

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO E AÇÃO MODULADORA DO EXTRATO AQUOSO DAS FOLHAS DE *Ricinus communis* L. (MAMONA) FRENTE A *Candida* spp.

Raimundo Nonato de Oliveira Neto¹, Antonia Thassya Lucas dos Santos¹, Rafael Pereira da Cruz¹, Antonio Júdon Targino Machado¹, Henrique Douglas Melo Coutinho², Thiago Sampaio Freitas², Francisco de Assis Bezerra da Cunha³, Maria Flaviana Bezerra Moraes-Braga^{1*}

Resumo: Infecções fúngicas ocasionadas por espécies de *Candida* são consideradas graves problemas patológicos. A mamona (*Ricinus communis* L.) é apontada como espécie versátil detentora de várias propriedades medicinais, entre estas, tratamento de infecções de pele e diarreia. Este trabalho objetivou avaliar a atividade antifúngica do Extrato Aquoso das Folhas de *R. communis* (EAFRC). Na metodologia aplicada para os testes, empregou-se a microdiluição em microplacas para estabelecer a Concentração Inibitória de 50% dos micro-organismos (CI₅₀) dos produtos isolados e para os testes de modulação em combinação com fluconazol, com resultados obtidos através da leitura em espectrofotômetro com leitor de ELISA. O subcultivo em placa de *Petri* usado para determinar a Concentração Fungicida Mínima (CFM). Os resultados não apresentaram CFM para as concentrações testadas do extrato, a CIM foi estabelecida em uma concentração bastante elevada do produto natural, nos testes com o produto natural também não houve a constatação de IC₅₀, não havendo uma concentração capaz de inibir 50% dos micro-organismos. Nos resultados da modulação do fluconazol o EAFRC mostrou-se antagonico reduzindo o efeito do fármaco quando combinado a este. Os resultados obtidos, entretanto, não excluem a possibilidade de a planta possuir propriedades fungicidas, pois uma mesma planta pode apresentar resultados diferentes na produção de extratos a partir de suas raízes e caules, ou quando usados contra linhagens fúngicas diferentes das testadas, sendo assim os estudos sobre os potenciais da planta devem continuar para se estabelecer novos resultados.

Palavras-chave: Atividade antifúngica. Antagonismo. Fluconazol. Fungos oportunistas.

1.Laboratório de Micologia Aplicada do Cariri, Departamento de C. Biológicas, Universidade Regional do Cariri - URCA, 63.105-000, Crato-CE, Brasil.

2.Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular, Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri - URCA, 63.105-000, Crato-CE, Brasil.

3.Laboratório de Bioprospecção do Semiárido, Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri - URCA, 63.105-000, Crato-CE, Brasil.

*Autor correspondente: flaviana.moraes@urca.br

Enviado: 11/10/2019

Aceito: 30/04/2020

EVALUATION OF ANTIFUNGAL POTENTIAL AND MODULATING ACTION OF AQUEOUS EXTRACT OF THE LEAVES OF *Ricinus communis* L. (mamona) AGAINST *Candida* spp.

Abstract: Yeast infections caused by *Candida* species are considered serious pathological problems. Castor bean (*Ricinus communis* L.) is pointed as a versatile species that has several medicinal properties, including treatment of skin infections and diarrhea. This work aimed to evaluate the antifungal activity of the aqueous extract of leaves of *R. communis* (AELRC). In the methodology applied for the tests, microdilution was used in microplates to establish the 50% Inhibitory Concentration of microorganisms (IC₅₀) of the isolated products and for the modulation tests in combination with fluconazole, with results obtained by reading in spectrophotometer with ELISA reader. The petri dish subculture used to determine the Minimum Fungicidal Concentration (MFC). The results did not show MFC for the tested concentrations of the extract, the MIC was established at a very high concentration of the natural product, in the tests with the natural product there was no IC₅₀, and there was no concentration capable of inhibiting 50% of the microorganisms. In the results of fluconazole modulation, AELRC was antagonistic reducing the effect of the drug when combined with it. The results obtained, however, do not exclude the possibility that the plant has fungicidal properties, since the same plant may have different results in the production of extracts from its roots and stems, or when used against fungal strains different from those tested, thus being the same studies on plant potentials should continue to establish new results.

