



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

DETERMINAÇÃO DA AÇÃO ANTIFÚNGICA DO ÓLEO DE *POGOSTEMON CABLIN* (LAMIACEAE) EM COMBATE A CEPAS DE *CANDIDAKRUSEI*

¹Millena de Souza Alves, ¹Maria Alice Araújo de Medeiros, ¹Camilla Torres Pereira, ¹Karla de Lima Alves Simão, ¹Bruna de Lima Alves Simão, ¹Aline de Farias Diniz, ²Aleson Pereira de Sousa, ²Cássio Ilan Soares Medeiros, ¹Gymenna Maria Tenório Guênes, ²Daniele de Figuerêdo Silva, ¹Rosália Severo de Medeiros, ¹Raline Mendonça dos Anjos, ¹Luciano de Brito Júnior, ²Edeltrudes de Oliveira Lima and ^{*1}Abrahão Alves de Oliveira Filho

¹Universidade Federal de Campina Grande, Patos, PB

²Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB

ARTICLE INFO

Article History:

Received 03rd June, 2019

Received in revised form

16th July, 2019

Accepted 11th August, 2019

Published online 28th September, 2019

Key Words:

Candidíase,
Plantas medicinais,
Óleo essencial.

ABSTRACT

Objetivo: Analisar a ação antifúngica do óleo essencial de *Pogostemon cablin* (Lamiaceae) contra cepas de *Candida krusei*. **Métodos:** Foi desempenhada a técnica de microdiluição em caldo para obtenção da CIM (Concentração Inibitória Mínima) e da CFM (Concentração Fungicida Mínima) do óleo de *Pogostemon cablin*. **Resultados:** Diante dos resultados obtidos para o óleo testado denotou uma concentração inibitória mínima de 32 µg/mL para três das quatro cepas testadas. Já para a CFM os valores foram os mesmos que a CIM, para as respectivas cepas. **Conclusão:** Conclui-se que o óleo essencial de *Pogostemon cablin* possui uma forte atividade antimicrobiana de caráter fungicida em combate a cepas de *Candida krusei*.

Copyright © 2019, Millena de Souza Alves et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Millena de Souza Alves, Maria Alice Araújo de Medeiros, Camilla Torres Pereira, Karla de Lima Alves Simão et al. 2019. "Determinação da ação antifúngica do óleo de pogostemon cablin (lamiaceae) em combate a cepas de candidakrusei", *International Journal of Development Research*, 09, (09), 29640-29644.

INTRODUCTION

A candidíase consiste em uma ampla variedade de síndromes clínicas causadas por um fungo do gênero *Candida* (FREIRE et al., 2017). Estas infecções são viabilizadas devido a uma população crescente de pacientes imunossuprimidos, incluindo pacientes com câncer, AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), como também receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas e de órgãos sólidos, recém-nascidos prematuros e pacientes em recuperação de grandes cirurgias (PFALLER e DIEKEMA, 2007). A levedura do gênero *Candida* é muito frequente em condições normais do organismo sem que isso implique em quaisquer efeitos prejudiciais à sua saúde. Contudo, quando ocorre quebra dos mecanismos de defesa do hospedeiro, esta levedura pode causar uma maior proliferação ou infecção, analisada principalmente na primeira infância,

senescência e em pacientes imunocomprometidos (DE ROSSI et al., 2011). Desta forma, as manifestações clínicas decandidíase podem ser mucocutânea, cutânea e sistêmica, mas depende do local de colonização da levedura (MURRAY et al., 2015; PEIXOTO et al., 2014). Este gênero possui cerca de 200 espécies distintas de leveduras, entre as quais, as mais preponderantes que acometem os seres humanos são *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*, e as menos comuns *C. lusitaniae*, *C. rugosa*, *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii* (PEIXOTO et al., 2014). Dentre elas destaca-se a *Candida krusei* que é um exemplo de agente patogênico que acomete indivíduos imunossuprimidos. A mesma pode acarretar em uma doença sistêmica e as taxas de mortalidade em indivíduos infeccionados ficam em torno de 70%. Devido a sua resistência a alguns fármacos como Fluconazol (DOI et al., 2016). A maioria das *Candidas* formam colônias brancas, lisas, cremosas e convexas, porém algumas espécies de *Candida* podem sofrer alterações no fenótipo, devido a mudanças no ambiente, dificultando

