

## ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA TRICHOSPORON SP.: UM FUNGO OPORTUNISTA EMERGENTE

Plízya Karol Rodrigues de Medeiros<sup>1</sup>, Egberto Santos Carmo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Curso de Bacharelado em Farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB, Brasil.

<sup>2</sup> Professor do Bacharelado em Farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, Brasil.

Email para correspondência: [plizya.karol@estudante.ufcg.edu.br](mailto:plizya.karol@estudante.ufcg.edu.br)

### Resumo

*Trichosporon* sp. é um fungo oportunista emergente, que pode causar desde infecções superficiais até invasivas. Cepas resistentes aos tratamentos vêm sendo detectadas, fato que objetivou, nesta pesquisa, realizar uma revisão integrativa acerca de óleos essenciais com atividade anti-*Trichosporon*. A revisão foi realizada por meio das bases de dados *Pubmed*, *Science Direct*, Google Acadêmico, BVS, LILACS, *MEDLINE* e Portal Periódicos CAPES, incluindo estudos publicados no período de 2012 a 2022, nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, utilizando os operadores booleanos *AND* e *OR*, com os descritores: *Trichosporon*, óleo essencial, toxicidade aguda, toxicidade crônica e estudo clínico, em combinações nos idiomas português e inglês. Foram encontrados treze óleos essenciais com atividade anti-*Trichosporon*, dos quais *Lavandula stoechas* subsp. *Luisieri*, *Lavandula pedunculata*, *Psidium cattleianum* Sabine, *Campomanesia xanthocarpa*, *Cinnamomum zeylanicum* e *Rosmarinus officinalis* se destacaram por suas fortes atividades antifúngicas, com CIM (Concentração Inibitória Mínima) abaixo de 500 µg/mL e suas baixas toxicidades, sendo o primeiro o que mais se aproxima de um potencial candidato a novo antifúngico com a atividade almejada. Além deste, outros óleos que apresentaram boa atividade antifúngica podem ser mais explorados por meio de estudos toxicológicos e clínicos, visando suas inserções num tratamento farmacológico mais eficaz e seguro contra *Trichosporon* sp.

**Palavras-chave:** infecções fúngicas invasivas, antifúngicos, tricosporonose.

### Abstract

*Trichosporon* sp. is an emerging opportunistic fungus that can cause superficial to invasive infections. Strains resistant to treatments have been blocked, a fact that aimed, in this research, to carry out an integrative review on essential oils with anti-*Trichosporon* activities. The review was carried out using the databases *Pubmed*, *Science Direct*, Google Scholar, VHL, LILACS, *MEDLINE* and Portal Periódicos CAPES, including studies published in the period from 2012 to 2022, in Portuguese, English or Spanish, using Boolean operators *AND* and *OR*, with the

descriptors: *Trichosporon*, essential oil, acute toxicity, chronic toxicity and clinical study, coded in Portuguese and English. Three essential oils with anti-*Trichosporon* activity were found, of which *Lavandula stoechas* subsp. *Luisieri*, *Lavandula pedunculata*, *Psidium Cattleianum* Sabine, *Campomanesia xanthocarpa*, *Cinnamomum zeylanicum* and *Rosmarinus officinalis* stand out for their strong antifungal activities, with MIC (Minimum Inhibitory Concentration) below 500 µg/mL and their low toxicities, the first being the most common. approaches a potential candidate for a new antifungal with the desired activity. Furthermore, other oils that present good antifungal activity can be further explored through toxicological and clinical studies, through their insertion into a more effective and safe pharmacological treatment against *Trichosporon* sp.

**Keywords:** invasive fungal infections, antifungals, trichosporonosis.

## 1 Introdução

O *Trichosporon* sp. é um fungo pertencente ao filo Basidiomycota, oportunista e leveduriforme, o qual pode residir em vários ambientes, inclusive na microbiota humana, além de deter da capacidade de formar biofilmes em materiais e equipamentos médico hospitalares, podendo, em condições ideais, se proliferar no organismo vivo causando infecções superficiais e/ou invasivas no indivíduo apropriado (JESUS, 2018; PEREIRA, 2018; CORDEIRO *et al.*, 2019; KURAKADO *et al.*, 2021).

Representa o segundo agente mais frequente responsável por infecções fúngicas hospitalares em pacientes portadores de neoplasias hematológicas, contribuindo com o alto índice de mortalidade em casos de infecção fúngica invasiva, mesmo com o tratamento apropriado (GUO *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2020; CAMPOS *et al.*, 2021).

A pedra branca se destaca dentre as micoses superficiais ocasionadas pelo *Trichosporon* sp., no entanto o grande problema associado a esta levedura reside nas infecções invasivas, especialmente em pacientes imunossuprimidos, as quais possuem alta taxa de mortalidade. Fatores imunológicos e o uso de determinados produtos médico hospitalares em pacientes favorecem a instalação das infecções sistêmicas, como fungemia, pneumonia e lesões de pele (LOPES, 2018; SILVA, 2019; ANDRADE, 2020; BARBOSA; MENDES, 2022).

No contexto de pandemia por COVID-19, autores relatam casos de pacientes nosocomiais acometidos pelo vírus com posterior aquisição de coinfeções por *Trichosporon* sp. Pacientes com COVID-19, em estado grave, apresentam vários fatores de riscos para aquisição de fungemia pelo fungo

abordado, tornando-se uma doença invasiva emergente de difícil tratamento em pacientes criticamente acometidos pelo vírus (ALI *et al.*, 2021; ALMEIDA JUNIOR *et al.*, 2021; CRONYN *et al.*, 2021).

No tratamento contra as tricosporonoses, a classe dos azólicos são os fármacos mais eficazes e menos tóxicos, contudo, casos de resistências vêm sendo reportados. Além disso, outro problema encontrado na utilização dos antifúngicos são os efeitos colaterais advindos desses medicamentos, favorecendo uma baixa adesão ao tratamento (AGUIAR, 2018; LOPES, 2018; CAVALCANTI *et al.*, 2021).

