

Óleo essencial de *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants: atividade antifúngica *in vitro* em cepas de *Sporothrix brasiliensis*

Fábio Gabriell de Lima Mello^{[1]*}, Patrícia Fabian de Araújo Diniz^[2], Laísa Vilar Cordeiro^[3], Felipe Queiroga Sarmiento Guerra^[4], Yuri Mangueira do Nascimento^[5], Anauara Lima e Silva^[6]

^[1]fabiogmello2001@gmail.com, ^[2]patricia.diniz@ifpb.edu.br. Instituto Federal de Ciência, Educação e Tecnologia da Paraíba (IFPB), Cabedelo, Paraíba, Brasil

^[3]laisavilar@gmail.com, ^[4]fqsg@academico.ufpb.br, ^[5]yurimangueira@ltf.ufpb.br,

^[6]anauaralima@ltf.ufpb.br. Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil

* Autor correspondente

Resumo

Disphania ambrosioides (L.), comumente conhecida como "mastruz", é uma erva medicinal reconhecida por suas propriedades antifúngicas, anti-helmínticas e antitumorais. *Sporothrix brasiliensis*, o agente causador da esporotricose, é uma espécie fúngica termodimórfica clinicamente relevante, e seu tratamento com itraconazol frequentemente resulta em efeitos colaterais em humanos e felinos. Este estudo teve como objetivo extrair e analisar o perfil químico do óleo essencial (OE) de *D. ambrosioides*, avaliando sua atividade antifúngica contra cepas de *S. brasiliensis*. Partes aéreas de *D. ambrosioides* foram coletadas durante as estações seca e chuvosa e submetidas à extração de OE por hidrodestilação usando um aparelho Clevenger. O perfil químico do OE foi analisado por Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (GC-MS). Ensaaios microbiológicos foram conduzidos para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Fungicida Mínima (CFM). Os principais compostos identificados no OE obtido de plantas coletadas durante a estação chuvosa foram ascaridol (58,86%), α -terpineno (22,09%) e *p*-cimeno (11,36%), enquanto o OE de plantas coletadas durante a estação seca continha α -terpineno (46,81%), ascaridol (34,82%) e *p*-cimeno (11,54%). Os OE obtidos de ambas as estações exibiram uma CIM de 16 $\mu\text{g/mL}$ e uma CFM de 64 $\mu\text{g/mL}$ para a maioria das cepas testadas, com uma razão CFM/CIM de quatro, demonstrando atividade fungicida. Os resultados indicam que o EO de *D. ambrosioides* tem potencial como um agente fungicida contra *S. brasiliensis*. Este estudo é o primeiro a relatar a atividade antifúngica e fungicida *in vitro* do EO de *D. ambrosioides* contra cepas de *S. brasiliensis*.

Palavras-chave: ascaridol; cromatografia gasosa; esporotricose; fungicida; mastruz.

Dysphania ambrosioides (L.) Mosyakin e Clemants essential oil: *In vitro* antifungal activity on *Sporothrix brasiliensis* strains

Abstract

Dysphania ambrosioides (L.), commonly known as "mastruz," is a medicinal herb recognized for its antifungal, anthelmintic, and antitumor properties. *Sporothrix brasiliensis*, the causative agent of sporotrichosis, is a clinically relevant thermomorphic fungal species, and its treatment with itraconazole often results in side effects in humans and felines. This study aimed to extract and analyze the chemical profile of the essential oil (EO) of *D. ambrosioides*, evaluating its antifungal activity against *S. brasiliensis* strains. Aerial parts of *D. ambrosioides* were collected during dry and rainy seasons and subjected to EO extraction by hydrodistillation using a Clevenger apparatus. The chemical profile of the EO was analyzed by Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS). Microbiological assays were conducted to determine the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Fungicidal Concentration (MFC). The major compounds identified in the EO obtained from plants collected during the rainy season were ascaridole (58.86%), α -terpinene (22.09%), and *p*-cymene (11.36%), while the EO from plants collected during the dry season contained α -terpinene (46.81%), ascaridole (34.82%), and *p*-cymene (11.54%). The EOs obtained from both seasons exhibited an MIC of 16 $\mu\text{g/mL}$ and an MFC of 64 $\mu\text{g/mL}$ for most tested strains, with an MFC/MIC ratio of four, demonstrating fungicidal activity. The findings indicate that the EO of *D. ambrosioides* has potential as a fungicidal agent against *S. brasiliensis*. This study is the first to report the *in vitro* antifungal and fungicidal activity of *D. ambrosioides* EO against *S. brasiliensis* strains.

Keywords: *ascaridole*; *fungicidal*; *gas chromatography*; *mastruz*; *sporotrichosis*

1. Introdução

O gênero *Sporothrix* compreende fungos saprofíticos de distribuição geográfica mundial e que formam o complexo *Sporothrix schenckii*, agrupando espécies de relevância clínica, como *Sporothrix brasiliensis* (Marimon *et al.*, 2006, 2007). Esses fungos são termodimórficos, com características micro e macromorfológicas distintas que variam de acordo com a temperatura. Em temperaturas de aproximadamente 25°C, apresentam-se na forma micelial, filamentosa e de vida saprofítica. Em temperaturas próximas a 37°C, no entanto, adotam a fase leveduriforme e de vida parasitária (Carlos *et al.*, 2009). São considerados fungos patogênicos, causadores da esporotricose, estando presentes em solo, plantas e matéria orgânica em decomposição (Gremião *et al.*, 2021).

A esporotricose é uma micose zoonótica negligenciada, de tratamento e controle desafiadores, muitas vezes em decorrência da carência de informações e conscientização da população sobre a doença (Silva *et al.*, 2012). A enfermidade representa um risco significativo à saúde pública, uma vez que felinos domésticos infectados podem conter elevadas concentrações de células fúngicas nas lesões cutâneas, unhas e cavidade oral, transmitindo a doença pelo contato com secreções dessas lesões, arranhões ou mordidas, sendo os principais meios de contágios. A transmissão inalatória para humanos, por sua vez, tende a resultar em pneumonia granulomatosa e cavitária (Gremião *et al.*, 2021; Sobral *et al.*, 2019). Além de humanos e felinos, a esporotricose pode afetar também equinos, canídeos, bovinos, suínos, roedores, coelhos, primatas e aves (Aiello, 2017; Cruz, 2010; Schubach *et al.*, 2012).

O tratamento da esporotricose geralmente inclui o uso de itraconazol, medicamento que atua na membrana plasmática do fungo, alterando sua permeabilidade. O itraconazol inibe a enzima citocromo P450 (14- α -demetilase), responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol, um esterol essencial para a estabilidade da membrana celular fúngica. A interrupção dessa conversão leva ao enfraquecimento da membrana celular, resultando em extravasamento do conteúdo celular e, conseqüentemente, na morte da célula fúngica (Wiebe; Karriker, 2005).

O itraconazol, entretanto, pode provocar efeitos colaterais em felinos, como diminuição do apetite, perda de peso, vômitos e diarreia (Meyer *et al.*, 2007), além de icterícia decorrente de problemas hepáticos (Anvisa, 2024). A hepatotoxicidade desse fármaco também foi reportada por Lloret *et al.* (2013). Em 2016, a Anvisa publicou uma lista de efeitos adversos do itraconazol em humanos, como dores abdominais, urina escura e, em raros casos, insuficiência hepática (Anvisa, 2016). Adicionalmente, há estudos que indicam a capacidade de *Sporothrix brasiliensis* de desenvolver resistência ao itraconazol, dificultando ainda mais o tratamento (Waller *et al.*, 2021).

