

Potenciais antifúngicos de origem natural para o tratamento da esporotricose felina

Potential antifungals of natural origin for the treatment of feline sporotrichosis

Potenciales antifúngicos de origen natural para el tratamiento de la esporotricosis felina

Recebido: 03/05/2024 | Revisado: 13/05/2024 | Aceitado: 14/05/2024 | Publicado: 18/05/2024

Gabriely Farias Cortes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6264-3994>
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: gabyfcortes@gmail.com

Maria Bernadete Riemma Pierre

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7893-3172>
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: bernadete.pierre@gmail.com

Resumo

A esporotricose, uma doença fúngica causada pelo *Sporothrix* e afetando tanto humanos quanto felinos, é comumente tratada com Itraconazol oral por períodos prolongados, porém a crescente resistência ao antifúngico decorrente de interrupções no tratamento tem sido observada. Diante desse cenário, os óleos essenciais e extratos de plantas surgem como potenciais alternativas terapêuticas mais eficazes em comparação aos fármacos existentes. O objetivo desta revisão é oferecer uma visão abrangente e atualizada sobre óleos e extratos vegetais contra cepas de *Sporothrix spp.*, que possam contribuir futuramente para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras para essa importante zoonose. Os estudos *in vitro* avaliaram a ação fungistática pela determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a ação fungicida pela determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM), este último incluindo estudos de viabilidade celular. Os estudos *in vivo* em modelo animal, no geral determinaram a redução dos sintomas da doença e carga fúngica, remissão dos sintomas clínicos e disseminação do fungo para órgãos. Os estudos analisados indicam que esses compostos vegetais têm potencial eficácia contra o fungo, especialmente para as cepas de *S. brasiliensis* e *S. schenckii*, entretanto é necessário uma padronização metodológica para comparação adequada dos resultados. Em geral, a utilização futura destes antifúngicos naturais em formulações orais ou tópicos pode representar um avanço significativo no tratamento da esporotricose felina, minimizando suas complicações.

Palavras-chave: Esporotricose felina; *Sporothrix*; Ativos naturais; Antifúngicos; Aplicação tópica.

Abstract

Sporotrichosis, a fungal disease caused by *Sporothrix* and affecting both humans and felines, is commonly treated with oral Itraconazole for extended periods, however, the increasing resistance to the antifungal resulting from interruptions in treatment has been observed. In this scenario, essential oils and plant extracts emerge as potential therapeutic alternatives more effective compared to existing drugs. The aim of this review is to provide a comprehensive and updated overview of plant oils and extracts against strains of *Sporothrix spp.*, which may contribute in the future to the development of more effective and safer therapies for this important zoonosis. In vitro studies evaluated the fungistatic action by determining the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and the fungicidal action by determining the Minimum Fungicidal Concentration (MFC), the latter including cell viability studies. In vivo studies in animal models generally determined the reduction of disease symptoms and fungal burden, remission of clinical symptoms, and dissemination of the fungus to organs. The analyzed studies indicated that these plant compounds have potential efficacy against the fungus, especially for strains of *S. brasiliensis* and *S. schenckii*, however, methodological standardization is necessary for proper comparison of results. Overall, the future use of these natural antifungals in oral or topical formulations may represent a significant advancement in the treatment of feline sporotrichosis, minimizing its complications.

Keywords: Feline sporotrichosis; *Sporothrix*; Natural active ingredients; Antifungals; Topical application.

Resumen

La esporotricosis, una enfermedad fúngica causada por *Sporothrix* y que afecta tanto a humanos como a felinos, suele tratarse comúnmente con itraconazol oral durante períodos prolongados, sin embargo, se ha observado un aumento de la resistencia al antifúngico debido a interrupciones en el tratamiento. Ante este escenario, los aceites esenciales y extractos de plantas emergen como alternativas terapéuticas potenciales más efectivas en comparación con los medicamentos existentes. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión integral y actualizada de los aceites y extractos vegetales contra cepas de *Sporothrix spp.*, que pueden contribuir en el futuro al desarrollo de terapias más efectivas y seguras para esta importante zoonosis. Los estudios *in vitro* evaluaron la acción fungistática mediante la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) y la acción fungicida mediante la determinación de la

Concentración Fungicida Mínima (CFM), esta última incluyendo estudios de viabilidad celular. Los estudios *in vivo* en modelos animales generalmente determinaron la reducción de los síntomas de la enfermedad y la carga fúngica, la remisión de los síntomas clínicos y la diseminación del hongo a órganos. Los estudios analizados indicaron que estos compuestos vegetales tienen eficacia potencial contra el hongo, especialmente para cepas de *S. brasiliensis* y *S. schenckii*, sin embargo, se requiere una estandarización metodológica para una comparación adecuada de los resultados. En general, el uso futuro de estos antifúngicos naturales en formulaciones orales o tópicos puede representar un avance significativo en el tratamiento de la esporotricosis felina, minimizando sus complicaciones.

Palabras clave: Esporotricosis felina; Esporotrix; Activos naturales; Antimicóticos; Aplicación tópica.

1. Introdução

A esporotricose, uma micose cutânea/subcutânea infecciosa causada por fungos do gênero *Sporothrix*, anteriormente associada a trabalhadores rurais, expandiu-se para pessoas e animais, principalmente felinos, representando uma preocupação para cuidadores e veterinários. Além da transmissão clássica por inoculação traumática, observa-se transmissão horizontal entre animais e zoonótica entre animais e humanos (Júnior *et al.*, 2023).

Esta doença é globalmente distribuída, com destaque para a América Latina, especialmente no Brasil, onde o primeiro caso foi registrado em 1907 (Ferreira, 2018). No Rio de Janeiro, tornou-se uma zoonose significativa, com 10.347 notificações entre 2013 e 2020 (Bogiani *et al.*, 2021; Ferreira, 2022). Apesar disso, a subnotificação persiste, mesmo com a obrigatoriedade de notificação em alguns estados (Covas B, 2020). O *Sporothrix brasiliensis* é o agente etiológico predominante, e outras regiões brasileiras, como o Nordeste, também apresentam aumento de casos, ressaltando a importância da prevenção (Valeriano, 2021).

Em gatos, geralmente é causada por inoculação traumática de fungos durante brigas. Os sinais locais incluem lesões cutâneas ou subcutâneas, como abscessos que podem evoluir para granulomas ulcerados. Classifica-se em cutânea localizada, disseminada, linfática ou sistêmica, com lesões frequentes na cabeça, membros, abdômen e região lombar (Bazzi *et al.*, 2016).

O diagnóstico da esporotricose felina é feito principalmente através do isolamento e identificação do fungo em cultura micológica de amostras de lesões cutâneas (Ferreira, 2018). Quanto ao tratamento, o itraconazol é o fármaco preferido, mas sua administração oral em gatos pode ser desafiadora, enfrentando resistência e efeitos colaterais (Reis *et al.*, 2016). Outros antifúngicos, como cetoconazol e fluconazol, são alternativas, enquanto o iodeto de potássio é estudado como terapia adjuvante (Nakazu *et al.*, 2021).

O gênero *Sporothrix*, pertencente à família *Ophiostomataceae*, reproduz-se assexuadamente por conídios e apresenta dimorfismo, com morfologias variando com a temperatura (Siqueira, 2017). Inicialmente associado a trabalhadores rurais, *Sporothrix spp.* foi descoberto em humanos e animais, sugerindo o papel crucial desses hospedeiros para a sobrevivência dos fungos. Existem várias espécies patogênicas, incluindo *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix globosa*, *Sporothrix luriei* e *Sporothrix schenckii*, que apresentam características virulentas como tolerância ao calor e presença de melanina (Maschio-Lima *et al.*, 2021).

Estudos tem investigado o potencial terapêutico de óleos essenciais e extratos vegetais na esporotricose felina. Em especial, a biodiversidade do Brasil oferece uma ampla variedade de espécies vegetais para explorar suas propriedades anti-*Sporothrix*. Além disso, em comparação com antifúngicos sintéticos, os compostos naturais oferecem benefícios semelhantes com menor probabilidade de efeitos colaterais, sendo relatada resistência limitada. Outra vantagem seria que a combinação de diferentes ativos pode levar a formulações mais eficazes, especialmente em casos de resistência aos antifúngicos convencionais. O objetivo desta revisão, portanto, é oferecer uma visão abrangente e atualizada sobre óleos e extratos vegetais contra cepas de *Sporothrix spp.*, que possam contribuir futuramente para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras para essa importante zoonose.