Mediante o cenário do alto índice de infecções fúngicas causadas por patógenos do gênero *Trichosporon* e a resistência desse agente etiológico aos antifúngicos utilizados no tratamento de tais patologias, gerando uma preocupação na prática clínica, se fazem necessário à busca por novas abordagens terapêuticas a serem utilizadas no combate a tais infecções.

Nesse contexto, as substâncias extraídas de plantas medicinais, como os óleos essenciais, tornam-se interessantes compostos a serem inferidos como possíveis fármacos utilizados para tal, uma vez que, normalmente, possuem boa disponibilidade, baixo custo e risco mínimo de efeitos colaterais em indivíduos (SILVA; OLIVEIRA; JOSÉ NETO, 2018; HERNANDES, 2021; ANGANE *et al.*, 2022; MUKURUMBIRA *et al.*, 2022; ZHELEV *et al.*, 2022).

Diante do exposto, objetivou-se realizar uma revisão integrativa acerca de óleos essenciais com atividade anti-*Trichosporon*.

## 2 Metodologia

Revisão integrativa da literatura, com o intuito de reunir e coletar dados sobre a temática de forma a aprofundar-se no conhecimento e responder as questões norteadoras da pesquisa: Quais óleos essenciais apresentam atividade contra *Trichosporon* sp.? Qual o perfil de toxicidade dos óleos com atividade anti-*Trichosporon* considerada forte ou moderada? Existem estudos clínicos sobre os óleos essenciais com atividade anti-*Trichosporon*?

Para construção da revisão integrativa foram realizados os seguintes passos: 1) estabelecer o objetivo da revisão; 2) estabelecer critérios de inclusão e exclusão; 3) selecionar a amostra; 4) analisar os dados; 5) interpretar os resultados; 6) apresentar a revisão (COELHO *et al.*, 2021).

A pesquisa ocorreu nos meses de setembro a dezembro de 2022, nas bases de dados científicos *PubMed*, *Science Direct*, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* e no Portal Periódicos CAPES.

A busca pelas obras nas bases de dados foi realizada utilizando os seguintes descritores: óleo essencial, *Trichosporon* sp., toxicidade e estudo clínico. Utilizou-se os operadores booleanos *AND* e *OR* nas seguintes combinações: *Trichosporon AND* óleos essenciais; \*Óleo essencial (espécie com atividade anti-*Trichosporon*) *AND* (toxicidade aguda *OR* toxicidade crônica), óleo essencial *AND Trichosporon AND* estudo clínico. Vale salientar que essa espécie de planta, cujo óleo essencial apresenta atividade anti-*Trichosporon*, foi definida após o levantamento dos dados. Os registros obtidos posteriormente à pesquisa bibliográfica foram selecionados e analisados por meio de leitura crítica.

Optou-se por utilizar o modelo do fluxograma PRISMA na triagem da busca nas bases de dados, culminando na quantidade de obras constituintes da amostra final incluída nesta revisão. É um modelo indicado pelas diretrizes das recomendações PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises), sendo utilizado também em revisões integrativas, mostrando de forma clara e transparente o processo de seleção mencionado (PAGE *et al.*, 2021).

Selecionaram-se os artigos a partir de quatro etapas: 1º) leitura dos títulos, 2º) leitura dos resumos, excluindo os estudos que não preenchem os critérios propostos, e 3º) leitura do texto completo, excluindo os estudos que não responderam a questão norteadora e, por último, na 4ª etapa foi feita uma leitura aprofundada dos artigos que constituíram a amostra final incluída na revisão. E, para a extração dos dados, utilizando como instrumento de extração uma planilha no *Microsoft Excel 2022*.

Elegeram-se como critérios de inclusão os estudos que abordassem a atividade de óleos essenciais contra espécies *Trichosporon* spp., cujas concentrações de CIM (Concentração Inibitória Mínima) obtidas estivessem na unidade padrão “µg/mL” ou aquelas em que a unidade distinta da pretendida permitisse a determinação dessa CIM com a referida unidade para posterior

análise; publicados em inglês, português ou espanhol, no período de 2012 a 2022, encontrados na forma de artigos, dissertações e teses; disponibilizados gratuitamente de forma *online* na íntegra e publicados em periódicos nacionais ou internacionais.