Pesquisas fitoquímicas têm buscado identificar moléculas promissoras contra patógenos resistentes aos antifúngicos convencionais. O óleo essencial de *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants, popularmente conhecido como mastruz ou erva-de-Santa-Maria, pertencente à família Amaranthaceae (Kasali *et al.*, 2021), tem demonstrado eficácia como agente fungicida contra fungos filamentosos como *Aspergillus*, *Fusarium* e *Colletotrichum* (Jardim *et al.*, 2008). Chekem *et al.* (2010), em estudo de atividade *in vitro* do óleo essencial de mastruz, destacaram sua ação antifúngica contra várias espécies de *Candida spp.*, incluindo cepas ATCC de *C. albicans* e *C. glabrata*, *C. guilliermondi*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*.

O mastruz é amplamente utilizado pela população em sucos e infusões para tratar feridas, inflamações, verminoses, parasitoses e problemas respiratórios (Sá; Soares; Randau, 2015). Seu óleo essencial é composto principalmente de monoterpenos, com destaque para o ascaridol, que aparece em elevadas concentrações (Jardim *et al.*, 2008). A quantidade de ascaridol, contudo, varia conforme o órgão vegetal utilizado, sendo que nos óleos essenciais extraídos de folhas esse composto representa até 9,2%, enquanto nos frutos a concentração pode variar de 20% a 90% (Alonso, 2004; Jardim, 2008).

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo avaliar as atividades antifúngicas e fungicidas de óleos essenciais de *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants, obtidos em dois períodos distintos (janeiro/2023 e junho/2023), frente a cepas de *Sporothrix brasiliensis*.

Este trabalho está dividido em quatro seções principais: a seção 2 descreve a metodologia utilizada na pesquisa, abrangendo desde a coleta para identificação botânica até a avaliação das

atividades antifúngicas dos óleos essenciais dos mastruz; a seção 3 aborda os principais resultados obtidos, desde a caracterização morfológica da planta até as atividades antifúngicas dos óleos essenciais do mastruz; a seção 4 discute os resultados alcançados; e a seção 5 conta com as conclusões do presente trabalho.

2. Método da pesquisa

Esta seção descreve o método de pesquisa utilizado para a coleta, caracterização morfológica, extração e análise de óleos essenciais de *Dysphania ambrosioides* (L.), assim como a avaliação das atividades antifúngicas e fungicidas desses óleos.

2.1 Identificação botânica

Partes aéreas de *Dysphania ambrosioides* (L.) foram coletadas a partir de plantas adultas, todas propagadas vegetativamente de um único lote inicial mantido no horto de plantas medicinais do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IpeFarM), na Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, estado da Paraíba – PB (latitude 7° 8' 28'' S, longitude 34° 50' 47'' W). Uma exsicata foi produzida, identificada pela mestre Anauara Lima e Silva e depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier da UFPB, Campus I, sob o número de registro 66814. A atividade foi cadastrada no SisGen, em conformidade com a Lei nº 13.123/2015, sob o número A3919A5.

2.2 Coleta e caracterização morfológica do material vegetal

O experimento foi conduzido no Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IpeFarM) e no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba (IFPB), Campus Cabedelo. As coletas ocorreram em janeiro e junho de 2023, sempre às 08h00. O material vegetal foi submetido ao tratamento de “*quenching*” em nitrogênio líquido para interromper as reações metabólicas e possibilitar a análise precisa do perfil metabólico no momento da coleta. Em seguida, foi armazenado a -20°C. Dois tratamentos foram definidos: T1 (coleta em janeiro) e T2 (coleta em junho). No momento da coleta, registrou-se o estágio de desenvolvimento das plantas. Janeiro e junho representam, respectivamente, períodos de seca e chuva na região. Dados de precipitação e temperatura foram obtidos do Instituto Nacional de Meteorologia (INMET).

2.3 Extração e cálculo dos rendimentos dos óleos essenciais

Para o processo de extração, foram utilizados 110 g de material vegetal previamente congelado, triturado em um processador comercial (Skymesen, LS-08MB-N) com 1000 mL de água destilada, por um período de 2 minutos, com o objetivo de aumentar a superfície de contato do material vegetal com o solvente extrator. Em seguida, a solução resultante foi transferida para um balão de hidroddestilação com capacidade de 6 L e diluída até alcançar o volume final de 3 L com água destilada. O método de hidroddestilação foi realizado utilizando-se um aparelho de Clevenger, com duração de 180 minutos a partir do início da ebulição da água. O tempo de extração foi previamente determinado de forma experimental, sendo observado que, após 3 horas, não havia mais destilação de óleo essencial. Dessa forma, esse período foi estabelecido para todas as extrações, padronizando e tornando a metodologia reprodutível. Esse processo foi replicado três vezes para os dois tratamentos estudados: T1 (material coletado em janeiro) e T2 (material coletado em junho).

Os óleos essenciais (OE's) obtidos foram armazenados em frascos de vidro âmbar estéreis, com capacidade de 10 mL, e mantidos em freezer a -20°C. Para calcular o rendimento dos óleos essenciais, utilizou-se a seguinte equação:

$$R (\%) = \frac{mo}{mf} \times 100 \quad (1)$$

onde *R* é o rendimento (%); *mo* representa a massa do óleo essencial (em g); *mf* é massa fresca do material vegetal utilizado na extração (em g).

Para análise estatística dos rendimentos, foram realizados o teste de homogeneidade de variância (Levene) e o teste de normalidade (Shapiro-Wilk). Em seguida, aplicou-se o teste t de

Student para comparação entre os rendimentos dos tratamentos T1 e T2, com o auxílio do software Jamovi (versão 2.3.28.0).

2.4 Avaliação qualitativa do perfil químico dos óleos essenciais

Os perfis químicos dos óleos essenciais (OEs) obtidos de plantas coletadas nos períodos seco e chuvoso foram analisados no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises (LMCA) da UFPB, Campus I. Uma alíquota de 1 μL de OE foi diluída em 999 μL de hexano de alta pureza e submetida à análise em cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), utilizando o equipamento SHIMADZU QP2010-PLUS-A. As condições operacionais incluíram uma coluna capilar de sílica fundida (modelo RTX-5MS), com 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 μm de espessura de filme, operando com fluxo de gás hélio a 1,0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. A temperatura inicial do forno foi de 60 $^{\circ}\text{C}$, com uma taxa de aquecimento de 3 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até 240 $^{\circ}\text{C}$. As temperaturas do injetor e do detector foram mantidas a 220 $^{\circ}\text{C}$ e 230 $^{\circ}\text{C}$, respectivamente.

Os compostos voláteis foram identificados por meio da comparação de seus espectros de massas com os registros da biblioteca computacional (62 NIST.Lib) e pela determinação dos índices de retenção de acordo com o método de Van Den Dool e Kratz (1963), utilizando uma série de n-alcenos (C8–C40) nas mesmas condições cromatográficas dos OEs. Esses valores foram comparados com os Índices de Adams (IA) conforme descrito por Adams (2017) na literatura.

2.5 Atividades antifúngicas e fungicidas dos óleos essenciais

As atividades antifúngicas *in vitro* foram testadas contra cepas de *Sporothrix brasiliensis* (SB), incluindo as cepas SB 0051, SB 485, SB 366, SB 394, SB 260 e SB 44, todas pertencentes à Micoteca do Laboratório de Micologia Clínica da UFPB, Campus I. Como controle positivo, utilizou-se a cepa ATCC-22019 de *Candida parapsilosis*. Para a preparação do inóculo, foram realizados repiques em Ágar Sabouraud Dextrose (ASD) e, após cinco dias, as culturas foram cobertas com solução salina estéril a 0,9% para coleta dos conídios. A suspensão resultante foi transferida para um tubo estéril, e, após aguardar três minutos para a deposição das hifas, transferiu-se a suspensão para outro recipiente. O inóculo foi ajustado, por contagem em hemocitômetro de Neubauer, para uma concentração entre 1×10^6 e 5×10^6 conídios/mL, correspondente à escala de McFarland 2, mediante comparação visual. Para a cepa controle, o inóculo de *C. parapsilosis* ATCC-22019 foi ajustado para a concentração de McFarland 0,5, conforme recomendação para fungos leveduriformes.

