

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DA ERVA CIDREIRA (*LIPPIA ALBA*) FRENTE AO FUNGO *CANDIDA ALBICANS*: REVISÃO INTEGRATIVA

Jadson Mathyas Domingos da Silva¹

Maria Letícia Tibério Silva²

Joyce Silva Lima³

Mariana Josué Raposo⁴

Odontologia



cadernos de
graduação

ciências biológicas e da saúde

ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura a respeito da atividade antifúngica da espécie *Lippia alba* frente ao fungo *Candida albicans*. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que consiste na síntese de conhecimentos já publicados gerando conclusões frente a questão norteadora do estudo. Consultou-se as bases de dados PUBMED e SCIELO, usando-se os descritores: "candidíase bucal", "candida albicans" e "*Lippia alba*", de forma isolados e posteriormente, usou-se à estratégia de cruzá-los utilizando o operador booleano AND. Incluiu-se artigos publicados nos últimos vinte anos, sem restrição de idioma, disponíveis de forma gratuita na íntegra. Incluiu-se 8 artigos que respondiam a questão norteadora do estudo. Os estudos revisados apontam que *in vitro*, as propriedades químicas presentes nas folhas e raízes da *L. alba* apresentam atividade antifúngica eficaz frente ao fungo *C. albicans*. O óleo essencial da *Lippia alba* também apresenta atividade antifúngica contra o fungo. Necessita-se de mais estudos, em especial de caráter clínico para que possa-se pensar nesse produto como um promissor recurso terapêutico no tratamento de infecções fúngicas.

PALAVRAS-CHAVE

Candidíase bucal; *Candida albicans*; *Lippia alba*.

ABSTRACT

The aim of the present study was to review the literature on the antifungal activity of the species *Lippia alba* against the fungus *Candida albicans*. It is an integrative literature review that consists of the synthesis of previously published knowledge, generating a conclusion in view of the guiding question of the study. That consulted the following databases PUBMED and SCIELO, using the descriptors: "oral candidiasis", "candida albicans" and "*Lippia alba*", in isolation and later, the strategy of crossing them was used using the boolean operator AND. Articles published in the last twenty years were included, without language restriction, were available free of charge in full. 8 articles were included that answered the guiding question of the study. The reviewed studies show that in vitro, the chemical properties present in the leaves and roots of *L. alba* have an effective antifungal activity against the fungus *C. albicans*. The essential oil of *Lippia alba* also has good antifungal activity against the fungus. More studies are needed, especially of a clinical character, so that this product can be thought of as a promising therapeutic resource in the treatment of fungal infections.

KEYWORDS

Candidiasis oral; *Candida albicans*; *Lippia alba*.

1 INTRODUÇÃO

Lippia Alba Mill NE Brown é uma planta da família verbenaceae, aromática, do centro da América do Sul e Caribe (HENNEBELLE *et al.*, 2008). Seu óleo essencial, material secundário do metabolismo da planta, é rico em variados compostos químicos (BLANK *et al.*, 2015), dentre estes, pode-se destacar os monoterpenos, carvone e citral, que possuem alta atividade antifúngica (BINGXIN *et al.*, 2015; PEIXOTO *et al.*, 2018).

À atividade antifúngica da *Lippia alba* foi pesquisada em alguns estudos (MESA-ARANGO *et al.*, 2009; CORTEZ *et al.*, 2015) e apresentou bons resultados, considerando-se uma possível fonte terapêutica para infecções fúngicas como a candidíase bucal, uma vez que a *C. albicans* pode apresentar resistência a medicamentos sintéticos comumente utilizados, como o fluconazol (MORSCHHÄUSER, 2016).

Candida albicans é um fungo comensal que coloniza a microbiota da mucosa de forma benigna, podendo em caso de disbiose, gerar dois principais tipos de infecções em humanos, superficiais da mucosa, como candidíase bucal e vaginal, e sistêmica, apresentando risco de vida, já que pode se manifestar como sepse e choque séptico (MAYER; WILSON; HUBE, 2013; WANG, 2015).

A manutenção da imunidade inata é fator crucial para à instalação da doença (WANG, 2015). Com capacidade de formar biofilme em superfícies abióticas como próteses dentárias e bióticas (mucosa), o biofilme forma-se em um processo sequencial e complexo que se inicia com a aderência de células de levedura ao substrato, proliferação dessas células,

formação de células em formato de hifas na parte superior do biofilme, acúmulo de material de matriz extracelular e, por fim, dispersão das células de levedura, o que confere o aumento da resistência a medicamentos antifúngicos (FINKEL; MITCHELL, 2011).