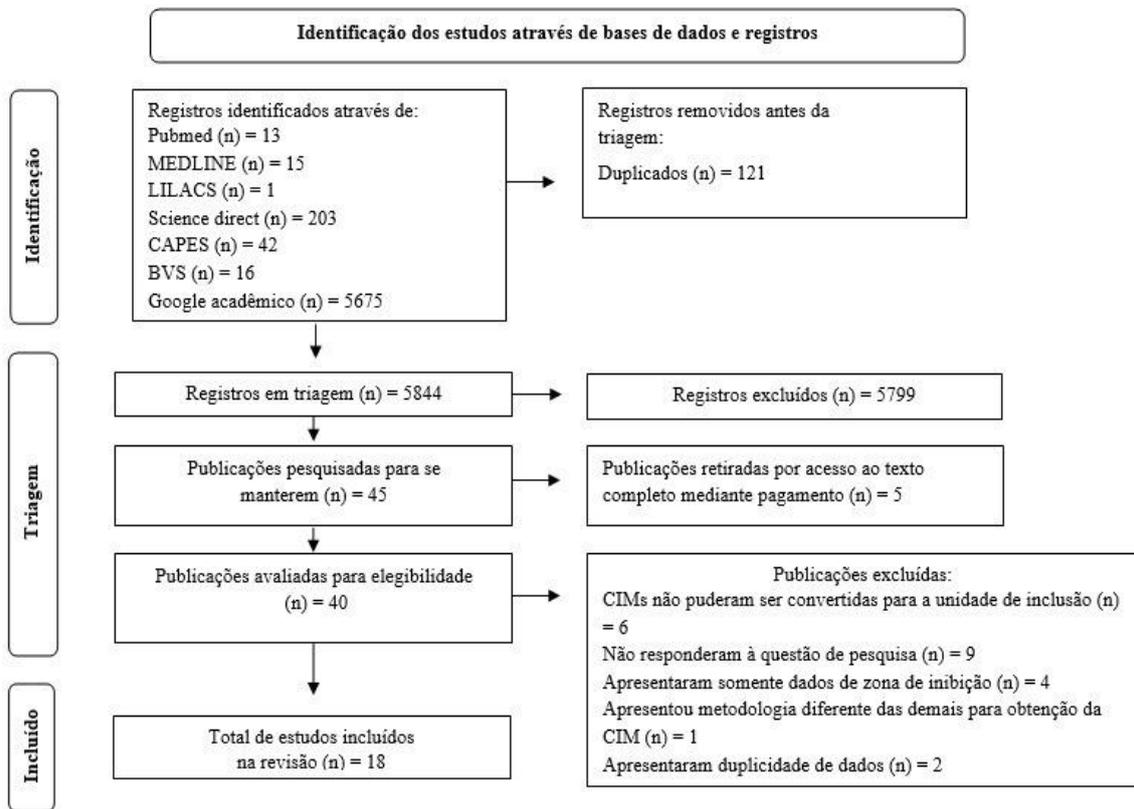
Para os estudos que abordaram ensaios de toxicidade aguda ou crônica dos óleos essenciais, cuja ação antifúngica foi verificada na primeira triagem obedecendo aos critérios descritos anteriormente, somente foram selecionados os óleos cuja atividade foi considerada forte ou moderada, com base nos critérios estabelecidos por Cavalcante (2019), a qual classificou a atividade antifúngica da seguinte forma: atividade forte para valores de CIM de até 500 µg/mL, atividade moderada para valores de 600 a 1500 µg/mL e atividade fraca para valores acima de 1500 µg/mL.

Foram rejeitados estudos com a presença de informações diferentes das pretendidas, os que detinham de idioma diferente dos estabelecidos para revisão, os publicados fora do período estabelecido, os que exigiram pagamento para acesso e os indexados repetidamente nas bases de dados.

### **3 Resultados e Discussão**

Após a busca nas bases de dados e posterior análise minuciosa das obras, seguindo-se os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se um total de 5.965 registros para a leitura de títulos e resumo, dos quais 121 foram excluídos por duplicidade. Posteriormente, 5.799 obras foram excluídas por não responderem à questão de pesquisa e não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos quanto ao tipo de obra. Ao final, restaram dezoito obras para compor a amostra final constituinte desta revisão integrativa.

O total de artigos resultantes de cada combinação de descritores, utilizando os operadores booleanos *AND* e *OR*, foram: dez artigos para *Trichosporon AND* óleos essenciais, dez artigos para Óleo essencial\**AND* (toxicidade aguda *OR* toxicidade crônica), dos quais dois são comuns aos encontrados na combinação anterior, e nenhum artigo para Óleo essencial\* *AND Trichosporon AND* estudo clínico. A figura 1 apresenta detalhadamente a quantidade de trabalhos avaliados nas bases de dados, com base no fluxograma prisma 2020.



**Figura 1: Fluxograma de identificação, triagem e elegibilidade dos trabalhos encontrados nas bases de dados, no período de 2012 a 2022.**

Fonte: Autoria própria, 2023.

Considerando que quanto menor a CIM do óleo essencial testado sobre o fungo, melhor a eficácia e atividade antifúngica. De posse dos critérios de Cavalcante (2019), pode-se observar no quadro 1, que todos os óleos essenciais encontrados apresentaram forte atividade antifúngica frente as cepas de *Trichosporon* testadas, exceto o óleo essencial de *Mentha piperita*, *Pinus elliotti*, *Bertholletia excelsa* e *Origanum majorana*, os quais obtiveram CIM acima de 1500 µg/mL, culminando numa atividade fraca perante o fungo.

Conforme atualização recente na nomenclatura de alguns fungos de importância médica, decorrente de reclassificação taxonômica, as espécies *T. dermatis*, *T. montevideense*, *T. domesticum*, *T. mucoides* e *T. cutaneum*, são agora denominadas de, respectivamente, *Cutaneotrichosporon dermatis*, *Apiotrichum montevideense*, *Apiotricum domesticum*, *Cutaneotrichosporon mucoides* e *Cutaneotrichosporon cutaneum* (KIDD; ABDOLRASOULI; HAGEN, 2023).

**Quadro 1: Óleos essenciais com atividade contra *Trichosporon* sp., conforme estudos realizados no período de 2012 a 2022.**