Os testes de atividade antifúngica e fungicida foram realizados com os óleos essenciais de *Dysphania ambrosioides* (L.), extraídos de plantas coletadas nos períodos de janeiro (T1) e junho (T2). Os óleos essenciais foram solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO) a 5% e Tween 80 a 2%, sendo o volume completado com água destilada estéril para formar uma emulsão com concentração inicial de 2048 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Como controle positivo, foi utilizado itraconazol em concentração inicial de 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, garantindo a padronização, validação da metodologia e comparabilidade dos estudos de avaliação antifúngica, conforme descrito na norma CLSI M38A2 (2008).

A concentração inibitória mínima (CIM) foi definida como a menor concentração de OE capaz de inibir visualmente o crescimento de microrganismos. A determinação da CIM foi realizada por meio da técnica de microdiluição em caldo, padronizada segundo o documento CLSI M38A2 (2008), em duplicata. Em placas de 96 poços, foram adicionados 100 μL do inóculo, previamente diluído em meio RPMI 1640 duplamente concentrado, a cada poço. Em seguida, 100 μL das soluções dos antifúngicos, também duplamente concentrados, foram pipetados nas cavidades da primeira linha da placa. Por meio de uma diluição seriada com razão de dois, foram obtidas diferentes concentrações do OE.

O controle de viabilidade dos microrganismos foi realizado pela adição de 100 μL do inóculo de cada cepa em meio RPMI 1640 duplamente concentrado. Um controle de esterilidade também foi estabelecido, no qual 200 μL de RPMI 1640 foram pipetados em um poço, sem a adição da suspensão fúngica. As placas foram devidamente seladas e incubadas a uma temperatura entre 25 e 28 $^{\circ}\text{C}$ por até cinco dias, com o objetivo de favorecer o crescimento dos fungos. Após esse período, a leitura foi realizada visualmente, com base na comparação da turbidez.

Para a determinação da concentração fungicida mínima (CFM), definida como a menor concentração necessária para matar os fungos, alíquotas de 10 μL dos poços correspondentes à CIM,

CIM × 2, CIM × 4 e CIM × 8 foram transferidas para uma nova placa de 96 poços contendo 200 µL de RPMI 1640. As placas foram novamente seladas e incubadas a 25-28 °C por até cinco dias, realizando-se a leitura visual ao término do período.

3. Resultados

Esta seção apresenta os resultados do estudo, detalhando a caracterização morfológica do material vegetal, o rendimento e perfil químico dos óleos essenciais extraídos, e as atividades antifúngicas observadas.

3.1 Caracterização morfológica do material vegetal coletado

O mastruz coletado em ambos os períodos apresentou variações significativas em suas características morfológicas, de acordo com a época da coleta, ainda que todas as amostras tenham sido colhidas no mesmo canteiro. Essas variações devem-se ao ciclo de vida curto do mastruz, que é uma planta anual ou, em alguns casos, bianual, possibilitando uma observação clara dos diferentes estágios de desenvolvimento.

No mês de janeiro de 2023, as plantas encontravam-se no início da floração, apresentando inflorescências abundantes e folhas com limbo foliar mais amplo. Em contrapartida, as plantas coletadas em junho de 2023 estavam na fase final do ciclo de vida, caracterizadas por uma grande produção de frutos secos do tipo aquênio, contendo sementes maduras e de coloração preta. Nessa etapa, observaram-se poucas inflorescências e folhas com limbo foliar reduzido (Figura 1). As análises morfológicas realizadas nos dois períodos influenciaram os compostos majoritários de cada um desses momentos. No mês de janeiro de 2023, obteve-se maior concentração de α -terpineno, enquanto no mês de junho de 2023, o composto predominante foi o ascaridol. Cabe ressaltar que ambos os meses apresentaram α -terpineno e ascaridol, cuja descrição detalhada é apresentada posteriormente.

Figura 1 – Ramos aéreos de *Dysphania ambrosioides* (L.) oriundos do horto medicinal do IPeFarM. (a) Oriundos do período seco (janeiro de 2023) e (b) oriundos do período chuvoso (junho de 2023)



Fonte: dados da pesquisa

3.2 Rendimento dos óleos essenciais

O óleo essencial das plantas coletadas em janeiro de 2023 apresentou uma coloração amarela mais escura, enquanto o óleo das plantas de junho de 2023 mostrou uma coloração amarela mais clara. Na análise sensorial, ambos os OE's apresentaram o odor forte característico da planta.

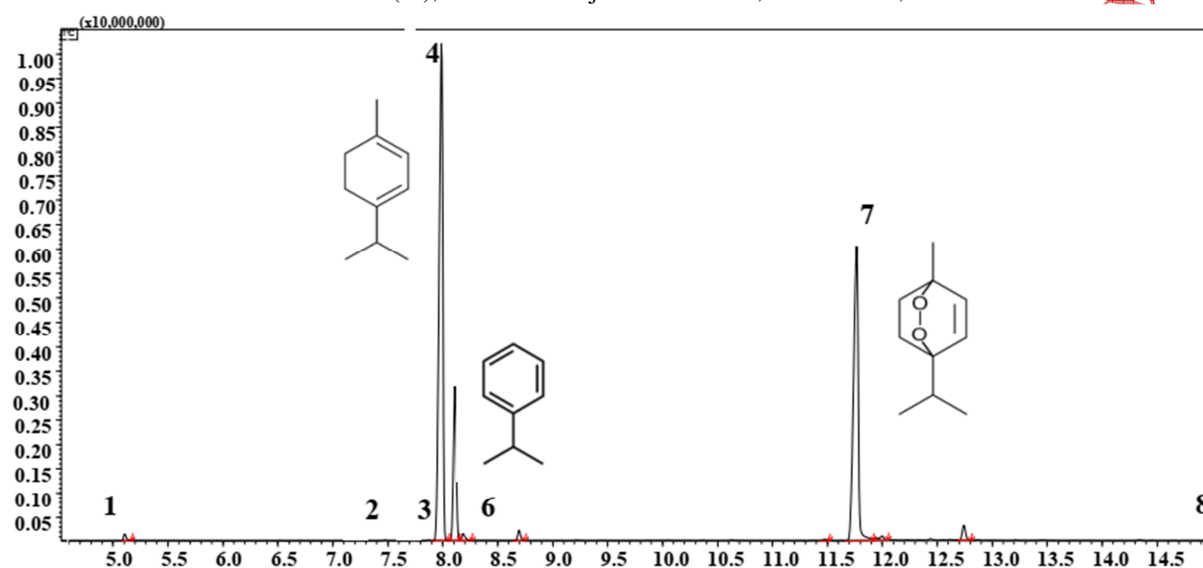
Quanto ao rendimento, o OE obtido de plantas em estágio de floração expressiva, coletadas no período seco, foi de 0,5%, superior ao OE de plantas em frutificação no período chuvoso, com

rendimento de 0,4%. Essa diferença foi estatisticamente significativa (teste t de Student, $n = 3$, $p = 0,03$).

