

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

CARINE FERNANDES DOS SANTOS

WARLLES FILGUEIRA SOUZA

**ATIVIDADE ANTIFÚNGICA NA ESPÉCIE *Murraya paniculata*
(L.) Jack- UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

GOIÂNIA

2021

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE
GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC nº 1204/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG):

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): *Carine Fernandes dos Santos; Warles Filgueira Seabra.*

Título do trabalho: *Atividade antitumoral na espécie Mus musculus L. por uma revisão sistemática de literatura.*

2. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Independente da concordância com a disponibilização eletrônica, é imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF do TCCG.

*Carine Fernandes dos Santos
Warles Filgueira Seabra.*

Assinatura(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as)

Ciente e de acordo:

Sernando Yano Alencar

Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 07 / 06 / 2021

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

² As assinaturas devem ser originais sendo assinadas no próprio documento. Imagens coladas não serão aceitas.

CARINE FERNANDES DOS SANTOS

WARLLES FILGUEIRA SOUZA

**ATIVIDADE ANTIFÚNGICA NA ESPÉCIE *Murraya paniculata*
(L.) Jack- UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para a obtenção de grau de Bacharel em Farmácia à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

Orientador: Prof. Msc. Fernando Yano Abrão

GOIÂNIA

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Santos, Carine Fernandes dos
Atividade antifúngica na espécie *Murraya paniculata* (L.) Jack-
uma revisão sistemática de literatura [manuscrito] / Carine Fernandes
dos Santos, Warles Filgueira Souza. - 2021.
XXVI, 26 f. : il.

Orientador: Profa. Fernando Yano Abrão; co-orientadora Christiane
França Martins; co-orientador Liliane de Sousa Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia,
2021.

Inclui tabelas.

1. Antimicrobiano. 2. Óleo essencial. 3. *Candida albicans*. 4.
Infecções Fúngicas Invasivas. 5. Produtos Naturais. I. Souza, Warles
Filgueira. II. Abrão, Fernando Yano, orient. III. Martins, Christiane
França, co-orient. IV. Título.

CDU 615.1

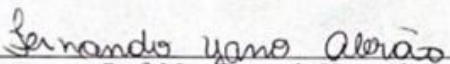
Nome do(s) aluno(s): Carine Fernandes dos Santos e Warlles Filgueira Souza

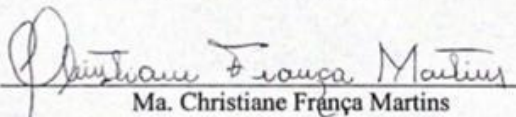
Título do trabalho: **Atividade antifúngica na espécie *Murraya paniculata* (L.) Jack- uma revisão sistemática de literatura**

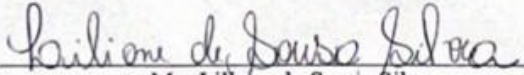
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para a obtenção de grau de Bacharel em Farmácia à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás

Data da aprovação: 28/05/2021

Membros da Banca:


Prof. Msc. Fernando Yano Abrão
Orientador
Universidade Federal de Goiás- UFG


Ma. Christiane França Martins
Universidade Federal de Goiás


Ma. Lilliane de Sousa Silva
Secretaria Estadual de Educação de Goiás (SEDUCE-GO)
Universidade Federal de Goiás

De todos os lados somos pressionados, mas não desanimados; ficamos perplexos, mas não desesperados, abatidos, mas não destruídos (2 Coríntios 4:8-9).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por nos permitir chegarmos até aqui, ainda que o caminho tenha sido árduo, sentimos o seu cuidado em todo o tempo.

Ao professor Dr. José Realino de Paula, nossa eterna gratidão pelos ensinamentos, por nos acolher gentilmente e nos direcionar em um momento difícil.

Ao professor Msc. Fernando Yano Abrão, agradecemos imensamente pela minuciosa orientação, sendo sempre disponível e paciente conosco. Lembraremos de cada ensinamento adquirido, mesmo em um curto período.

Agradecemos à Ma. Christiane França Martins e Ma. Liliane de Sousa Silva por aceitarem o convite de fazerem parte da nossa banca examinadora, vocês foram e são essenciais para nosso trabalho.

Eu, Carine, agradeço minha família por cada suporte fornecido nesses 5 anos, por chorarem meu choro e sorrirem o meu riso, afinal, sem vocês essa conquista não seria possível.

Agradeço aos meus amigos que desde o início do curso, lutaram nessa batalha ao meu lado, estando comigo nos bons e maus momentos, tornando meus dias mais leves. Jamais esquecerei de tudo que enfrentamos.

Ao meu companheiro de trabalho, Warlles, agradeço imensamente por cada vez que me acolheu em seus braços e suas palavras nos momentos mais delicados que passamos.

Eu, Warlles, agradeço aos meus amigos, não só pelos últimos meses, mas também pelos últimos 5 anos, me ouvindo, aconselhando, sorrindo e sobretudo me ajudando a superar todas as dificuldades, sem eles eu não chegaria aqui.

Agradeço minha família por me apoiar em todas as minhas decisões, sonhos e objetivos, principalmente minha mãe e irmão, por serem minha força todo esse tempo.

À minha companheira e amiga, Carine, por não me deixar desistir, e me fazer enxergar que eu era capaz de fazer qualquer coisa, por apoiar minhas decisões e sobretudo por sua amizade, eu jamais me esquecerei de tudo o que passamos.