Óleo essencial/ Referência	CIM/ Metodologia	Espécie
<i>Homalomena aromatica</i> Policegoudra <i>et al.</i> , 2012	10 µg/mL – microdiluição	<i>T. beigellii</i> ( <i>Cutaneotrichosporum cutaneum</i> )
<i>Origanum majorana</i> Santin, 2013	13390 µg/mL (média de 7 cepas) - microdiluição	<i>T. asahii</i>
<i>Campomanesia xanthocarpa</i> Martinez, 2014	125 µg/mL – microdiluição	<i>T. asahii</i>
<i>Pinus elliotti</i> Redü, 2014	6022,1 µg/mL (óleo essencial 50%) – microdiluição	<i>T. asahii</i>
<i>Bertholletia excelsa</i> Redü, 2014	16900 µg/mL – microdiluição	<i>T. asahii</i>
<i>Mentha piperita</i> Redü, 2014	166666,7 µg/mL – microdiluição	<i>T. asahii</i>
<i>Lavandula stoechas</i> subsp. <i>Luisieri</i> Baptista <i>et al.</i> , 2015	31 µg/mL – microdiluição	<i>T. cutaneum</i> ( <i>Cutaneotrichosporum cutaneum</i> )
<i>Lavandula pedunculata</i> Baptista <i>et al.</i> , 2015	62,5 µg/mL – microdiluição	<i>T. cutaneum</i> ( <i>Cutaneotrichosporum cutaneum</i> )
<i>Psidium cattleianum</i> Sabine Castro <i>et al.</i> , 2015	41,67 ± 18.04 µg/mL - microdiluição	<i>T. asahii</i>
<i>Liquidambar styraciflua</i> Mancarz <i>et al.</i> , 2016	250 µg/mL – microdiluição	<i>T. beigellii</i> ( <i>Cutaneotrichosporum cutaneum</i> )
<i>Rosmarinus officinalis</i> Ebani <i>et al.</i> , 2017  Santin, 2013	460 µg/mL – microdiluição	<i>Trichosporon</i> sp.
	54385,7 µg/mL (média de 7 cepas) - microdiluição	<i>T. asahii</i>
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Mahboub; Tartor, 2020	0,00048 µg/mL – microdiluição	<i>T. mucoides</i> ( <i>Cutaneotrichosporum mucoides</i> )
<i>Citrus deliciosa tenore</i> Roos, 2020	Variou 250-1000 µg/mL - entre 10 cepas (média de 467µg/mL) - microdiluição	<i>T. asahii</i>

Fonte: Autoria própria, 2023.

Destacando-se a ação antimicrobiana do segundo óleo com melhor atividade anti-*Trichosporon*, no estudo realizado por Policegoudra *et al.* (2012), observa-se a antimicrobiana do óleo essencial de *Homalomena aromática*, contra o *T. beigellii*, perante o qual a CIM obtida foi de 10 µg/mL, mostrando-se sensível a ação do óleo em uma baixa concentração. Dentre os 55

constituintes revelados pela análise da composição química do óleo, o linalol foi o composto majoritário, podendo ter contribuído com a atividade antifúngica do óleo testado.

No estudo realizado por Martinez (2014), a CIM do óleo essencial das folhas de *C. xanthocarpa*, obtida frente à cepa de *T. Asahii* foi de 125 µg/mL, indicando a susceptibilidade desse fungo ao óleo em questão, nas concentrações testadas, as quais foram de 0,85 a 500 µg/mL. A composição química do óleo essencial revelou como compostos majoritários o linalol, fenchol, borneol, espatulenol e globulol.

Na pesquisa desenvolvida por Baptista *et al.* (2015), a CIM obtida do óleo de *L. stoechas* subsp. *luisieri* frente a *T. cutaneum* foi de 31 µg/mL e, para o óleo de *L. pedunculata*, foi 62,5 µg/mL. Os óleos essenciais de ambas as espécies de plantas mostraram-se ativos, em baixas concentrações, na inibição do crescimento do fungo testado, destacando-se o óleo essencial da *L. stoechas* subsp. *luisieri* por ter inibido o crescimento do fungo em metade da CIM obtida para o óleo da outra espécie.

A cepa *T. asahii* teve seu crescimento inibido pelo óleo de *Psidium cattleianum* Sabine a uma CIM de 41,67 ± 18.04 µg/mL, no trabalho feito por Castro *et al.* (2015), sendo a menor CIM obtida dentre as espécies de fungos testadas. O óleo essencial foi testado em concentrações variando de 500 a 0,85 mg/mL. Dentre os compostos encontrados no óleo, o isocariofileno se destacou por sua majoritariedade.

Mancarz *et al.* (2016) identificou que a CIM do óleo essencial de *Liquidambar styraciflua*, obtida frente a cepa de *T. beigeli* testada foi de 250 µg/mL, considerada uma atividade fungistática moderada. A concentração do óleo utilizada variou de 1000 µg/mL a 3,9 µg/mL. Corroborando, os componentes majoritários do óleo essencial da espécie são α-pineno, d-limoneno, β-pineno, terpinen-4-ol, dentre 11 compostos identificados (MANCARZ *et al.* (2019).

Ebani *et al.* (2017) observou uma CIM para o óleo essencial de *R. officinalis*, contra a cepa de *Trichosporon* sp., de 460 µg/mL. Os compostos majoritários foram o 1,8-cineol e o α-pineno, respectivamente, com 22% e 37,9% da composição.

Em outro estudo *in vitro*, realizado por Santin (2013), a CIM do óleo de *R. officinalis* obtida frente a cepa de *T. asahii* foi de 54385,7 µg/mL, sendo essa a média das CIMs obtidas para cada uma das sete cepas testadas desse fungo e concentrações utilizadas do óleo variaram de 112,8 a 3,52 mg/mL. Dentre as sete CIM obtidas, a menor foi de 14100 µg/mL (cepa 2T).

As concentrações fungicidas mínimas (CFM) do óleo em questão, no estudo de Santin (2013), frente aos fungos testados também foram determinadas, onde os valores obtidos frente cada cepa de *T. asahii* foram iguais aos valores das CIM obtidas para esse fungo. Tais dados mostram que o óleo essencial de *R. officinalis* possui atividade antifúngica *in vitro* contra leveduras isoladas de animais, apesar da superioridade do valor da CIM obtida no estudo de Santin (2013) em detrimento do valor obtido no estudo realizado por Ebani *et al.* (2017), considerando que as espécies de *Trichosporon* testadas nos dois estudos possam ser diferentes.

Corroborando os resultados de Ebani *et al.* (2017) e utilizando a mesma técnica do estudo, Santin (2013) encontrou como componentes majoritários do óleo essencial de alecrim o 1,8-cineol e  $\alpha$ -pineno, dentre 14 constituintes identificados.

Destacando-se a ação antimicrobiana do óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum*, no estudo realizado por Mahboub e Tartor (2020), a CIM do óleo de canela obtida para a cepa de *T. mucoides* utilizada foi de 0,00048 µg/mL, sendo este o menor valor de CIM observado na presente revisão.