3.3 Perfil químico dos óleos essenciais

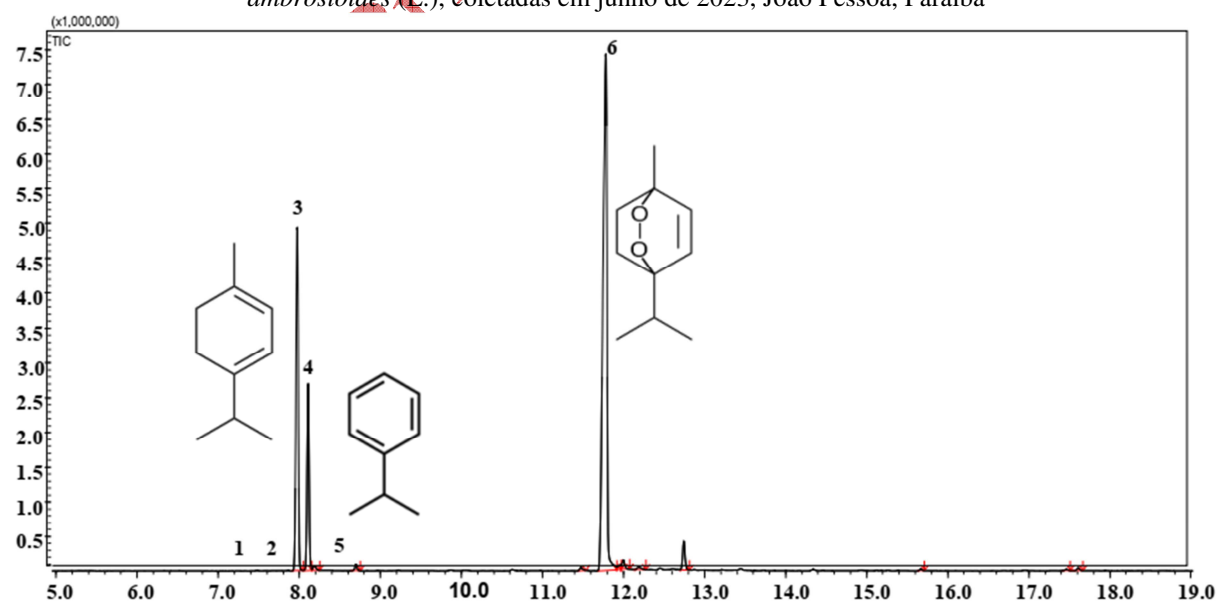
As Figuras 2 e 3 mostram os cromatogramas de íons totais dos óleos essenciais extraídos das partes aéreas de *Dysphania ambrosioides* (L.), submetidas a um “quenching” em nitrogênio líquido, obtidos por CG-EM nos meses de janeiro e junho de 2023, respectivamente. As diferenças observadas nos cromatogramas demonstram a adequação do método de separação e a variação no perfil químico entre os dois óleos essenciais, conforme evidenciado na Tabela 1.

Figura 2 – Cromatograma de íons totais da amostra de óleo essencial das partes aéreas de *Dysphania ambrosioides* (L.), coletadas em janeiro de 2023, João Pessoa, Paraíba



(1): *n*-hexanal; (2): mirceno; (3): δ -3-careno; (4): α -terpineno; (5): ρ -cimeno; (6): limoneno; (7): ascaridol; (8): α -humuleno.
Fonte: dados da pesquisa

Figura 3 – Cromatograma de íons totais da amostra de óleo essencial das partes aéreas de *Dysphania ambrosioides* (L.), coletadas em junho de 2023, João Pessoa, Paraíba



(1): mirceno; (2): δ -3-careno; (3): α -terpineno; (4): ρ -cimeno; (5): limoneno; (6): ascaridol
Fonte: dados da pesquisa

Tabela 1 – Perfil químico dos óleos essenciais de partes aéreas de *Dysphania ambrosioides* (L.), coletadas em janeiro e junho de 2023 em João Pessoa, Paraíba

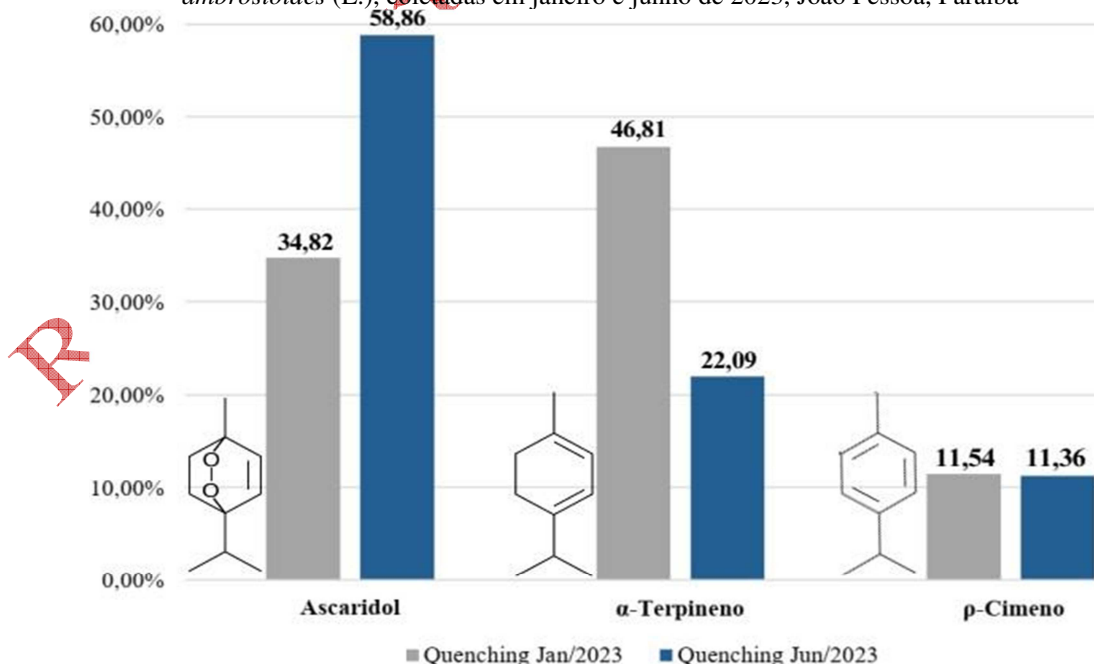
Compostos	Períodos		TR	IRC	IRP
	Janeiro/23	Junho/23			
	%				
<i>n</i> -Hexanal	0,07	0,00	4,260	801	801*
Myrceno	0,07	0,03	7,478	1000	993*
δ -3-Careno	0,06	0,02	7,869	1012	1012*
α -Terpineno	46,81	22,09	7,990	1016	1015*
ρ -Cimeno	11,54	11,36	8,113	1020	1016*
Limoneno	0,66	0,42	8,186	1022	1030*
Ascaridol	34,82	58,86	11,767	1239	1234*
α -Humuleno	0,07	0,00	14,937	1457	1452*

Período seco (janeiro/2023); período chuvoso (junho/2023); (%): Área relativa do pico cromatográfico; (TR): Tempo de Retenção do composto; (IRC): Índice de Retenção Calculado; (IRP): Índice de Retenção Publicado. (*) Adams (2017)
 Fonte: dados da pesquisa

A Tabela 1 apresenta a composição química dos óleos essenciais coletados nos períodos seco (janeiro de 2023) e chuvoso (junho de 2023). No óleo essencial de janeiro, foram identificados 94,1% dos compostos, totalizando oito compostos: *n*-hexanal (0,07%), mirceno (0,07%), δ -3-careno (0,06%), α -terpineno (46,81%), limoneno (0,66%), ρ -cimeno (11,54%), ascaridol (34,82%) e α -humuleno (0,07%). No óleo essencial de junho, foram identificados 92,78% dos compostos, totalizando seis compostos: mirceno (0,03%), δ -3-careno (0,02%), α -terpineno (22,09%), limoneno (0,42%), ρ -cimeno (11,36%), ascaridol (58,86%).

