

Potencial ação de extratos de plantas na onicomicose causada por *Trichophyton rubrum*: Uma revisão integrativa

Potential action of plant extracts in onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: An integrative review

DOI:10.34119/bjhrv4n2-303

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

Júlia de Paula

Graduada em Farmácia, pelo Instituto Taubaté de Ensino Superior

Instituição: Instituto Taubaté de Ensino Superior (ITES)

Endereço: Av. D. Pedro I, 3.575, Jardim Eulália – Taubaté, São Paulo, CEP: 12090-000

E-mail: juupaula@hotmail.com

Thicyane Camila Santos Bastos

Graduada em Farmácia, pelo Instituto Taubaté de Ensino Superior

Instituição: Instituto Taubaté de Ensino Superior (ITES)

Endereço: Av. D. Pedro I, 3.575, Jardim Eulália – Taubaté, São Paulo, CEP: 12090-000

E-mail: thicyane_camila@hotmail.com

Ana Luiza do Rosário Palma

Mestre em Biopatologia Bucal (área Microbiologia e Imunologia) pela Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho (UNESP)

Instituição: Instituto Taubaté de Ensino Superior (ITES)

Endereço: Av. D. Pedro I, 3.575, Jardim Eulália – Taubaté, São Paulo, CEP: 12090-000

E-mail: ana.palma2@docente.suafaculdade.com.br

Aline Chiodi Borges

Doutora em Biopatologia Bucal (área Microbiologia e Imunologia) pela Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho (UNESP)

Instituição: Instituto Taubaté de Ensino Superior (ITES)

Endereço: Av. D. Pedro I, 3.575, Jardim Eulália – Taubaté, São Paulo, CEP: 12090-000

E-mail: aline_chiodi@hotmail.com

RESUMO

Introdução: As dermatomicoses são doenças cutâneas, causadas por diferentes espécies de fungos dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos. Eles podem degradar queratina, tendo como alvo regiões do corpo como estrato córneo da pele, unhas e couro cabeludo, e são comumente ocasionadas por *Trichophyton rubrum*. A onicomicoses, que atinge as unhas e/ou leito subungueal, é uma patologia de difícil tratamento. Um dos obstáculos para o tratamento convencional é a redução da eficiência dos fármacos devido ao aumento da resistência microbiana aos agentes antifúngicos, sendo assim a utilização de produtos naturais é uma alternativa favorável por ser fonte de agentes terapêuticos inovadores. Objetivo: avaliar o potencial antifúngico de extratos de plantas para possível desenvolvimento de novas alternativas medicamentosas. Metodologia: Trata-se de uma revisão do tipo integrativa, que utilizou as palavras-chaves

“plant extract and onychomycosis” e “*Trichophyton rubrum* and plant extract”, para pesquisa nas bases de dados PubMed e LILACS. A seleção de artigos foi realizada entre os meses de agosto e setembro de 2020. Resultados: Os artigos selecionados mostram que extratos de plantas apresentam atividade antifúngica contra *T. rubrum*, inibindo seu crescimento, a germinação de conídios e crescimento radial do micélio *in vitro*. Conclusão: as plantas medicinais podem ser uma alternativa para o tratamento da onicomicose, porém mais estudos são necessários para que a eficácia antifúngica possa ser verdadeiramente comprovada e suprir as limitações encontradas nas terapias atuais.

Palavras-chave: Extratos de plantas medicinais. Onicomicose. *Trichophyton rubrum*.

ABSTRACT

Introduction: Dermatophytosis is a cutaneous disease caused by different species of dermatophyte fungi, yeasts and non-dermatophyte filamentous fungi. They can degrade keratin from different regions of the body such as the stratum corneum of the skin, nails, and scalp. Dermatophytosis is commonly caused by *Trichophyton rubrum*. Onychomycosis affects the nails and / or subungual bed and it is difficult to treat. One obstacle to conventional treatment is the increase of microbial resistance to antifungal agents. So, the use of natural products can be a favorable alternative for presenting sources of innovative therapeutic agents. **Objective:** to evaluate the antifungal potential of plant extracts for possible development of new drug alternatives. **Methodology:** This is an integrative review, which used the keywords “plant extract and onychomycosis” and “*Trichophyton rubrum* and plant extract”, to search the PubMed and LILACS databases. The selection of articles was carried out between the months of August and September 2020. **Results:** The selected articles show that many plant extracts have antifungal properties against *T. rubrum* and can inhibit conidia germination and radial mycelium growth *in vitro*. **Conclusion:** medicinal plants can be an alternative for onychomycosis therapy, but more studies are needed to prove the antifungal efficacy and to overcome the limitations of the conventional therapies.

Keywords: Extracts of medicinal plants. Onychomycosis. *Trichophyton rubrum*.

1 INTRODUÇÃO

As dermatomicoses englobam diversas doenças cutâneas causadas por diferentes espécies de fungos dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatófitos (SANGUINO, JARROS, NEGRI, 2019). Esses fungos são queratinofílicos, ou seja, possuem a capacidade de degradar queratina, logo infectam regiões queratinizadas do corpo como estrato córneo da pele, unhas e couro cabeludo (LIANG et al, 2016). As dermatomicoses acometem cerca de 20% da população mundial e estima-se que a sua incidência continue a aumentar (SANGUINO, JARROS, NEGRI, 2019; GAWDZIK et al., 2019).

A onicomicose é o distúrbio infeccioso das unhas com prevalência mundial, de difícil tratamento e que causa descoloração e espessamento da placa ungueal afetada

(GUPTA et al., 2020). Esta infecção é causada, na maioria dos casos, por fungos dermatófitos antropofílicos, em particular por *Trichophyton rubrum* (PIRACCINI et al., 2015). Atinge entre 2% a 18% da população adulta norte americana e esse número aumenta quando se trata da população idosa, chegando a cerca de 20% a 30 % (DERBY et al., 2011). No Brasil, um estudo realizado no município de São Paulo mostrou que 33,2 % da população estudada teve confirmação de onicomicose causada por *Trichophyton rubrum*, incluindo crianças e adultos (PERES et al, 2010).