Roos (2020) encontrou uma média de CIM para o óleo essencial das folhas de *Citrus deliciosa tenore*, obtida frente dez cepas de *T. asahii*, de 467 µg/mL, na qual as CIM englobaram valores de 250, 500 e 1000 µg/mL. No teste de biofilme, o óleo essencial reduziu significativamente a formação do biofilme do fungo testado e os compostos majoritários foram o N-metil-antranilato de metila (75,1%),  $\gamma$ -terpineno (13,8%) e limoneno (7%).

Segundo a literatura, a atividade antifúngica do limoneno, composto presente em alguns óleos essenciais abordados na presente revisão, deriva do fato deste causar a perda da integridade de membranas fúngicas aumentando sua permeabilidade, tornando os fungos mais sensíveis a ação desse composto (MORAES, 2022).

Mediante o exposto, o óleo essencial de *Citrus deliciosa tenore* tem potencial para ser utilizado em formulações para o tratamento de infecções superficiais e disseminadas ocasionadas por *T. asahii*, destacando-se essa espécie por ser a mais comumente causadora de infecções invasivas geradas pelo gênero em questão (MEHTA *et al.*, 2021).

Todos os estudos abordados no presente trabalho utilizaram como metodologia de determinação da CIM, o método de microdiluição em caldo e a mesma determinação das constituições químicas utilizando-se de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas e a extração dos óleos se deu por meio da técnica de hidrodestilação ou arraste a vapor.

A maioria dos óleos abordados foram testados contra cepas de *T. asahii*, tornando esses estudos de grande relevância, uma vez que essa espécie de fungo está dentre as principais espécies de interesse clínico representantes desse gênero, pelo motivo anteriormente mencionado.

A espécie de óleo essencial que apresentou a menor CIM testada contra *Trichosporon*, ou seja, que apresentou melhor atividade anti-*Trichosporon*, foi a *Cinnamomum zeylanicum*, a caneleira-verdadeira, para a qual foi obtido um valor de CIM igual a 0,00048 µg/mL, tornando esse óleo essencial um possível forte candidato a fármaco em formulações utilizadas no tratamento de infecções geradas por esse fungo, considerando tal resultado isolado, sem avaliar sua toxicidade. Ainda assim, mais estudos que averiguem sua atividade são necessários para corroborar sua utilização.

A espécie citada anteriormente, popularmente conhecida como canela verdadeira, é uma espécie de origem asiática, do antigo Ceilão, pertencente à família Lauraceae. É uma das especiarias mais antigas conhecidas no mundo, suas cascas e folhas são utilizadas na fabricação de perfumes, bebidas e culinária, por suas propriedades aromáticas e condimentares. Seus óleos essenciais são usados como aromatizantes em bebidas, alimentos, cosméticos e medicamentos (COSTA, 2019; TELES *et al.*, 2022).

A menor sensibilidade de alguns fungos a ação de alguns óleos essenciais pode ser decorrente da síntese e secreção de enzimas extracelulares, como proteinases, fosfolipases, lipases, hemolisinas e DNases, as quais fornecem ao fungo a capacidade de degradar componentes nutricionais do ambiente, como os presentes nos óleos essenciais. Além disso,

a capacidade do fungo de formar biofilmes também pode contribuir com a resistência do mesmo a agentes externos, devido à presença da matriz extracelular polissacarídica (JESUS, 2018).

A eficácia dos óleos essenciais que apresentaram forte atividade antifúngica sobre as cepas testadas se deve, provavelmente, a presença de compostos químicos majoritários, dentre eles, os terpenos, como o limoneno, linalol, 1,8-cineol,  $\alpha$ -pineno, cariofileno e fenchol, os quais podem contribuir, isoladamente ou sinergicamente com os demais compostos presentes em cada óleo, para com a atividade antifúngica apresentada.

Alguns compostos bioativos das plantas medicinais, como os metabólitos secundários, a exemplo dos óleos essenciais, podem ser espécies tóxicas, podendo culminar em intoxicação aguda ou crônica no indivíduo, após exposição às mesmas. Além disso, sabe-se que todo medicamento, antes de ser lançado no mercado, passa por estudos de fase pré-clínica e clínica, sendo que os primeiros visam avaliar potenciais efeitos adversos e riscos para o ser humano, dentre os quais se encontram os ensaios toxicológicos, como os de toxicidade aguda e crônica (MELO *et al.*, 2021).

Conforme a literatura, das nove espécies de plantas cujos óleos essenciais apresentaram forte atividade antifúngica frente *Trichosporon spp.*, apenas seis possuem estudos de toxicidade crônica ou aguda referentes, as quais foram: *Lavandula stoechas* subsp. *Luisieri*, *Lavandula pedunculata*, *Psidium cattleianum* Sabine, *Campomanesia xanthocarpa*, *Cinnamomum zeylanicum* e *Rosmarinus officinalis*, conforme mostra o quadro 2. Todas as espécies apresentaram apenas estudos de toxicidade aguda referentes.

**Quadro 2: Toxicidade aguda ou crônica referente aos óleos essenciais com forte atividade antifúngica frente *Trichosporon spp.*, conforme estudos realizados no período de 2012 a 2022.**

Óleo essencial/ Referência	Toxicidade aguda
<i>Lavandula stoechas</i> subsp. <i>Luisieri</i> Arantes <i>et al.</i> (2016)	DL <sub>50</sub> > 2.000 mg/kg, nenhum sinal de alteração comportamental ou clínico de toxicidade aguda e nenhuma alteração significativa dos órgãos analisados em estudo histológico hepático e renal.
Guerreiro (2018)	DL <sub>50</sub> > 2.000 mg/kg, sem sinais clínicos de toxicidade aguda e apresentou toxicidade frente <i>Artemia salina</i> .
<i>Lavandula pedunculata</i> Guerreiro (2018)	DL <sub>50</sub> = 2000 mg/kg, sem sinais clínicos de toxicidade aguda e apresentou toxicidade frente <i>Artemia salina</i> .