Diante do exposto, levando-se em consideração ao aumento da resistência terapêutica com antifúngicos sintéticos, o objetivo do presente estudo é analisar a literatura a respeito da atividade antifúngica da *Lippia alba* frente ao fungo *Candida albicans*.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura que compreende a síntese de conhecimentos já publicados e gera conclusões sobre o tema em estudo. Este método compreende seis etapas: seleção das hipóteses ou questão para revisão, definição dos critérios para a seleção da amostra, definição das características da pesquisa original, análise de dados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para a realização deste estudo, seguiu-se uma ordem cronológica que iniciou com a questão norteadora: Existem evidências científicas que comprovam a atividade antifúngica da *Lippia Alba* sob o fungo *candida albicans*?

Para a busca dos artigos consultou-se à base de dados *National Library of Medicine* (PUBMED) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), realizando-se à busca no mês de julho de 2020. Para o levantamento dos artigos, usou-se os descritores “candidíase bucal”; “candida albicans” e “*Lippia alba*”. Inicialmente, pesquisou-se os descritores de forma isolada e, posteriormente, usou-se a estratégia de cruzá-los, usando o operador booleano AND. Incluiu-se artigos publicados no período de janeiro de 2000 a julho de 2020, sem restrição de idioma, disponíveis de forma gratuita na íntegra e que retratassem a temática em estudo. Como critério de exclusão, artigos que não estivessem publicados no período preconizado, monografias, dissertações e teses. O Fluxograma 1 apresenta à estratégia de busca dos artigos nas referidas bases de dados.

Fluxograma 1 – Publicações encontradas entre os anos de 2000 a 2020 nas bases de dados: PUBMED e SCIELO



Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Para a escolha dos artigos, foram lidos os títulos e resumos e escolhidos os que respondessem a questão condutora do estudo, sendo excluídos os artigos em duplicatas.

3 RESULTADOS

Incluiu-se 8 artigos que responderam a questão norteadora do estudo. O Quadro 1 apresenta às características dos respectivos estudos selecionados.

Quadro 1 – Apresentação das características dos estudos incluídos nesta revisão

TÍTULO / AUTORES / ANO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
Atividade antimicrobiana de <i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae) / AGUIAR <i>et al.</i> , / 2008.	Comprovar a ação antimicrobiana de extratos brutos produzidos a partir de plantas cultivadas de forma padronizada para produção de fitoterápicos de modo a confirmar se sob as condições de cultivos em que as plantas estão sendo mantidas os princípios ativos com ação antimicrobiana estão presentes em seus extratos e se atuam com a mesma eficácia referida para outros estudos na inibição dos microrganismos testes.	O estudo confirma a atividade antifúngica de <i>Lippia alba</i> , mostrando que os extratos clorofórmico, acetônico e etanólico da raiz foram ativos frente a <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Mycobacterium smegmatis</i> , <i>Candida albicans</i> e <i>Monilia sitophila</i> e os extratos hexânicos, etanólicos e metanólicos das folhas inibiram <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>M. smegmatis</i> e <i>M. sitophila</i> .	O estudo permite a confirmação das propriedades antifúngicas e antimicrobianas para os extratos das raízes e das folhas de <i>L. alba</i> , incentivando novos estudos com a finalidade de estabelecer os constituintes químicos responsáveis por tal atividades.
Citral and carvone chemotypes from the essential oils of Colombian <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E. Brown: composition, cytotoxicity and antifungal activity / MESA-ARANGO <i>et al.</i> , / 2009.	Avaliar a composição química, efeito citotóxico e atividade antifúngica de óleos essenciais de <i>L. alba</i> , bem como alguns de seus componentes, de duas regiões da Colômbia.	O óleo essencial de <i>Lippia</i> apresentou atividade antifúngica c/ concentração inibitória mínima (CIM) de 78,7 e 270,8 $\mu\text{g} / \text{ml}$ para o <i>A. fumigatus</i> e <i>C. krusei</i> , respectivamente. Apesar do citronelal e o geraniol se apresentarem em menores concentrações no quimiotipo citral, eles apresentaram atividade antifúngica significativa.	Os resultados demonstram significativa atividade antifúngica para o quimiotipo citral de <i>L. alba</i> , e sugere que devem ser realizados novos estudos para avaliação da fototoxicidade desse composto em células primárias, com o intuito de considerar seu uso tópico para aplicações clínicas.