2. Metodologia

Realizou-se uma revisão narrativa de literatura seguindo as metodologias de Snyder (2019) e Cavalcante & Oliveira (2020). A abordagem narrativa permite que os autores selecionem informações relevantes de forma mais subjetiva, sem a rigidez de métodos mais estruturados. O tema da pesquisa foi baseado em ativos naturais com atividade antifúngica para o tratamento da Esporotricose felina, com diferentes tipos de documentos (artigos, teses, dissertações, textos on-line). As bases de dados da pesquisa foram: Pubmed, Google Scholar, Lilacs e ScienceDirect. Os critérios de inclusão considerados foram publicações nos últimos 10 (dez) anos, nos idiomas inglês, espanhol ou português, e serem artigos originais, short communication, teses ou dissertações. Os critérios de exclusão foram qualquer publicação científica publicada em outro idioma, que está fora do intervalo de tempo (2013-2023) e duplicatas ou artigos de revisão. Foram utilizados trabalhos obtidos a partir da busca com os descritores: “ativos naturais”; “sporotrichosis”; “anti-sporothrix”; essential oil”; “feline sporotricosis”, bem como os termos associados. Como resultado deste processo de triagem, 35 estudos avançaram na análise do título e resumo, os quais foram lidos integralmente e selecionados quanto á relevância, 26 artigos para inclusão na análise final.

3. Resultados e Discussão

Espécies vegetais

A Tabela 1 resume as diferentes espécies vegetais investigadas por sua atividade contra o fungo *Sporothrix*, destacando o gênero do fungo, o tipo de estudo realizado e os principais resultados obtidos. A seguir serão abordados os estudos com óleos essenciais e extratos vegetais de cada planta considerada nesta revisão.

Tabela 1 - Espécies vegetais com atividade anti-*sporothrix*.

Espécie Vegetal	Gênero do fungo	Tipo de estudo	Resultados	Referencia
<i>Origanum vulgare L</i>	<i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O.E de orégano (CIM = 250 µl/mL)	Cleff <i>et al.</i> , 2008.
	<i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O.E de orégano (CIM= 350 µl/mL)	Cleff <i>et al.</i> , 2010.
	<i>S. schenckii</i> e	<i>In vitro</i>	Óleo essencial de orégano: CIM= 216,8 a 1735,0 µg/mL (<i>S. schenckii</i>)	Couto <i>et al.</i> , 2015.
	<i>S. Brasiliensis</i>		CIM=433,7 a 867,5 µg/mL (<i>S. Brasiliensis</i>)	
	<i>Sporothrix brasiliensis</i> and <i>Sporothrix schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O.E de orégano: CIM ≤ 0,07 mg/mL CFM = 0,07 a 0,14 mg/mL	Waller, <i>et al.</i> , 2016a.
	<i>Sporothrix brasiliensis</i> and <i>Sporothrix schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O.E de orégano: CIM= 2,25 a 9 mg/mL CFM= 2,25 a 36 mg/mL (para ambas as espécies)	Waller <i>et al.</i> , 2016b.
	<i>S. Brasiliensis</i>	<i>In vitro</i>	Extratos obtidos por infusão foram mais eficientes (CIM e CFM) comparados àqueles por decocção e o Hidroalcolico. Este último mostrou maior viabilidade celular em baixas concentrações do extrato.	Waller <i>et al.</i> , (2018)
	<i>S. Brasiliensis</i>	<i>In vivo</i>	O.E de orégano (via oral) suprimiu sinais clínicos e disseminação do fungo nos animais, comparado ao ITZ.	Matos, 2018.
	<i>S. Brasiliensis</i>	<i>In vivo</i>	O grupo tratado com O.E mostrou cicatrização, enquanto o grupo ITZ ainda apresentava lesões e edema.	De Matos <i>et al.</i> , 2023.
<i>Rosmarinus officinalis L</i>	<i>S. brasiliensis</i> and <i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O.E comercial: Ação fungistática em concentrações variando entre 0,07 e 4,5 mg/mL, CFM de 0,07 a 18 mg/mL.	Waller, <i>et al.</i> , 2016a

	<i>S. brasiliensis</i> and <i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O.E de alecrim extraído e comercial, com CIM e CFM semelhantes (2,25 - 18 mg/mL) e CFM (2.25– 72 mg/mL)	Waller <i>et al.</i> , 2016b.
	<i>S. Brasiliensis</i>	<i>In vitro</i>	Os extratos obtidos por infusão, decocção e o hidroalcoólico mostraram baixa atividade antifúngica.	Waller <i>et al.</i> , 2017a.
	<i>S. Brasiliensis</i>	<i>In vivo</i>	O.E administrado via oral resultou na remissão dos sintomas clínicos, e menor disseminação do fungo para órgãos.	Waller <i>et al.</i> , 2021a
<i>Origanum majorana</i> L	<i>Sporothrix schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O.E obtido comercialmente: CIM: 0,07 - 2,25 mg/mL; CFM: 0,07 - 4,5 mg/mL; Toxicidade celular alta (70-80%) em baixa concentração.	Waller, <i>et al.</i> , 2016a.
	<i>S. Brasiliensis</i> e <i>Sporothrix schenckii</i>	<i>In vitro</i>	CIM: 2,25 - 9 mg/mL; CFM: 2,25 - 18 mg/mL; Toxicidade celular entre 70-80%; Toxicidade em concentração mínima (0,078 mg/ml): 73,45%.	Waller <i>et al.</i> , 2016c.
	<i>Sporothrix schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O extrato hidroalcoólico foi eficaz contra todos os isolados felinos na menor concentração; Todos os extratos foram seguros até 5 mg/mL.	Waller <i>et al.</i> , 2017a
	<i>S. Brasiliensis</i>	<i>In vivo</i>	Menor carga fúngica e dos sinais clínicos, com menos disseminação para outros órgãos em ratos tratados com O.E.	Waller <i>et al.</i> , 2021b.
<i>Pimenta pseudocaryophyllus</i> (Gomes) Landrum	<i>S. brasiliensis</i> and <i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O.E comercial (OCM) apresentou melhor atividade antifúngica (CIM) comparado ao extraído (OEX). Em relação ao eugenol isolado, foram menos eficazes (CIM =100-500 µg/mL <i>versus</i> CIM <150 µg/mL para eugenol). CFM mostrou O.Es com atividade fungicida muito fraca enquanto o eugenol foi moderada. Citotoxicidade <i>in vitro</i> do OEX ≥ 125 µg/mL <i>versus</i> OCM ≥500 µg/mL.	Lazzarini, 2015.
<i>Salvia sagittata</i>	<i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	Inibição completa da proliferação fúngica (forma leveduriforme) em concentrações de 5 a 80 µg/mL. Eficácia semelhante ao itraconazol no método da macrodiluição (diferentes concentrações) e no método da difusão em disco (a 12,5%). Acima desta concentração, maior é a atividade antifúngica do O.E. No método de diluição em ágar, todas as concentrações do O.E demonstram efeito antifúngico.	Mendoza Hinojosa & Monsalve Dávila, 2017
<i>Minthostachys acris</i> Schmidt-leb	<i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O efeito antimicótico na fase leveduriforme foi mais sensível a partir de 10% (v/v) do O.E em comparação com a fase micelial.	Dueñas Mendoza, 2013
	<i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O O.E mostrou atividade antifúngica na concentração ≥ de 1%, sendo mais eficaz contra a forma leveduriforme. Inibição alcançou 90% na concentração de 10%. Para a forma filamentososa, a atividade começou a 10%, alcançando máxima inibição a 25% do O.E.	Mendoza <i>et al.</i> , 2019.
<i>Citrus x limon</i> (L.) Osbeck	<i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O.E inibiu 100% das cepas a 200, 100 e 50 mg/mL, enquanto baixa concentração como 1,5625 mg/mL inibiu 50%.	dos Santos, e da Fonseca Casteluber, 2020.
<i>Melaleuca alternifolia</i>	<i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	CIM alcançou 100% de inibição nas concentrações de 12,5 mg/mL a 200 mg/mL.	dos Santos, e da Fonseca Casteluber, 2020.
<i>Vismia guianensis</i> (Aubl.) Choisy	<i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	Os extratos das cascas e folhas apresentaram CIM de 3,9 µg/mL, comparado ao itraconazol (0,97 µg/mL).	Oliveira <i>et al.</i> , 2017.