Keywords: Antifungal activity. Antagonism. Fluconazole. Opportunistic fungi.

Introdução

O aumento de infecções ocasionadas por fungos, vem provocando uma grave ameaça a nível mundial, principalmente em imunocomprometidos, estabelecendo um número considerável nos casos de infecções nosocomiais e refletindo para a elevação do índice de morbidade (BASSETTI; RIGHI, 2015). O maior percentual nos casos de fungemias atribuem-se a espécies pertencentes ao gênero *Candida*, apontando a *C. albicans* como patógeno mais frequente, associando-se a um percentual de 80% dos casos de infecções fúngicas nosocomiais (HINRICHSEN et al., 2008). As espécies não-*albicans* vem emergindo como patógenos frequentes em infecções nosocomiais, e causam bastante preocupação devido a sua virulência, ao alto índice de mortalidade e por apresentar alta resistência aos antifúngicos disponíveis (KRCMERY; BARNES, 2002).

Os maiores problemas envolvendo as infecções fúngicas estão associados a elevada toxicidade frente à alguns fármacos e o desenvolvimento de mecanismos que proporcionam aos fungos resistência às drogas empregadas nos tratamentos patológicos, isto é um problema alarmante pois são poucos os antifúngicos disponíveis para tratar essas infecções (DELARZE; SANGLARD, 2015).

Nesse contexto é crescente a pesquisa por novas fontes de compostos ativos naturais que possam substituir ou melhorar a ação dos fármacos atuais. Os produtos naturais sinalizam uma crescente fonte alternativa na descoberta de novas drogas e no progresso das pesquisas nessa área, indicando atualmente que cerca 49% dos medicamentos usados para tratamento cancerígeno e 33,7% dos fármacos recentes aprovados para tratar patologias fúngicas, bacterianas, virais e parasitológicas, são obtidas de fontes naturais (CHAPLA; BIASETTO; ARAUJO, 2013).

Ricinus communis L. (mamona) é uma espécie monotípica, conhecida também como carrapato, enxerida, tártaro, rícino, palma-de-cristo, pertence à família Euphorbiaceae, é considerada como planta de fácil adaptação em diferentes regiões e a fatores climáticos, sendo melhor estabelecida em regiões tropicais e encontrada em pelo menos 15 países, atualmente o maior produtor da mamona é a Índia, seguida de Moçambique, Brasil e China (DE SOUZA MADALENA et al., 2017).

Há evidências sobre o uso popular da planta no tratamento de dor de estômago, úlceras, infecções de pele e diarreia, as duas últimas, sintomatologias associadas a candidíase, mostrando também resultado significativo em cicatrizações, como analgésico anti-inflamatório, antimicrobiano, dentre outras atribuições (MOLLIK et al., 2010; VIJAYAGIRI; MAMIDALA, 2012; BOKOTINI et al., 2013; ULLAH et al. 2014). Estudos fitoquímicos evidenciam esteroides, saponinas, alcaloides e flavonoides como constituintes da mamona, com presença do alcaloide ricinina e diversos ácidos em suas folhas secas e diversos compostos isolados em suas raízes como o ácido indol-3-acético (JENA; GUPTA, 2012; RANA et al., 2012).

Com base no conhecimento sobre o uso na fitoterapia popular e estudos científicos acerca dos componentes químicos de *Ricinus communis* este trabalho busca mostrar se o Extrato Aquoso das Folhas de *R. communis* (EAFRC) é detentor de propriedades antifúngica sobre espécies de fungos do gênero *Candida*.

Material e Métodos

Coleta do Material Vegetal

O material botânico de *Ricinus communis* foi coletado às 14:00 ± 00:30 h no Conjunto Santa Luzia (07°, 13', 52,0" de latitude Sul e 39°, 23', 56,3" de longitude West de Greenwich), cidade do Crato, Ceará, Brasil. Um exemplar da espécie foi depositado no Herbário Caririense Dárdano de Andrade-Lima, da Universidade Regional do Cariri - URCA, com número de herbário 13.562.