Carine e Warlles.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVO.....	16
3. METODOLOGIA.....	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
4.1 <i>Aspergillus</i>	19
4.1.1 <i>Aspergillus flavus</i>	19
4.1.2 <i>Aspergillus fumigatus</i>	19
4.1.3 <i>Aspergillus niger</i>	19
4.1.4 <i>Aspergillus parasiticus</i>	20
4.2 <i>Candida albicans</i>	21
4.3 <i>Cryptococcus neoformans</i>	22
4.4 <i>Fusarium solani</i>	22
4.5 <i>Microsporium gypseum</i>	22
5. CONCLUSÃO.....	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

RESUMO

As infecções fúngicas atingem milhões de pessoas, anualmente, sobretudo pacientes imunocomprometidos. O tratamento existente, apesar de efetivo, apresenta problemas como o risco de causar toxicidade e geração cepas fúngicas resistentes aos fármacos. Existe então, a necessidade de novos compostos capazes de tratar as infecções fúngicas de maneira mais segura e efetiva, sendo os produtos naturais uma alternativa viável. Os produtos de origem vegetal apresentam uma elevada variedade molecular em seus metabólitos e são amplamente utilizados na busca de novas moléculas bioativas. Nesse contexto, *Murraya paniculata* (L.) Jack, é uma possível fonte de moléculas ativas. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão bibliográfica sistemática para averiguar a atividade antifúngica de extratos e óleos essenciais obtidos da *Murraya paniculata*. Foram encontrados 6 artigos relacionados ao tema, e os estudos demonstram potencial antifúngico tanto de extratos obtidos a partir das folhas, quanto dos óleos essenciais, destacando o composto β -Cariofileno, sendo um dos responsáveis pela ação antimicrobiana. Os fungos testados em metodologias *in vitro* foram: *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. parasiticus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium solani* e *Microsporium gypseum* e constatou-se que embora haja potencial antifúngico da *M. paniculata*, são necessários mais estudos específicos a respeito da molécula responsável pela atividade antifúngica, bem como a purificação de compostos a partir dos extratos obtidos.

Palavras-chave: Antimicrobiano; Óleo essencial; *Candida albicans*; Infecções Fúngicas Invasivas; Produtos naturais.

ABSTRACT

Yeast infections affect millions of people annually, especially immunocompromised patients. The existing treatment, although effective, presents problems such as the risk of causing toxicity, and the generation of fungal strains resistant to medicine drugs. Therefore, there is a need for new compounds capable of treating fungal infections more safely and effectively, and natural products become a viable alternative. The products of plant origin have a high molecular variety in their metabolites and are widely used in the search for new bioactive molecules. In this context, *Murraya paniculata* (L.) Jack, is a possible source of active molecules. The objective of this work was to make a systematic bibliographic review to verify the antifungal activity of extracts and essential oils obtained from *Murraya paniculata*. Six articles related to the subject matter were found and the studies demonstrate antifungal potential both of extracts obtained from leaves and of essential oils, with emphasis on the compound β -Caryophyllene, being one of those responsible for the antimicrobial action. Using the in vitro methodology, the following fungi were tested: *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. parasiticus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium solani* and *Microsporium gypseum*, and it was found that although there is an antifungal potential for *M. paniculata*, more specific studies are needed regarding the molecule responsible for antifungal activity, as well as the purification of compounds from the extracts obtained.

Keywords: Antimicrobial; Essential Oil; *Candida albicans*; Invasive Fungal Infections; Natural Products.

1. INTRODUÇÃO

As micoses podem ser divididas em Infecções Fúngicas Superficiais (IFS's) e Infecções Fúngicas Invasivas (IFI's), diferenciando pelos seguintes parâmetros: as IFS's atingem, geralmente, indivíduos tanto imunocompetentes quanto indivíduos imunodeprimidos, ao passo que as IFI's afetam indivíduos imunodeprimidos, podendo ser classificadas também como infecções fúngicas oportunistas. As IFI's se tornaram um problema de saúde pública mundial, causando o óbito de milhares de pessoas por ano (LIONAKIS, 2018; SANGUINETTI, et al. 2019). Somado a isso resistência aos fármacos utilizados no tratamento e a aquisição de mecanismos de resistência por parte dos fungos torna o quadro preocupante (CHEN et al., 2018).

Dados epidemiológicos apontam que cerca de 800 milhões de pessoas no mundo possuem uma IFI's, sendo a taxa de mortalidade de 1.660.000/ano, superando até mesmo a malária que gera 445.000 mil mortes/ano. A taxa de mortalidade das IFI's se aproxima da taxa de mortalidade de tuberculose (1.700.000/ano), por exemplo (CHAKRABARTI, 2020).

Dentre as diversas doenças fúngicas, a aspergilose invasiva e a candidíase são responsáveis por cerca de 90% das infecções fúngicas hospitalares, apresentando taxa de mortalidade que varia entre 60 e 95%. A população mais suscetível a essas infecções são pacientes com longo tempo de internação, imunocomprometidos e pacientes que fazem uso extensivo de terapia antitumoral e agentes imunossupressores, além de pacientes transplantados, com câncer ou HIV, portanto, nota-se que, há um crescimento vertiginoso nos casos de infecções fúngicas, sobretudo as invasivas (BOROUJENI, *et al.* 2021).

O tratamento das infecções fúngicas, é baseado em três principais classes farmacológicas de antifúngicos, sendo essas, os derivados azólicos, os polienos e as equinocandinas, cujos alvos farmacológicos são respectivamente o ergosterol (para os azóis e os polienos) e a parede celular. Contudo, esses fármacos apresentam sérias restrições quanto à via de administração, alta toxicidade, e por vezes, custos elevados, além de relatos do surgimento de cepas resistentes (SOUZA, 2017).