		<i>In vivo</i>	<i>In vivo</i> , ambos extratos mostraram atividade antifúngica, sendo aquele obtido das folhas mais eficaz, reduzindo 53,9% da carga fúngica no baço após 7 dias. O ITZ reduziu 46,4%.	
<i>Tropaeolum majus L</i>	<i>S. schenckii</i>	<i>In vitro</i>	O extrato demonstrou inibir completamente as formas filamentosas e leveduriformes de <i>S. schenckii</i> em concentrações de 5 a 80 µg/mL	Aguilar Saavedra & Juep Cahuaza, 2018
<i>Schinus terebinthifolia</i>	<i>S. Brasiliensis</i> <i>S. schenckii</i> <i>S. globosa</i>	<i>In vitro</i>	O extrato hidroalcolóico bruto apresentou CIM entre 0,5 a 1 µg/mL para diferentes isolados de <i>S. brasiliensis</i> e <i>S. schenckii</i> , e de 0,25 µg/mL para a <i>S. globosa</i> .	Almeida-Silva <i>et al.</i> , 2022.
<i>Plinia peruviana</i> (Juss. ex J.F.Gmel.) Govaerts	<i>S. Brasiliensis</i>	<i>In vitro</i>	CIM do extrato hidroalcolóico das cascas entre 1,56 e 6,25 mg/mL. Viabilidade celular <i>in vitro</i> mostrou atividade metabólica ≥ 90% em concentrações de 0,39 a 0,097 mg/mL e 55% na concentração de 1,57 mg/mL.	Waller <i>et al.</i> , 2021c.
<i>Camelia sinensis</i>	<i>S. Brasiliensis</i>	<i>In vitro</i>	CIM dos extratos aquosos= 3,125 mg/mL em concentrações de 1,56 a 50 mg/mL (90% atividade fungistática). CFM foi superior a 50 mg/mL.	Waller <i>et al.</i> , 2015.
<i>Própolis Brasileira</i>	<i>S. Brasiliensis</i>	<i>In vitro</i>	Propolis marrom apresentou CIM= 0,19 a 1,56 mg/mL; CFM= 0,78 a mais de 3,125 mg/mL. A viabilidade celular foi média a alta em concentrações de 0,78 a 0,09 mg/mL.	Waller <i>et al.</i> , 2017b.
	<i>S. Brasiliensis</i>	<i>In vitro</i>	CIM própolis marrom= 0,09 a 0,78mg/mL, enquanto a própolis verde e de jataí não demonstraram atividade contra os isolados. Toxicidade celular não foi observada em concentrações menores (0,097 a 0,39µg/ml) para todos os extratos em comparação com o controle de células.	Peter <i>et al.</i> , 2019.
<i>Allium sativum L</i>	<i>S. schenckii</i>	<i>In vivo</i>	Extratos aquosos e oleosos de alho reduziram sintomas e carga fúngica. A CIM foi de 0,62 mg/mL para o extrato aquoso e 2,5 mg/mL para o oleoso.	Burian & Sacramento, 2017.
<i>Kombucha Tea</i>	<i>S. brasiliensis</i> , <i>S. chilensis</i> , <i>S. globosa e</i> <i>S. pallida</i>	<i>In vitro</i>	Os chás (filtrado e autoclavado) inibiram sete dos oito isolados, sendo o autoclavado mais eficaz em especialmente <i>contra S. brasiliensis</i> , com CIM de 27,94 mg/mL.	Pereira Dias <i>et al.</i> , 2017.

Fonte: Autoria própria.

Origanum vulgare L.

Conhecido como orégano e amplamente cultivado no Brasil, é uma planta aromática da família *Lamiaceae*, originária da Ásia central e Europa. Além de ser um ingrediente essencial na culinária mediterrânea (Viuda-Martos *et al.*, 2010) estudos observaram que sua inclusão em pratos ajuda a prolongar o tempo de prateleira, prevenindo a deterioração causada por fungos patogênicos (Mitchell, *et al.*, 2010). Possui propriedades terapêuticas, tradicionalmente utilizadas como expectorante e no tratamento de cólicas e flatulências (Martins *et al.*, 2014). Os óleos essenciais, extraídos especialmente das partes aéreas, são ricos em compostos fenólicos, como o carvacrol, e terpenos como o γ -terpineno e 4-terpineol (Couto *et al.*, 2015).

A CIM (concentração inibitória mínima) é a menor concentração de um agente antimicrobiano necessária para inibir o crescimento visível de um microrganismo, geralmente determinada em testes de sensibilidade *in vitro*. A concentração fungicida mínima (CFM) por outro lado, é a menor concentração de um agente antimicrobiano capaz de matar completamente o microrganismo alvo em condições específicas. Ambas são medidas cruciais para avaliar a eficácia dos óleos essenciais sobre

agentes antifúngicos, como o fungo *Sporothrix brasiliensis*. São determinadas por ensaios de diluição em caldo ou em ágar e ajudam a determinar as melhores concentrações terapêuticas para o tratamento de infecções.

O óleo essencial (O.E) de orégano extraído por hidrodestilação foi avaliado *in vitro* (Cleff *et al.*, 2008; Cleff *et al.*, 2010) contra cepas de *S. schenckii*. O estudo de 2008 mostrou atividade antifúngica contra 7 cepas clínicas de *S. schenckii* (obtidas de felinos e humanos) com CIM de 250 µL/mL. Em 2010, o O.E extraído também mostrou atividade contra 7 cepas de *S. schenckii*, porém com uma CIM maior, de 350 µL/mL. A variação na eficácia pode indicar diferenças na composição do O.E, na qualidade da extração ou nas características das cepas de *S. schenckii*.

O estudo de Couto *et al.*, (2015) ampliou a pesquisa ao examinar a ação do O.E de orégano em cepas de *S. schenckii* e *S. brasiliensis*. Usando microdiluição em caldo, os valores de CIM variaram de 216,8 a 1735,0 µg/mL para *S. schenckii* e 433,7 a 867,5 µg/mL para *S. brasiliensis*, indicando atividade moderada a fraca. A microscopia eletrônica de varredura (MEV) revelou redução no número de conídios e hifas mais finas com rupturas na morfologia após o tratamento com o óleo, evidenciando seu efeito. A variação nos valores de CIM destaca a importância da investigação abrangente do O.E de orégano, enquanto a inclusão de *S. brasiliensis* adiciona uma perspectiva mais abrangente sobre sua atividade antifúngica.

Os estudos de Waller *et al.*, (2016a) avaliaram *in vitro* os efeitos do O.E de orégano comercial em cepas de *S. brasiliensis* e *S. schenckii*, provenientes de felinos e cães infectados no Brasil, demonstrando CIM $\leq 0,07$ mg/mL e CFM entre 0,07 a 0,14 mg/mL, com citotoxicidade *in vitro* $\geq 70\%$. Outros estudos de Waller *et al.*, (2016b) compararam os O.Es de orégano comercial e extraído, obtendo para este último CIM e CFM entre 2,25 a 9 mg/mL para ambas as espécies de fungos, enquanto o O.E comercial variou de 2,25 a 36 mg/mL. Essa diferença sugere que o O.E extraído é geralmente mais eficaz, destacando a importância da qualidade e pureza dos produtos utilizados. Ou seja, maior potência antifúngica do O.E extraído, atribuída às variações nas cepas de fungos testadas e nos métodos de avaliação.

Em relação aos extratos vegetais de orégano, estes são ricos em compostos fenólicos e flavonoides, destacando-se a hesperitina, o ácido 4-hidroxibenzoico (4-HBA) e o ácido siríngico, conforme destacado por Waller *et al.*, (2018). Essa composição varia devido a fatores como clima, solo, método de extração e genética das plantas. Este estudo comparou diferentes técnicas de extração de extratos de orégano e avaliaram sua atividade antifúngica contra cepas de *S. brasiliensis*. Os resultados mostraram atividade antifúngica em todos os extratos contra o complexo *Sporothrix* na fase filamentosa.

Os valores de CIM₅₀ e CIM₉₀ para os extratos obtidos por infusão (INF10 e INF60) por 10 e 60 minutos, respectivamente foram de 5 mg/mL e 10 mg/mL, enquanto para o extrato obtido por decocção (DEC) foram de 2,5 mg/mL (CIM₅₀) e 20 mg/mL (CIM₉₀). A CFM foi de 20 a 40 mg/mL para os extratos obtidos por infusão, mas foi ≥ 40 mg/mL para os extratos DEC e HAE, indicando nestes últimos, atividade fungicida insuficiente. A citotoxicidade celular, ou teste de viabilidade celular, avalia os efeitos de substâncias em células vivas, geralmente em culturas celulares, para determinar se elas causam danos ou morte celular. É uma medida da toxicidade de uma substância para as células. A citotoxicidade *in vitro* dos extratos foi avaliada utilizando células renais de cães (MDCK) e linhagem de células renais de felinos (CRFK) pelo método colorimétrico MTT, demonstrando maior viabilidade celular em concentrações ≤ 5 mg/mL, especialmente com o extrato hidroalcolico (HAE), comparado aos extratos aquosos. Estes resultados levam à concluir que o HAE pode ter uma margem de segurança mais ampla em termos de toxicidade para as células (maior viabilidade celular em concentrações até 5 mg/mL) mas uma eficácia limitada contra o microrganismo em questão em concentrações abaixo desse limite (CIM e CFM são maiores que 5 mg/mL).

A atividade *in vivo* do O.E de orégano (extraído por arraste a vapor) contra cepas de *S. brasiliensis* resistentes ao ITZ e isoladas de casos clínicos em felinos foi investigada no estudo de Matos (2018). O estudo utilizou ratos Wistar, sendo que o grupo tratado com O.E oralmente por 30 dias mostrou supressão completa dos sinais clínicos e ausência de disseminação fúngica em comparação com o grupo tratado com ITZ. Além disso, o extrato hidroalcolico de orégano (a 25%) apresentou

atividade antifúngica em ratos, induzindo remissão do edema e cicatrização no local de inoculação, sem alterações microscópicas nos órgãos vitais. A literatura destaca que ácidos fenólicos presentes nos extratos de orégano, como o ácido 4-hidroxibenzóico (4-HBA), podem afetar as células fúngicas) enquanto o ácido cafeico por causar perda de potássio e alterações morfológicas na membrana das células fúngicas. (Waller *et al.*, 2017a).