Preparação dos Extratos

Para preparação do extrato foram utilizadas 1 kg de folhas frescas da *R. communis*, sendo as mesmas foram picotadas e colocadas em recipiente de vidro e em seguida submersas em 1,5 L de água destilada à temperatura de 80 °C, por 3 horas. Após este período o material foi filtrado, armazenado em recipientes de 150 mL e levados ao freezer para congelamento. Em seguida o extrato foi liofilizado (liofilizador modelo Liotop L101) e acondicionado em vidro âmbar e armazenado em freezer.

Linhagens Fúngicas

Os fungos usados para os testes foram *Candida albicans* (CA INCQS 40006), *C. tropicalis* (CT INCQS 40042) e *C. krusei* (CK INCQS 40095), disponibilizadas pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Osvaldo Cruz e mantidas no estoque do Laboratório de Micologia Aplicada do Cariri (LMAC) da Universidade Regional do Cariri.

Meios de Cultura

Na realização dos testes empregou-se o meio solido Ágar Sabouraud Dextrose (ASD), aplicado para o cultivo das leveduras e o meio líquido Caldo Sabouraud Dextrose (CSD) utilizado nos testes de microdiluição. Ambos os meios foram adquiridos da Difco® e tiveram a preparação de acordo com as informações fornecidas pelo fabricante, sendo que o CSD teve a concentração duplicada. Para garantir pleno crescimento dos fungos.

Para que não ocorresse influência nos resultados por micro-organismos do ambiente os meios de culturas solubilizados em água destilada passaram por um processo de esterilização em autoclave com tempo de 15 minutos em temperatura de 121°C.

Droga e Extrato Utilizado

Como droga de referência utilizada nos testes foi o antifúngico Fluconazol (0,15 g), preparado por diluição em água destilada estéril (16.384 µg/mL). Para preparação da solução

inicial do extrato foram pesados 0,15 g, diluído em 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO – DINÂMICA), seguido de água destilada estéril (16.384 µg/mL).

Inóculos

As linhagens fúngicas utilizadas na preparação dos inóculos já estavam identificadas e mantidas sobre efeito fungistático a temperatura de 4° C em freezer no Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular (LMBM) da URCA.

Para os testes de atividade antifúngica intrínseca e combinada com fármaco, realizados por microdiluição e de Concentração Fungicida Mínima (CFM), os fungos foram previamente cultivados em meio ASD disperso em placas de *Petri* e mantidos sobre condições adequadas em estufa de crescimento durante 24 horas em temperatura de 37° C. Subsequente uma alçada de cada amostra dos micro-organismos cultivados foi adicionada à suspensão salina (NaCl a 0,9%). Com auxílio de um *vortex* essa suspensão foi homogeneizada com intuito de comparar e estabelecer a sua turbidez através da amostra de suspensão de sulfato de bário do tubo 0,5 da escala de *McFarland* que condiz a um número próximo a $1,5 \times 10^8$ UFC/mL, estabelecendo uma concentração de fungos adequada para o crescimento de colônias (SOUZA et al., 2007).

Ensaio Microbiológicos

Determinação da atividade antifúngica intrínseca do extrato e do fluconazol

Os testes foram realizados através de microdiluição em microplacas de 96 cavidades e em triplicatas. Em tubos de *eppendorfs* foram depositados 1350 µL do meio duplamente concentrado CSD com 150 µL (10%) de suspensão fúngica totalizando 1500 µL, que foram distribuídos na placa de microdiluição sendo os poços preenchidos com 100 µL. Após essa distribuição o procedimento continuou com a adição de 100 µL do produto natural no primeiro poço da placa, com concentração inicial de 8192 µg/mL sendo a microdiluição seriada até o penúltimo poço que ficou concentrado com 8 µg/mL do produto, o último poço não teve adição do produto e ficou reservado para controle do crescimento (JAVADPOUR et al., 1996). Testou-se também o controle de diluição, onde foi procedido como descrito acima com diferença que não houve adição do inóculo, sendo substituído por salina em mesma quantidade. O meio também foi avaliado quanto