TÍTULO / AUTORES / ANO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
Atividade antimicrobiana de óleos essenciais de plantas medicinais / GEROMINI <i>et al.</i> , / 2012.	Avaliar a atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> (erva-cidreira-brasileira), <i>Mentha piperita</i> (hortelã-pimenta), <i>Ocimum gratissimum</i> (alfavaca-cravo) e <i>Rosmarinus officinalis</i> (alecrim) para <i>Candida albicans</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Obteve-se um alto indicativo de propriedade antifúngica dos óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> e <i>O. gratissimum</i> , com níveis elevados de inibição. Os halos de inibição para a <i>C. albicans</i> ficaram entre 1,5 e 1,1 vezes maior que o controle positivo com nistatina.	Entre os óleos essenciais analisados, observou-se elevada capacidade inibitória sobre os micro-organismos <i>C. albicans</i> , <i>E. coli</i> e <i>S. aureus</i> , especialmente através dos óleos essenciais de <i>L. alba</i> e <i>O. gratissimum</i> , com exceção de <i>P. aeruginosa</i> , que exibiu certa resistência aos óleos essenciais.
In vitro antifungal activities of leaf extracts of <i>Lippia alba</i> (Verbenaceae) against clinically important yeast species / OLIVEIRA <i>et al.</i> , / 2014.	Avaliar a atividade antifúngica do extrato e das folhas de <i>Lippia alba</i> em relação às suas atividades antifúngicas contra sete espécies importantes de levedura.	À atividade antifúngica do extrato etanólico e frações de <i>L. alba</i> foi avaliada contra sete espécies de leveduras de interesse. Os extratos de hexano e clorofórmio das folhas e flores de <i>L. alba</i> mostraram atividade contra <i>C. albicans</i> e também foi ativo contra as outras espécies de leveduras analisadas.	O efeito contra espécies de <i>Candida</i> é interessante, devido a resistência inata de alguns micro-organismos ao fluconazol, o que dificulta o tratamento dessas infecções. A <i>Lippia alba</i> pode ser um bom candidato na busca por novos fármacos a partir de produtos naturais com atividade antifúngica.
Avaliação da atividade antifúngica dos óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae) e <i>Cymbopogon citratus</i> (D.C.) Stapf (Poaceae) / CORTEZ <i>et al.</i> , / 2015.	Avaliar a atividade antifúngica dos óleos essenciais de <i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae), e <i>Cymbopogon citratus</i> (DC) Stapf separadamente, bem como a mistura destes.	Sobre a <i>Candida albicans</i> , a mistura dos dois óleos apresentou o valor de concentração de inibição mínima (0,125 mg/ml). Observou-se também ausência total de crescimento dos fungos (<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> e <i>C. parapsilosis</i>) na presença do óleo essencial de <i>Lippia alba</i> , na concentração de 1,0 mg/mL.	Notou-se um efeito positivo em relação à capacidade antifúngica dos óleos essenciais analisados (<i>Lippia alba</i> e <i>Cymbopogon citratus</i>), ambos apresentaram resposta antifúngica frente a todas as cepas de <i>Candida sp.</i> , sendo que uma melhor atividade foi observada no óleo essencial de <i>Cymbopogon citratus</i> .

TÍTULO / AUTORES / ANO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
Constituintes citotóxicos e antimicrobianos do Óleo essencial de <i>Lippia alba</i> (Verbenaceae) / SANTOS / 2016.	Avaliar a composição química do óleo essencial de folhas de espécies brasileira de <i>L. alba</i> , bem como à avaliação citotóxica e antimicrobiana de óleo essencial bruto.	Os resultados do estudo revelam que todas as cepas de leveduras avaliadas apresentaram sensibilidade ao óleo essencial de <i>L. alba</i> , já as cepas bacterianas tiveram diminuição de 70% do crescimento bacteriano.	As leveduras apresentam maior sensibilidade ao óleo essencial da <i>Lippia alba</i> do que as cepas bacterianas, apontando a <i>Lippia alba</i> como uma promessa terapêutica em infecções fúngicas.
Quimiotipos, Extracción, Composición y Aplicaciones del Aceite Esencial de <i>Lippia alba</i> / LINDE <i>et al.</i> , / 2016.	Realizar uma revisão dos principais quimiotipos, métodos de extração, composição e aplicação do óleo essencial de <i>L. alba</i> .	Os principais componentes encontrados foram: citral, geraniol, <i>trans</i> - β -cariofileno, carvona e limoneno.	O óleo essencial dessa espécie contém principalmente os terpenóides e os fenilpropanóides. Este possui atividade antifúngica, antimicrobiana e analgésica comprovada. Porém, a variabilidade na composição química do óleo essencial da <i>L. alba</i> gera uma dificuldade para a comercialização do produto.
Atividade antimicrobiana e potencial terapêutico do gênero <i>Lippia sensu lato</i> (Verbenaceae) / COSTA <i>et al.</i> , / 2017.	Fazer um levantamento bibliográfico sobre o potencial antimicrobiano das principais espécies do gênero, expondo de forma geral, os estudos etnofarmacológicos, bem como a utilização popular e seu potencial antimicrobiano, além das partes vegetais mais utilizadas, seus extratos e constituintes.	De acordo com a literatura, as pesquisas com extratos e óleo essencial de <i>Lippia spp.</i> , apontam esse gênero com potencial antimicrobiano e fungicida, promissor para o tratamento de infecções oportunistas ocasionadas por <i>Candida albicans</i> e outras espécies de <i>Candida</i> .	O estudo revela que o gênero <i>Lippia</i> apresenta propriedades biológicas que conferem um vasto potencial de aplicações terapêuticas, sendo uma fonte natural para síntese de novos fitoterápicos, com atividade antimicrobiana, fungicida, antiviral, larvicida, antitumoral, antimalárica, dentre outras.