Em um estudo subsequente, De Matos *et al.*, (2023) avaliaram a administração oral de O.E de orégano (3%) em ratos infectados com *S. brasiliensis*, observando cicatrização e remissão do edema nos grupos tratados com O.E, tanto sozinho quanto em combinação com ITZ, em comparação com o grupo tratado apenas com ITZ. A literatura mostra que o O.E de orégano pode ser aplicado tanto por via oral quanto tópica, mas é crucial ter cautela com a dosagem devido à possível toxicidade dos compostos naturais se usados de forma inadequada Martins *et al.*, (2014). Recomenda-se seu uso diluído, como exemplificado na concentração de 3% mencionada por De Matos *et al.*, (2023), para evitar efeitos adversos. Além disso, estudos anteriores Hollenbach (2013) em ratos Wistar, avaliaram a toxicidade do O.E sobre o sistema reprodutivo, indicando que concentrações de até 3% são consideradas seguras, enquanto doses mais altas, como 9% e 27%, podem causar alterações reprodutivas nos machos.

Apesar dos resultados positivos observados com o O.E de orégano, tanto na forma extraída quanto comercial, a falta de padronização nos testes limita a interpretação dos resultados, já que não é possível determinar se a variabilidade dos resultados se deve principalmente à diferença nas metodologias aplicadas. Por exemplo, Cleff *et al.*, (2008, 2010) e Couto *et al.*, (2015) obtiveram valores de CIM e CFM melhores do que Waller e colaboradores (2016a, 2016b), ressaltando a importância de avaliar as metodologias utilizadas e suas diferenças.

Rosmarinus officinalis L.

Amplamente conhecido e utilizado na culinária e na medicina popular, o potencial terapêutico do O.E de alecrim e seus extratos vegetais foram estudados contra o complexo *Sporothrix spp.*

Os estudos de Waller *et al.*, (2016a), indicam a eficácia do O.E comercial de alecrim contra cepas de *Sporothrix*, evidenciando uma ação fungistática em concentrações variando entre 0,07 e 4,5 mg/mL, com baixa toxicidade em concentrações mais baixas (0,07 mg/mL). No entanto, a toxicidade aumenta significativamente em concentrações mais elevadas (acima de 5mg/mL) o que pode limitar sua aplicação terapêutica. A CFM ficou na faixa de 0,07 a 18 mg/mL, evidenciando melhor ação fungistática, comparado a ação fungicida.

Além disso, Waller *et al.*, (2016b) compararam a atividade anti-*Sporothrix* do O.E de alecrim extraído e comercial, observando valores semelhantes de CIM e CFM, (2,25 - 18 mg/mL) e CFM (2.25– 72 mg/mL) embora cepas de felinos tenham demonstrado maior suscetibilidade ao óleo comercial.

Waller *et al.*, (2017a) investigou os extratos de alecrim obtidos por infusão, decocção e extrato hidroalcolico (HAE), revelando uma baixa atividade antifúngica, CIM variando de 0,313 mg/mL a 40 mg/mL possivelmente devido a diferenças em sua composição química em comparação com outros extratos de *Lamiaceae*. Os principais compostos desses extratos foram ácidos fenólicos, especialmente o 4-HBA, seguido de ácido cafeico e ácido clorogênico, além de flavonoides como a hesperidina. O HAE mostrou CFM contra 20% dos isolados felinos, com valores entre 5-20 mg/mL. Esses estudos destacam o potencial do alecrim como agente antifúngico contra *Sporothrix*, porém ressaltam a necessidade de mais pesquisas, especialmente *in vivo*, para avaliar sua eficácia e segurança em diferentes formas de administração.

Um estudo *in vivo* utilizando ratos infectados com *Sporothrix brasiliensis resistentes ao itraconazol* avaliou o efeito do O.E de alecrim (Waller *et al.*, 2021a). A administração oral de 1mL diários por 30 dias, resultou na remissão dos sintomas clínicos (lesões cutâneas, ausência de edema e exsudato e células leveduriformes leves a ausentes) enquanto o grupo controle e o tratado com itraconazol mantiveram os sinais da doença. Além disso, houve menos disseminação do fungo para órgãos

(principalmente fígado e baço) nos grupos tratados com alecrim. Tais resultados foram relacionados à composição química predominante no O.E (47,91% 1,8-cineol e 17,92% cânfora). Esses achados evidenciaram que o óleo de alecrim é um antifúngico promissor no tratamento da esporotricose, uma vez que protege órgãos sistêmicos da propagação de fungos.

Origanum majorana L. (manjerona)

A manjerona verdadeira, da família Lamiaceae, possui uso culinário e medicinal, tem mostrado atividade antifúngica contra várias espécies e tem sido alvo de estudos contra cepas de *Sporothrix spp.*, especialmente *S.brasiliensis*.

O estudo de Waller *et al.*, (2016a) utilizou O.E de manjerona obtidos comercialmente, com resultados de CIM (0,07-2,25 mg/mL) e CFM (0,07-4,5 mg/mL), mas alta toxicidade celular (70-80%) na concentração mais baixa. O itraconazol foi utilizado como controle positivo, revelando que os isolados de *S. brasiliensis* provenientes de felinos já apresentavam certa resistência ao fármaco, mas ainda eram suscetíveis ao óleo de manjerona.

Em estudo posterior (Waller *et al.*, 2016c), todos os isolados foram suscetíveis ao O.E comercial, com os valores de CIM variando de 2,25 a 9 mg/mL e CFM de 2,25 a 18 mg/mL. Entretanto, através do ensaio colorimétrico (MTT), observou-se toxicidade em 70-80% das células VERO na faixa de concentração de 0,078 a 5 mg/mL. No geral, o estudo demonstrou eficácia *in vitro* satisfatória anti-*Sporothrix sp.* do óleo de manjerona, mas são necessários mais estudos para garantir a sua utilização segura e eficaz.

Waller *et al.*, (2017a) analisaram extratos de manjerona obtidos por infusão por 10 min (INF10) e 60 min (INF60), uma decocção e um extrato hidroalcoólico (HAE, 70%) contra *Sporothrix schenckii*. Os extratos de a manjerona mantiveram a viabilidade celular em concentrações de até 2,5 mg/mL para a linhagem celular felina. O HAE se destacou, apresentando atividade fungistática contra *S. brasiliensis* (MIC₅₀= 40 mg/mL), inclusive em todos os isolados resistentes ao itraconazol.

Já as cepas de *S. schenckii* foram sensíveis aos extratos de manjerona (MIC/MFC= 5 mg /mL), destacando a sua segurança com exceção do INF10.

Waller *et al.*, (2021b) investigaram o efeito do O.E *in vivo* administrado oralmente em ratos Wistar, inoculados com cepa de *S. brasiliensis* resistente ao itraconazol. Análises histopatológicas dos órgãos vitais revelaram redução da carga fúngica, sinais clínicos mais amenos, como edema reduzido e menor dificuldade de locomoção no local de inoculação. Ainda, a disseminação do *S. brasiliensis* para os órgãos foi menos observada no fígado, baço, linfonodos, rins e testículos em comparação ao controle e itraconazol. Esses resultados foram relacionados com a composição química, cujos compostos prevalentes foram terpineol-4 (34,09%) e γ -terpineno (14,28%) na manjerona.

Pimenta pseudocaryophyllus (Gomes) Landrum

Pimenta pseudocaryophyllus, nativa do Brasil, pertence à família Myrtaceae e é conhecida por diversos nomes populares (louro-cravo, pau-cravo, chá-de-bugre, craveiro-do-mato e cravo. Utilizada na medicina popular como diurético, calmante e afrodisíaco, seu óleo essencial extraído das folhas contém principalmente eugenol, β -pineno, α -pineno e p-cimeno, com composição variável devido a diferentes ambientes e fatores genéticos ou fisiológicos. O potencial antifúngico do O.E de *Pimenta pseudocaryophyllus* foi investigado contra diferentes cepas de *S. schenckii* e *S. brasiliensis* comparando um O.E comercial (OCM) e um extraído das folhas (OEX). (Lazzarini, 2015). Os resultados revelaram ação inibitória em todas as linhagens testadas, com melhor CIM para OCM contra *S. schenckii* A e B, comparado ao OEX. Entretanto, quando comparados com o eugenol isolado, mostraram-se menos eficazes (CIM =100-500 μ g/mL versus CIM <150 μ g/mL para eugenol). Quanto à CFM, os O.Es mostraram-se menos eficazes (atividade fungicida muito fraca) enquanto o eugenol revelou atividade moderada contra várias linhagens. Esses achados sugerem que o eugenol desempenha um papel significativo na atividade antifúngica, possivelmente em sinergia com outros compostos presentes no O.E de *Pimenta pseudocaryophyllus*.