à esterilidade. Com o acréscimo dos micro-organismos e o produto natural as placas foram incubadas em estufa e mantidas sob temperatura de 37 °C durante 24 horas, após esse período as amostras foram retiradas e levadas à leitura em espectrofotômetro *Termo Plate* (630 nm) para estabelecer a curva de viabilidade celular e a Concentração Inibitória de 50% dos micro-organismos (IC₅₀) (MORAIS-BRAGA et al., 2016, com modificação na concentração). Esse procedimento foi realizado de forma igual para todas as linhagens fúngicas testadas (CA, CT e CK) e em triplicata.

Definição da Concentração Fungicida Mínima (CFM)

Nos testes de CFM se empregou as placas produzidas na microdiluição. Para avaliar o potencial fungicida desse teste foi preparado o meio sólido ASD, que foi adicionado a uma placa de *Petri*, previamente enumerada com identificações numéricas (de 1 a 12) em triplicata em cartelas guias, colocadas abaixo das placas de *Petri*. Hastes estéreis foram mergulhadas uma a uma em cada poço da microplaca e utilizadas na homogeneização do poço e posteriormente conduzidas ao número correspondente na placa de *Petri*, concluindo o procedimento quando uma amostra de cada cavidade da microplaca tivesse sido semeada na placa de *Petri*. Nas placas de controle de diluição o processo de homogeneização também ocorreu, mas o conteúdo não foi subcultivado em placa de *Petri*. Esse procedimento foi identicamente efetuado para todas as espécies usadas no teste. Para obter os resultados da CFM, as placas de *Petri* foram encubadas durante 24 horas e 37 °C, para observar se houve alguma concentração do produto natural capaz de causar a morte dos micro-organismos (ERNST et al., 1999 com modificações).

Avaliação da atividade antifúngica por combinação de extrato/fármaco - Modulação

A análise da capacidade de efeito modificador da ação do fluconazol pelo produto natural sobre as cepas de *Candida*, deu-se através da microdiluição em placas com o EAFRC, realizado em triplicata com concentração sub-inibitória (CFM/16). Os *eppendorfs* foram preparados com 1.500 µL, sendo 1256 µL do meio duplamente concentrado (CSD), 150 µL do inóculo e 94 µL do produto natural (Valor do produto na concentração CFM/16), distribuídos com quantidade de 100 µL em cada poço da placa, seguidamente 100 µL do agente antifúngico (Fluconazol) foi adicionado ao primeiro poço com concentração inicial no valor de 8.192 µg/mL, sendo reduzido

gradativamente até o penúltimo poço onde adquiriu concentração de 8 µg/mL mantendo o último poço como controle de crescimento. Foram preparados também os controles de esterilidade do meio e o controle de diluição dos produtos no qual o inóculo foi substituído por salina. As microplacas preparadas com todas as linhagens de fungos (CA, CK e CT) foram armazenadas por 24 horas em estufa biológica e mantidas sob temperatura de 37 °C, onde permaneceram até o momento que foram levadas para averiguação dos resultados em espectrofotômetro (630 nm) com leitor de ELISA (COUTINHO et al., 2008, com modificação em relação a concentrações, controles e forma de leitura; MORAIS-BRAGA et al., 2016 com modificação nas concentrações).

Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas através da utilização do software *GraphPad Prisma*, versão 6. Fazendo a comparação dos dados obtidos de todos os ensaios realizados no estudo empregando análise de variância (Two Way – ANOVA) em duas vias, acompanhada do teste de Tukey. Os valores de IC₅₀ foram obtidos por regressão não linear para a finalidade de interpolação de valores a partir de curvas padrão.

Resultados e Discussão

O extrato aquoso das folhas de *R. communis*, não apresentou resultado com relevância clínica (ROUGHTON et al., 2007) para seu uso como antifúngico. Na definição da Concentração Inibitória Mínima (CIM), todas as espécies testadas apresentaram resistência ao EAFRC, sendo a CIM sempre maior que 8.192 µg/mL.