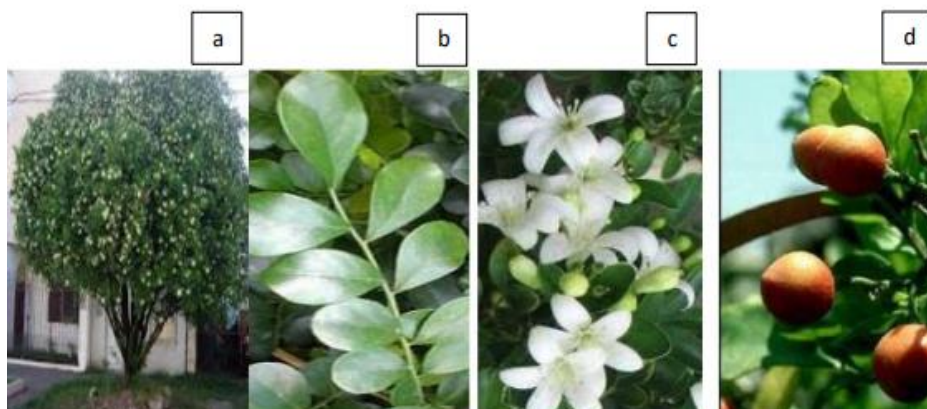
As cepas resistentes aos fármacos antifúngicos têm se tornado uma preocupação global, pois a resistência fúngica reduz cerca de 33 a 50% das opções terapêuticas, levando em consideração que os azólicos e as equinocandinas não são efetivas em todas as espécies de fungos, tais como, os gêneros *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. (BERMAN, 2020; HENDRICKSON, 2019).

Dessa forma, há uma necessidade pela busca de novos compostos antifúngicos, sendo os produtos naturais alternativa importante, associada a seu extenso repertório molecular (HEARD, 2021).

Levando em conta a necessidade de novas alternativas para tratamento de doenças fúngicas, o emprego de plantas para finalidades medicinais em variadas doenças é considerado uma opção de tratamento, uma vez que são estudadas quanto às suas propriedades e possíveis aplicações, dando ênfase à *Murraya paniculata* (L.) Jack, comumente conhecida como jasmim laranja, murta de cheiro, murta da Índia, murta dos jardins e dama da noite (ARYA, 2017).

Pertencente à família Rutaceae, cuja qual possui mais de 150 gêneros e 1600 espécies, a *M. paniculata* é definida como uma pequena árvore ou arbusto oriundo da Índia, do qual foi introduzido ao Brasil primeiramente para ornamentações (SILVA et al., 2019). Caracteriza-se por ser perene, frequentemente encontrada em regiões tropicais e subtropicais, com a presença de flores brancas pequenas de odor característico e perfumado, copa ramificada, tronco canelado com altura de aproximadamente 5-7 metros. (MENEZES et al., 2017; MARTÍN, 2018).

Figura 1. *Murraya paniculata*: (a)- arbusto adulto; (b) folhas; (c) flores; (d) frutos.



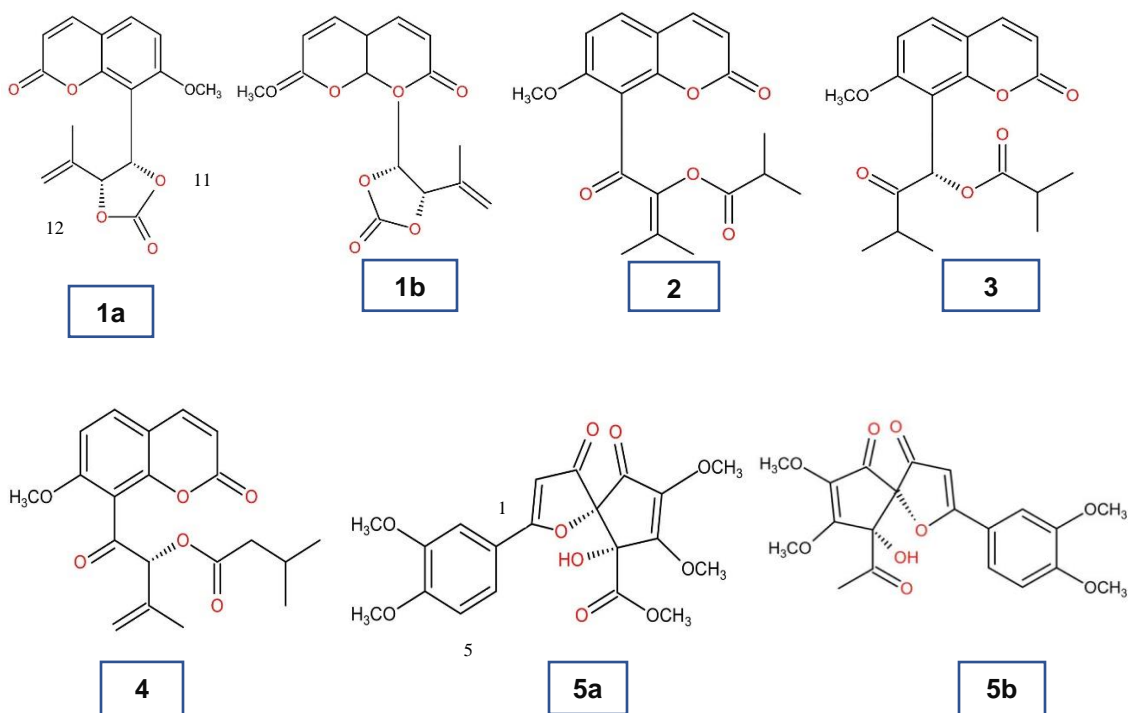
Fonte: MARTÍN, 2018.