Os estudos de citotoxicidade *in vitro* indicaram que o OEX mostrou toxicidade igual ou acima de 125 µg/mL (próxima da faixa de atividade antifúngica) enquanto para o OCM foi ≥ 500 µg/mL (concentração diferente da faixa de atividade antifúngica).

Embora o eugenol seja crucial na ação antifúngica, os resultados sugerem sua interação com outros componentes nos óleos essenciais (OEs). O mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido, devido à variação na composição química. Padronizar os OEs é recomendado para estudos mais detalhados. Estudos adicionais *in vitro* e *in vivo*, incluindo a fase leveduriforme, são necessários para aprofundar o entendimento.

Salvia sagittata

Conhecida como sálvia-azul, pertencente à família Lamiaceae, é encontrada na Colômbia, Equador e Peru. Seu óleo essencial é utilizado na indústria de higiene pessoal devido a propriedades antifúngicas e antibacterianas. Seus principais componentes são os monoterpenos como limoneno, cânfeno e tujona, seguidos de sesquiterpenos como cariofileno, também contém compostos fenólicos e taninos (Alvarez Silguera, *et al.*, 2018).

O estudo de Mendoza & Monsalve (2017) analisou o óleo essencial de sálvia-azul contra a forma leveduriforme das cepas de *S. schenckii*, revelando atividade antifúngica *in vitro* (inibição completa da proliferação fúngica) em concentrações de 5 a 80 µg/mL. Comparado ao fluconazol, o óleo essencial e o itraconazol apresentou efeitos semelhantes na macrodiluição. No método de difusão em disco, o óleo essencial a 12,5% mostrou atividade semelhante ao itraconazol, enquanto em concentrações mais altas, exibe maior atividade. Além disso, todas as concentrações do óleo essencial no método de diluição em ágar demonstram efeito antifúngico.

Minthostachys acris Schmidt-leb.

É uma espécie da família Lamiaceae, encontrada no Peru, especialmente em Cusco, conhecida como “munã”, “coa” e “huaycha”. Utilizada no tratamento de doenças respiratórias e digestivas, seu óleo essencial é composto principalmente por monoterpenos oxigenados, como pulegona e mentona, embora a composição possa variar (Dueñas Mendoza, 2013). Este estudo mostrou que o óleo essencial de *Minthostachys acris* Schmidt-Leb, demonstrou efeitos antimicóticos contra as cepas de *Sporothrix schenckii*, com a fase leveduriforme mostrando maior susceptibilidade a partir de uma concentração de 10% (v/v) em comparação com a fase micelial, representando uma alternativa terapêutica para o tratamento da esporotricose.

Um estudo *in vitro* conduzido por Mendoza *et al.*, (2019) avaliou o óleo essencial da munã contra cepas de *S. schenckii*. O O.E demonstrou atividade antifúngica, com maior eficácia contra a forma leveduriforme, a partir de 1%, com halos de inibição visíveis. A concentração de 10% resultou em 90% de inibição do fungo. Por outro lado, para a forma filamentosa, a atividade antifúngica foi observada apenas a partir de 10%, com a máxima inibição alcançada a partir de 25% do óleo. A pesquisa sugere que as diferenças na eficácia podem estar relacionadas à quantidade de ergosterol na parede celular do fungo e à composição química do óleo. O mecanismo de ação envolve interferência nas barreiras do fungo e alterações na síntese de componentes essenciais.

Citrus × limon (L.) Osbeck

O limão-siciliano, originário da Ásia e pertencente à família Rutaceae, é conhecido por suas propriedades medicinais, como antioxidante e antimicrobiano (Everton *et al.*, 2018). O óleo essencial de limão-siciliano é composto principalmente por limoneno e citral. Além disso, é rico em compostos fenólicos, cujas ações benéficas para a saúde são amplamente reconhecidas.

Em estudo recente, Dos Santos e Da Fonseca Casteluber (2020) demonstraram que o O.E do limão-siciliano exibiu alta eficácia (100% inibição) contra cepas de *S. schenckii* em concentrações de 200, 100 e 50 mg/mL e mesmo na menor

concentração testada (1,5625 mg/mL) houve inibição significativa (50%). Além disso, no teste de difusão em ágar, o O.E de limão-siciliano produziu um halo de inibição maior, medindo 2,5 cm, em comparação com o halo de 1,02 cm obtido com o itraconazol (ITZ), usado como *controle positivo*. Esses resultados indicaram seu potencial para o tratamento da esporotricose.

No entanto, mais pesquisas são necessárias para investigar especificamente o limão-siciliano em relação a cepas do complexo *Sporothrix spp.*, especialmente a *S. brasiliensis*, responsável pelo aumento dos casos no Brasil. Estudos *in vivo* são essenciais para avaliar o desempenho do óleo essencial de acordo com a CIM determinada, além de investigar a toxicidade associada a essas concentrações.

Melaleuca alternifolia

A melaleuca, conhecida como árvore-do-chá, é valorizada por suas propriedades antimicrobianas e antioxidantes. O terpinen-4-ol, encontrado em seu óleo essencial, destaca-se por sua eficácia contra bactérias e fungos (Borotová *et al.*, 2022).

Em estudo de Dos Santos e Da Fonseca Casteluber (2020), o O.E de melaleuca a 10% inibiu cepas de *S. schenkii*, com halo de 1,84 cm, superando o itraconazol (1,02 cm). No teste de CIM, alcançou 100% de inibição em concentrações de 12,5 mg/mL a 200 mg/mL, indicando seu potencial terapêutico. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para compreender sua eficácia contra *Sporothrix spp.* e seu mecanismo de ação.

Vismia guianensis (Aubl.) Choisy

Conhecida como lacre ou pau-de-lacre, é utilizada no tratamento de dermatomicoses e reumatismo, fazendo-se uso do látex ou de extratos provenientes de seu caule e/ou folhas. Relatos sugerem o uso da casca do látex no tratamento de infecções fúngicas, enquanto estudos recentes confirmam sua eficácia contra várias espécies, como *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Cryptococcus neoformans*. Esses achados têm despertado interesse em investigar o potencial de inibição da *Vismia guianensis* contra cepas do complexo *Sporothrix spp.*

A análise dos extratos provenientes do caule e da folha revelou a presença de flavonoides O-glicosídeos e benzoquinonas preniladas como os principais compostos químicos. Esses metabólitos secundários são conhecidos por suas diversas atividades biológicas, com destaque para a Vismiafenona e os derivados de Vismiaguianona (Oliveira *et al.*, 2017). Neste estudo, extratos das cascas e folhas apresentaram CIM de 3,9 µg/mL, comparado ao itraconazol (0,97 µg/mL), quando avaliados em cepas de *S. schenkii*. Esses achados são promissores, considerando o potencial antifúngico de outras espécies vegetais. No estudo *in vivo*, após 24 horas da infecção intraperitoneal, ratos Balb machos foram tratados com 10 mg/kg de extrato de folha (VGL), casca (VGB) ou itraconazol (ITZ). Ambos os extratos demonstraram atividade antifúngica, com o VGL sendo mais eficaz, reduzindo a carga fúngica no baço em 53,9% após 7 dias, enquanto o ITZ reduziu em 46,4%. Esses resultados indicam o potencial dos extratos de *Vismia guianensis* como agentes antifúngicos contra o *S. schenkii*.

Foram realizadas análises adicionais para avaliar como os tratamentos afetaram os sistemas imunológicos dos animais. Observou-se que a redução da carga fúngica foi acompanhada por um aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TNF- α , e uma diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-4 e IL-12. Essa mudança promoveu uma resposta anti-inflamatória, contribuindo para a recuperação e reduzindo a produção de óxido nítrico (NO). No entanto, são necessários mais estudos para compreender completamente o mecanismo de ação dos tratamentos.

Tropaeolum majus L.

A planta conhecida como "Capuchinho" ou "Flor-de-sangue" é valorizada por suas propriedades medicinais, como efeitos antimicrobianos, analgésicos e expectorantes. Estudos do extrato hidroalcolico de suas flores (Aguilar Saavedra, &

Juep Cahuaza, 2018) revelaram sua eficácia contra cepas de *S. schenckii*, atribuída à presença de glicotropeolina, que pode inativar proteínas cruciais para a sobrevivência do fungo (Aguilar-Villanueva, et al., 2017). Além disso, a planta contém flavonoides, ácidos fenólicos e outros compostos que podem contribuir para sua ação antifúngica. Embora o mecanismo de ação não esteja totalmente esclarecido, no estudo de Aguilar Saavedra, & Juep Cahuaza (2018) o extrato demonstrou inibir completamente as formas filamentosas e leveduriformes de *S. schenckii* em concentrações de 5 a 80 µg/mL. No entanto, pesquisas adicionais são necessárias para entender completamente sua atividade antifúngica, especialmente contra *S. brasiliensis*.