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Percebe-se que apesar de poucos estudos estarem disponíveis na íntegra, a partir de 2010, mais estudos começaram a ser conduzidos voltados para a aplicação terapêutica da *L. alba*. Nesta revisão, dos 8 artigos incluídos, apenas 2 estudos foram conduzidos até o ano de 2010 e 6 após esse ano, reafirmando que, aos poucos, as pesquisas com plantas medicinais vem ganhando mais espaço na produção científica brasileira.

4 DISCUSSÃO

Segundo Mesa-Arango e outros autores (2009) os óleos essenciais de *L. alba* podem ser proveitosos como agentes antifúngicos porque sensibilizam vários alvos ao mesmo tempo e não há relação de resistência ou adaptação aos óleos essenciais pela levedura, acrescenta, ainda, que a atividade antifúngica do quimiotipo citral de *L. alba* comprovada por meio de seu estudo pode ser esclarecida em razão de uma maior quantidade de monoterpenos oxigenados, garantindo elevada atividade antifúngica, antitumoral, antibacteriana, dentre outras, características também relatadas na revisão realizada por Costa e outros autores (2017).

Santos e outros autores (2016) avaliaram a atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Lippia alba* em relação às leveduras e cepas bacterianas, a interpretação dos resultados revelou que as leveduras são significativamente mais sensíveis à *L. alba* quando comparadas às cepas bacterianas, visto que, todas as leveduras analisadas em seu estudo apontaram um total de 90% para inibição de crescimento, no mínimo. Dessa forma, o óleo essencial de *L. alba* pode ser visto como uma promessa de antifúngico na medicina, uma vez que essa eficácia também foi encontrada no estudo de Geromini e outros autores (2012), que observaram um halo inibitório de crescimento maior nas cepas que receberam tratamento com óleo essencial da *L. alba* quando comparados ao controle positivo com Nistatina.

Com relação às concentrações inibitórias mínimas (CIM), Santos e outros autores (2016) analisaram o potencial do óleo essencial de *Lippia alba* sobre várias espécies de leveduras, entre elas, a *candida albicans* que é o micro-organismo de interesse em nosso estudo, apresentou um percentual em torno de 99% para inibição de crescimento (2,0 mg/mL de CIM). Já Cortez e outros autores (2015), obtiveram uma CIM de 0,125 mg/mL sobre as cepas de leveduras de *candida albicans* e observou-se, também, ausência absoluta de desenvolvimento fungicida em concentrações de 1,0 mg/ mL do óleo essencial de *Lippia alba*.

Oliveira e outros autores (2014) analisaram por meio de estudo *in vitro* a atividade antifúngica do extrato e das folhas de *Lippia alba* contra sete espécies de levedura, em seus resultados, os extratos de hexano e clorofórmio das folhas e flores de *L. alba* mostraram atividade efetiva contra *C. albicans*, como também foi ativo contra as outras espécies de leveduras, corroborando com o estudo realizado por Aguiar e outros autores (2008), que obtiveram bons resultados com extratos clorofórmico e acetônico das raízes, resultando num halo inibitório com diâmetro próximo daqueles produzidos por medicamentos sintéticos padrões.

Para Linde e outros autores (2016), a variabilidade na composição química do óleo essencial da *L. alba* gera uma dificuldade para a comercialização do produto, uma vez que este pode ser influenciado pela genética da planta, ambiente e de processamento, o que requer mais estudos que melhor caracterizem os fatores de controle de qualidade desse material, a fim de que esse produto comece a ser melhor explorado pela indústria farmacêutica, podendo ser um excelente fitoterápico eficaz contra patologias que tenham o fungo *C. albicans* como microrganismo principal.