*Corresponding author: Abrahão Alves de Oliveira Filho,
Universidade Federal de Campina Grande, Patos, PB.

identificação e consequentemente o diagnóstico (MURRAY *et al.*, 2015). Além do mais, o diagnóstico é tardio, devido ao tempo necessário para realizar a cultura celular e a necessidade para ter um profissional qualificado para realizar a identificação correta, uma vez que exames diretos podem não ser confiáveis devido à natureza dimórfica e a influência ambiental. Desta forma, para que o tratamento se torne eficaz é necessário determinar a espécie, o fármaco de escolha, a dose e o tempo de uso (KOEHLER *et al.*, 2016). Nesse contexto, os mecanismos tradicionais para o tratamento da infecção pelo gênero *Candida*, seja ela de caráter superficial ou sistêmica, são fundamentados no uso de medicamentos antifúngicos, como: anfotericina B, nistatina, cetoconazol, miconazol entre outros tipos. Porém, os mesmos não são tidos de total pertinência, pois o seu uso pode ocasionar toxicidade, falta de ação fungicida, interações incompatíveis fármaco-fármaco, elevado valor comercial e surgimento de espécies resistentes (PINTO *et al.*, 2009). O uso demasiado e indiscriminado destes fármacos oportuniza o surgimento de leveduras resistentes, especialmente em pacientes com baixa atividade do sistema imune, susceptíveis a infecções frequentes. Visto isso, há necessidade de elaboração de novas alternativas terapêuticas de maior eficácia, dentre as possibilidades, releva-se à utilização de fitoterápicos a base de plantas medicinais como tratamento alternativo, pois os mesmos diferenciam-se por apresentar uma diversidade molecular superior aos sintéticos, proporcionando novas descobertas, com pesquisa nas atividades biológicas que podem favorecer na prevenção e tratamento de doenças (ANDRADE *et al.*, 2012).

Nesse contexto, desponta a utilização de metabólitos secundários extraídos de plantas medicinais, em torno de 80% da população de países em desenvolvimento tratam diversas infecções fazendo uso de espécies vegetais, este fato propicia uma otimização em relação a pesquisas feitas com plantas com o intuito de promover um maior número de possibilidades para cuidados com a saúde, como também impulsiona um aumento no uso dos mesmos devido à falta de acesso da população a serviços de saúde de qualidade e ao custo elevado dos medicamentos industrializados (BOCHNER *et al.*, 2012; ROSA *et al.*, 2011). Na busca por novas estratégias terapêuticas para a candidíase, pesquisas de produtos naturais com ações bioativas vêm sendo realizadas viabilizando o descobrimento de novas substâncias que possam ser úteis no tratamento e prevenção de doenças (COSTA, 2009), incluindo moléculas antioxidantes e antimicrobianas (ALVES e KUBOTA, 2013). Nessa conjuntura, o Brasil é o país com a maior biodiversidade de plantas do mundo. Possui mais de 55 mil espécies descritas de diferentes famílias, o que corresponde a 22% do total mundial. A grande biodiversidade de espécies vegetais presentes no Brasil constitui uma de suas maiores riquezas e se destaca como fonte para obtenção de novas substâncias com finalidade terapêutica (CARVALHO *et al.*, 2007). Uma das famílias de plantas presentes no Brasil é a Lamiaceae é a maior família da ordem Lamiales, compreendendo aproximadamente 7200 espécies subordinadas a 236 gêneros que ocorrem em regiões tropicais e temperadas em todo o mundo. Um total de 46 gêneros e 525 espécies é conhecido como nativos do Brasil, embora não se tenha certeza dessas estimativas (BFG, 2015). Dentre as espécies desta família pode-se destacar a *Pogostemon cablin*, popularmente conhecida como patchouli, que é uma planta arbustiva, perene, adaptada a condição climática quente e úmida. Originária das Filipinas é amplamente encontrada em muitos países do Sul da Ásia. Por armazenar óleos essenciais