Schinus terebinthifolia

A pimenteira ou aroeira, membro da família Anacardiaceae, é uma planta comum no litoral brasileiro e reconhecida por suas propriedades medicinais. Ela está incluída na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) e é utilizada na medicina popular para tratar problemas respiratórios, reumatismo e úlceras.

Estudos mostraram sua atividade antimicrobiana contra protozoários e fungos, incluindo *Candida* (Moura- Costa *et al.*, 2012). Um estudo recente (Almeida-Silva *et al.*, 2022) investigou a atividade antifúngica da aroeira contra o complexo de *Sporothrix spp.* Os resultados mostraram que o extrato hidroalcolico bruto apresentou CIM variando de 0,5 a 1 µg/mL para diferentes isolados de *S. brasiliensis* e *S. schenckii*, e de 0,25 µg/mL para *S. globosa*. No entanto, os extratos particionados com hexano e água não demonstraram atividade antifúngica. O estudo sugere que compostos como flavonoides e terpenóides podem ser responsáveis por essa atividade. Esses achados indicam o potencial da aroeira como antifúngico, com CIM comparáveis ao ITZ em outros estudos. Entretanto, são necessárias mais pesquisas, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, para avaliar sua eficácia, segurança e a via de administração mais adequada, seja oral ou tópica.

Plinia peruviana (Juss. ex J.F.Gmel.) Govaerts

Conhecida como jabuticaba, possui propriedades cicatrizantes e antimutagênicas, sugeridas por estudos científicos. Em um estudo inédito, Waller *et al.* (2021c) revelaram que o extrato hidroalcolico da casca inibiu eficazmente cepas de *S. brasilienses* miceliais e leveduriformes, com CIM variando entre 1,56 e 6,25 mg/mL. Os ensaios de viabilidade celular *in vitro* utilizando células do rim bovino, revelaram que o extrato hidroalcolico das cascas de jabuticaba é seguro em concentrações entre 0,39 mg/ml e 0,097 mg/mL, com atividade metabólica das células superior a 90%. Contudo, na concentração de 1,57 mg/mL, a atividade metabólica das células foi de aproximadamente 55%. Ainda assim, são necessários estudos adicionais para avaliar a segurança do extrato em concentrações mais elevadas e sua eficácia *in vivo*.

Camellia sinensis L.

Camellia sinensis L., popularmente conhecida como chá ou chá-da-índia, é valorizada por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas. Os diversos tipos de chá, como o verde, branco e preto, são distinguidos pelo momento da colheita e processamento das folhas. O chá verde é obtido a partir de folhas maduras e não fermentadas, enquanto o branco com folhas imaturas e botões, e o preto a partir de folhas maduras e fermentadas. Nos estudos de Waller *et al.*, 2015, extratos aquosos de chá verde (obtidos por decocção e infusão) demonstraram atividade antifúngica contra *Sporothrix brasiliensis* (forma micelial) sugerindo compostos catequínicos como possíveis agentes ativos. Nas concentrações dos extratos variando de 1,56-50 mg/mL, revelaram CIM de 3,125 mg/mL indicando atividade fungistática (90%). No entanto, a CFM foi superior a 50 mg/mL. A análise foi realizada contra a forma micelial do fungo, entretanto a forma leveduriforme é mais relevante na esporotricose felina. Adicionalmente, a CIM dos extratos ainda é elevada em comparação com o itraconazol, medicamento de referência para o tratamento da esporotricose. Apenas 77,8% das cepas de isolados clínicos analisadas foram

suscetíveis ao ITZ, indicando uma certa resistência do fungo a este fármaco. A eficácia dos extratos ainda precisa ser aprimorada para competir com o itraconazol, medicamento de referência.

Própolis Brasileira (Marrom, Verde e Jataí)

A própolis brasileira, incluindo as variantes marrom, verde e jataí, é produzida por abelhas a partir de resinas vegetais. Um estudo *in vitro* avaliou a atividade antifúngica da própolis marrom produzida pela *Apis mellifera*, na forma de extrato hidroalcolólico, contra cepas de *S. brasiliensis* resistentes ao ITZ, isoladas de felinos e cães, direcionada à forma micelial do fungo (Waller *et al.*, 2017b). Neste estudo, a análise da composição química da própolis marrom brasileira incluiu a identificação de diversos compostos presentes na própolis, tais como ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido siríngico, ácido vanílico, ácido cafeico, ácido clorogênico, ácido ferúlico, ácido elágico, catequina e ácido p-cumárico, sendo este último identificado como o composto majoritário na própolis marrom brasileira. Os resultados da atividade antifúngica, mostraram que a própolis foi eficaz contra todas as cepas testadas, incluindo aquelas resistentes ao itraconazol. A CIM da própolis variou de 0,19 a 1,56 mg/mL, demonstrando sua eficácia contra o fungo, comparada ao ITZ (CIM= 0,25 a > 16 mg/mL), indicando resistência antifúngica dos isolados de cães e gatos (~ 70% e 89% resistentes, respectivamente). Além disso, a própolis apresentou atividade fungicida fraca, com valores de CFM variando de 0,78 a mais de 3,125 mg/mL.

A citotoxicidade *in vitro* do extrato, foi avaliada em células do rim bovino (MDBK) expostas a diferentes concentrações do extrato, usando um indicador de atividade metabólica. Os resultados da atividade citotóxica da própolis marrom brasileira mostraram que houve alta viabilidade celular (>80%) em baixas concentrações (0,09 a 0,39 mg/mL). Em concentrações de 0,78 mg/mL, a viabilidade celular foi média (40,84%), enquanto em concentrações mais altas, foi baixa (<20,75%).

Esses resultados destacam a própolis marrom brasileira como uma candidata promissora no tratamento da esporotricose, sugerindo a necessidade de mais estudos para avaliar sua eficácia e segurança. Uma limitação substancial para o presente estudo é que os felinos infectados frequentemente apresentam carga fúngica elevada na forma leveduriforme. Esse aspecto configura uma restrição relevante na abordagem adotada neste trabalho.

Peter *et al.*, (2019) estudaram a atividade do extrato etanólico de própolis marrom, verde e jataí contra cepas de *S. brasiliensis*, na forma leveduriforme. Os resultados dos testes de atividade antifúngica mostraram que a própolis marrom apresentou atividade contra os isolados de *S. brasiliensis*, com CIM de 0,09 a 0,78mg/ml, enquanto a própolis verde e de jataí não demonstraram atividade contra os isolados. A toxicidade celular foi medida nas células MDBK e quantificada pelo ensaio MTT e os resultados mostraram que não foi observada toxicidade celular em concentrações menores (0,097 a 0,39µg/ml) para todos os extratos em comparação com o controle de células. Entretanto, mais estudos devem ser realizados para avaliar seu uso promissor no tratamento da esporotricose. É crucial investigar a segurança do extrato, especialmente em concentrações mais baixas, para entender melhor seu potencial terapêutico.

Allium sativum L.

O alho (*Allium sativum L.*), reconhecido por suas propriedades antifúngicas e imunomoduladoras, tem sido estudado para o tratamento de infecções por *Sporothrix spp.* Embora estudos *in vitro* não tenham confirmado sua eficácia, estudos *in vivo* em ratos avaliou o efeito do consumo de alho na imunomodulação de camundongos saudáveis e infectados com o fungo *S. schenckii*. Os resultados demonstraram que extratos aquosos e oleosos de alho reduziram sintomas e carga fúngica (Burian *et al.*, 2017). A concentração inibitória mínima (CIM) foi de 0,62 mg/mL para o extrato aquoso e 2,5 mg/mL para o oleoso. A atividade parece estar relacionada ao aumento da atividade fagocítica dos macrófagos peritoniais, além de liberar compostos fungicidas derivados de nitrogênio e oxigênio, e o uso prolongado pode induzir a efeitos anti-inflamatórios.

“Kombucha Tea”

O "Kombucha Tea" é uma bebida fermentada obtida a partir de chá verde ou preto, contendo uma simbiose de bactérias ácido lácticas e leveduras. Embora estudos tenham explorado sua ação antifúngica contra *Candida spp.* e *Aspergillus spp.*, há poucas pesquisas sobre seu efeito no complexo *Sporothrix spp.* Pereira Dias *et al.*, (2017) examinaram o impacto do Kombucha Tea (fermentado do chá preto) em cepas de *Sporothrix spp.*, incluindo *S. brasiliensis*, *S. chilensis*, *S. globosa* e *S. pallida*. O estudo avaliou a atividade antifúngica *in vitro* do chá em oito isolados, utilizando duas condições: chá filtrado e autoclavado. Ambos conseguiram inibir sete dos oito isolados, sendo o autoclavado mais eficaz em algumas cepas, especialmente contra *S. brasiliensis*, com CIMs favoráveis de 27,94 mg/mL. O itraconazol foi eficaz contra todas as cepas testadas, com CIM variando entre 0,25 µg/ml e 16 µg/ml, destacando um potencial antifúngico do Kombucha Tea contra cepas resistentes.