Nos testes de Concentração Fungicida Mínima (CFM), os resultados não mostraram nenhuma concentração do produto natural capaz de causar a morte dos fungos. Quando combinado ao fluconazol, o extrato aquoso das folhas de *R. communis* apresentou efeito antagônico, evidenciando uma perda significativa na propriedade farmacológica, diminuindo a ação do fármaco fluconazol frente a todas as cepas testadas.

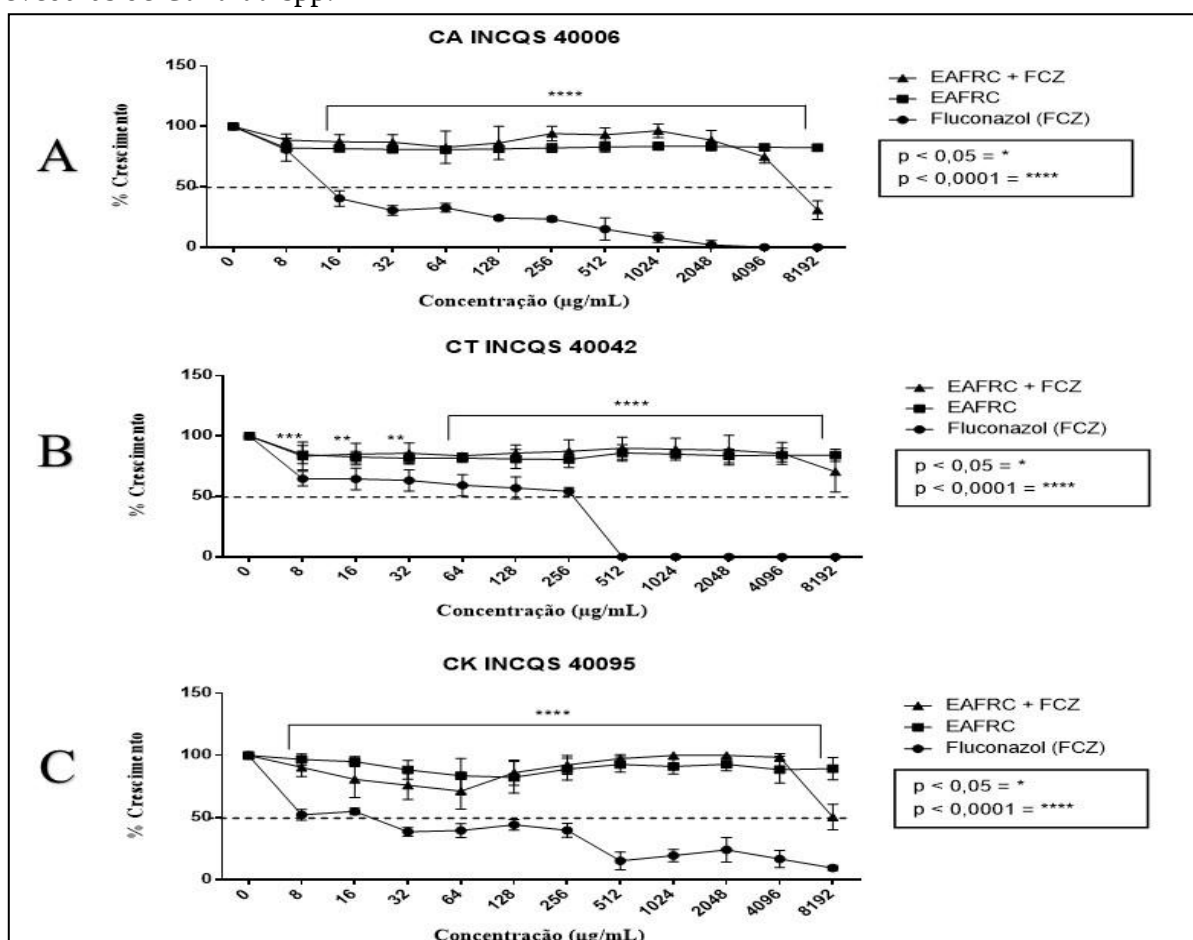
Os gráficos contidos na Figura 1 (A, B e C) demonstram o efeito da CIM em diferentes concentrações do produto natural frente a linhagens fúngicas de CA INCQS 40006, CT INCQS 40042 e CK INCQS 40095, respectivamente.