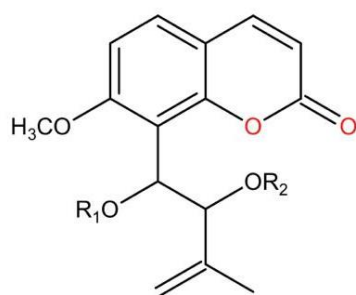
Em países como a China, Índia, Tailândia, Malásia, Austrália e Indonésia, são utilizadas as cascas, raízes e folhas da planta, sendo que na Índia, a casca e raiz da *M. paniculata* são utilizadas para tosse, ansiedade e reumatismo. As folhas são empregadas em preparos de chás, seja por decocção ou por infusão, sendo utilizada para fins medicinais no tratamento de distúrbios intestinais, reumatismo, tosse, apresentando ainda efeito antinociceptivo, antidiarreico, antiinflamatório, analgésico, antioxidante, anticancerígeno e antifúngico (SUNDARAM et al., 2011; MESQUITA et al., 2008; SAYAR, 2014; MENEZES et al., 2017).

As classes de metabólitos encontrados na *Murraya paniculata* foram verificados em estudos químicos, sendo eles: flavonoides, cumarinas, alcaloides indólicos, taninos e compostos fenólicos (ARYA, 2017).

Além disso, Liang et al. (2020), ao investigarem compostos bioativos extraídos das folhas e caules da *Murraya paniculata*, em Beijing, na China, notaram que haviam sete cumarinas não descritos anteriormente, tais como: cumarinas (estruturas 1a/1b, 2, 3 e 4) e um par de enantiômeros de espirociclopentenona (5a/5b), além de 14 cumarinas conhecidas (6-19), como demonstrado na figura 2.

Figura 2. Estrutura dos metabólitos secundários 1 a 19, extraídos de folhas e caules da *Murraya paniculata* (L.) Jack.





6 R₁= H (11*R*) R₂= H(12*R*)

7 R₁= H (11*S*) R₂= H(12*R*)

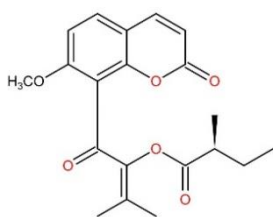
8 R₁= H (11*S*) R₂= CH₂CH₃H(12*R*)

9 R₁= CH₂CH₃ (11*S*) R₂= H(12*R*)

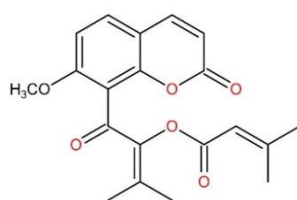
10 R₁= CH₂CH₃ (11*R*) R₂= H(12*R*)

11 R₁= H (11*S*) R₂= isovaleryl(12*R*)

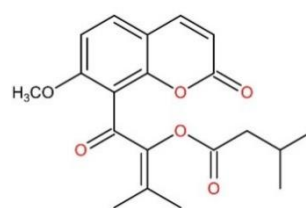
12 R₁= H (11*S*) R₂= isovaleryl(12*S*)



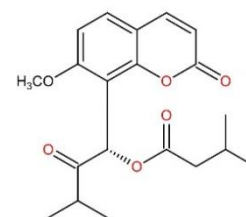
13



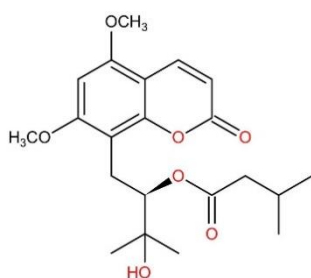
14



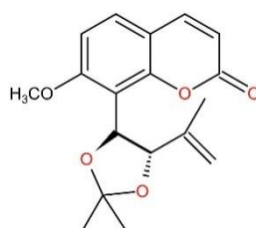
15



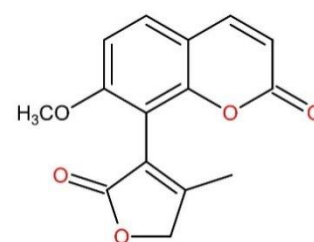
16



17



18



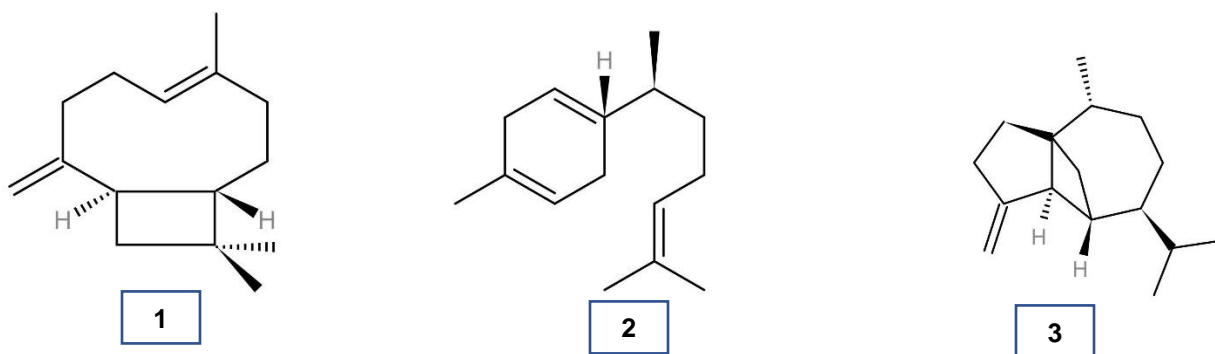
19

Fonte: LIANG et al., 2020.