Apesar disso, há uma lacuna de estudos abrangentes sobre a atividade antifúngica do Kombucha Tea contra *Sporothrix spp.*, e seu mecanismo de ação permanece incompletamente compreendido. Observa-se que o composto responsável pela ação não é proteico, sugerido pelos melhores resultados do chá autoclavado. Essa constatação destaca a necessidade de pesquisas mais detalhadas para explorar completamente o potencial antifúngico do Kombucha Tea.

4. Conclusão

A análise dos resultados destaca diversas espécies vegetais com potencial anti-*Sporothrix*. No entanto, limitações como falta de metodologia consolidada, escassez de estudos abrangentes e variações na composição química dos ativos naturais precisam ser consideradas para comparação dos resultados obtidos. Além disso, a ausência de um mecanismo de ação confirmado destaca a necessidade de mais pesquisas e padronização nos estudos para fortalecer as conclusões sobre tratamentos antifúngicos naturais. É importante observar que algumas espécies foram testadas apenas contra *S. schenckii*, ressaltando a necessidade de estudos adicionais, especialmente com isolados de *S. brasiliensis*, para compreender plenamente o mecanismo de ação desses compostos naturais.

A incorporação de óleos e extratos vegetais na prática clínica pode melhorar a eficácia do tratamento, embora apresente desafios para formuladores. Como sugestões para trabalhos futuros, os antifúngicos naturais com atividade anti-*Sporotrix* aqui descritos, poderiam ser explorados para serem veiculados em novas tecnologias, como o nanoencapsulamento, tornando-os mais seguros e eficazes para administração por via oral. Além disso, o desenvolvimento de formulações tópicas (convencionais ou nanotecnológicas) contendo óleos essenciais ou extratos anti- *Sporotrix* podem ser uma alternativa promissora como adjuvantes ao tratamento convencional via oral, visando diminuir a dosagem deste e os efeitos colaterais.

Referências

- Aguilar Saavedra, R. L. & Juep Cahuaza, W. (2018). *Determinación de la actividad antifúngica in vitro del extracto hidroalcohólico de las flores de Tropaeolum majus L. "mastuerzo" frente a Sporothrix schenckii*. [Tese de Doutorado. Universidad privada Antonio Guillermo Urrelo].
- Aguilar-Villanueva, D. A., Avalos-Murga, S. P., Rojas-Plasencia, P., Marquillo-Bartra, I. & Ayala-Ravelo, M. S. (2017). Efecto del extracto etanólico de *Tropaeolum majus* "mastuerzo" sobre la micosis inducida por *Trichophyton mentagrophytes* en *Rattus norvegicus*. *Acta Médica Peruana*, 34(3), 196-202. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000300006&lng=es&tlng=en.
- Almeida-Silva, F., Bernardes-Engemann, A. R., Bérenger, A. L. R., da Silva, V. P., Figueiredo, M. R., & Freitas, D. F. S. (2022). *In vitro* activity of *Schinus terebinthifolius* extract and fractions against *Sporothrix brasiliensis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 117, e220063. <https://doi.org/10.1590/0074-02760220063>
- Alvarez Silguera, J. W., Ninahuana Jesus, C. A., & Sanchez Reyes, C. A. (2018). Extracción y caracterización del aceite esencial de salvia (*Salvia Sagittata*) mediante destilación con arrastre de vapor. [Tese de doutorado. Universidad Nacional del Callao, 2018].
- Bazzi, T., Melo, S. M. P. D., Figuera, R. A., & Kommers, G. D. (2016). Características clínico-epidemiológicas, histomorfológicas e histoquímicas da esporotricose felina. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 36, 303-311. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016000400009>

- Bogiani, P.A., da Silva, M.A., de Oliveira, R.O., Frias, D.F.R. (2021). *Nota técnica Esporotricose nº01/2021*. Governo do Mato Grosso do Sul. Secretaria de Estado de Saúde. <https://www.vs.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2021/08/Nota-tecnica-esporotricose.pdf>
- Borotová, P., Galovičová, L., Vukovic, N. L., Vukic, M., Tvrdá, E., & Kačániová, M. (2022). Chemical and biological characterization of *Melaleuca alternifolia* essential oil. *Plants*, 11(4), 558. <https://doi.org/10.3390/plants11040558>
- Burian, J. P., Sacramento, L. V. S., & Carlos, I. Z. (2017). Fungal infection control by garlic extracts (*Allium sativum* L.) and modulation of peritoneal macrophages activity in murine model of sporotrichosis. *Brazilian Journal of Biology*, 77, 848-855. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.03716>
- Cavalcante, L. T. C., & Oliveira, A. A. S. D. (2020). Métodos de revisión bibliográfica en los estudios científicos. *Psicologia em Revista*, 26(1), 83-102. <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/per/v26n1/v26n1a06.pdf>
- Cleff, M. B., Meinerz, A. R. M., Schuch, L. F. D., Rodrigues, M. R. A., Meireles, M. C. A., & Mello, J. R. B. D. (2008). Atividade in vitro do óleo essencial de *Origanum vulgare* frente à *Sporothrix schenckii*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 60, 513-516. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352008000200039>
- Cleff, M. B., Meinerz, A. R., Faria, R. O. D., Xavier, M. O., Santin, R., Nascente, P. D. S., & Meireles, M. C. A. (2010). Atividade inibitória do óleo essencial de orégano em fungos de importância médica e veterinária. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 62, 1291-1294. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352010000500040>
- Couto, C. S., Raposo, N. R., Rozental, S., Borba-Santos, L. P., Bezerra, L. M., de Almeida, P. A., & Brandão, M. A. (2015). Chemical composition and antifungal properties of essential oil of *Origanum vulgare* Linnaeus (Lamiaceae) against *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(7), 1207-1212. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v14i7.12>
- Covas, B. (2020). *Detalhes da Norma (Portaria Secretaria Municipal de Saúde – SMS nº 470 de 30 de novembro de 2020)*. Legislação Municipal. Prefeitura de São Paulo, novembro 2020. <http://legislacao.prefeitura.sp.gov.br/leis/portaria-secretaria-municipal-da-saude-sms-470-de-30-de-novembro-de-2020/detalhe>
- De Matos, C. B., Guterres, K. A., da Silva Guim, C. C., Waller, S., & Cleff, M. B. (2023). Óleo essencial de *Origanum vulgare* no tratamento da esporotricose experimental cutânea. *Research, Society and Development*, 12(6), e0212641860-e0212641860. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i6.41860>
- dos Santos, J. R. E., & da Fonseca Casteluber, M. C. (2020). Citrus limon, *Melaleuca alternifolia* e *Psidium guajava* como inibidores naturais de *Sporothrix schenckii*. *Uningá Review*, 35, eRUR3520-eRUR3520. <https://doi.org/10.46311/2178-2571.35.eRUR3520>
- Dueñas Mendoza, M. M. (2013). Actividad antimicótica in vitro del aceite esencial de la muña *Minhostachys acris* Schmidt-Leb (Lamiaceae) sobre *Sporothrix schenckii*. Retrieved 13 may, 2024. <https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/883/253T20130005.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Everton, G. O., da Silva, M. G. S., Teles, A. M., & Mouchrek, A. N. (2018). Atividade antioxidante e antimicrobiana das folhas e frutos de *Citrus limon* (L.) Burm (limão siciliano). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 23(4).
- Ferreira, J. D. S. (2018). Caracterização fenotípica de cepas dentro do complexo *Sporothrix schenckii* e correlação com as formas clínicas da esporotricose. [Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal da Paraíba. Ciências Exatas e da Saúde]. <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/17651/1/JSF11092018.pdf>
- Ferreira, V. C. D. (2022). Distribuição espacial e temporal da esporotricose humana e animal na região metropolitana do Rio de Janeiro de 2013 a 2020 [Dissertação de mestrado, Fundação Oswaldo Cruz]. https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/54923/victoria_catharina_dedavid_ferreira_ensp_mest_2022.pdf?sequence=2
- Hollenbach, C. B. (2013). Estudo da toxicidade reprodutiva do óleo essencial de orégano (*Origanum vulgare* L.) em ratos wistar. [Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Veterinária. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias.] <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/71326/000879675.pdf?sequence=1>
- Júnior, W. A. D. S. A., da Silva, R. C. V., & de Souza, C. C. N. (2023). Transmissão zoonótica de esporotricose e seu impacto na saúde pública: uma revisão de literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 9(6), 387-393. <https://doi.org/10.51891/reae.v9i6.10174>
- Lazzarini, J. D. A. (2015). Avaliação fitoquímica, potencial antifúngico, antioxidante e citotóxico de *Pimenta pseudocaryophyllus* (Gomes) Landrum (Myrtaceae). [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Juiz de Fora. Programa de Pós-graduação de Ciências Farmacêuticas].
- Martins, N., Barros, L., Santos-Buelga, C., Henriques, M., Silva, S., & Ferreira, I. C. (2014). Decoction, infusion and hydroalcoholic extract of *Origanum vulgare* L.: Different performances regarding bioactivity and phenolic compounds. *Food chemistry*, 158, 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.02.099>
- Maschio-Lima, T., Marques, M. D. R., Lemes, T. H., Brizzotti-Mazuchi, N. S., Caetano, M. H., de Almeida, B. G., & de Almeida, M. T. G. (2021). Clinical and epidemiological aspects of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and in vitro antifungal susceptibility. *Veterinary Research Communications*, 45(4), 171-179. <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09795-2>
- Matos, C. B. D. (2018). Utilização de extrato hidroalcolólico e óleo essencial de *Origanum vulgare* com associações no tratamento da esporotricose experimental por *Sporothrix brasiliensis*. [Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pelotas]
- Mendoza Hinostrroza, M. L., & Monsalve Dávila, F. E. (2017). Efecto antimicótico in vitro del aceite esencial de las hojas de *Salvia sagittata* “salvia azul” en cepas de *Sporothrix schenckii*. [Tese de Doutorado, Universidad Privada Antonio Guillermo Urré].
- Mendoza, M. M. D., Pino, J. A., Quispe, L. S., Carrasco, H. E., & Soto, M. C. R. (2019). Análisis del aceite esencial de muña (*Minhosthachys acris* Schmidt-Leb.) y evaluación de su actividad antimicótica sobre *Sporothrix schenckii*. *Revista CENIC. Ciencias Químicas*, 50(1), 022-032. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181662291002>
- Mitchell, T. C., Stamford, T. L. M., Souza, E. L. D., Lima, E. D. O., & Carmo, E. S. (2010). *Origanum vulgare* L. essential oil as inhibitor of potentially toxigenic *Aspergilli*. *Food Science and Technology*, 30, 755-760. <https://doi.org/10.1590/S0101-20612010000300029>