Trichophyton rubrum se adapta com facilidade ao hospedeiro (homem) e consegue evitar as defesas criadas pelo sistema imunológico para combatê-lo. Em razão disso a infecção causada por ele se torna persistente e recidiva. Indivíduos que são imunocomprometidos e diabéticos, são mais suscetíveis às infecções causadas por esse fungo (BROOKS et al., 2014; BARROSO, 2017; DUARTE et al., 2019). Por ser uma espécie que atinge regiões queratinizadas os principais tipos de infecções cutâneas causadas por eles são nas unhas (*Tinea unguium*), pés (*Tinea pedis*), corpo (*Tinea corporis*) e virilhas (*Tinea cruris*) (PERES et al, 2010; HEIDRICH et al, 2015).

Normalmente o tratamento da infecção causada pelo *Trichophyton rubrum* é baseado na utilização de antifúngicos de via tópica ou de via oral, entretanto é preferível o uso de fármacos tópicos diminuindo o surgimento de eventos adversos sistêmicos e interações medicamentosas. Em decorrência disso o tratamento é seguido com mais facilidade (DHAMOON et al., 2019). Os principais fármacos sistêmicos utilizados são o fluconazol, o itraconazol e a terbinafina (DHAMOON et al., 2019). Devido às limitações terapêuticas, longo tempo de tratamento, desenvolvimento de resistência, toxicidade, interações medicamentosas e a biodisponibilidade insuficiente dos antifúngicos convencionais torna-se necessário o desenvolvimento de novas opções terapêuticas (GHUMAN et al., 2016).

Estima-se que existam 500 mil espécies de plantas no mundo e que aproximadamente 30% delas possam ter propriedades terapêuticas (RIO GRANDE DO SUL, 2018). Desse modo, a utilização de produtos naturais pode ser uma alternativa favorável ao tratamento de onicomicoses, por possuírem uma gama de propriedades, incluindo as antifúngicas, e são vistas como uma alternativa viável, de baixo custo e de fácil acesso, sobretudo para populações com acesso limitado aos serviços de saúde (GHUMAN et al., 2016).

No Brasil, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, aprovada por meio do Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, institui diretrizes para a propagação

de ações voltadas à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil, a evolução de tecnologias e inovações, fortalecimento dos arranjos produtivos, e promoção do uso sustentável da biodiversidade brasileira (BRASIL, 2016).

Uma vez que o tratamento da onicomicose apresenta limitações terapêuticas, esta revisão de literatura teve como objetivo buscar estudos que avaliam o potencial antifúngico de diferentes extratos de plantas no intuito de que eles possam ser utilizados no desenvolvimento de novos medicamentos.

2 METODOLOGIA

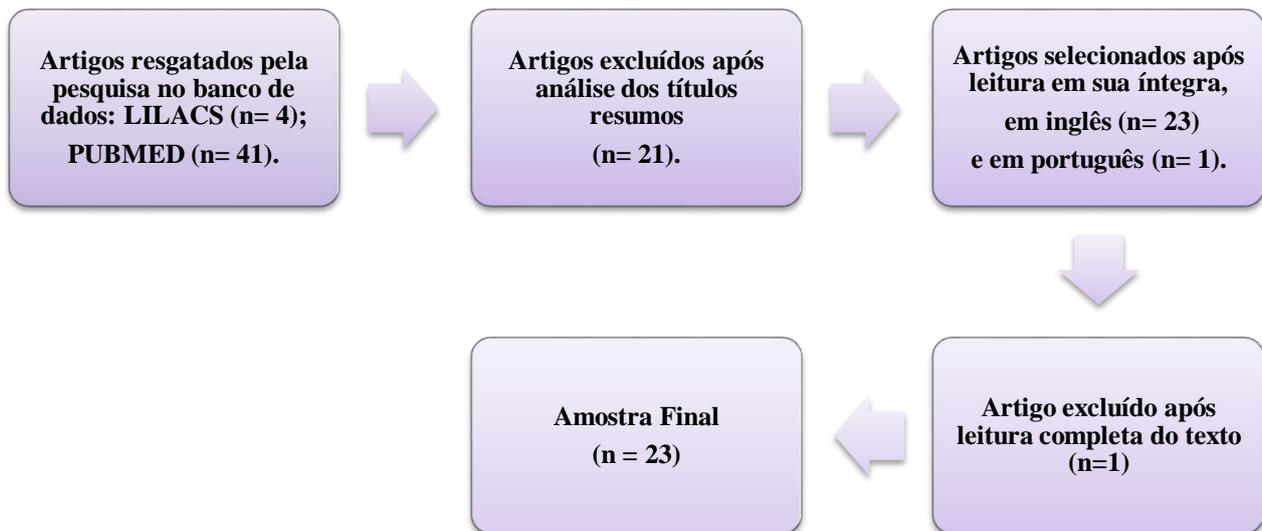
Para a realização dessa revisão de literatura do tipo integrativa, tomou-se como base o seguinte questionamento: extratos de plantas apresentam atividade antifúngica contra *Trichophyton rubrum*?

As seguintes bases de dados foram consultadas para a seleção de artigos utilizados neste trabalho: PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Essa seleção ocorreu entre os meses de agosto e setembro de 2020. Utilizou-se palavras-chaves de busca combinada como: “plant extract and onychomycosis” e “*Trichophyton rubrum* and plant extract”. Todas as palavras foram previamente consultadas nos Descritores em Ciências da Saúde (Decs).

Os critérios de inclusão definidos para a busca de artigos nos bancos de dados referidos anteriormente foram: idioma em português e inglês; artigos de livre acesso e completos; artigos publicados nos últimos 10 anos; artigos práticos. Foram excluídos artigos que não refletiam os objetivos principais, revisões de literatura, artigos duplicados e os que não se enquadravam nos critérios de inclusão.

Inicialmente foram selecionados 45 artigos por título, logo após a leitura dos títulos e resumos foram excluídos 21 artigos que não se encaixavam com o objetivo proposto. No final foram inclusos 24 artigos no presente estudo, sendo 23 publicados em inglês e 1 em português, como mostra a figura 1. Após leitura dos artigos, 1 foi excluído por não apresentar o valor de CIM (Concentração Inibitória Mínima) para *T. rubrum* do extrato testado.