Legenda: 1a (11*S*, 12*R*- Murpatinina A); 1b (11*R*, 12*S*- Murpatinina A); 2 (Murpatinina B); 3 (Murpatinina C); 4 (Murpatinina D); 5a (+) -murrayaespirocetona (1*S*, 5*S*); 5b (-) -murrayaespirocetona (1*R*, 5*R*); 6-12 (cumarinas análogas); 13 (Panitina C); 14 (Kimcuogin); 15 (Exotimarina H); 16 (Paniculatina); 17 (5-metoximurrayatina); 18 (Minumicrolina acetona); 19 (Microminutina).

Silva et al. (2019) extraíram o óleo essencial das folhas de *M. paniculata* em Rio Verde, Goiás, Brasil. Obtiveram os seguintes resultados das estruturas químicas encontradas majoritariamente (figura 3): β -Cariofileno (23,8%), α -Zingibereno (21,0%) e β -Cubebeno (10,2%), sendo a atividade antifúngica da planta atribuída ao composto β -Cariofileno. São verificados ainda, o sinergismo apresentado pelos componentes encontrados no óleo essencial, de maneira que evidenciam a atividade antifúngica da *M. paniculata* (CHOUHAN, 2017).

Figura 3. Estruturas químicas dos compostos majoritariamente encontrados no óleo essencial da *Murraya paniculata*. (1) β -Cariofileno; (2) α -Zingibereno; (3) β -Cubebeno. A atividade antifúngica da planta é conferida ao composto β -Cariofileno.



Fonte: SILVA et al., 2019.

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo geral a realização de uma revisão sistemática de literatura quanto a atividade antifúngica da espécie *Murraya paniculata* (L.) Jack.

3. METODOLOGIA

A metodologia utilizada para a revisão sistemática de literatura, baseou-se na pesquisa por artigos científicos em dois bancos de dados: Scopus e NCBI (National Center for Biotechnology Information). O primeiro filtro utilizado foi a palavra-chave “*Murraya paniculata*”, seguida da palavra “antifungal”, com a finalidade de refinar a busca dos artigos de interesse para o desenvolvimento do trabalho, encontrando 116 artigos nas duas bases, sendo que 110 deles foram excluídos, resultando 6 artigos utilizados para a construção da tabela 1 encontrada nos resultados e discussões.

O critério de inclusão utilizado considerou todos os artigos que possuíam como tema central o uso tanto do extrato como óleo essencial da *Murraya paniculata*, para inibir o crescimento de espécies de fungos. Para o critério de exclusão, levou-se em consideração que os artigos que não abordavam o tema citado, ou apenas o tangenciavam.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao total, foram utilizados 6 artigos para a elaboração dos resultados, dos quais foram utilizados na construção da tabela 1, com autores de cinco diferentes países (Brasil, Nepal, Myanmar, Tailândia e dois na Índia). As pesquisas realizadas avaliaram oito diferentes fungos, sendo eles: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus parasiticus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium solani* e *Microsporum gypseum*.

Observou-se também a atividade antifúngica da *M. paniculata* em diferentes preparações, como extratos e óleos essenciais, bem como o método de extração utilizado, além de diferentes metodologias foram utilizadas para avaliar a atividade antimicrobiana.

Tabela 1: Capacidade inibitória mínima de extratos da planta *M. paniculata* frente aos principais fungos causadores de IFI's.

Parte utilizada	Método de extração	Solvente/ extrator	Fungo testado	Método de avaliação biológica	CIM	Referências
Folhas secas	Por polaridade	Hexano; acetona; clorofórmio; metanol e água	<i>Aspergillus flavus</i>	Difusão em ágar	Não houve inibição	SONTER, 2021
Folhas	Hidrodestilação	Aquoso	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Microdiluição em caldo	0,1 mg/mL; 0,5 mg/mL	SELESTINO NETA et al., 2016
Folhas	Hidrodestilação	Aquoso	<i>Aspergillus niger</i>	Microdiluição em caldo	313 µg/mL	DOSOKY, 2016
Folhas	Por polaridade	Hexano; acetona; clorofórmio; metanol e água	<i>Aspergillus niger</i>	Difusão em ágar	Não houve inibição	SONTER, 2021
Folhas	Por polaridade	Aquoso	<i>Aspergillus niger</i>	Microdiluição em caldo	0,2 mg/mL; 0,5 mg/mL	SELESTINO NETA et al., 2016
Folhas	Método de Soxhlet	Frações aquosa; etanólica e hexânica	<i>Aspergillus niger</i>	Difusão em ágar	15 mm; 15 mm e 16 mm	SUNDARAM et al., 2011
Folhas	Por polaridade	Aquoso	<i>Aspergillus parasiticus</i>	Microdiluição em caldo	0,2 mg/mL; 1,0 mg/mL	SELESTINO NETA et al., 2016
Folhas secas	Hidrodestilação	Aquoso	<i>Candida albicans</i>	Disco de difusão em ágar	2500 µg/mL	DOSOKY, 2016
Folhas	Por polaridade	Hexano; acetona; clorofórmio; metanol e água	<i>Candida albicans</i>	Difusão em ágar	Não houve inibição	SONTER, 2021
Folhas	Por polaridade	Aquoso	<i>Candida albicans</i>	Disco de difusão em ágar	0,15%	ANTROPOVA, 2021
Folhas	Por polaridade	Água / Clorofórmio	<i>Candida albicans</i>	Disco de difusão em ágar	Não houve inibição	PHONGPAICHIT, 2005
Folhas	Por polaridade	Água / Clorofórmio	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Disco de difusão em ágar	256 µg/mL Sem inibição	PHONGPAICHIT, 2005
Folhas	Hidrodestilação	Aquoso	<i>Fusarium solani</i>	Microdiluição em caldo	0,2 mg/mL; 2,0 mg/mL	SELESTINO NETA et al., 2016
Folhas	Por polaridade	Água /Clorofórmio	<i>Microsporum gypseum</i>	Disco de difusão em ágar	512 µg/mL 512 µg/mL	PHONGPAICHIT, 2005