em suas folhas, apresenta grande valor comercial, sendo amplamente cultivada na Índia, Indonésia, Malásia, China, Singapura e América do Sul (BLANK *et al.*, 2011). Essa planta é bastante utilizada em práticas medicinais tradicionais na Índia e na China, e apresenta propriedades antifúngica, anti-helmintica, antitripanossoma (BETTONI *et al.*, 2010), inseticida (ALBUQUERQUE *et al.*, 2013), antieméticas e antibacteriana (BLANK *et al.*, 2011). No entanto, poucos estudos de atividade antifúngica contra cepas do gênero *Candida* foram realizados com o óleo essencial extraído das folhas de *Pogostemon cablin*. Desta forma, com base nas informações sobre o potencial terapêutico dos óleos essenciais de plantas medicinais e a importância do combate às infecções causadas por leveduras do gênero *Candida*, esse trabalho procura avaliar a possível atividade antifúngica do óleo essencial de *Pogostemon cablin* (Lamiaceae) contra cepas de *Candida krusei*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ensaios *in vitro*

Substância-teste: Para os ensaios foi utilizado óleo essencial de *Pogostemon cablin* adquirido da empresa Herbia®. Este composto foi conservado em frascos de vidro âmbar e mantido sob-refrigeração. O mesmo foi solubilizado adequadamente em tween 80 a 0,02%, a Dimetil-Sulfóxido (DMSO) numa proporção de até 0,5% e completada com água destilada esterilizada (q.s.p.6mL) para obter uma emulsão na concentração de 1024 µg/mL (NASCIMENTO *et al.*, 2007; PEREIRA *et al.*, 2014).

Espécies Fúngicas: Foram utilizadas quatro cepas de *Candida krusei* (ATCC- 6258, LM – 08, LM – 13 e LM – 656), anteriormente isoladas, identificadas e cedidas pelo Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, sob a direção da Prof^ª. Dr^ª Edeltrudes de Oliveira Lima. Todas as cepas foram mantidas em ágar Sabouraud dextrose (ASD) a uma temperatura de 4°C, sendo utilizados para os ensaios repiques de 24 horas em ASD incubados a 35 °C.

Inóculo: Para preparação do inóculo, colônias obtidas de culturas das cepas de *Candida krusei* mantidas em ASD, foram suspensas em solução de NaCl 0,85% estéril e padronizadas de acordo com o tubo padrão 0,5 de McFarland para primeiramente obter um inóculo de 10⁶ UFC/mL e em seguida diluída em solução salina numa proporção de 1:9, para enfim resultar numa suspensão fúngica contendo 10⁵ UFC/mL que foi utilizada nos ensaios (KONEMAN *et al.*, 2008; OSTROSKY *et al.*, 2008).

Meios de cultura: Foram utilizados o meio Ágar Sabouraud dextrose-ASD (Difco Lab.,USA) para manutenção dos microrganismos; e RPMI 1640-L-glutamina sem bicarbonato (LGC BIOTECNOLOGIA/BRASIL), preparados conforme as instruções do fabricante.

Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM): A Concentração inibitória mínima do óleo essencial de *Pogostemon cablin* foi definida pela técnica de microdiluição em caldo (CLELAND e SQUIRES, 1991; HADACEK e GREGER, 2000 e NCCLS/CLSI, 2002). A determinação da CIM das substâncias sobre cepas de *Candida krusei* foram realizadas em placa para cultura de células (TPP/

SWITZERLAND/EUROPA) contendo 96 poços. Em cada poço da placa, foram inseridos 100 µL RPMI 1640 duplamente concentrado. Logo após, foi adicionado na primeira linha da placa 100 µL da emulsão do óleo na concentração inicial de 2048 µg/mL (duplamente concentrado). E através de uma diluição seriada em razão de dois, foram obtidas as seguintes concentrações 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8 e 4 µg/mL, onde a maior concentração localiza-se na primeira linha da placa e a menor concentração encontra-se na última linha. Para concluir, foram adicionados 10 µL do inóculo das espécies fúngicas nos respectivos poços, onde a cada coluna da placa refere-se a uma cepa fúngica diferente a ser testada. Paralelamente, foi realizado o controle do inóculo (RPMI 1640 + inóculo); controle droga padrão (RPMI 1640+ inóculo+ Anfotericina B) e controle de esterilidade do meio (RPMI 1640). As placas preparadas e asépticamente fechadas foram submetidas à incubação numa temperatura de 35 ± 2 °C por 24 - 48 horas. A CIM foi definida como a menor concentração do produto, capaz de produzir inibição visível sobre o crescimento fúngico verificado nos orifícios, quando em comparação com seus controles através da observação a olho nu da ausência de turvação do meio no fundo do poço. O resultado foi expresso pela média aritmética das CIM's obtidas no ensaio realizado em duplicata.

Determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM):

Após leitura da CIM, alíquotas de 10 µL do sobrenadante das cavidades onde notou-se completa inibição do crescimento fúngico nas placas de microdiluição, foram subcultivadas em 100 µL de RPMI 1640 contidos em novas placas de cultura de células. Posteriormente, as mesmas devidamente preparadas, foram incubadas a 35± 2 °C por 24-48 horas. A CFM foi considerada como a menor concentração em que não houve crescimento de leveduras no meio de cultura. Os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado expresso pela média aritmética das CFM's obtidas nos dois ensaios (NCUBE, *et al.*, 2008).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) em meio líquido foi determinada para o óleo *Pogostemon cablin* nas diferentes concentrações sugeridas na metodologia pela menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento fúngico, conforme apresentado na tabela 1. Observa-se que os resultados parciais obtidos para o óleo testado denotou uma concentração inibitória mínima de 32 µg/mL para três das quatro cepas testadas. A CIM50 é considerada como a menor concentração capaz de inibir o crescimento em 50% das cepas testadas; nesse contexto, observa-se que a CIM50 para *Candida krusei* foi de 32 µg/mL. Já a Concentração Fungicida Mínima (CFM) foi determinada a partir da menor concentração do óleo que decorreu da inibição visível do crescimento do microrganismo. Os valores obtidos foram os mesmos que o da CIM de 32 µg/mL.

Tabela 1. Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Fungicida Mínima (CFM) em µg/mL do óleo essencial de *Pogostemon cablin* contra diferentes cepas de *Candida krusei*.

Microorganismos	<i>Pogostemon cablin</i>	
	CIM	CFM
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	-	-
<i>Candida krusei</i> LM 08	32 µg/mL	32µg/mL
<i>Candida krusei</i> LM 13	32 µg/mL	32µg/mL
<i>Candida krusei</i> LM 656	32 µg/mL	32µg/mL

Plantas de todo mundo têm sido usadas com fins medicinais. Nessa perspectiva, o Brasil tem um grande potencial para o desenvolvimento da fitoterapia, uma vez que detém a maior diversidade de plantas do mundo e também engloba uma ampla diversidade social (MARTINS *et al.*, 2000; ALBUQUERQUE e HANAZAKI, 2006). Com isso pode-se explicar o ressurgimento da medicina natural no Brasil nos últimos anos, com destaque ao uso de plantas medicinais para o restabelecimento da saúde (BORBA e MACEDO, 2006). Os extratos vegetais não são considerados apenas matérias-primas para a produção industrial de derivados químicos puros, mas também são componentes de formulações herbáceas utilizadas no tratamento de diversas doenças (LIMA JÚNIOR e SOUZA, 2005). Nesse contexto, o *Pogostemon cablin* (Lamiaceae), vulgarmente conhecida como patchouli, é uma das ervas medicinais que produz óleos essenciais (RUSYDI *et al.*, 2013). O patchouli foi cultivado na Indonésia, Malásia, China, Índia, Cingapura, Filipinas e Brasil para a produção de óleo essencial devido à sua importância econômica (SWAMMY *et al.*, 2010). Segundo Swamy e Sinniah (2015), demonstrou possuir propriedades farmacológicas multibeneficiárias, como atividades antimicrobiana, antioxidante, analgésica, anti-inflamatória, antiagregante plaquetária, antitrombótica, afrodisíaca, antidepressiva, antimutagênica, antiemética, fibrinolítica e citotóxica.