Ambos os períodos apresentaram três compostos majoritários (ascaridol, α -terpineno e ρ -cimeno). Na Figura 4, observa-se que esses compostos somaram 93,17% e 92,31% nos óleos coletados em janeiro e junho de 2023, respectivamente. Estudo de Brahim *et al.* (2015) com *Dysphania ambrosioides* encontrou esses mesmos compostos como majoritários, corroborando os dados de Alitonou *et al.* (2012).

Figura 4 – Variação dos compostos majoritários presentes nos óleos essenciais das partes aéreas de *Dysphania ambrosioides* (L.), coletadas em janeiro e junho de 2023, João Pessoa, Paraíba



Fonte: dados da pesquisa

3.4 Atividades antifúngicas e fungicidas dos óleos essenciais

Os resultados das concentrações inibitórias mínimas (CIM) das substâncias testadas, incluindo o antifúngico itraconazol, frente às cepas de *Sporothrix brasiliensis* e *Candida parapsilosis* encontram-se na Tabela 2. As amostras utilizadas consistem em óleos essenciais obtidos de partes aéreas de *Dysphania ambrosioides* (L.) coletadas no período seco (janeiro/2023) e no período chuvoso (junho/2023).

Tabela 2 – Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) em $\mu\text{g/mL}$ dos óleos essenciais e do antifúngico itraconazol sobre as cepas de *Sporothrix brasiliensis* e *Candida parapsilosis*

Concentração Inibitória Mínima (CIM) $\mu\text{g/mL}$							
Produtos testados	Microrganismos						
	SB-0051	SB-485	SB-366	SB-394	SB-260	SB-44	<i>C. parapsilosis</i> ATCC-22019
OE de Janeiro/2023	1024	16	16	16	16	16	512
OE de Junho/2023	512	16	16	16	16	16	16
Itraconazol	> 64	0,25	0,125	0,125	0,125	0,125	0,25
Controle de esterilidade	-	-	-	-	-	-	-
Controle de viabilidade	+	+	+	+	+	+	+

Janeiro/2023 (período seco); Junho/2023 (período chuvoso); (OE): óleo essencial; (SB): *Sporothrix brasiliensis*; (C): *Candida parapsilosis*; (+): crescimento do microrganismo; (-) ausência de crescimento do microrganismo

Fonte: dados da pesquisa

As cepas de *S. brasiliensis* mostraram-se sensíveis aos óleos essenciais coletados em ambos os períodos, com inibição das cepas SB-485, SB-366, SB-394, SB-260 e SB-44, mesmo na concentração de 16 $\mu\text{g/mL}$. A cepa SB-0051, porém, apresentou uma CIM de 1024 $\mu\text{g/mL}$ para o óleo essencial de janeiro/2023 e de 512 $\mu\text{g/mL}$ para o de junho/2023, indicando maior resistência em comparação às demais cepas.

Para o controle com a cepa *Candida parapsilosis* (ATCC-22019), observou-se resistência ao óleo essencial de janeiro/2023, com CIM de 512 $\mu\text{g/mL}$, enquanto o óleo de junho/2023 foi mais eficaz, inibindo o crescimento na concentração de 16 $\mu\text{g/mL}$. Esses resultados sugerem que o óleo essencial obtido no período chuvoso, quando as plantas estão em frutificação, apresentou maior atividade antifúngica do que o óleo obtido no período seco, quando as plantas estão em fase de floração.

O antifúngico itraconazol demonstrou eficácia contra todas as cepas de *Sporothrix brasiliensis*, com CIM variando de 0,125 $\mu\text{g/mL}$ até valores superiores a 64 $\mu\text{g/mL}$, sendo a cepa SB-0051 a mais resistente. Para a cepa de *C. parapsilosis* utilizada como controle, a CIM do itraconazol foi de 0,25 $\mu\text{g/mL}$. Os resultados das concentrações fungicidas mínimas (CFM) frente às cepas de *S. brasiliensis* estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Concentrações Fungicidas Mínimas (CFM) em $\mu\text{g/mL}$ dos óleos essenciais e do antifúngico itraconazol sobre as cepas de *Sporothrix brasiliensis* e *Candida parapsilosis*

Concentração Fungicida Mínima (CFM) $\mu\text{g/mL}$							
Microrganismos							

Produtos testados	SB-0051	SB-485	SB-366	SB-394	SB-260	SB-44	<i>C. parapsilosis</i> ATCC-22019
OE de Janeiro/2023	> 1024	64	64	64	64	64	> 1024
OE de Junho/2023	> 1024	64	64	64	64	64	64
Itraconazol	> 64	> 2	> 1	> 1	> 1	> 1	> 2
Controle de esterilidade	-	-	-	-	-	-	-
Controle de viabilidade	+	+	+	+	+	+	+

Janeiro/2023 (período seco); Junho/2023 (período chuvoso); OE: óleo essencial; SB: *Sporothrix brasiliensis*; C: *Candida parapsilosis*; (+): crescimento do microrganismo; (-) ausência de crescimento do microrganismo
Fonte: dados da pesquisa

A CFM do OE oriundo do mês de junho/2023 de *D. ambrosioides* (L.) testado contra as cepas de *Sporothrix brasiliensis* foi estabelecida em >1024 µg/mL (SB-0051), 64 µg/mL para (SB- 485, SB-366, SB- 394, SB-260, SB-44) e também para a cepa ATCC-22019 de *Candida parapsilosis*. Para o óleo essencial oriundo de plantas coletadas em janeiro/2023 de *D. ambrosioides* a CFM foi estabelecida em >1024 µg/mL (SB- 0051 e *Candida parapsilosis* ATCC- 22019) e 64 µg/mL para todas demais (SB-485, SB- 366, SB-394, SB- 260, SB-44). Apenas para *C. parapsilosis* percebe-se que o óleo de junho/23 foi mais eficaz em sua ação fungicida.

A CFM do óleo essencial de junho/2023 para *D. ambrosioides* foi de >1024 µg/mL para a cepa SB-0051 e de 64 µg/mL para as demais cepas de *Sporothrix brasiliensis* e para *C. parapsilosis* ATCC-22019. Já para o óleo essencial de janeiro/2023, a CFM foi de >1024 µg/mL para SB-0051 e *C. parapsilosis* ATCC-22019, e de 64 µg/mL para as demais cepas de *S. brasiliensis*. Notou-se que apenas para *C. parapsilosis*, o óleo essencial de junho/2023 apresentou maior eficácia fungicida.

A razão entre a Concentração Fungicida Mínima (CFM) e a Concentração Inibitória Mínima (CIM), amplamente utilizada para determinar a natureza do efeito antimicrobiano contra um agente patogênico — ou seja, informar se o produto apresenta efeito fungicida (eliminação dos fungos) ou fungistático (inibição do crescimento ou reprodução dos fungos) (Farshori et al., 2010) — foi calculada para as cepas mais sensíveis aos produtos testados, estando os resultados apresentados na Tabela 4. Essa razão é essencial para avaliar a eficácia da substância utilizada, permitindo a comparação entre diferentes tratamentos, como observado no presente estudo.