Legenda: CIM- Concentração Inibitória Mínima (menor concentração de compostos avaliados que não houve crescimento microbiano).

4.1 *Aspergillus*

4.1.1 *Aspergillus flavus*

Conforme Sonter (2021) descreve em sua pesquisa realizada na Índia, após o preparo de diferentes extratos de hexano, acetona, clorofórmio, metanol e aquoso com as folhas secas de *Murraya paniculata*, frente a cepa de *Aspergillus flavus*, pelo método de difusão de poço em ágar, em diferentes concentrações (25, 50, 100, 250, 500 e 1000 µg/mL). Não houve inibição do crescimento fúngico com os extratos preparados, pois não apresentou halo de inibição.

4.1.2 *Aspergillus fumigatus*

Selestino Neta e colaboradores (2016) avaliaram o óleo essencial e o β-cariofileno das folhas de *M. paniculata*, coletadas em Vila Velha, Espírito Santo, Brasil, frente a *A. fumigatus*, sendo obtido valores de 0,1 mg/mL e 0,5 mg/mL, respectivamente, considerado assim, atividade antifúngica de moderada a forte. A CIM do óleo essencial é menor em comparação ao resultado demonstrado para β-cariofileno, sendo apontado possível efeito sinérgico entre os componentes do óleo, sugerindo que tal interação seja fundamental para a atividade antifúngica.

Conforme Abad et al. (2007), o mecanismo de ação dos óleos essenciais se dá pela modificação da membrana dos fungos, levando a uma alteração no crescimento micelar, de forma que não interfere na produção de esporos ou elementos sexuais.

4.1.3 *Aspergillus niger*

Dosoky et. al (2016) coletaram folhas de *Murraya paniculata* em Biratnagar, Nepal, local em que foi realizado o estudo, analisando subsequentemente as cepas de bactérias e fungos quanto a atividade antimicrobiana. Para tanto, foi considerado como bom valor de CIM, os resultados menores que 156 µg/mL, e moderada quando entre 156 e 313

$\mu\text{g/mL}$, atividade fraca entre 313 e 625 $\mu\text{g/mL}$ e $>625 \mu\text{g/mL}$ inativos. A atividade antifúngica de *M. paniculata* foi analisada ao extraírem o óleo essencial da folha da planta com a água como solvente extrator, obtendo resultado de MIC de 313 $\mu\text{g/mL}$, frente a cepa de *A. niger*.

Analisada por um grupo de pesquisadores na Índia, a potência da atividade antifúngica foi avaliada por meio de diferentes extratos (aquoso, etanólico e hexano) em diferentes concentrações (100, 200, 300, 400 e 500 mg), através do método de extração de Soxhlet. Todos os extratos demonstraram possuir atividade moderada, sendo que as concentrações menores que 300 mg não foram suscetíveis ao *A. niger*, ao passo que em concentrações mais elevadas (400 a 500 mg), o fungo foi suscetível. Os resultados obtidos pelos pesquisadores, foi realizado considerando o crescimento do halo, sendo de 15mm com o extrato aquoso, 15mm com extrato etanólico e 16mm com extrato hexânico (SUNDARAM et al., 2011).

Em estudo realizado por Selestino Neta et al. (2016), o óleo essencial de *M. paniculata* obteve CIM de 0,2 mg/mL frente a *A. niger*, ao passo que com β -cariofileno obteve um CIM de 0,5 mg/mL, demonstrando que, possivelmente, os óleos essenciais presentes na planta possuam sinergismo entre si, de modo que atuem contra os fungos. Os pesquisadores identificaram 13 óleos essenciais presentes na planta, através da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), verificando que os compostos majoritários foram respectivamente: β -Cariofileno, α -Zingibereno e β -Cubebeno.

Conforme descrito em pesquisa realizada na Índia por Sonter et. al (2021), *A. niger* não apresentou halo de inibição nos testes realizados, ainda que os testes tenham sido realizados em repetição para avaliar a atividade antifúngica.

4.1.4 *Aspergillus parasiticus*

Em pesquisa realizada no Brasil (Vila Velha-Espírito Santo), a CIM obtida para tais fungos foi de 0,2 mg/mL de óleo essencial extraído com solvente aquoso das folhas de

M. paniculata, e o composto β -cariofileno apresentou MIC de 1,0 mg/mL (SELESTINO NETA et al., 2016).

4.2 *Candida albicans*

Phongpaichit (2005) testou o extrato (aquoso e hexânico extraídos por polaridade) de diversas plantas encontradas na Tailândia, dentre as quais, *M. paniculata*, avaliando a atividade antifúngica dessas plantas em três cepas de *Candida albicans* (Ca3153, Ca43, Ca48). Como resultado, o pesquisador observou que nenhum dos extratos da *M. paniculata* foi capaz de inibir o crescimento das cepas de *C. albicans*, ao passo que Antropova et al. (2021) ao utilizar nanocápsulas de prata para encapsular o extrato hidroalcolico de *M. paniculata*, encontrou valores de CIM de 0,15% em testes com *C. albicans*, demonstrando um resultado em ação antifúngica.