<i>Psidium cattleianum</i> Sabine Castro <i>et al.</i> (2015)	DL <sub>50</sub> > 500 mg/kg, nenhum sinal de toxicidade aguda e não alterou parâmetros oxidativos importantes.
<i>Campomanesia xanthocarpa</i> Martinez (2014)	DL <sub>50</sub> > 500 mg/kg, nenhum sinal de toxicidade aguda e não alterou parâmetros analisados <i>ex vivo</i> de fígado, rim e cérebro.
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Mahmoudvand <i>et al.</i> (2017)	DL <sub>50</sub> = 2,07 mL/kg após 24 h e não alterou significativamente parâmetros bioquímicos e hematológicos analisados a partir de coleta de sangue do coração dos animais eutanasiados.
Gomes <i>et al.</i> (2019)	Toxicidade moderada frente <i>Artemia salina</i> .
<i>Rosmarinus officinalis</i> Ez-Zriouli <i>et al.</i> (2022)	DL <sub>50</sub> > 5.000 mg/kg e nenhum sinal de toxicidade aguda.
Jemaa <i>et al.</i> (2021)	DL <sub>50</sub> > 2.000 mg/kg e nenhum sinal de toxicidade aguda.
Yeddes <i>et al.</i> (2022)	DL <sub>50</sub> > 150 mg/kg, nenhum sinal de toxicidade aguda e não alterou significativamente os níveis de marcadores bioquímicos dosados.
Hamza <i>et al.</i> (2017)	DL <sub>50</sub> > 7 mL/kg e nenhum sinal de toxicidade aguda.

Fonte: Autoria própria, 2023.

Mediante o exposto no quadro 2, todos os óleos essenciais apresentaram baixo perfil toxicológico e, as espécies que apresentaram maior valor de DL<sub>50</sub>, ou seja, aparentemente mais seguros, foram: *Lavandula stoechas* subsp. *Luisieri*, com DL<sub>50</sub> obtida em dois estudos superior a 2000 mg/Kg; *Lavandula pedunculata*, com DL<sub>50</sub> obtida em um estudo igual a 2000 mg/Kg, baixa toxicidade *in vivo*, apesar de tóxicos para larvas de *Artemia salina*, conforme resultados obtidos em um estudo e *Rosmarinus officinalis*, com DL<sub>50</sub> superior a 2000 mg/Kg, conforme resultados obtidos em um estudo e DL<sub>50</sub> superior a 5000 mg/Kg, conforme obtido em outro estudo.

Seguidamente aos óleos de *Psidium cattleianum* Sabine (DL<sub>50</sub> >500 mg/Kg), *Campomanesia xanthocarpa* (DL<sub>50</sub> >500 mg/Kg) e *Cinnamomum zeylanicum* com DL<sub>50</sub> = 2,07 mL/Kg, a qual não foi possível comparar seu valor com os das demais espécies, uma vez que o respectivo estudo não ofereceu dados para a conversão da unidade, não podendo ser considerado como o melhor candidato a possível fármaco no tratamento contra *Trichosporon* sp., apesar de ter sido o óleo que apresentou menor CIM dentre os óleos com atividade anti-*Trichosporon* encontrados na literatura.

A *L. stoechas* subsp. *luisieri* e a *Lavandula pedunculata* são duas espécies de plantas aromáticas pertencentes a família Lamiaceae, características de clima temperado, nativas da Península Ibérica, Norte da África e Turquia. São consideradas medicinais e seus óleos essenciais possuem propriedades terapêuticas, como antibacterianas, antioxidante e antifúngicas, além de propriedades aromáticas (VAIRINHOS; MIGUEL, 2020; DOMINGUES *et al.*, 2021; ZUZARTE *et al.*, 2022).

Nenhum sinal de toxicidade aguda foi observado nos animais testados com os óleos essenciais abordados, exceto para *Artemia Salina*, e não houve alterações significativas nos parâmetros avaliados em cada estudo, após processamento das amostras biológicas oriundas dos animais eutanasiados, posteriormente ao período de observação de qualquer sinal clínico de toxicidade ou alteração comportamental.

Os parâmetros bioquímicos analisados em alguns estudos englobaram parâmetros oxidativos importantes, como o ácido tiobarbitúrico (TBARS), os níveis de d-aminolevulinato desidratase (d-Ala-D), as atividades da catalase e os níveis de ácido ascórbico, além de atividade da alanina aminotransferase (ALT), para avaliação de hepatotoxicidade, níveis de ureia e creatinina, para avaliação de dano renal, fosfatase alcalina, creatinina, proteínas totais, glicose, colesterol total, nitrogênio ureico e bilirrubina.

Além disso, parâmetros hematológicos também foram avaliados, como no estudo de Mahmoudvand *et al.* (2017), o qual avaliou teor de hemoglobina e hematócrito no sangue de coração dos camundongos testados, além de contagem de leucócitos, hemácias e plaquetas, após administração intraperitoneal do óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum*.

Segundo Guerreiro (2018), alguns estudos apontam que o linalol, constituinte químico dos óleos essenciais das espécies de *Lavandula* abordadas, depois de ingerido, é rapidamente conjugado, excluindo o risco de toxicidade crônica desses óleos, a depender desse constituinte.

Não foram encontrados na literatura estudos clínicos com os óleos essenciais abordados no presente trabalho. As limitações do estudo realizado englobaram a impossibilidade de conversão de unidades de alguns valores de CIM e valores de DL<sub>50</sub> para as respectivas unidades padrão, o que dificultou as

comparações da atividade antifúngica e toxicidade para os óleos encontrados cujos valores não puderam ser convertidos.