A Candidíase é uma micose oportunista causada por leveduras do gênero *Candida* (MURRAY *et al.*, 2015). As espécies em destaque de leveduras desse gênero de interesse clínico causadoras de candidíase são: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* e *Candida krusei* (KOTHAVADE *et al.*, 2010; RIBEIRO *et al.*, 2010). De acordo com Sartoratto *et al.* (2004), o potencial antifúngico é considerado de forte potencial quando a CIM atinge valores entre 50 – 500 µg/mL, moderado entre 600 – 1500 µg/mL e fraco quando os valores da CIM excede 1500 µg/mL. Sendo assim, de acordo com o resultado do óleo, o *Pogostemon cablin* pode ser considerado um forte inibidor frente às cepas de *Candida krusei* uma vez que apresentou uma CIM50 (Concentração Inibitória Mínima capaz de inibir o crescimento de 50% das cepas) de 32 µg/mL. Conforme Hafidh *et al.* (2011), para um composto ser considerado fungicida ou fungistático de acordo com a Concentração Fungicida Mínima (CFM) deve ser igual ou duas vezes mais que a CIM ou a CFM deve ser maior que duas vezes o CIM, respectivamente. Analisando o resultado do CFM pode-se ver que o *Pogostemon cablin* possui atividade fungicida, já que a CIM foi igual à CFM. Segundo Cavalcante *et al.* (2018) o óleo essencial do *Pogostemon cablin* foi considerado um antifúngico forte e com papel fungicida em decorrência do valor da CIM 50% encontrado ser de 128 µg/mL e a CFM ter obtido valores iguais ao da CIM para as cepas de *Candida tropicalis* testadas. Os resultados do estudo de Wang *et al.* (2012), que observou o efeito antifúngico do óleo de *Pogostemon* contra cepas de *Candida*, dentre elas a *C. krusei* corroboram com os dados encontrados nessa pesquisa. Além disso, o estudo de Luchesi *et al.* (2017), também mostrou o potencial antifúngico do óleo de *Pogostemon cablin* contra outros tipos de fungos, como por exemplo do *Fusarium graminearum*.

Conclusão

Considerando os resultados obtidos, observa-se que o óleo essencial de *Pogostemon cablin* testado apresentou resultados