Dosoky (2016) avaliou a atividade antifúngica do óleo essencial das folhas da *M. paniculata* contra *C. albicans*, obtendo CIM de 2500 μ g/mL, estando em concordância com o estudo citado Sonter (2021), que também avaliou a atividade do óleo essencial da *M. paniculata* contra a *C. albicans*, e relatou que não houve inibição do crescimento do fungo, mesmo realizando testes em extrato aquoso, metanol, hexano, acetona e água, indo de encontro com o resultado de Dosoky (2016).

Dessa forma, comparando os quatro estudos, torna-se claro que *C. albicans* se mostrou resistente a *M. paniculata*, até mesmo em formulações nanoestruturadas. Isso se deve, provavelmente, à resistência intrínseca do fungo, tendo em vista que esse fungo pode manifestar de diferentes formas, tais como: desvios metabólicos, supressão dos alvos farmacológicos e alterações na concentração efetiva do fármaco (EL-HOUSSAINI, 2019).

Vale ressaltar também que não foram isolados compostos específicos para que o estudo da atividade antifúngica fosse testado de forma mais específica, havendo a possibilidade de uma atividade antifúngica mais efetiva, porém, são necessários mais estudos referentes aos compostos presentes na planta e quais desses poderiam apresentar uma melhor resposta contra *C. albicans*.

4.3 *Cryptococcus neoformans*

Phongpaichit (2005) ao avaliar o efeito da *M. paniculata* sobre o *C. neoformans*, constatou que houve um halo de inibição significativo para esse fungo, cerca de 19,6 mm, e MIC de 256 µg/mL para o extrato feito com hexano, enquanto o extrato aquoso não apresentou inibição. Sendo assim, além de apresentar um bom resultado contra o fungo, o presente estudo demonstrou que possivelmente, os compostos responsáveis pela atividade antifúngica são de natureza apolar, visto que, o extrato demonstrou mais efetividade que o extrato aquoso, portanto, estudos aprofundados com extratores mais apolares poderiam demonstrar o real potencial da *M. paniculata* frente às infecções fúngicas.

4.4 *Fusarium solani*

Selestino Neta et al. (2016), ao avaliarem a MIC de óleos essenciais das folhas de *M. paniculata*, obter valores de MIC= 0,2 mg/mL. Em contrapartida, β-cariofileno apresentou MIC = 2,0 mg/mL. Os autores justificam tal diferença em decorrência da associação sinérgica dos componentes dos óleos essenciais, que por sua vez desempenham ação antifúngica.

4.5 *Microsporium gypseum*

Contra o *Mycrosporium gypseum*, tanto o extrato aquoso, quanto o extrato hexânico se mostraram capazes de inibir o crescimento do fungo, todavia, a MIC para o extrato aquoso >512 µg/mL e de 512 µg/mL para o extrato hexânico. Dessa forma, os resultados para o fungo não se mostraram satisfatórios, uma vez foi necessária uma elevada concentração para a obtenção do efeito inibitório, além disso, o melhor desempenho do extrato com hexano que corrobora com indício, da provável apolaridade dos compostos relacionados a atividade antifúngica. (PHONGPAICHIT, 2005).

5. CONCLUSÃO

M. paniculata demonstrou capacidade antifúngica frente a determinados fungos, sendo uma alternativa aos tratamentos medicamentosos atuais, dos quais possuem elevado índice de toxicidade, levando também a uma resistência das cepas dos fungos, seja pelo prolongado tratamento ou uso inadequado.

Os melhores resultados encontrados foram para *Aspergillus niger* no trabalho de Dosoky (2016) cuja CIM foi de 313 µg/mL, obtida através de um extrato aquoso, Antropova (2021) também obteve um resultado de inibição com extrato aquoso, alcançando uma CIM de 0,15% contra *Candida albicans*, porém, esse resultado foi obtido por meio de nanoencapsulação.

Todavia, se faz necessário mais pesquisas acerca da atividade antifúngica da planta, pois além de possuir um número limitado de estudos, as condições que os mesmos são realizados não foram exploradas de forma abrangente, como por exemplo, os estudos anteriormente mencionados não testaram diferentes métodos de extração e concentrações diferentes de solventes extratores. Como perspectiva futura, podem ser realizados testes que averiguem o melhor método de extração, as condições ideais do meio extrator, a realização da triagem das moléculas específicas da planta com ação antifúngica, bem como isolar os componentes que apresentaram maior atividade antifúngica.

Estudos futuros poderiam abrir caminho para um novo candidato a fármaco com menor toxicidade, maior efetividade no tratamento das cepas resistentes, e assim, proporcionando melhores condições para o tratamento de infecções fúngicas diversas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAD, M. J.; ANSUATEGUI, M.; BERMEJO, P. Active antifungal substances from natural sources. **Arkivoc**, v. 7, p. 116-145, 2007.

ANTROPOVA, I. G. et al. Synthesis of silver nanoparticles using reactive water–ethanol extracts from *Murraya paniculata*. **ACS omega**, v. 6, n. 12, p. 8313-8321, 2021.

