para o gênero *Solanum*, uma vez que mostrou potencial antifúngico para os frutos verdes e maduros de *S. lycocarpum* em combinação com o cetoconazol.

CONCLUSÕES

Os extratos etéreos obtidos a partir dos frutos verdes e maduros de *S. lycocarpum* em combinação com o antifúngico cetoconazol, demonstraram considerável atividade antifúngica, frente às espécies do gênero *Candida*, principalmente os frutos maduros e o cetoconazol frente a *C. albicans*. Os resultados mostram que a ação antifúngica dos frutos de *S. lycocarpum*, representam uma relevante base científica para futuras pesquisas científicas que possam ser desenvolvidas para a identificação e isolamento de substâncias bioativas com propriedades antifúngicas e a elucidação dos mecanismos de ações.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o Dr. Alexandre Salino pela identificação botânica da planta, a Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), o Centro Universitário UNA BOM Despacho, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo suporte durante a pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSELMO, J.S.; LIMA, R.A. Identificação de classes de metabólitos secundários no extrato etanólico nas folhas de *Solanum jamaicense* (SOLANACEAE) e sua potencial ação antifúngica frente a *Candida albicans in vitro*. **Revista Eletronica de Farmácia**, v. 11, n.1, p.11-20, 2014.

BAHIA, J. P.; SILVA, V. de C, B.; MORAIS, M.G.; da COSTA, G.A.F.; FERREIRA, J.M.S.; DUARTE-ALMEIDA, J.M.; LIMA, L.A.R. dos S. Total Phenolic and total Flavonoid Content, Antioxidant, Antibacterial and Allelopathic Activities of Methanol Extract and Fraction from *Solanum lycocarpum* A. St. Hil (Solanaceae). In: I.S. Rocha (Orgs). **Solanaceae: Cultivation, Nutrition and Health**: New York: New, p. 63-87, 2018.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-NCCLS. 6th., Pennsylvania USA: CLSI document M7-A6. Wayne, 2012.

COSTA, G.A.F.; MORAIS, M.G.; SALDANHA, A.A.; SILVA, I.C.A.; ALEIXO, A.A.; FERREIRA, J.M.S.; SOARES, A.C.; DUARTE-ALMEIDA, J.M.; LIMA, L.A.R. dos S. Antioxidant, Antibacterial, Cytotoxic, and Anti-Inflammatory Potential of the Leaves of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1-8, 2015.

COSTA, J.C. **Heterosídeos alcaloídicos de *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. avaliação das atividades contra fungos dermatófitos e câncer de pele**. 2012. 69.p Dissertação (Mestrado - Área de Concentração Produtos Naturais e Sintéticos), Universidade de São Paulo, São Paulo.

CUNHA, A.S.S.; CYRINO, R.F.; DIAS, M.L.; LEITE, J.J.G. Biofilmes de *Candida* spp. em próteses removíveis usadas por pacientes idosos: uma revisão narrativa da Literatura. **Revista Diálogos Acadêmicos**, v. 4, n.2, p.109-114,2015. .

FLEISCHMANN, J.; BROECKLING, C.D.; LYONS, S.J. *Candida krusei* form mycelia along agar surfaces towards each other and other candida species. **BMC Microbiology**, v.17, n.60, 2017.

GELLEN, L.F.A.; TAVARES, A.T.; ALVES, F.Q.G.; de MELO, M.P.; MOMENTÉ, V.G.; do NASCIMENTO, I.R. Viabilidade de Extratos Etanólicos de Folhas de Lobeira (*SOLANUM LYCOCARPUM* ST. HILL) no Controle de Fungos de Interesse Médico. **Revista Cereus**, v.10, n. 1, p. 78-90, 2018.

GELLEN, L.F.A. Viabilidade de extratos etanólicos de folhas de lobeira (*Solanum lycocarpum* St. Hil) no controle de bactérias de interesse médico. **Biota Amazonia**, v.9, n.3, p. 24-29, 2019.