Figura 1: Método de seleção dos artigos incluídos nessa revisão



Fonte: Elaborado pelo autor

3 RESULTADOS

Dentre os artigos selecionados, todos realizaram estudos *in vitro* com extratos de plantas medicinais que se apresentam como possíveis fontes de agentes terapêuticos inovadores contra o *T. rubrum*. Enquanto alguns estudos verificaram apenas a concentração inibitória dos extratos, outros incluíram também o impacto do tratamento em fatores de virulência do fungo.

O quadro 1 traz um resumo dos artigos selecionados, informando a cepa, o extrato e a metodologia utilizada em cada estudo.

Quadro 1: Resultados obtidos após análise dos estudos

| Autor | Ano | Cepa | Tipo de estudo | Extrato/planta com efeito contra <i>T.rubrum</i> | CIM | Efeitos celulares | Metodologia utilizada |
|-----------------------|------|---|-----------------|---|--|---|--|
| DAS et al. | 2010 | * | <i>In vitro</i> | Extrato de clorofórmio, éter de petróleo e metanol da folha de <i>Solanum melongena</i> | 2×10^5 µg/ml | - | Difusão em ágar |
| KUETE et al. | 2010 | Cepa clínica | <i>In vitro</i> | Extrato bruto e frações da casca da casca da raiz de <i>Allanblackia floribunda</i> | 156,25 µg/ml | - | Difusão em ágar (disco) e microdiluição em caldo |
| BALAKUMAR et al. | 2011 | Cepa clínica | <i>In vitro</i> | Extrato aquoso e etanólico da folha <i>Aegle marmelos</i> | 200 µg/ml para ambos | - | Microdiluição em caldo |
| DAS et al. | 2012 | Cepa de referência <i>T. rubrum</i> (MTCC 8477) | <i>In vitro</i> | Extrato clorofórmico das folhas de <i>Piper longum</i> | 0,5 mg ml ⁻¹ | Inibição do crescimento radial do micélio | Difusão em ágar (poço), microdiluição em caldo |
| DURAI PANDIYAN et al. | 2012 | Cepa de referência <i>T. rubrum</i> (MTCC 296) e <i>T. rubrum</i> 57/01 | <i>In vitro</i> | Extrato de hexano (He), clorofórmio (Cl), acetato de etila (Ae), metanol (Me) e água (A) de rizomas de <i>Costus speciosus</i> | Cepa 57/01: 0,125 mg/ml (He, Ae, Me); 500 mg/ml (Cl); 1000 mg/ml (A) Cepa MTCC 296: 0,62 mg/ml (He); 1000 mg/ml (Cl); 0,125 mg/ml (Ae); 500 mg/ml (Me); 1000 mg/ml (A) | - | Difusão em ágar (disco) e microdiluição em caldo |
| PRAKASH, HOSETTI | 2012 | Cepa clínica | <i>In vitro</i> | Extratos de éter de petróleo, etanol e clorofórmio de folhas de <i>Dioscorea pentaphylla</i> | 100µl/100µl de DMSO 10% para todos os extratos | - | Difusão em ágar (poço) |
| DEVI et al. | 2013 | Cepas de referência <i>T. rubrum</i> (MTCC 296 e MTCC 3272) | <i>In vitro</i> | Extrato metanólico da folha de <i>Xylosma longifolium</i> Extrato de éter de petróleo da casca de <i>Xylosma longifolium</i> Extrato de clorofórmio e metanólico da casca de <i>Xylosma longifolium</i> | Para cepa <i>T. rubrum</i> (MTCC 296) de 2,25 mg/ml Para ambas as cepas de 2,25 mg/ml 2,25 mg/ml para <i>T. rubrum</i> (MTCC 3272) de ambos os extratos e de 1,125 mg/ml para <i>T. rubrum</i> (MTCC 296) de ambos os extratos | - | Difusão em ágar (poço) e microdiluição em caldo |
| SANTOS et al. | 2013 | Cepa de referência <i>T. rubrum</i> (ATCC) | <i>In vitro</i> | Extrato etanólico e hexânico de folhas de <i>Piper aduncum</i> | 0,31 mg/mL para ambos os extratos | - | Microdiluição em caldo |

| | | | | | | | |
|-------------------------|------|--|-----------------|---|---|--|---|
| 28189) e cepas clínicas | | | | | | | |
| AALA et al. | 2014 | Cepa de referência <i>T. rubrum</i> (ATCC 10218) | <i>In vitro</i> | Extrato aquoso de <i>Allium sativum</i> | - | Diminuição do crescimento radial do micélio: 2 mg / ml, 4 mg / ml; hifas com superfície áspera e formas irregulares: 4 mg / ml; degradação e dissolução dos componentes do citoplasma, quebra da parede celular e membrana celular (4 mg / ml) | Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e microscopia eletrônica de transmissão (MET) |
| FOSS et al. | 2014 | Cepa de referência <i>Trichophyton rubrum</i> ATCC 28189 | <i>In vitro</i> | Extrato hidroalcoólico (90 %) da casca de romã | 125 µg / ml | Inibição da germinação de esporos: 65,2 µg / ml; Inibição do crescimento do micélio: 125 µg / ml | Microdiluição em caldo, difusão em ágar (disco), microscopia de fluorescência |
| RAHMAN et al. | 2014 | Cepa de referência <i>T. rubrum</i> (KCTC 6345, 6352 e 6375) | <i>In vitro</i> | Extrato etanólico de <i>Lonicera japonica</i> | 62,5 a 125 µg / ml: macrodiluição | Inibição do crescimento radial do micélio: 1500 ppm | Diluição em ágar |
| JYOTHILAKSHMI et al. | 2015 | Cepa de referência <i>Trichophyton rubrum</i> (MTCC NO-296) | <i>In vitro</i> | Extrato de acetato de etila de <i>Mikania micrantha</i> | 2mg/ml | | Diluição em ágar |
| MAHBOUBI, KASHANI | 2015 | Cepa de referência <i>Trichophyton rubrum</i> (PTCC 5143) | <i>In vitro</i> | Extrato etanólico de <i>Commiphora molmol</i> | 50 µg/mL | 500 ppm inibiu o crescimento micelial do fungo em 27,5% Inibição da elastase: 62,7 % na concentração de 4 µg/mL | Microdiluição em caldo |
| MESQUITA et al. | 2015 | Cepa de referência <i>T. rubrum</i> ATCC 28189 | <i>In vitro</i> | Extratos diclometânicos e metanólicos das folhas de <i>Ferdinandusa hirsuta</i> e <i>Ferdinandusa paraensis</i> | 0,1 mg µL ⁻¹ para todos os extratos | - | Difusão em ágar (poço) |
| BIASI-GARBIN et al. | 2016 | Cepa de referência <i>T. rubrum</i> ATCC 28189 e isolada clínica | <i>In vitro</i> | Extrato de acetona, aquoso e etanólico das folhas <i>Eugenia uniflora</i> | 62,5 - 125,0 µg/mL para cepa de referência e de 31,3 -125,0 µg/mL para o extrato de acetona em cepa isolada clínica | - | Microdiluição em caldo |