#### 4 Conclusão

Na literatura, foram encontradas treze espécies de plantas cujos óleos essenciais apresentaram atividade anti-*Trichosporon* e, destes, nove apresentaram forte atividade antifúngica, dos quais apenas seis apresentam estudos de toxicidade aguda ou crônica referentes.

A ausência de estudos clínicos referentes aos óleos abordados evidencia a necessidade de mais estudos pré-clínicos para o avanço rumo às pesquisas clínicas. Apesar disso, os óleos essenciais de *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri*, *Lavandula pedunculata*, *Psidium cattleianum* sabine, *Campomanesia xanthocarpa*, *Rosmarinus officinalis* e *Cinnamomum zeylanicum*, foram os que melhor se apresentaram como fortes candidatos a novos compostos antifúngicos com atividade anti-*Trichosporon*, apresentando baixo perfil toxicológico e melhores atividades, conforme valores de CIM e DL<sub>50</sub>, podendo avançar para a fase de estudos clínicos.

Mediante os dados de CIM e DL<sub>50</sub> obtidos na literatura, o óleo essencial de *Lavandula stoechas* subsp. *Luisieri* foi o que apresentou melhor atividade antifúngica e baixa toxicidade dentre os óleos abordados, comparando-se os dois parâmetros dos mesmos, logo é o que mais se aproxima a um potencial candidato a novo antifúngico com atividade anti-*Trichosporon*, apesar de mais estudos pré-clínicos referentes serem necessários para sua utilização terapêutica futura.

Além deste, outros óleos que apresentaram boa atividade antifúngica podem ser mais explorados por meio de estudos toxicológicos e clínicos, visando suas inserções em um tratamento farmacológico mais eficaz e seguro contra *Trichosporon* sp.

#### 5 Referências

AGUIAR, A. L. R. **Efeito do butirato de sódio sobre células planctônicas e sésseis de *Trichosporon asahii* e *T. inkin***. 2018. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

ALI, G. A. *et al.* *Trichosporon asahii* fungemia and COVID-19 co-infection: an emerging fungal pathogen; case report and review of the literature. **IDCases**, v. 25, p. e01244, 2021.

ALMEIDA JUNIOR, J. N. *et al.* *Trichosporon asahii* superinfections in critically ill COVID-19 patients overexposed to antimicrobials and corticosteroids. **Mycoses**, v. 64, n. 8, p. 817-822, 2021.

ANDRADE, I. B. **Avaliação comparativa de fenótipos associados à virulência de isolados clínicos da família Trichosporonaceae**. 2020. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2020.

ANGANE, M. *et al.* Essential Oils and Their Major Components: An Updated Review on Antimicrobial Activities, Mechanism of Action and Their Potential Application in the Food Industry. **Foods**, v. 11, n. 3, p. 464, 2022.

ARANTES, S. *et al.* Pharmacological and toxicological studies of essential oil of *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri*. **Planta Medica**, v. 82, n. 14, p. 1266-1273, 2016.

BARBOSA, P. L.; MENDES, E. D. T. Trichosporonose invasiva após cirurgia cardíaca em pacientes pediátricos do Hospital PUC-CAMPINAS. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 101733, 2022.

CAMPOS, N. N. *et al.* Infecção fúngica invasiva por *Trichosporon asahii* em paciente oncohematológico pediátrico. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, n. S1, p. S290, 2021.

CASTRO, M. R. *et al.* Essential oil of *Psidium cattleianum* leaves: Antioxidant and antifungal activity. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 2, p. 242-250, 2015.

CAVALCANTI, I. M. F. *et al.* Modelo experimental *in vitro* de pedra branca e avaliação do perfil de susceptibilidade de *Trichosporon* frente a derivados de tiofenotiosemicarbazona (L10). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e406101220636-e406101220636, 2021.

CAVALCANTE, J. N. M. **Bioprospecção da atividade antifúngica do óleo essencial de Pogostemon cablin (LAMIACEAE) contra cepas de Candida tropicalis**. 2019. Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2019.

CORDEIRO, R. A. *et al.* Sodium butyrate inhibits planktonic cells and biofilms of *Trichosporon* spp. **Microbial pathogenesis**, v. 130, p. 219-225, 2019.

COSTA, J. A. **Efeito do extrato bruto da folha e casca do caule da canela (*Cinnamomum zeylanicum*) sobre o perfil bioquímico e aspectos histopatológicos e morfométricos em fígados de ratos obesos**. 2019. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

CRONYN, V. *et al.* *Trichosporon asahii* Urinary Tract Infection in a Patient with Severe COVID-19. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2021, 2021.

COELHO, G. D. P. *et al.* A microbiota adquirida de acordo com a via de nascimento: uma revisão integrativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 29, 2021.

DOMINGUES, J. *et al.* Essential oils of *Lavandula stoechas* subsp. *luisieri* as antifungal agent against fungi from strawberry tree fruit. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 3, p. 98-106, 2021.

EBANI, V. V. *et al.* Antibacterial and Antifungal Activity of Essential Oils against Pathogens Responsible for Otitis Externa in Dogs and Cats. **Medicines**, v. 4, n. 2, 2017.

EZ-ZRIOULI, R. *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from *Mentha pulegium* and *Rosmarinus officinalis* against multidrug-resistant microbes and their acute toxicity study. **Open Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 694-702, 2022.

GOMES, P. R. B. *et al.* Avaliação da toxicidade e atividade moluscicida do óleo essencial *Cinnamomum zeylanicum* Blume contra o caramujo *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). **Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacéuticas**, v. 48, n. 1, p. 112-127, 2019.

GUERREIRO, M. A. V. **Mecanismos de ação antimicrobiana de óleos essenciais de plantas condimentares de família Lamiaceae**. 2018. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Escola de Ciências e Tecnologia da Universidade de Évora, Évora, 2018.