A Tabela 1 mostra a concentração encontrada para inibir 50% dos micro-organismos,

evidenciando o efeito do produto natural, do fluconazol e a ação combinada dos dois. Assim como os demais testes a IC₅₀ não apresentou um resultado significativo para o EAFRC, sendo que o fluconazol quando aplicado sozinho reduziu 50% dos micro-organismos em concentrações relevantes em CA e CK, reduzindo CT com maior concentração. O EAFRC não apresentou redução de 50% dos micro-organismos CA e CK, apenas CT em concentração bastante elevada do produto natural.

Em associação com o fluconazol o EAFRC conseguiu atingir IC₅₀ em todas as amostras fúngicas, porém com concentrações também elevadas, com inibição acontecendo na seguinte ordem crescente: CA<CK<CT, esta última, portanto, necessitando de maior concentração de produtos para inibição de 50% dos micro-organismos. Percebe-se na IC₅₀ a relação antagônica entre o extrato e o antifúngico.

Figura 1. Efeito do Extrato Aquoso das Folhas de *Ricinus communis* L. na viabilidade de leveduras de *Candida* spp.



Legenda: CA: *Candida albicans*; CT: *Candida tropicalis*; CK: *Candida krusei*; EAFRC: Extrato aquoso das folhas de *Ricinus communis*; INCQS: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Tabela 1. Concentração Inibitória de 50% (IC₅₀) dos micro-organismos (µg/mL) pelo Extrato Aquoso das Folhas de *Ricinus communis* L.

	Fluconazol	EAFRC	EAFRC + FCZ
CA 40006	16,28	Não tem	6242,34
CT 40042	234,10	358.693,10	18.637,34
CK 40095	14,83	Não tem	8.550,35

Legenda: CA: *Candida albicans*; CT: *Candida tropicalis*; CK: *Candida krusei*; EAFRC: Extrato aquoso das folhas de *Ricinus communis*; FCZ: Fluconazol

O uso de plantas como fonte medicinal popular é associada atualmente como base para o avanço de pesquisas na produção de novos fármacos. Costa-Lotufo e colaboradores (2010) mencionam a importância do desenvolvimento de medicamento através do conhecimento popular, entretanto enuncia que são bastantes as suposições a respeito dos produtos de origem natural usadas como bases terapêuticas e ressalta que muitas são tidas com ceticismo, mesmo com evidenciações de estudos científicos sobre a ação dos metabólicos secundários existentes em plantas.

Pesquisadores afirmam que os metabólicos secundários presentes nos vegetais podem contribuir para o progresso e descobertas de novos ativos fitoterápico. Os metabólicos secundários estão associados a defesa da planta e muitos deles são usados na indústria e como base na produção de fármacos (VIZZOTO; KROLOW; WEBWER, 2010).

A literatura tem registrado pesquisas voltadas à procura de novas drogas que possam ser associadas ao tratamento de patologias bacterianas e as infecções fúngicas (MORAIS-BRAGA et al., 2016; FREITAS et al., 2017; ANDRADE et al., 2019; RODRIGUES et al., 2019). Pappas et al. (2010) vêm um cenário preocupante causado pelo estabelecimento de infecções fúngicas em pacientes que recebem transplante de órgãos e associa o gênero *Candida* como alguns dos patógenos fúngicos com maior índice de morbimortalidade em nível global. Micele, Diaz e Lee (2011) completam que infecções por *Candida* são frequentes em imunossuprimidos e apresentam altos índices nos casos de infecções invasivas.

A resistência fúngica é tida como um dos principais problemas quando se refere ao tratamento de infecções. Tapia (2012) diz que apesar do surgimento de novos fármacos a resistência aos antifúngicos continua crescendo, fato que acarreta dificuldades ao tratamento, principalmente à pacientes com infecções invasivas.