| | | | | | | | |
|--------------------|------|--|-----------------|---|--|---|--|
| | | | | Extrato etanólico da casca do caule de <i>Schinus terebinthifolius</i> | 62,5 µg/mL | | |
| | | | | Extrato etanólico e acetona da casca do caule de <i>Piptadenia colubrina</i> | 25,0 – 250,0 µg/mL | | |
| | | | | Extrato aquoso, etanólico e de acetona da casca do caule de <i>Parapiptadenia rígida</i> | 15,6 - 250,0 µg/mL | | |
| | | | | Extrato aquoso, etanólico e de acetona da casca do caule de <i>Libidibia ferrea</i> | 62,2 µg/mL para todos os extratos para cepa de referência e 31,3 µg/mL para o extrato aquoso em cepa isolada clínica | | |
| | | | | Extrato etanólico, de acetona e aquoso das folhas <i>Psidium guajava</i> | 62,5-125,0 µg/mL | | |
| | | | | Extrato etanólico e aquoso da casca do caule de <i>Mimosa ophthalmocentra</i> | 125,0 µg/mL para ambos os extratos | | |
| | | | | Extrato aquoso e de acetona da casca do caule de <i>Mimosa tenuiflora</i> | 62,5 µg/mL para ambos os extratos | | |
| | | | | Extrato etanólico e de acetona das folhas de <i>Persea americana</i> | 31,3 µg/mL para ambos os extratos e 62,5 µg/mL para o extrato de acetona em cepa isolada clínica | | |
| IMANIRAMPA, ALELE. | 2016 | Cepa isolada clínica | <i>In vitro</i> | Extratos etanólico e aquoso de <i>C. gynandra</i> | 0,0313 a 0,0625 mg/mL para o extrato etanólico e 0,125 a 0,25 mg/mL para o extrato aquoso | - | Diluição em caldo |
| LIN et al. | 2016 | Cepa de referência <i>T. rubrum</i> (BCRC 32805) | <i>In vitro</i> | Extrato etanólico do caule de <i>Croton tiglium</i> obtido por refluxo térmico | 0,31 mg/mL | - | Difusão em ágar e microdiluição em caldo |
| TEINKELA et al. | 2016 | Cepa isolada clínica | <i>In vitro</i> | Extratos metanólicos da casca e folhas de <i>Ficus bubu</i> e extrato metanólico das flores de <i>Spathodea campanulata</i> | 312,5 µg/mL para todos os extratos | - | Microdiluição em caldo |

| | | | | | | | |
|----------------|------|--|-----------------|--|--|---|-------------------------|
| FAJINMI et al. | 2017 | Cepa de referência <i>Trichophyton rubrum</i> (ATCC 28188) | <i>In vitro</i> | Extrato metanólico das folhas <i>Coleonema pulchellum</i> e extratos metanólico e de acetona de <i>Coleonema album</i> | 195 µg/mL para extrato metanólico de <i>C. pulchellum</i> e 781 µg/mL para extratos metanólico e de acetona de <i>C. album</i> | - | Microdiluição em caldo |
| GAZIANO et al. | 2018 | Cepa isolada clínica | <i>In vitro</i> | Extrato metanólico de <i>Cardiospermum halicacabum</i> | A partir de 250 µg/mL | Através de modelagem molecular observou-se que compostos bioativos do extrato interagem com Hsp90 (proteína que estimula a morfogênese, resistência antifúngica e patogenicidade fúngica) | Difusão em ágar (disco) |
| DA et al. | 2019 | Cepa de referência <i>T. rubrum</i> (NBRC 5467) | <i>In vitro</i> | Extratos de ácido acético, metanólico e aquoso de <i>Scutellaria baicalensis</i> | 20 mg/mL para todos os extratos | - | Microdiluição em caldo |
| GOMES et al. | 2019 | Cepa isolada clínica | <i>In vitro</i> | Extrato hidroetanólico das folhas de <i>Salacia senegalensis</i> | 1 mg/mL | - | Microdiluição em caldo |
| XIA et al. | 2019 | Cepa de referência de <i>T. rubrum</i> (IFM 4615, NBRC). | <i>In vitro</i> | Extrato de ácido acético da folha de <i>Mallotus japonicus</i> , <i>Magnolia salicifolia</i> , <i>Artemisia princeps</i> , <i>Lycium chinense</i> , <i>Diospyros kak</i> , e <i>Thymus quinquecostatus</i> | 3,8; 4; 3,8;3,9; 5,8; e 5 mg/mL respectivamente | - | Microdiluição em caldo |

Fonte: elaborado pelo autor

*Autores não informaram o tipo de cepa utilizada no estudo. CIM: concentração inibitória mínima

4 DISCUSSÃO

As onicomicoses geralmente são causadas por fungos dermatófitos, sendo que o *T. rubrum* é o agente causador mais comum (GAZIANO et al., 2018). Mesmo após o tratamento essa infecção pode ressurgir no mesmo local ou em outros (BALAKUMAR et al., 2011). A terapêutica adotada envolve medicamentos antifúngicos orais e tópicos, contudo o longo tempo de tratamento, o custo, as reações adversas de medicamentos orais e a dificuldade de penetração de fármacos tópicos acabam levando ao abandono do tratamento (FOSS et al., 2014; BIASI-GARBIN et al., 2016).