Faz-se necessário, considerando que o estudo é limitado a poucos artigos disponíveis na íntegra, que mais estudos sejam realizados sobre essa espécie, em especial estudos clínicos, para que se possa alcançar mais uma possibilidade terapêutica no tratamento de infecções fúngicas.

5 CONCLUSÕES

O óleo essencial da *Lippia alba* apresenta atividade antifúngica eficaz contra o fungo *Candida albicans*. Necessita-se de mais estudos, em especial de caráter clínico para que possa-se pensar nesse produto como um promissor recurso terapêutico no tratamento de infecções fúngicas.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, J. S. *et al.* Atividade antimicrobiana de *Lippia alba* (Mill.) NE Brown (Verbenaceae). **Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa, v. 18, n. 3, p. 436-440, set. 2008.
- BINGXIN, M. A. *et al.* Interference and mechanism of dill seed essential oil and contribution of carvone and limonene in preventing Sclerotinia rot of rapeseed. **PloS one**, v. 10, n. 7, p. e0131733, 2015.
- BLANK, A. F. *et al.* Chemical diversity in *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown germplasm. **Sci. World J.**, v. 2015, p. 1-11, 2015.
- COSTA, P. S. *et al.* Atividade antimicrobiana e potencial terapêutico do gênero *Lippia* sensu lato (Verbenaceae). **Hoehnea**, v. 44, n. 2, p. 158-171, 2017.
- CORTEZ, L. E. R. *et al.* Avaliação da atividade antifúngica dos óleos essenciais de *Lippia alba* (Mill.) NE Brown (Verbenaceae) e *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf (Poaceae). **Mundo saúde (Impr.)**, v. 39, n. 4, p. 433-440, 2015.
- FINKEL, J. S.; MITCHELL, A. P. Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 2, p. 109-118, 2011.

GEROMINI, K. V. N. *et al.* Atividade antimicrobiana de óleos essenciais de plantas medicinais. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 15, n. 2, 2012.

HENNEBELLE, T. *et al.* Ethnopharmacology of *Lippia alba*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 116, n. 2, p. 211-222, 2008.

LINDE, G. A. *et al.* Quimiotipos, extracción, composición y aplicaciones del aceite esencial de *Lippia alba*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 1, p. 191-200, 2016.

MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 119-128, 2013.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MESA-ARANGO, A. C. *et al.* Antifungal activity and chemical composition of the essential oils of *Lippia alba* (Miller) NE Brown Grown in Different Regions of Colombia. **Journal of Essential Oil Research**, v. 22, n. 6, p. 568-574, 2009.

MORSCHHÄUSER, J. The development of fluconazole resistance in *Candida albicans*—an example of microevolution of a fungal pathogen. **Journal of microbiology**, v. 54, n. 3, p. 192-201, 2016.

OLIVEIRA, G. T. *et al.* Atividades antifúngicas in vitro de extratos de folhas de *Lippia alba* (Verbenaceae) contra espécies de levedura clinicamente importantes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 2, p. 247-250, mar./abr. 2014.

PEIXOTO, M. G. *et al.* Activity of essential oils of *Lippia alba* chemotypes and their major monoterpenes against phytopathogenic fungi. **Biosci. J.**, Uberlândia, v. 34, n. 5, p. 1136-1146, set./out. 2018.

SANTOS, N. O. Constituintes citotóxicos e antimicrobianos do óleo essencial de *Lippia alba* (Verbenaceae). **Medicines**, v. 3, n. 22, ago. 2016.

WANG, Y. Looking into *Candida albicans* infection, host response, and antifungal strategies. **Virulence**, v. 6, n. 4, p. 307-308, 2015.

Data do recebimento: 12 de Agosto de 2020

Data da avaliação: 18 de Março 2021

Data de aceite: 14 de Junho de 2021

1 Acadêmico do curso de odontologia do Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL.

E-mail: jadson.mathyas@souunit.com.br

2 Acadêmica do curso de odontologia do Centro Universitário Tiradentes - UNIT/AL.

E-mail: leticia_tiberio@outlook.com

3 Doutora em fitopatologia; Professora do curso de graduação em odontologia do Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL. E-mail: joyce.slima@souunit.com.br

4 Doutora em implantodontia; Professora do curso de graduação em odontologia do Centro Universitário Tiradentes – UNIT/AL. E-mail: mariana.josue@suunit.com.br