Os resultados deste trabalho mostram que o extrato aquoso da folha da mamona, não apresenta um efeito com relevância clínica sobre cepas de *Candida albicans*, *C. krusei* e *C. tropicalis*, este resultado foi evidenciado por Molina (2010) que testou alguns extratos naturais e

observou que o extrato da mamona não estabeleceu efeitos fungicidas sobre as cepas de *C. albicans* usadas em seu experimento.

O teste de inibição do extrato pode apresentar variância de acordo com o tipo método empregado, é o que está evidenciado no trabalho de Jain e Nafis (2011), que utilizou o extrato aquoso da casca de *R. communis* e averiguou uma eficácia significativa na inibição de três espécies de *Candida* sendo elas *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*, estabelecidas em uma zona de inibição variando de 17 mm e 32 mm em diâmetro.

A atividade do extrato da mamona associada ao fluconazol apresentou uma redução do efeito do fármaco contra as espécies de *Candida* e assim sendo considera-se que a junção dos componentes fotoquímicos da mamona ao medicamento não é considerada como promissora para melhorar o tratamento à base desse fármaco contra as espécies de *Candida*, observando-se que a adição do produto natural ameniza sua eficácia. Pereira (2017) expressa que os efeitos da ação de produtos naturais a fármaco podem ter respostas divergentes quanta a busca dessa associação para combater micro-organismos patogênicos, pois a junção dos dois podem ter efeito modulador, ajudando à ação do fármaco ou podem reverter sua ação proporcionando aos micro-organismos maior resistência.

Conclusão

Nos dados obtidos no presente estudo, o extrato aquoso das folhas de *Ricinus communis* não apresentaram resultados com relevância contra as espécies de *Candida* testadas, sem ocorrência expressiva na inibição do crescimento dos fungos mesmo em concentrações elevadas. A associação ao fluconazol apresentou um efeito antagônico, amenizando o efeito do fármaco frente as cepas testadas.

Com isso é presumidamente correto afirmar que o uso da mamona (*R. communis*) a fim de amenizar problemas fúngicos causados pelas leveduras oportunistas, de forma singular ou juntamente ao fluconazol, não acarretam efeito satisfatório.

O fato dos resultados não se apresentarem positivos para a ação antifúngica não é suficiente para anular essa atividade, vários fatores consideráveis para que seus componentes possam estabelecer essa ação, como o método empregado, meios de crescimento utilizados, modo/ambiente de coleta, parte do material vegetal que foi analisada, procedimentos de extração e alternância genética são capazes de modificar a concentração de princípio ativo no extrato,

induzindo que a relevância dos aspectos citados devem ser considerados e conduzidos a novos estudos, estendo-os também a outros gêneros.

Referências

ANDRADE, J. C. et al. UPLC-MS-ESI-QTOF characterization and evaluation of the antibacterial and modulatory antibiotic activity of *Ziziphus joazeiro* Mart. aqueous extracts. **South African Journal of Botany**, v. 123, p. 105-112, 2019.

BASSETTI, M.; RIGHI, E. Overview of Fungal Infections-The Italian Experience. In: Seminars in respiratory and critical care medicine. **Thieme Medical Publishers**, v. 36, n. 5, p. 796-806, 2015.

BOROKINI, T. I., et al. Ethnobiological survey of traditional medicine practice for skin related infection in Oyo State, Nigeria. **Topclass Journal of Herbal Medicine**, v. 2, n. 6, p. 103-110, 2013.

CHAPLA, V. M.; BIASETTO, C. R.; ARAUJO, A. R. Fungos endofíticos: uma fonte inexplorada e sustentável de novos e bioativos produtos naturais. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 3, p. 421-437, 2013.

COSTA-LOTUFO, L. V. et al. A Contribuição dos produtos naturais como fonte de novos fármacos anticâncer: estudos no laboratório nacional de oncologia experimental da Universidade Federal do Ceará. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 1, p. 47-58, 2010.

COUTINHO, H. D. M. et al. Enhancement of the antibiotic activity against a multiresistant *Escherichia coli* by *Mentha arvensis* L. and chlorpromazine. **Chemotherapy**, v. 54, n. 4, p. 328-330, 2008.