relevantes. Nesse caso, o produto natural pode ser considerado como promitente contra as cepas de *Candida krusei*, no entanto fazem-se necessários estudos mais aprofundados para elucidação de mecanismos e padrões de eficiência e eficácia.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque ELD, et al. 2013. Insecticidal and repellence activity of the essential oil of Pogostemon cablin against urban ants species. Acta tropica. 1273: 181-186.
- Albuquerque UP, Hanazaki N 2006. As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. Revista Brasileira de Farmacognosia. 16 Supl: 678-89.
- Alves E, Kubota, EH 2013. Conteúdo de fenólicos, flavonoides totais e atividade antioxidante de amostras de própolis comerciais. Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. 341: 37- 41.
- Andrade MA, et al. 2012. Óleos essenciais de Cymbopogon nardus, Cinnamomum zeylanicum e Zingiber officinale: composição, atividades antioxidante e antibacteriana. Revista Ciência Agronômica. 432: 399-408.
- Bettoni MM, et al. 2010. Propagação vegetativa de patchouli por estaquia. Scientia Agraria. 115: 417-420.
- BFG. 2015. Growing knowledge: an overview of Seed Plant diversity in Brazil. Rodriguésia. 66: 1085-1113.
- Blank AF, et al. 2011. Chemical characterization of the essential oil from patchouli accessions harvested over four seasons. Industrial crops and Products. 341: 831-837.
- Bochner R, et al. 2012. Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. Revista Brasileira de Plantas Medicinais,; 143: 537-547.
- Borba AM, Macedo M. 2006. Plantas medicinais usadas para a saúde bucal pela comunidade do bairro Santa Cruz, Chapada dos Guimarães, MT, Brasil. Acta Botanica Brasilic. 204: 771-782.
- Carvalho ACB, et al. 2007. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. Amazonas. FUCAPI. Revista T&C Amazônia. 511: 26-32.
- Cavalcante JNM, et. al. 2018. Antifungal Activity of the Essential Oil of Pogostemon cablin Lamiaceae against Candida tropicalis Strains. Internacional Journal Of Pharmacy e Pharmaceutical Research. 132: 51-58.
- Cleland R, SQUIRES E 1991 Evaluation of new antimicrobials "in vitro" and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. M. D. Antibiotics in Laboratory Medicine. Willians & Wilkins. 739-788.
- Costa PRR 2009. Produtos naturais como ponto de partida para a descoberta de novas substâncias bioativas: Candidatos a fármacos com ação antifúngica, anticâncer e antiparasitária. Revista Virtual de Química. 11: 58-66.
- De Rossi T, et al. 2011. Interações entre Candida albicans e Hospedeiro. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde. 321: 15-28.
- Doi AM, et al. 2016. Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian national surveillance program. PloS one. 111: e0146909.
- Freire JCP, et al. 2017. Candidíase oral em usuários de próteses dentárias removíveis: fatores associados. Archives of Health Investigation. 64: 159-161.
- Hadacek F, Greger, H. 2000. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparatibility of results and assay choice. Phytochemical Analyses. 113: 137-147.
- Hafidh RR, et al. 2011. Inhibition of growth of highly resistant bacterial and fungal pathogens by a natural product. Open Microbiol J. 5: 96-106.
- Koehler A, et al. 2016. Identificação de três espécies de Candida por PCR em tempo real. Revista Jovens Pesquisadores. 61: 58-73.
- Koneman EW, et al. 2008 Diagnóstico Microbiológico. 6 ed. São Paulo: Médica e Científica Ltda. 1565p
- Kothavade RJ, et al. 2010. Candida tropicalis: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole. Journal of Medical Microbiology. 59 8: 873-880.
- Lima Júnior JF, Souza ECF. 2005. Situando a fitoterapia frente às racionalidades médicas ocidentais contemporâneas. Saúde Revista. 716: 49-53.
- Luchesi LA, et al. 2017. Atividade antibacteriana, antifúngica e antioxidante de óleos essenciais.. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. 89p.
- Martins ER, et al. 2000. Plantas medicinais. Viçosa: Editora UFV. 220p.
- Murray P, et al. 2015. Microbiologia Médica. 7ª ed. Rio de Janeiro/São Paulo: Elsevier Brasil.
- Nascimento PFC, et al. 2007. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. Revista Brasileira de Farmacognosia. 171: 108-113.
- National Committee For Clinical Laboratory Standards- NCCLS. 2002. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 7 ed. Villanova. PA: NCCLS.
- Ncube NS, et al. 2008. Assessment techniques of antimicrobial properties of natural compounds of plant origin: current methods and future trends. African Journal of Biotechnology. 712: 1797-1806.
- Ostrosky EA, et al. 2008. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana de determinação de concentração mínima inibitória CMI de plantas medicinais. Revista Brasileira de Farmacognosia. 182: 301-307.
- Peixoto JV, et al. 2014. Candidíase: uma revisão de literatura. Bras. J. Surg. Clin. Res. 82: 75-82.
- Pereira FO, et al. 2014. Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against Trichophyton rubrum involves inhibition of ergosterol biosynthesis. Pharmaceutical Biology. 53 2: 1-7.
- Pfaller MA, Diekema DJ. 2007. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistente public health problem. Clinical Microbiology Review. 201: 133-63.
- Pinto E et al. 2009. Antifungal activity of the clove essential oil from Syzygium aromaticum on Candida, Aspergillus and Dermatophyte species. Journal of Medical Microbiology. 5811: 1454-1462.
- Ribeiro AS, et al. 2010. Epidemiology and phospholipase activity of oral Candida spp. among patients with central nervous system diseases before and after dental cleaning procedure. Brazilian Journal of Microbiology. 411: 19-23.
- Rosa C, et al. 2011. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. Ciência & Saúde Coletiva. 16: 311-318.
- Sartoratto A, et al. 2004. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. Brazilian Journal of Microbiology. 354: 275-280.

- Swamy MK, *et al.* 2010. In vitro multiplication of Pogostemon cablin Benth. through direct regeneration. African Journal of Biotechnology. 914: 2069-2075.
- Swamy M, Sinniah U. 2014. A comprehensive review on the phytochemical constituents and pharmacological activities of Pogostemon cablin Benth.: an aromatic Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against Trichophyton rubrum involves inhibition of ergosterol biosynthesis. *Pharmaceutical Biology*. 53 2:1-7.
- Rusydi A, *et al.* 2013. Morphology of trichomes in Pogostemoncablin' Benth. Lamiaceae. *Australian Journal of Crop Science*. 76: 744.
- Wang G, *et al.* 2012. Mechanisms, clinically curative effects, and antifungal activities of cinnamon oil and pogostemon oil complex against three species of Candida. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 321: 19-24.