Assim a utilização de plantas medicinais como alternativa terapêutica vem sendo estudada uma vez que elas possuem uma abundância de moléculas bioativas e desde a antiguidade são utilizadas no tratamento de doenças (BIASI-GARBIN et al., 2016; PÂRVU et al., 2019).

Apesar das plantas apresentarem compostos que podem ser utilizados na formulação de novos medicamentos antifúngicos (GAZIANO et al., 2018; FOSS et al., 2014; JYOTHILAKSHMI, JYOTHIS, LATHA, 2015; LIN et al., 2016), e o presente estudo confirmar isso, a maioria das pesquisas utilizaram apenas testes *in vitro*. É importante salientar que ensaios *in vivo* também devem ser conduzidos para avaliar a eficácia e segurança do ativo farmacêutico (PERES et al., 2010).

Conforme demonstrado no quadro 1, estudos conduzidos por Das et al. (2010); Prakash e Hosetti (2012); Rahman et al. (2014); Mesquita et al. (2015) e Gaziano et al. (2018) utilizaram a técnica de difusão em ágar (em poços ou discos), enquanto que Balakumar et al. (2011); Santos et al. (2013); Mahboubi e Kashani (2015); Biasi-Garbin et al. (2016); Imanirampa e Alele (2016); Teinkela et al. (2016); Fajinmi et al. (2017); Gomes et al. (2019) e Xia et al. (2019) utilizaram a técnica de diluição em caldo (microdiluição/macrodiluição). Outra técnica utilizada foi a diluição em ágar como observado no estudo de Jyothilakshmi et al. (2015). Os estudos de Keute et al. (2010); Das et al. (2012); Duraipandiyar et al. (2012); Devi et al. (2013) e Foss et al. (2014) e Lin et al. (2016) utilizaram difusão em ágar e diluição em caldo.

Essas técnicas são comumente utilizadas para testar a sensibilidade de micro-organismos a substâncias (CAMPANA et al., 2011) e extratos vegetais que tenham potencial atividade antimicrobiana (BONA et al., 2014), entretanto possuem diferenças. A técnica de difusão em ágar se baseia em aplicar compostos ativos, seja por discos embebidos ou preenchimento de poços, no ágar sólido inoculado com o micro-organismo de interesse e avaliar o tamanho do halo de inibição de crescimento formado. Dessa forma

é possível verificar se o micro-organismo é susceptível à substância ou extrato e classifica-lo como sensível, intermediário ou resistente, sendo considerado um ensaio qualitativo (SILVEIRA et al., 2009; OSTROSKY et al., 2008, SEJAS et al., 2003).

A diluição em caldo consiste na utilização de tubos de ensaio (macrodiluição) ou microplacas com 96 poços (microdiluição) contendo diluições seriadas da substância ou extrato vegetal em meio de cultura líquido, sendo um teste quantitativo que permite a determinação da concentração inibitória mínima (CAMPANA et al., 2011; OSTROSKY et al., 2008). Já no método de diluição em ágar utiliza-se o meio de cultura sólido. Ambos são considerados padrão-ouro em análises de sensibilidade microbiana, embora sejam laboriosos (CAMPANA et al., 2011).

Os diferentes métodos escolhidos para avaliação da atividade antifúngica dos extratos podem estar relacionados com a diversidade de resultados obtidos em cada pesquisa, uma vez que todos esses métodos são aceitos (BONA et al., 2014). Outros fatores como o tipo de micro-organismo utilizado (cepa padrão ou isolada clínica), a escolha dos meios de cultura e tempo de incubação, característica dos extratos e a sensibilidade de cada técnica também podem influenciar nos resultados (CAMPANA et al., 2011; BONA et al., 2014; SILVEIRA et al., 2009; OSTROSKY et al., 2008; SEJAS et al., 2003; HONÓRIO et al., 2016).

Enquanto os resultados de Santos et al. (2013) mostram a mesma CIM do extrato etanólico e hexânico de folhas de *Piper aduncum* para cepa de referência e cepas clínicas, estudo realizado por Biasi-Garbim et al. (2016) mostrou que a cepa de referência apresentou maior CIM para o extrato de *L. ferrea*. O mesmo estudo mostra ainda que o extrato cetônico de *P. americana* apresentou maior CIM para a cepa clínica.

Em virtude da utilização de diferentes substâncias na extração, como metanol, etanol, diclorometano, clorofórmio, éter de petróleo entre outros, cada extrato possui uma composição própria (LIEW et al., 2018), uma vez que os componentes fitoquímicos das plantas vão ser melhor extraídos dependendo do solvente utilizado na extração (VUJIC et al., 2020). Esteróides, terpenos e acetofenonas são extraídos quando hexano é utilizado como solvente enquanto diferentes tipos de flavonoides podem ser extraídos com diclorometano, acetato de etila e butanol (CECHINEL FILHO, YUNES, 1998). Ao fazer a triagem fitoquímica do extrato aquoso de partes aéreas de *Cleóme gynandra* Imanirampa e Alele (2016) detectaram a existência de alcaloides e flavonoides entres outros componentes. Mesquita et al. (2015) observaram que o extrato metanólico de folhas de *Ferdinandusa goudotiana* continha alcaloides, flavonoides e fenóis simples.

Além de identificar a concentração inibitória mínima, alguns estudos avaliaram o efeito dos extratos sobre fatores de virulência de *T. rubrum* como germinação de conídios (FOSS et al. 2014), crescimento radial do micélio (DAS et al., 2012; FOSS et al., 2014; RAHMAN et al., 2014; MAHBOUBI E KASHANI, 2015) e secreção de enzimas proteolíticas (MAHBOUBI E KASHANI, 2015). Esses fatores de virulência facilitam a invasão do fungo nos tecidos e conseqüentemente o desenvolvimento da doença. As enzimas proteolíticas favorecem a invasão do estrato córneo (NENOFF et al.; 2014). A germinação dos conídios, assim como a filamentação (desenvolvimento de hifas) ajudam o fungo a se fixar nas camadas mais profundas do tecido atingida (NENOFF et al.; 2014).