ARYA, N.; KAUR, J.; VERMA, A.; DHANIK, J; VIVEKANAND. Chemical composition of leaf essential oil of wild and domestic genotypes of *Murraya paniculata* L. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 20, n. 2, p. 468-473, 2017.

BERMAN, J.; KRYSAN, D. J. R. Drug resistance and tolerance in fungi. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 6, pág. 319-331, 2020.

BOROUJENI, Z. B. et al. Distribution of invasive fungal infections: molecular epidemiology, etiology, clinical conditions, diagnosis and risk factors: a 3-year experience with 490 patients under intensive care. **Microbial pathogenesis**, v. 152, p. 104616, 2021.

CHAKRABARTI, A. (Ed.). **Clinical Practice of Medical Mycology in Asia**. Springer, 2020.

CHEN, M. et al. Epidemiology of fungal infections in China. **Frontiers of medicine**, v. 12, n. 1, p. 58-75, 2018.

CHOUHAN, S.; SHARMA, K.; GULERIA, S. Antimicrobial activity of some essential oils-present status and future perspectives. **Medicines**, v. 4, n. 3, 2017.

DOSOKY, N. S.; SATYAL, P.; GAUTAM, T. P.; SETZER, W. N. Composition and biological activities of *Murraya paniculata* (L.) Jack essential oil from Nepal. **Medicines (Basel)**, v. 3, n. 1, p. 7, 2016.

EL-HOUSSAINI, H. H. et al. Correlation between antifungal resistance and virulence factors in *Candida albicans* recovered from vaginal specimens. **Microbial pathogenesis**. v. 128, p. 13-19, 2019.

HEARD, S.C.; WU, G.; WINTER, J. M. P. Antifungal natural products. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 69, p. 232-241, 2021.

HENDRICKSON, J. A. HU, C.; AITIKEN, S. L.; BEYDA, N. Antifungal resistance: a concerning trend for the present and future. **Current infectious disease reports**, v. 21, n. 12, p. 1-8, 2019.

LIANG, H.; et al. Coumarin and spirocyclopentenone derivatives from the leaves and stems of *Murraya paniculata* (L.) Jack. **Phytochemistry**, v. 172, 6 p., 2020.

LIONAKIS, M. S.; LEVITZ, S. M. Host control of fungal infecções: lições de estudos básicos e coortes humanas. **Revisão anual de imunologia**, v. 36, 2018.

MARTÍN, C. M. C. **Estudo químico do extrato etanólico das folhas de *Murraya paniculata* (L.) Jack e avaliação da ação anti-inflamatória**. Tese de doutorado- Universidade Estadual Paulista. Araraquara- SP. 2018.

MENEZES, C. D. A.; et al. *Murraya paniculata* (L.) (Orange Jasmine): Potential Nutraceuticals with Ameliorative Effect in Alloxan-Induced Diabetic rats. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 11, p. 1747-1756, 2017.

MESQUITA, S. G.; et al. Constituintes químicos das folhas de *Murraya paniculata* (Rutaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 563-568, 2008.

PHONGPAICHIT, S.; SUBHADHIRASAKUL, S.; WATTANAPIROMSAKUL, C. Antifungal activities of extracts from Thai medicinal plants against opportunistic fungal pathogens associated with AIDS patients. **Mycoses**, v. 48, n. 5, p. 333-338, 2005.

PODDER, M. K.; DAS, B. N.; SAHA, A.; AHMED, M. Analgesic activity of bark of *Murraya paniculata*. **International Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 3, n. 4, p. 105-108, 2011.

SANGUINETTI, M. *et al.* Diagnosis and treatment of invasive fungal infections: looking ahead. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 2, 2019.

SAYAR, K.; PAYDAR, M.; PINGGUAN-MURPHY, B. Pharmacological properties and chemical constituents of *Murraya paniculata* (L.) Jack. **Med Aromat Plants**, v. 3, n. 4, p. 1-6, 2014.

SELESTINO NETA, M. C. et al. Effects of β -caryophyllene and *Murraya paniculata* essential oil in the murine hepatoma cells and in the bacteria and fungi 24-h time kill curve studies. **Pharm Biol**, v. 55, n. 1, p. 190-197, 2017.

SHINDE, P.; BANERJEE, P.; MANDHARE, A. Marine natural products as source of new drugs: a patent review (2015–2018). **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 29, n. 4, p. 283-309, 2019.

SILVA, F. F. A.; et al. Chemical constituents of essential oil from *Murraya paniculata* leaves and its application to in vitro biological control of the fungus *Sclerotinia sclerotiorum*. **Food Science and Technology**, v. 39, p.1-5, 2019.

SONTER, S.; MISHRA, S.; DWIVEDI, M. K.; SINGH, P. K. Chemical profiling, in vitro antioxidante, membrane stabilizing and antimicrobial properties of wild growing *Murraya paniculata* from Amarkantak (M.P.). **Scientific reports**, v. 11, n. 9691, 15 p., 2021.

SOUZA, A. C.; AMARAL, A. C. Antifungal therapy for systemic mycosis and the nanobiotechnology era: improving efficacy, biodistribution and toxicity. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 336, 2017.

SUKOHAR, A.; BUSMAN, H.; KURNIAWATY, E. Effect of consumption kemuning's leaf (*Murraya paniculata* (L.) Jack) infuse to reduce body mass index, waist circumference and pelvis circumference on obese patients. **International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy**, v. 8, n. 2, p. 75-78, 2017.

SUNDARAM, M. et al. Studies on in vitro antibacterial, antifungal property and antioxidant potency of *Murraya paniculata*. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 10, n.10, pg. 925-929 2011.