GUO, L. N. *et al.* Invasive infections due to *Trichosporon*: species distribution, genotyping, and antifungal susceptibilities from a multicenter study in China. **Journal of clinical microbiology**, v. 57, n. 2, p. e01505-18, 2019.

HAMZA, B. *et al.* Acute toxicity and skin tolerance activity of the essential oils from *Rosmarinus officinalis* and *Populus alba*. **Advance Pharmaceutical Journal**, v. 2, n. 1, p. 41-45, 2017.

HERNANDES, K. M. **Avaliação da atividade antifúngica de óleos essenciais frente a diferentes espécies de dermatófitos: uma revisão da literatura**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, 2021.

JEMAA, M. B. *et al.* Phytochemical components and antioxidant and antimicrobial activities of essential oils from native Tunisian *Thymus capitatus* and *Rosmarinus officinalis*. **Nutrition & Santé**, v. 10, n. 1, p. 62-71, 2021.

JESUS, D. F. F. **Caracterização molecular e análise da expressão gênica de adesivas na levedura emergente *Trichosporon asahii***. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, 2018.

KIDD, S. E.; ABDOLRASOULI, A.; HAGEN, F. Fungal Nomenclature: Managing Change is the Name of the Game. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, ofac559, 2023.

KURAKADO, S. *et al.* Role of arthroconidia in biofilm formation by *Trichosporon asahii*. **Mycoses**, v. 64, n. 1, p. 42-47, 2021.

LI, H. *et al.* Epidemiological study of *Trichosporon asahii* infections over the past 23 years. **Epidemiology & Infection**, v. 148, p. 1-8, 2020.

LOPES, P. S. G. **Identificação de candidatos vacinais em potencial para *Trichosporon asahii* por vacinologia reversa**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, 2018.

MAHBOUB, H. H.; TARTOR, Y. H. Carvacrol essential oil stimulates growth performance, immune response, and tolerance of Nile tilapia to *Cryptococcus uniguttulatus* infection. **Diseases of Aquatic Organisms**, v. 141, p. 1-14, 2020.

MAHMOUDVAND, H. *et al.* *In vitro* protoscolicidal effects of *Cinnamomum zeylanicum* essential oil and its toxicity in mice. **Pharmacognosy Magazine**, v. 13, n. Suppl 3, p. 652-657, 2017.

MANCARZ, G. F. F. *et al.* Antimicrobial and Antioxidant Activity of the Leaves, Bark and Stems of *Liquidambar styraciflua* L. (Altingiaceae). **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**, v. 5, n. 1, p. 306-317, 2016.

MARTINEZ, D. M. **Propriedades químicas e biológicas de óleos essenciais, extratos e fitoquímicos de espécies frutíferas: Estudo prospectivo**. 2014. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2014.

MELO, D. B. *et al.* Intoxicação por plantas no Brasil: uma abordagem cienciométrica. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 40919-40937, 2021.

MORAES, C. R. O. **Óleos essenciais cítricos como manejo alternativo da antracnose causada pelos fungos *Colletotrichum okinawense* e *Colletotrichum gloeosporioides* em frutos de mamoeiro**. 2022. Dissertação (Mestrado em Agroecologia) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo, Alegre, 2022.

MUKURUMBIRA, A. R. *et al.* Encapsulation of essential oils and their application in antimicrobial active packaging. **Food Control**, v. 136, p. 108883, 2022.

MEHTA, V. *et al.* A comprehensive review of *Trichosporon* spp.: an invasive and emerging fungus. **Cureus**, v. 13, n. 8, 2021.

PAGE, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

PEREIRA, L. M. G. **Atividade inibitória da molécula de Quorum Sensing Farnesol frente a cepas de *Trichosporon asahii* e *T. inkin***. 2018. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

POLICEGODRA, R. S. *et al.* Bioactive constituents of *Homalomena aromatica* essential oil and its antifungal activity against dermatophytes and yeasts. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 22, n. 1, p. 83-87, 2012.

REDÜ, J. F. M. **Atividade biocida de desinfetantes e fitoquímicos frente a fungos isolados de animais silvestres mantidos em centro de recuperação**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

ROOS, V. C. **Atividade antifúngica, antibiofilme e antioxidante do óleo essencial de *Citrus deliciosa tenore***. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2020.

SANTIN, R. **Potencial antifúngico e toxicidade de óleos essenciais da família Lamiaceae**. 2013. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

SILVA, L. L.; OLIVEIRA, G. M. G.; JOSÉ NETO, M. Atividade fungicida de plantas do Cerrado contra micoses superficiais e cutâneas. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 6, n. 1, p. 1-16, 2018.

SILVA, S. G. Aspectos botânicos dos óleos essenciais. *In*: SILVA, S. G.; CRUZ, J. N, D.; FIGUEIREDO, P. L. B. Aspectos botânicos dos óleos essenciais. **Estudos Transdisciplinares Nas Engenharias**. Atena Editora, 2019. E-book. cap 16, p. 170-181.

TELES, Y. C. A. *et al.* Caracterização química do óleo essencial de *Cinnamomum verum* (CANELA). **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 10, n. 2, p. 1332-1335, 2022.

VAIRINHOS, J.; MIGUEL, M. G. Essential oils of spontaneous species of the genus *Lavandula* from Portugal: a brief review. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 75, n. 7-8, p. 233-245, 2020.

YEDDES, W. *et al.* Optimizing the Method of Rosemary Essential Oils Extraction by Using Response Surface Methodology (RSM)-Characterization and Toxicological Assessment. **Sustainability**, v. 14, n. 7, p. 3927, 2022.

ZHELEV, I. *et al.* Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of Fruits from *Vitex agnus-castus L.*, Growing in Two Regions in Bulgaria. **Plants**, v. 11, n. 7, p. 896, 2022.

ZUZARTE, M. *et al.* The Anti-Inflammatory Response of *Lavandula luisieri* and *Lavandula pedunculata* Essential Oils. **Plants**, v. 11, n. 3, p. 370, 2022.