A avaliação dos danos causados às células fúngicas pelos extratos também devem ser estudados para ajudar a elucidar os mecanismos de ação. Aala et al. (2014) observaram que o extrato aquoso de *Allium sativum* torna a superfície da célula fúngica áspera e com formato irregular, além de causar a degradação dos componentes do citoplasma, quebra da parede e da membrana celular.

A dificuldade do tratamento das onicomicoses está diretamente relacionada com a estrutura da unha que além de ter um crescimento lento é composta por várias camadas como o leito ungueal, matriz ungueal e lâmina ungueal (KOLARSICK, KOLARSICK, GOODWIN, 2009). Devido a esse fato os tratamentos tópicos convencionais com azóis, alilaminas devem penetrar as camadas da unha e permanecer tempo suficiente para obter o efeito antifúngico (GAZIANO et al., 2018). Assim, as pesquisas realizadas com os extratos de plantas que obtiveram resultados efetivos contra *T. rubrum* podem utilizar no futuro ensaios de liberação e penetração para demonstrar a eficácia de um novo ativo. Além disso, testes *in vivo* para garantir a eficácia e segurança são necessários para a elaboração de um novo tratamento.

Observou-se uma carência de estudos *in vivo* tendo em vista que todos os artigos incluídos nesse estudo realizaram apenas ensaios *in vitro*. Durante a busca dos artigos, apenas um descrevia a aplicação em humanos. Romero-Cerecero et al. (2020) aponta em seu resumo que o extrato de *Ageratina pichinchensis* testado topicamente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 teve efeito clínico e antifúngico em casos leves e moderados de onicomicose (*tinea unguium*) mostrando que houve uma diminuição na quantidade de unhas atingidas e na severidade do envolvimento das unhas, porém o mesmo não foi incluído nessa pesquisa por não atender ao requisito “de texto completo e de livre acesso”.

A terapia atualmente disponível para combate de infecções fúngicas é deficitária, uma vez que atinge alvos limitados, causam efeitos colaterais desconfortáveis e os

patógenos já apresentam resistência (RAHMAN et al., 2014; DURAIPIANDIYAN et al., 2012; PRAKASH, HOSETTI, 2012; DAS et al., 2012; DAS, LAHAN, SRIVASTAVA, 2010; AALA et al., 2014). Nesse contexto, em 2014 e 2015, novos fármacos antifúngicos foram aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) como o isavuconazol, um pró-fármaco da classe dos azóis (ROBBINS, WRIGHT, COWEN, 2016; DAELE et al., 2019), efinaconazol e tavaborol com indicação para a onicomicose subungueal distolateral provocada por *T. rubrum* (PERUSINHA et al., 2019; SANTOS et al., 2015). Mesmo com esses novos medicamentos a necessidade de desenvolver mais agentes antifúngicos para o tratamento de onicomicose, visando à segurança, a eficácia e o baixo custo, é de suma importância.

5 CONCLUSÃO

A busca por terapias alternativas como o uso de extratos de plantas pode ser útil no desenvolvimento de novos medicamentos, pois como demonstrado nessa revisão algumas plantas apresentaram atividade contra o agente infeccioso *T. rubrum*. Porém a falta de estudos de penetração e estudos *in vivo* foi identificado como uma limitação da aplicabilidade efetiva dos extratos avaliados. Dessa forma estudos adicionais são necessários para comprovar que os extratos podem ser boas alternativas superando a limitação das terapias convencionais.

REFERÊNCIAS

- AALA F, Yusuf UK, Nulit R, Rezaie S. Inhibitory effect of *allicin* and garlic extracts on growth of cultured hyphae. *Iran J Basic Med Sci.* 2014; 17(3): 150-4.
- BALAKUMAR S, Rajan S, Thirunalasundari T, Jeeva S. Antifungal activity of *Aegle marmelos* (L.) Correa (Rutaceae) leaf extract on dermatophytes. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2011;1(4): 309-12. doi: 10.1016/S2221-1691(11)60049-X
- BARROSO, L. C. Dermatofitoses em pessoas atendidas em um serviço público de micologia de Manaus/AM: epidemiologia e possíveis fontes de infecção. Manaus: Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz Amazônia, Manaus; 2017. 84 f. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/26559/2/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20La%20yssa%20Barroso.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2020.
- BIASI-GARBIN R P, Demitto F O, Amaral R C R, Ferreira M R A, Soares L A L, Svidzinski T I E, et al. Antifungal Potential of Plant Species From Brazilian Caatinga Against Dermatophytes. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.* 2016; 58, 18. doi: 10.1590/S1678-9946201658018
- BONA E A M, Pinto F G S, Fruet T K, Jorge T C M & Moura A C. Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. *Arquivos do Instituto Biológico.* 2014; 81(3): 218-225. doi: 10.1590/1808-1657001192012
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 190 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 26 set. 2020.
- BROOKS, G. F. Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg. 26ª ed. Porto Alegre: Amgh, 2014. p 677-680
- CAMPANA E H, Carvalhaes C G, Barbosa P P, Machado A M O, Paula A M & Gales A C. Avaliação das metodologias M.I.C.E.®, Etest® e microdiluição em caldo para determinação da CIM em isolados clínicos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 2011; 47(2): 157-164. doi: 10.1590/S1676-24442011000200011
- CECHINEL FILHO V, Yunes R A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. *Quím. Nova.* 1998; 21(1): 99-105. doi: 10.1590/S0100-40421998000100015
- DA X, Nishiyama Y, Tie D, Hein KZ, Yamamoto O, Morita E. Antifungal activity and mechanism of action of Ou-gon (*Scutellaria* root extract) components against pathogenic fungi. *Sci Rep.* 2019; 8;9(1):1683. doi: 10.1038/s41598-019-38916-w.