Tabela 4 – Razão entre CFM e CIM para as cepas de *Sporothrix brasiliensis* que exibiram maior sensibilidade aos óleos essenciais testados, ou seja, menor valor de CIM

Produtos testados	Microrganismos	CFM/CIM
OE de Junho/2023	SB-485	4
	SB-366	4
	SB-394	4
	SB-260	4
	SB-44	4
OE de Janeiro/2023	SB-485	4
	SB-366	4
	SB-394	4
	SB-260	4
	SB-44	4

Fonte: dados da pesquisa. Janeiro/2023 (Período seco); Junho/2023 (Período chuvoso); EO: óleo essencial; SB: *Sporothrix brasiliensis*

4. Discussão

Rahal *et al.* (2022), ao trabalhar com frutos frescos de mastruz coletados ao longo de um ano, relataram que o rendimento do óleo é maior nas plantas colhidas nos meses quentes e chuvosos (primavera/verão). Na presente pesquisa, contudo, o período mais seco do ano mostrou-se mais favorável para o rendimento do óleo, sugerindo que a sazonalidade influencia a produção, com o mês seco favorecendo um rendimento superior.

No mês de janeiro de 2023, considerado seco, a coleta foi realizada com uma temperatura média de 28,2 °C e 0 mm de chuva acumulada. Em contraste, o mês de junho de 2023, mais chuvoso, apresentou uma temperatura de 25,5 °C e 22 mm de chuva no dia da coleta. Conseqüentemente, janeiro registrou maior incidência de luz nas plantas de mastruz em comparação a junho, devido ao menor volume de chuva. Segundo Dembitsky, Shkrob e Hanus (2008), a conversão de α -terpineno em ascaridol e ρ -cimeno depende da luz, sendo iniciada pelo cátion α -terpenila. Esses autores observaram que, em condições de pouca luz, o α -terpineno apresentou maior proporção em detrimento do ascaridol e do ρ -cimeno. Contudo, nesta pesquisa, os resultados indicam uma maior quantidade de ascaridol no período chuvoso e de α -terpineno no período seco, sugerindo uma influência do estágio de desenvolvimento da planta na composição química do óleo. Gobbo-Neto e Lopes (2007) apontam que, além da sazonalidade, o desenvolvimento, idade e órgãos da planta impactam diretamente tanto no rendimento quanto na composição química do óleo essencial.

Em janeiro, os frutos estavam imaturos, enquanto em junho já estavam maduros, com abundância de sementes. Isso sugere que o amadurecimento pode reduzir a quantidade de α -terpineno, enquanto aumenta o ascaridol, corroborando a conversão proposta por Dembitsky, Shkrob e Hanus (2008). A quantidade de ascaridol varia conforme o órgão coletado: em folhas, representa cerca de 9,2% do óleo, enquanto em frutos oscila entre 20% e 90% (Alonso, 2004; Jardim, 2008). Santos e Corrêa (2006) relataram que a semente concentra a maior quantidade de ascaridol.

Barrales-Cureño *et al.* (2022) relataram que as plantas podem liberar substâncias químicas no ambiente, inibindo a germinação e o desenvolvimento de outras plantas por alelopatia. Em estudos com o óleo essencial de *Calyptanthes concinna*, observou-se inibição quase total da germinação de sementes de alface, atribuída ao monoterpeno elemicina (Fernandes *et al.*, 2024).

Furini *et al.* (2020), ao estudar extratos aquosos de folhas frescas de mastruz, observaram efeitos alelopáticos na germinação de sementes de *Lactuca sativa* L. De modo semelhante, Carvalho e Carnellosi (2005) notaram que o extrato de mastruz diminui a velocidade de germinação de sementes de tomate. Jimenez-Osornio *et al.* (1996) identificaram compostos como saponinas, alcaloides, monoterpenos e flavonoides, que têm potencial para atuar nas interações entre plantas e patógenos, além de atrair polinizadores. Esses compostos, incluindo o ascaridol, são responsáveis pelos efeitos fitotóxicos, mesmo em baixas concentrações.

Estes resultados sugerem que a maior porcentagem de ascaridol nos óleos obtidos de partes aéreas de mastruz com frutos maduros pode indicar seu papel como substância alelopática e sua eficácia na proteção das sementes contra herbívoros e possíveis competidores vegetais. Essa função protetora poderia incluir a indução de dormência nas sementes e a garantia de recursos para o desenvolvimento futuro.

Waller *et al.* (2016), ao trabalharem com espécies da família Lamiaceae, incluindo *Origanum vulgare*, *Origanum majorana* e *Rosmarinus officinalis*, obtiveram CIM's de 70 e 140 $\mu\text{g/mL}$; 140 e 560 $\mu\text{g/mL}$; e 280 e 1,120 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, contra espécies de *Sporothrix brasiliensis*. Além disso, Luqman *et al.* (2007), ao investigarem o óleo essencial (OE) de manjerona, observaram uma CIM de 1.110 $\mu\text{g/mL}$ contra *S. schenckii*. Testes realizados por Couto *et al.* (2015) com OE de orégano, também contra *Sporothrix spp.* (*S. schenckii* e *S. brasiliensis*), revelaram CIMs variando entre 216 $\mu\text{g/mL}$ e 867 $\mu\text{g/mL}$. A atividade inibitória dos OE's sobre *S. schenckii* e *S. brasiliensis* tem sido atribuída por vários autores à presença do monoterpeno ρ -cimeno (Cleff *et al.*, 2008; Couto *et al.*, 2015; Luqman *et al.*, 2007; Waller *et al.*, 2016). Em estudo sobre a atividade do ρ -cimeno isolado, Lopes *et al.* (2020) concluíram que essa substância é capaz de inibir o crescimento de 90% das cepas de *S. brasiliensis* e *S. schenckii*, com CIM's variando entre 128 $\mu\text{g/mL}$ e 64 $\mu\text{g/mL}$.

No presente estudo, o OE de *Dysphania ambrosioides* (mastruz) apresentou três compostos majoritários: ascaridol, α -terpineno e ρ -cimeno, com este último em menor concentração. As CIMs

obtidas indicam que o OE do mastruz foi mais eficiente em inibir a maioria das cepas de *Sporothrix* testadas do que o ρ -cimeno isolado, conforme reportado por Lopes *et al.* (2020). Considerando o perfil químico do OE do mastruz, que é rico em ascaridol e α -terpineno, é possível inferir a existência de um efeito sinérgico entre esses três compostos, tornando o OE mais eficaz. Esse fato sugere a importância de estudos adicionais para avaliar cada composto isoladamente, a fim de confirmar a eficácia individual e compará-la com a do óleo integral.

O mecanismo de ação dos OEs sobre microrganismos pode estar relacionado à presença de uma variedade de constituintes químicos, não se limitando a uma única molécula específica, o que pode resultar em diferentes mecanismos de ação, dificultando a identificação exata do mecanismo molecular (Burt, 2004; Carson; Mee; Riley, 2002). Dorman e Deans (2000) relataram que a atividade antifúngica do OE do mastruz pode ser atribuída à presença de mono e sesquiterpenos, os quais aumentam a permeabilidade da membrana celular fúngica, levando à perda de seu conteúdo celular. Esses compostos podem se dissolver na membrana, resultando em perda de sua função. Segundo Ferrão *et al.* (2020), o OE também interfere na síntese da parede celular, resultando na morte do fungo.

Com base nos critérios apresentados por Lopes *et al.* (2020), uma substância é considerada fungicida quando a razão CFM/CIM é igual ou inferior a 4; para valores superiores, é considerada fungistática. No caso das cepas de *Sporothrix brasiliensis* mais sensíveis (SB-485, SB-366, SB-394, SB-260, SB-44) ao OE, foi evidente a ação fungicida do óleo essencial do mastruz, independentemente do período de coleta das plantas (chuvoso ou seco) ou do estágio de desenvolvimento das mesmas.