DELARZE, E; SANGLARD, D. Defining the frontiers between antifungal resistance, tolerance and the concept of persistence. **Drug Resistance Updates**, v. 23, p. 12-19, 2015.

DE SOUZA MADALENA, L. C. et al. Uma revisão do uso do óleo de rícino proveniente da Mamona (*Ricinus communis* L.), em diversos setores industriais e combustíveis. **Acta Iguazu**, v. 6, n. 5, p. 1-12, 2017.

ERNST, E. J. et al. In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods. **Micology**, v. 33, p. 75-80, 1999.

FREITAS, M. A. et al. Fern extracts potentiate fluconazole activity and inhibit morphological changes in *Candida* species. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 11, p. 1025-1030, 2017.

HINRICHSEN, S. L. et al. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 4, p. 394-398, 2008.

HOUGHTON, P. J. et al. Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, n. 3, p. 391-400, 2007.

JAIN, P.; NAFIS, G. Antifungal activity and phytochemical analysis of aqueous extracts of *Ricinus communis* and *Punica granatum*. **Journal of Pharmacy Research**, v. 4, n. 1, p. 128-9, 2011.

JAVADPOUR, M. M. et al. De novo antimicrobial peptides with low mammalian cell toxicity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 16, p. 3107-3113, 1996.

JENA, J.; GUPTA, A. K. *Ricinus communis* Linn: a phytopharmacological review. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 4, p. 25-29, 2012.

KRCMERY, V.; BARNES, A. J. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. **Journal of Hospital Infection**, v. 50, n. 4, p. 243-260, 2002.

MICELI, M. H.; DÍAZ, J. A.; LEE, S. A. Emerging opportunistic yeast infections. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 2, p. 142-151, 2011.

MOLINA, F. P. et al. Própolis, sálvia, calêndula e mamona—atividade antifúngica de extratos naturais sobre cepas de *Candida albicans*. **Brazilian Dental Science**, v. 11, n. 2, p. 86-93, 2010.

MOLLIK, M. A. H., et al. A comparative analysis of medicinal plants used by folk medicinal healers in three districts of Bangladesh and inquiry as to mode of selection of medicinal plants. **Ethnobotany Research and Applications**, v. 8, p. 195-218, 2010.

MORAIS-BRAGA, M. F. B. et al. *Psidium guajava* L. and *Psidium brownianum* Mart ex DC.: Chemical composition and anti-*Candida* effect in association with fluconazole. **Microbial pathogenesis**, v. 95, p. 200-207, 2016.

PAPPAS, P. G. et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 8, p. 1101-1111, 2010.

PEREIRA, J. A. **Atividade antifúngica do geraniol sobre leveduras multirresistentes do gênero *Candida* e perfil farmacológico e toxicológico em estudos in silico**. 2017. 97 f. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.

RANA, M., et al. *Ricinus communis* L. - a review. **International Journal of PharmTech Research**, v. 4, n.4, p. 1706-1711, 2012.

RODRIGUES, F. C. et al. Chemical composition and anti-*Candida* potencial of the extracts of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. (Cleomaceae). **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 64, p. 14-19, 2019.

SOUZA, E.L. et al. Effectiveness of *Origanum vulgare* L. essential oil to inhibit the growth of food spoiling yeasts. **Food Control**, v. 18, p. 409-413, 2007.

TAPIA, C. Antifúngicos y resistencia. **Revista Chilena de Infectología**, v. 29, n. 3, p. 357-357, 2012.

ULLAH, S., et al. Ethnomedicinal plant use value in the Lakki Marwat District of Pakistan. **Journal of Ethnopharmacology**, 2014, 158: 412-422.

VIJAYAGIRI, R. C.; MAMIDALA, E. Ethnobotanical investigations among traditional healers in Warangal district of Andhra Pradesh, India. **Pharmacognosy Journal**, v. 4, n. 34, p. 13-17, 2012.

VIZZOTTO, M.; KROLOW, A. C. R.; WEBER, G. E. B. Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância. **Embrapa Clima Temperado-Documents (INFOTECA-E)**, 2010.

■