DAELE R V, Spriet I, Wauters J, Maertens J, Mercier T, Van H S, et al; Antifungal drugs: What brings the future?, *Medical Mycology*. 2019; 57(3): P S328 – S343. doi: 10.1093/mmy/myz012

DAS J, Jha DK, Policegoudra RS, Mazumder AH, Das M, Chattopadhyay P, et al;. Isolation and Characterization of Antidermatophytic Bioactive Molecules from *Piper longum* L. Leaves. *Indian J Microbiol*. 2012;52(4):624-9. doi: 10.1007/s12088-012-0303-x

DAS J, Lahan JP, Srivastava RB. *Solanum melongena*: A potential source of antifungal agent. *Indian J Microbiol*. 2010;50(1):62-9. doi: 10.1007/s12088-010-0004-2

DERBY R, Rohal P, Jackson C, Beutler A, Olsen C. Novel treatment of onychomycosis using over-the-counter mentholated ointment: a clinical case series. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(1):69-74. doi: 10.3122/jabfm.2011.01.100124.

DEVI WR, Singh SB, Singh CB. Antioxidant and anti-dermatophytic properties leaf and stem bark of *Xylosma longifolium* clos. *BMC Complement Altern Med*. 2013; 2;13:155. doi: 10.1186/1472-6882-13-155.

DHAMOON RK, Popli H, Gupta M. Novel Drug Delivery Strategies for the Treatment of Onychomycosis. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(1):24-38. doi: 10.2174/2211738507666190228104031.

DUARTE L S I, Meza M Y, Monserrat A N, María T, Aldama O M, Pereira B J G, et al; Características epidemiológicas da onicomicose na consulta dermatológica. *Revista Nacional (Itauguá)*. 2019; 11 (2): 5-18. doi: 10.18004/rdn2019.0011.02.005-018

DURAI PANDIYAN V, Al-Harbi NA, Ignacimuthu S, Muthukumar C. Antimicrobial activity of sesquiterpene lactones isolated from traditional medicinal plant, *Costus speciosus* (Koen ex.Retz.) Sm. *BMC Complement Altern Med*. 2012; 7;12:13. doi: 10.1186/1472-6882-12-13.

FAJINMI OO, Grúz J, Tarkowski P, Kulkarni MG, Finnie JF, Van Staden J. Antifungal and antioxidant activities of *Coleonema album* and *C. pulchellum* against skin diseases. *Pharm Biol*. 2017;55(1):1249-1255. doi: 10.1080/13880209.2017.1296470.

FOSS SR, Nakamura CV, Ueda-Nakamura T, Cortez DA, Endo EH, Dias Filho BP. Antifungal activity of pomegranate peel extract and isolated compound punicalagin against dermatophytes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014; 5;13:32. doi: 10.1186/s12941-014-0032-6.

GAWDZIK A, Nowogrodzka K, Hryniewicz-Gwóźdź A, Maj J, Szepietowski J, Jankowska-Konsur A. Epidemiology of dermatomycoses in southwest Poland, years 2011-2016. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019; 36(5):604-608. doi: 10.5114/ada.2018.80615.

GAZIANO R, Campione E, Iacovelli F, Marino D, Pica F, Di Francesco P, et al;. Antifungal activity of *Cardiospermum halicacabum* L. (Sapindaceae)

against *Trichophyton rubrum* occurs through molecular interaction with fungal Hsp90. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12;12:2185-2193. doi: 10.2147/DDDT.S155610.

GHUMAN S, Ncube B, Finnie JF, McGaw LJ, Coopoosamy RM, Van Staden J. Antimicrobial Activity, Phenolic Content, and Cytotoxicity of Medicinal Plant Extracts Used for Treating Dermatological Diseases and Wound Healing in KwaZulu-Natal, South Africa. *Front Pharmacol.* 2016; 30;7:320. doi: 10.3389/fphar.2016.00320.

GOMES NGM, Oliveira AP, Cunha D, Pereira DM, Valentão P, Pinto E, et al.; Flavonoid Composition of *Salacia senegalensis* (Lam.) DC. Leaves, Evaluation of Antidermatophytic Effects, and Potential Amelioration of the Associated Inflammatory Response. *Molecules.* 2019; 10;24(14):2530. doi: 10.3390/molecules24142530.

GUPTA AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguet V, Tosti A, et al.; Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):1972-1990. doi: 10.1111/jdv.16394.

HEIDRICH D, Garcia MR, Stopiglia CD, Magagnin CM, Daboit TC, Vettoratto G, et al.; Dermatophytosis: a 16-year retrospective study in a metropolitan area in southern Brazil. *J Infect Dev Ctries.* 2015; 29;9(8):865-71. doi: 10.3855/jidc.5479.

HONÓRIO I C G, Bonfim, Filipe Pereira Giardini, Montoya, Sebastián Giraldo, Casali, Vicente Wagner Dias, Leite, João Paulo Viana, & Cecon, Paulo Roberto. (2016). Crescimento, desenvolvimento e conteúdo de flavonóides em calêndula (*Calendula officinalis* L.). *Acta Scientiarum. Agronomy*, 38 (1), 69-75. doi:10.4025/actasciagron.v38i1.25976

IMANIRAMPA L, Alele PE. Antifungal activity of *Cleome gynandra* L. aerial parts for topical treatment of *Tinea capitis*: an *in vitro* evaluation. *BMC Complement Altern Med.* 2016; 8;16:194. doi: 10.1186/s12906-016-1187-9.

JYOTHILAKSHMI M, Jyothis M, Latha MS. Antidermatophytic Activity of *Mikania micrantha* Kunth: An Invasive Weed. *Pharmacognosy Res.* 2015;7(Suppl 1): S20-5. doi: 10.4103/0974-8490.157994.

KOLARSICK P A J; Kolarsick M A M S N, Goodwin ARHP-C, Carolyn APRN-BC. Anatomia e fisiologia da pele. *Revista da Associação dos Enfermeiros de Dermatologia.*2011;3(4): 203-213 doi: 10.1097 / JDN.0b013e3182274a98

KUETE V, Azebaze AGB, Mbaveng AT, Nguemfo E L, Tshikalange E T, Chalard P, et al.; Atividades antioxidantes, antitumorais e antimicrobianas do extrato bruto e compostos da casca da raiz de *Allanblackia floribunda*, *Pharmaceutical Biology.* 2011; 49: 1, 57 -65, DOI: 10.3109 / 13880209.2010.494673

LIANG PP, Huang XZ, Yi JL, Chen ZR, Ma H., Ye CX, et al.; Um modelo de infecção por *Trichophyton Rubrum* baseado na epiderme humana reconstruída - Episkin®. *Jornal médico chinês.* 2016; 129 (1): 54–58. doi: 10.4103/0366-6999.172573

LIEW SS, Ho WY, Yeap SK, Sharifudin SAB. Phytochemical composition and *in vitro* antioxidant activities of *Citrus sinensis* peel extracts. PeerJ. 2018;6:e5331. doi: 10.7717/peerj.5331.