5. Conclusão

Durante o mês de janeiro, caracterizado como período seco, observou-se um maior rendimento de óleo essencial (OE) de *Dysphania ambrosioides* (L.) em comparação ao período chuvoso, representado pelo mês de junho. O OE obtido de plantas coletadas em junho de 2023, ao final do ciclo de vida e com predominância de infrutescências e sementes maduras, apresentou maior porcentagem de ascaridol, seguido de α -terpineno. Em contraste, o OE extraído de plantas coletadas em janeiro de 2023, no meio do ciclo de vida, com mais inflorescências, revelou uma maior porcentagem de α -terpineno, seguido de ascaridol. Em ambos os óleos essenciais, o ρ -cimeno foi o terceiro composto majoritário.

Este estudo documentou, pela primeira vez, a atividade antifúngica e fungicida in vitro do óleo essencial de *Dysphania ambrosioides* (L.) frente a cepas de *Sporothrix brasiliensis*. No entanto, são necessários estudos adicionais para elucidar o mecanismo de ação deste OE sobre cepas de fungos patogênicos.

Os dados deste trabalho sugerem que o óleo essencial de *Dysphania ambrosioides* (L.) possui potencial como tratamento complementar contra a esporotricose, possibilitando, eventualmente, o uso conjunto com o itraconazol. Esse tratamento complementar, caso seja comprovada sua eficácia, representaria uma opção de baixo custo, oferecendo uma alternativa acessível para a população que muitas vezes não dispõe de recursos financeiros para arcar com os altos custos do tratamento exclusivo com itraconazol. Além de ser oneroso, o tratamento com itraconazol é de longa duração e apresenta diversos efeitos colaterais.

Financiamento

Programa Institucional de Bolsas de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (PIBITI/CNPq). Edital nº22/2022

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Nota

A presente pesquisa foi oriunda de um Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba, câmpus Cabedelo, disponível no link: <https://repositorio.ifpb.edu.br/handle/177683/4015>

Contribuições ao artigo

MELLO, F. G. L.; DINIZ, P. F. A.; NASCIMENTO, Y. M.: concepção ou desenho do estudo/pesquisa; análise e/ou interpretação dos dados; revisão final com participação crítica e intelectual no manuscrito. CORDEIRO, L. V.; SILVA, A. L.: análise e/ou interpretação dos dados. GUERRA, F. Q. S.: concepção ou desenho do estudo/pesquisa; revisão final com participação crítica e intelectual no manuscrito. SOUTO, A. G. L.: revisão final com participação crítica e intelectual no manuscrito. Todos os autores participaram da escrita, discussão, leitura e aprovação da versão final do artigo.

Referências

- ADAMS, R. P. **Identification of essential oil componentes by gas chromatography/mass spectrometry**. 5. ed. Gruver: Texensis, 2017.
- AIELLO, S. E. **Manual Merck de Veterinária**. 10. ed. São Paulo: Rocca, 2017.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Itraconazol**. Brasília, DF, 26 set, 2024. Acesso em: 20 nov, 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ITRACONAZOL>.
- ALITONOU, G. A.; SESSOU, P.; TCHOBO, F. P.; NOUDOGBESSI, J. P.; AVLESSI, F.; YEHOUENOU, B.; MENUT, C.; VILLENEUVE, P.; SOHOUNHLOUE, A. C. K. Chemical composition and biological activities of essential oils of *Chenopodium ambrosioides* L. collected in two areas of Benin. **International Journal of Biosciences**, v. 2, n. 8, p. 58-66, 2012. Disponível em: <https://www.innsupub.net/wp-content/uploads/2022/02/IJB-V2-No8-p58-66.pdf>. Acesso em: 6 nov. 2024.
- ALONSO, J. **Tratado de fitofármacos e nutracêuticos**. 2. ed. Rosario: Corpus Libros, 2020.
- BARRALES-CUREÑO, H. J.; CABRERA, B. E. H.; MONTOYA, J.M; VALDEZ, L. G. L.; GARCIGLIA, R. S.; HIGUERA, V. M. O.; HERRERA, L. M. S.; CONSTANTINO, G. G. L.; MARTINEZ, F. Z. Metabolomics studies of allelopathy: a review. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v. 51, n. 1, p. 243-274, 2022. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-74182022000100243&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 6 nov. 2024.
- BRAHIM, M. A. S.; FADLI, M.; HASSANI, L.; BOULAY, B.; MARKOUK, M.; BEKKOUCHE, K.; ABBAD, A.; ALI, M. A.; LARHSINI, M. *Chenopodium ambrosioides* var. *ambrosioides* used in Moroccan traditional medicine can enhance the antimicrobial activity of conventional antibiotics. **Industrial Crops and Products**, v. 71, p. 37-43, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.03.067>.
- BURT, S. Óleos essenciais: suas propriedades antibacterianas e aplicações potenciais em alimentos – uma revisão. **Jornal Internacional de Microbiologia Alimentar**, v. 94, n. 3, p. 223- 253, 2004.
- CARLOS, I. Z.; SASSÁ, M. F.; SGARBI, D. B. G.; PLACERES, M. C. P.; MAIA, D. C. G. Current research on the immune response to experimental *sporotrichosis*. **Mycopathologia**, v. 168, n. 1, p. 1-10, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-009-9190-z>.
- CARSON, C. F.; MEE, B. J.; RILEY, T. V. Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 6, p. 1914-1920, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.46.6.1914-1920.2002>.

CARVALHO, L. M.; CARNELLOSI, M. A. G. Efeitos alelopáticos do extrato aquoso de mastruz (*Chenopodium ambrosioides* L.) na germinação do tomateiro (*Lycopersicon esculentum* Mill.). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 7, n. 2, p. 92-95, 2005. Disponível em: https://www1.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/Botanica/RBPM-RevistaBrasileiradePlantasMediciniais/artigo_13_v7_n2.pdf. Acesso em: 6 nov. 2024.

CHEKEM, M. S. G.; LUNGA, P. K.; TAMOKOU, J. D.; KUIATE, J. R.; TANE, P.; VILAREM, G.; CERNY, M. Antifungal properties of *Chenopodium ambrosioides* essential oil against *Candida* species. **Pharmaceuticals**, v. 3, n. 9, p. 2900-2909, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph3092900>.

CLEFF, M. B.; MEINERZ, A. R. M.; SCHUCH, L. F. D.; RODRIGUES, M. R. A.; MEIRELES, M. C. A.; MELLO, J. R. B. Atividade *in vitro* do óleo essencial de *Origanum vulgare* frente à *Sporothrix Schenckii*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 2, p. 513-516, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-09352008000200039>.

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute. **CLSI M38-A2**. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: approved standard. 2. Ed. V. 28, n. 1. Wayne: CLSI, 2008.

COUTO, C. S.; RAPOSO, N. R.; ROZENTAL, S.; BORBA-SANTOS, L. P.; BEZERRA, L. M.; DE ALMEIDA, P. A.; BRANDÃO, M. A. Chemical composition and antifungal properties of essential oil of *Origanum vulgare* Linnaeus (Lamiaceae) against *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis*. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 7, p. 1207-1212, 2015. DOI: [10.4314/tjpr.v14i7.12](https://doi.org/10.4314/tjpr.v14i7.12)

CRUZ, L. C. H. **Micologia veterinária. Rio de Janeiro: Revinter, 2010.**

DEMBITSKY, V.; SHKROB, I.; HANUS, L. O. Ascaridole and related peroxides from the genus *Chenopodium*. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 152, n. 2, p. 209-215, 2008. DOI: <https://doi.org/10.5507/bp.2008.032>.