- Moura-Costa, G. F., Nocchi, S. R., Ceole, L. F., de Mello, J. C. P., Nakamura, C. V., Dias Filho, B. P., & Ueda-Nakamura, T. (2012). Antimicrobial activity of plants used as medicinals on an indigenous reserve in Rio das Cobras, Paraná, Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, *143*(2), 631-638. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.016>
- Nakasu, C. C. T., Waller, S. B., Ripoll, M. K., Ferreira, M. R. A., Conceição, F. R., Gomes, A. D. R., & Cleff, M. B. (2021). Feline sporotrichosis: a case series of itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis* infection. *Brazilian Journal of Microbiology*, *52*, 163-171. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00290-5>
- Oliveira, A. H., de Oliveira, G. G., Neto, F. C., Portuondo, D. F., Batista-Duharte, A., & Carlos, I. Z. (2017). Anti-inflammatory activity of *Vismia guianensis* (Aubl.) Pers. extracts and antifungal activity against *Sporothrix schenckii*. *Journal of ethnopharmacology*, *195*, 266-274. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.030>
- Pereira Dias, T., Silva, A.N., Waller, S.B., Ripoll, M. K., Gomes, A. R., Meirlles, M.C.A. Atividade antifungia do Kombucha tea frente a *Sporothrix* spp. 2017. https://cti.ufpel.edu.br/siepe/arquivos/2017/CA_01825.pdf
- Peter, C. M., Waller, S. B., Picoli, T., Osório, L. D. G., Zani, J. L., Meireles, M. C. A., & Fischer, G. (2019). Chemical and cytotoxic analyses of three varieties of Brazilian propolis (green propolis, jataí propolis and brown propolis) and its anti-*Sporothrix brasiliensis* in vitro activity. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, *71*, 819-827. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-9918>
- Reis, É. G., Schubach, T. M., Pereira, S. A., Silva, J. N., Carvalho, B. W., Quintana, M. S., & Gremião, I. D. (2016). Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. *Medical mycology*, *54*(7), 684-690. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw027>
- Siqueira, A. M. (2017). Perfil clínico-epidemiológico e molecular da esporotricose humana no leste fluminense do estado do Rio de Janeiro. [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Fluminense]
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, *104*, 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Valeriano, C. A. T. (2021). Esporotricose em Pernambuco: diagnóstico, descrição epidemiológica, caracterização genômica e antifúngica dos isolados do complexo *Sporothrix schenckii*. [Tese de Doutorado em Biologia de Fungos. Universidade Federal de Pernambuco, Recife].
- Viuda-Martos, M., Ruiz Navajas, Y., Sánchez Zapata, E., Fernández-López, J., & Pérez-Álvarez, J. A. (2010). Antioxidant activity of essential oils of five spice plants widely used in a Mediterranean diet. *Flavour and Fragrance journal*, *25*(1), 13-19. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ffj.1951>
- Waller, S. B., Madrid, I. M., Serra, E. F., dos Reis Gomes, A., Cleff, M. B., & de Faria, R. O. (2015). In vitro susceptibility of the *Sporothrix brasiliensis* to aqueous extracts of the green tea (*Camellia sinensis* L. Kuntze). *Acta Veterinaria Brasilica*, *9*(4), 342-347. Retrieved 13 may, 2024. [https://bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/acta-veterinaria-brasilica/9-\(2015\)-4/suscetibilidade-in-vitro-de-sporothrix-brasiliensis-a-atividade-inibit/](https://bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/acta-veterinaria-brasilica/9-(2015)-4/suscetibilidade-in-vitro-de-sporothrix-brasiliensis-a-atividade-inibit/)
- Waller, S. B., Madrid, I. M., Silva, A. L., Dias de Castro, L. L., Cleff, M. B., Ferraz, V., & de Mello, J. R. B. (2016a). In vitro susceptibility of *Sporothrix brasiliensis* to essential oils of Lamiaceae family. *Mycopathologia*, *181*, 857-863. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0047-y>
- Waller, S. B., Madrid, I. M., Cleff, M. B., Santin, R., Freitag, R. A., Meireles, M. C. A., & Mello, J. R. B. D. (2016b). Effects of essential oils of *Rosmarinus officinalis* Linn. and *Origanum vulgare* Linn. from different origins on *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* complex. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, *68*, 991-999. <https://doi.org/10.1590/1678-4162-8962>
- Waller, S. B., Madrid, I. M., Ferraz, V., Picoli, T., Cleff, M. B., de Faria, R. O., & de Mello, J. R. B. (2016c). Cytotoxicity and anti-*Sporothrix brasiliensis* activity of the *Origanum majorana* Linn. Oil. *Brazilian Journal of Microbiology*, *47*, 896-901. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.07.017>
- Waller, S. B., Madrid, I. M., Hoffmann, J. F., Picoli, T., Cleff, M. B., Chaves, F. C., & Braga de Mello, J. R. (2017a). Chemical composition and cytotoxicity of extracts of marjoram and rosemary and their activity against *Sporothrix brasiliensis*. *Journal of medical microbiology*, *66*(7), 1076-1083. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000517>
- Waller, S. B., Peter, C. M., Hoffmann, J. F., Picoli, T., Osório, L. D. G., Chaves, F., & Meireles, M. C. (2017b). Chemical and cytotoxic analyses of brown Brazilian propolis (*Apis mellifera*) and its in vitro activity against itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis*. *Microbial pathogenesis*, *105*, 117-121. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.02.022>
- Waller, S. B., Hoffmann, J. F., Madrid, I. M., Picoli, T., Cleff, M. B., Chaves, F. C., & Meireles, M. C. A. (2018). Polar *Origanum vulgare* (Lamiaceae) extracts with antifungal potential against *Sporothrix brasiliensis*. *Medical mycology*, *56*(2), 225-233. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx031>
- Waller, S. B., Cleff, M. B., Dalla Lana, D. F., de Mattos, C. B., Guterres, K. A., Freitag, R. A., & Meireles, M. C. A. (2021a). Can the essential oil of (*Rosmarinus officinalis* Linn.) protect rats infected with itraconazol-resistant *Sporothrix brasiliensis* from fungal spread? *Journal of Medical Mycology*, *31*(4), 101199. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101199>
- Waller, S. B., Cleff, M. B., de Mattos, C. B., da Silva, C. C., Giordani, C., Dalla Lana, D. F., & Meireles, M. C. A. (2021b). In vivo protection of the marjoram (*Origanum majorana* Linn.) essential oil in the cutaneous sporotrichosis by *Sporothrix brasiliensis*. *Natural Product Research*, *35*(17), 2977-2981. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1678617>
- Waller, S. B., Peter, C. M., Hoffmann, J. F., Cleff, M. B., Faria de, R. O., & Zani, J. L. (2021c). Jabuticaba [*Plinia peruviana* (Poir.) Govaerts]: a Brazilian fruit with a promising application against itraconazole-susceptible and-resistant *Sporothrix brasiliensis*. *Natural Product Research*, *35*(24), 5988-5992. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1810034>