LIN HC, Kuo YL, Lee WJ, Yap HY, Wang SH. Antidermatophytic Activity of Ethanolic Extract from *Croton tiglium*. Biomed Res Int. 2016;3237586. doi: 10.1155/2016/3237586.

MAHBOUBI, M., KASHANI, L. M. T. The anti-dermatophyte activity of *Commiphora molmol*, Pharmaceutical Biology. 2016; 54(4): 720-725. doi: 10.3109 / 13880209.2015.1072831

MESQUITA DWO, Mesquita ASS, Cursino LMC, Souza E. S, Oliveira AC, Pinheiro CCS, et al;. Atividades biológicas de espécies amazônicas de Rubiaceae. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2015; 17 (4): 604-613. doi: 10.1590/1983-084X/12_153

NENOFF P, Krüger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology - an update. Part 1: Dermatofitoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(3):188-212. doi: 10.1111/ddg.12245.

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*. 2008; 18(2), 301-307. doi: 10.1590/S0102-695X2008000200026

PÂRVU M, Moț CA, Pârvu AE, Mircea C, Stoeber L, Roșca-Casian O, et al;. Composição química do extrato de *Allium sativum*, atividade antioxidante e efeito antifúngico contra *Meyerozyma guilliermondii* e *Rhodotorula mucilaginosa*, causando onicomicose. *Molecules (Basel, Suíça)*. 2019;24 (21), 3958. doi: 10.3390/molecules24213958

PERES N T A, Maranhão F C A, Rossi A, & Rossi N M M. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010; 85(5): 657-667. doi: 10.1590/S0365-05962010000500009

PERUSINHA C G, Rosado C., & Lencastre A. Novos avanços no tratamento da onicomicose. *Jornal da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*. 2019; 77 (3): 239-243. doi: 10.29021/spdv.77.3.1104

PIRACCINI BM, Alessandrini A. Onychomycosis: A Review. *J Fungi (Basel)*. 2015; 27;1(1):30-43. doi: 10.3390/jof1010030.

PRAKASH G, Hosetti BB. Bio-efficacy of *Dioscorea pentaphylla* from Midmid-Western Ghats, India. *Toxicol Int*. 2012;19(2):100-5. doi: 10.4103/0971-6580.97195.

RAHMAN A, Al-Reza SM, Siddiqui SA, Chang T, Kang SC. Antifungal potential of essential oil and ethanol extracts of *Lonicera japonica* Thunb. against dermatophytes. *EXCLI J*. 2014; 28(13): 427-36.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. Ministério da Saúde. Departamento de Ações em Saúde. Plantas Medicinais do Jardim Botânico de Porto Alegre / Organização de Clarice Azevedo Machado, José Fernando da Rosa Vargas. Porto Alegre: Escola de Saúde Pública, 2018. 110p. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20190154/17115411-e-book-plantasmedicinais.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2020.

ROBBINS N, Wright G, Cowen L. Antifungal drugs: the current armamentarium and development of new agents. *Microbiolspec.* 2016; 4(5). doi:10.1128/microbiolspec.FUNK-0002-2016

ROMERO-CERECERO O, Islas-Garduño AL, Zamilpa A, Tortoriello J. Effectiveness of an enecalín standardized extract of *Ageratina pichinchensis* on the treatment of onychomycosis in patients with diabetes mellitus. *Phytother Res.* 2020; 34(7):1678-1686. doi: 10.1002/ptr.6644

SANGUINO TC, Jarros IC, Negri M. Ocorrência de dermatofitoses em pacientes do Sistema Único de Saúde. *An Bras Dermatol.* 2019; 94 (3): 293-297. doi: 10.1590 / abd1806-4841.20197491.

SANTOS M L, Magalhães C F, Rosa M B, Santos D A, Brasileiro B G, Carvalho L M, et al.; Antifungal activity of extracts from *Piper aduncum* leaves prepared by different solvents and extraction techniques against dermatophytes *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton interdigitale*. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2013; 44(4): 1275-1278. doi: 10.1590/S1517-83822013000400035

SANTOS, W. C, Silva F C, Pinto A C, Ferreira V F. Os Novos Fármacos Aprovados em 2014 pelo *Food Drug Administration*: Análise do Relatório de 2015. *Rev. Virtual Quim.* 2015; 7(4) :1535-1551. doi:10.5935/1984-6835.20150083

SILVEIRA, L. M. D. S. et al. Metodologias de atividade antimicrobiana aplicadas a extratos de plantas: comparação entre duas técnicas de ágar difusão. *Rev. Bras. Farm.* 2009; 90(2): 124-128

TEINKELA J E M, Nguedia J C A, Meyer F, Donfack E V, Ndjakou B L, Ngouela S, et al.; Atividades antimicrobianas e anti-proliferativas *in vitro* de plantas, extratos de *Spathodea campanulata*, *Ficus bubu* e *Carica papaya*, *Pharmaceutical Biology.* 2016; 54 (6): 1086-1095. doi: 10.3109 / 13880209.2015.1103273

VUJIĆ B, Vidaković V, Jadranin M, Novaković I, Trifunović S, Tešević V, Mandić B. Composition, Antioxidant Potential, and Antimicrobial Activity of *Helichrysum plicatum* DC. Various Extracts. *Plants (Basel).* 2020;9(3):337. doi: 10.3390/plants9030337

XIA DA, Duerna T, Murata S, Morita E. *In vitro* Antifungal Activity of Japanese Folk Herb Extracts against *Trichophyton rubrum*. *Biocontrol Sci.* 2019;24(2):109-116. doi: 10.4265/bio.24.109