LEITE, J.J.; BRITO, E.H.S.; CORDEIRO, C.R.A.; BRILHANTE, B.R.S.N.; SIDRIM, J.J.C.; BERTINI, L.M.; de MORAIS, S.M.; ROCHA, M.F.G. Chemical composition, toxicity and larvicidal and antifungal activities of *Persea americana* (avocado) seed extracts. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, v.2, p.110-113, 2009.

MORAIS, M.G.; da COSTA, G.A.; ALEIXO, A.A.; de OLIVEIRA, G.T.; ALVES, L.F.; DUARTE-ALMEIDA, J.M.; FERREIRA, J.M.S.; LIMA, L.A.R. dos S. Antioxidant,

antibacterial and cytotoxic potential of the ripe fruits of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae). **Natural Product Research**, v.29, n.5, p. 480-483, 2014.

MUNARI, C.C.; OLIVEIRA, P.F.; SOUZA, I.M.L.; PAULA, M.S.L.; CARVALHO, J. C.; BASTOS, J.K.; TAVARES, D.C. Evaluation of cytotoxic, genotoxic and antigenotoxic potential of *Solanum lycocarpum* fruits glicoalkaloid extract in V79 cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n.10, p.3696-3701, 2012.

PEIXOTO, J.V.; ROCHA, M.G. Candidíase – Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v.8, n. 2, p. 75-82, 2014.

PFALLER, M.A.; DIEKEMA, D.J.; GIBBS D.L.; NEWELL, V.A.; NAGY E.; DOBIASOVA, S.; RINALDI, M.; BARTON R.; VESELOV, A.;GLOBAL ANTIFUNGAL SURVEILLANCE GROUP. *Candida krusei*, a Multidrug-Resistant Opportunistic Fungal Pathogen: Geographic and Temporal Trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. **Journal of clinical microbiology**, v. 46, n. 1, p. 515-521, 2008.

NAVES, P.L.F.; SANTANA, D.P.; RIBEIRO, E.L.; MENEZES, A.C.S. Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 12, n.2, p. 1-17, 2013.

SANTOS, A. C.; AMARO, S.R.; SANTOS, K.L.; AMADO, P.A.; SILVA, N.L.; SILVA, K. O.; BRAZ, W.R.; ANDRADE, J.T.; FERREIRA, J.M.S.; SANTOS, L.A.R.; MORAIS. M.G. Avaliação da Atividade Antibacteriana dos frutos verdes e maduros de *Solanum lycocarpum*. **E- Scientiae**, v.11, n.1, p.19-27, 2018.

SANTOS, M.A.; LIMA, R.A. Potencial fungicida do extrato etanólico das folhas de *Solanum acanthodes* HOOK sobre *Candida albicans* “*in vitro*”. **Revista Saúde e Pesquisa**, v.6, n.3, p. 373-378

SILVA, F.A. DE A.; TRAJANO, L. P.B.; NOGUEIRA, N.C.; de SOUSA, K.S.; COELHO, M.L.; NUNES, M. DO R, C. M. Análise do consumo e custo de antifúngicos em um hospital Universitário. **Jornal de Ciências da Saúde**, v.1, n.1, p. 61-68, 2018.

SILVA, V. C. B.; NETO, J.A.; ALVES, S.N.; LIMA, L.A.R.dos S. Larvicidal activity of oils, fatty acids, and methyl esters from ripe and unripe fruit of *Solanum lycocarpum* (Solanaceae) against the vector *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n.5, p.610-613.

SOUZA, L.T.R.; OLIVEIRA, M.C.; COSTA, C.C.; GUSMÃO, I.C.C.P SOUZA, L. Atividade antifúngica *in vitro* do timol e carvacrol sobre espécies de cândida. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 2018, n. 4, p. 1-8 2018.

VAN VUUREN, S.; VILJOEN, A. Plant-based antimicrobial studies – methods and 1 approaches to study the interaction between natural products. **Plantamed**, v.78, n. 3, 2011.

VIEIRA, A.J.F.; SANTOS, J.I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.49, n.3, p.235-239, 2017.