DORMAN, H. J.; DEANS, S. G. Agentes antimicrobianos de las plantas: actividad antibacteriana de los aceites volátiles de las plantas. **Journal of Applied Microbiology**, v. 88, p. 308-316, 2000.

FARSHORI, N. N.; BANDAY, M. R.; AHMAD, A.; KHAN, A. U.; RAUF, A. Synthesis, characterization, and *in vitro* antimicrobial activities of 5-alkenyl/hydroxyalkenyl-2-phenylamine-1, 3, 4-oxadiazoles and thiadiazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 6, p. 1933-1938, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.01.126>.

FERNANDES, C. C.; DIAS, A. L. B.; SANTOS, J. G.; SILVA, I. J. M. M.; MIRANDA, M. L. D. Antifungal and allelopathic effects of essential oil from *Calyptanthes concinna* DC. dried leaves and of its major constituent elemicin. **Agronomy** v. 14, n. 7, 1527, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/agronomy14071527>.

FERRÃO, S. K.; BUTZGE, J. C.; MEZZOMO, L.; CALIL, L. N.; APEL, M. A.; MEZZARI, A.; LIMBERGER, R. P. Atividade antifúngica de óleos essenciais frente a *Candida* spp. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 1, p. 100-113, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n1-007>.

FURINI, T.; FURINI, S. C. S.; BARROS, J. O.; DOMINGUES, S. C. O.; KARSBURG, I. V. Alelopatia e genotoxicidade da erva de Santa Maria nos sistemas *Lactuca sativa* L. e *Allium cepa* L. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 7, n. 2, p. 105-116, 2020. Disponível em: <https://periodicos.ufac.br/index.php/SAJEBTT/article/view/3362>. Acesso em: 8 jun. 2024.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200026>

GREMIÃO, I. D. F.; MARTINS, E. M. S.; MONTENEGRO, H.; CARNEIRO, A. J. B.; XAVIER, M. O.; FARIAS, M. R.; MONTI, F.; MANSO, W.; PEREIRA, R. H. M. A.; PEREIRA, S. A.; LOPES-BEZERRA, L. M. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p. 107-124, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00365-3>.

JARDIM, C. M.; JHAM, G. N.; DHINGRA, O. D.; FREIRE, M. M. Composition and antifungal activity of the essential oil of the Brazilian *Chenopodium ambrosioides* L. **Journal of Chemical Ecology**, v. 34, n. 9, p. 1213-1218, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10886-008-9526-z>.

JIMÉNEZ-OSORNIO, F. M. V. Z. J.; KUMAMOTO, J.; WASSER, C. Allelopathic activity of *Chenopodium ambrosioides* L. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 24, n. 3, p. 195-205, 1996. DOI: [https://doi.org/10.1016/0305-1978\(96\)00002-6](https://doi.org/10.1016/0305-1978(96)00002-6).

KASALI, F. M.; TUSIIMIRE, J.; KADIMA, J. N.; AGABA, A. G. Ethnomedical uses, chemical constituents, and evidence-based pharmacological properties of *Chenopodium ambrosioides* L.: extensive overview. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 7, p. 153, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00306-3>.

LLORET, A.; HARTMANN, K.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; MÖSTL, K.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 7, p. 619-623, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X13489225>.

LOPES, A. L. O.; DINIZ NETO, H.; SILVA NETA, M. N.; LIMA, E. O.; GUERRA, F. Q. S. Atividade antifúngica *in vitro* do p-cimeno frente às cepas do complexo *Sporothrix schenckii*. In: ONE, G. M. C. (org.). **Microbiologia: tecnologia a serviço da saúde**. IMEA: João Pessoa, 2020. p. 54-71.

LUQMAN, S.; DWIVEDI, G. R.; DAROKAR, M. P.; KALRA, A.; KHANUJA, S. P. Potential of Rosemary oil to be used in drug-resistant infections. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, v. 13, n. 5, p. 54-59, 2007.

MARIMON, R.; CANO, J.; GENÉ, J.; SUTTON, D. A.; KAWASAKI, M.; GUARRO, J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 10, p. 3198-3206, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00808-07>.

MARIMON, R.; GENÉ, J.; CANO, J.; TRILLES, L.; LAZÉRA, M. S.; GUARRO, J. Molecular phylogeny of *Sporothrix schenckii*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 9, p. 3251-3256, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00081-06>.

MEINERZ, A. R. M.; CLEFF, M. B.; NASCENTE, P. S.; NOBRE, M. O.; SCHUCH, L. F. D.; ANTUNES, T. Á.; XAVIER, M. O.; MEIRELES, M. C. A.; MELLO, J. R. B. Efeitos de doses elevadas da terbinafina e itraconazol em ratos Wistar. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 1, p. 105-109, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000100013>.

RAHAL, I. L.; NUNES, A. N.; GRUNITZKY, R. A.; SILVA, G. C. C.; OLIVEIRA, H. L. M.; DIAS, A. B.; BENTO, M. C. V. A.; SENA, J. S.; SILVA, G. R.; GAZIM, Z. C. Determinação do rendimento

do óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L. em função da variação sazonal. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 2, n. 3, p. 1099-1110, 2022. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/8994>. Acesso em: 6 nov. 2024.

SÁ, R. D.; SOARES, L. A. L.; RANDAU, K. P. Óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L.: estado da arte. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 2, 2015. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/40>. Acesso em: 6 nov. 2024.

SANTOS, S. G.; CORRÊA, R. X. Diversidade genética de *Chenopodium ambrosioides* da região cacauera da Bahia com base em marcadores RAPD. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 41, n. 1, p. 161-164, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-204X2006000100022>.

SCHUBACH, T. M. P.; MENEZES, R. C.; WANKE, B. Sporotrichosis. In: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4. ed. St Louis: Elsevier, p. 645-650, 2012.

SILVA, M. B. T.; COSTA, M. M. M.; TORRES, C. C. S.; GALHARDO, M. C. G.; VALLE, A. C. F.; MAGALHÃES, M. A. F. M.; SABROZA, P. C.; OLIVEIRA, R. M. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 10, p. 1867-1880, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2012001000006>.

SOBRAL, F. E. S.; SALVADOR, I. S.; SOUZA, M. S.; BARBOSA, R. T.; DUARTE, G. D. Esporotricose – um problema real nos programas de controle populacional de animais domésticos. **Journal of Medicine and Health Promotion**. v. 4, n. 4, p. 1308-1317, 2019. Disponível em: <https://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-86270fc66069337d46064740cf4c188a.pdf>. Acesso em: 6 nov. 2024.

VAN DEN DOOL, H.; KRATZ, P. D. A Generalization of the retention index system including linear temperature programmed gas-liquid partition chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 11, p. 463-471, 1963. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(01\)80947-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(01)80947-x).

WALLER, S. B.; MADRID, I. M.; SILVA, A. L.; CASTRO, L. L. D.; CLEFF, M. B.; FERRAZ, V.; MEIRELES, M. C. A.; ZANETTE, R.; MELLO, J. R. B. *In vitro* susceptibility of *Sporothrix brasiliensis* to essential oils of Lamiaceae family. **Mycopathologia**, v. 181, n. 11-12, p. 857-863, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0047-y>.

WALLER, S. B.; LANA, D. F. D.; QUATRIN, P. M.; FERREIRA, M. R. A.; FUENTEFRIA, A. M.; MEZZARI, A. Antifungal resistance on *Sporothrix* species: an overview. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p. 73-80, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00307-z>.

WIEBE, V.; KARRIKER, M. Therapy of systemic fungal infections: a pharmacologic perspective. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, n. 4, p. 250-257, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2005.07.006>.