

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Tese** será disponibilizado somente a partir de 31/03/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



Avaliação *in vitro* do potencial antifúngico dos extratos de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. (Asteraceae) e dos metabolitos secundários encapsulados em sistemas de liberação para tratamento de dermatofitose

MARÍA ANGÉLICA MERA CÓRDOBA

Orientadora: Prof^a. Dra. Rosemeire Cristina Linhari Rodrigues Pietro

Araraquara-SP

2022



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



Avaliação *in vitro* do potencial antifúngico dos extratos de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. (Asteraceae) e dos metabolitos secundários encapsulados em sistemas de liberação para tratamento de dermatofitose

MARÍA ANGÉLICA MERA CÓRDOBA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof^a. Dra. Rosemeire Cristina

Linhari Rodrigues Pietro

Araraquara-SP

2022

C796a Córdoba, María Angélica Mera.
Avaliação *in vitro* do potencial antifúngico dos extratos de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. (Asteraceae) e dos metabolitos secundários encapsulados em sistemas de liberação para tratamento de dermatofitose / María Angélica Mera Córdoba. – Araraquara: [S.n.], 2022.
165 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Rosemeire Cristina Linhari Rodrigues Pietro.

1. *Achyrocline satureioides*. 2. Atividade antifúngica. 3. Incorporação de ativos em formulações. 4. Micropartículas poliméricas. 5. Quercetina. 6. Ácido 5-O-cafeoilquínico. I. Pietro, Rosemeire Cristina Linhari Rodrigues, orient. II. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Avaliação in vitro do potencial antifúngico dos extratos de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C (Asteraceae) e dos metabolitos secundários encapsulados em sistemas de liberação para tratamento de dermatofitose

AUTORA: MARÍA ANGELICA MERA CÓRDOBA

ORIENTADORA: ROSEMEIRE CRISTINA LINHARI RODRIGUES PIETRO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. ROSEMEIRE CRISTINA LINHARI RODRIGUES PIETRO (Participação Virtual)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP
Araraquara

Profa. Dra. ANA HELENA JANUÁRIO (Participação Virtual)
Departamento de Química / Universidade de Franca - UNIFRAN

Profa. Dra. ANA MARISA FUSCO ALMEIDA (Participação Virtual)
Departamento de Análises Clínicas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP -
Araraquara

Prof. Dr. ANDRÉ GONZAGA DOS SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP
Araraquara

Profa. Dra. MARIA JOSÉ VIEIRA FONSECA (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Farmacêuticas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

Araraquara, 31 de março de 2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pois tudo o que tenho conseguido tem sido pela bondade Dele.

Ao apoio de todos os meus familiares, principalmente de minha querida mãe Yaneth e minha irmã Jenny, obrigada pelo amor e compreensão que sempre me ofereceram à distância, tudo o que eu faço é por vocês.

Ao meu querido Charles, por seus conselhos, amor e a companhia nesta etapa da minha vida.

A minha orientadora Profa. Rosemeire Pietro, pela motivação, a paciência e por sempre compartilhar seu conhecimento. Agradeço a oportunidade concedida.

Aos professores, Prof. Dr. André Gonzaga, Profa. Dra. Ana Marisa, e Profa. Dra. Ana Melero pelas discussões e sugestões pertinentes para o desenvolvimento desse trabalho, além de compartilhamento de conhecimento e materiais.

As minhas melhores amigas Alexandra e Isabela, pela companhia, companheirismo durante esta etapa, amo vocês.

A todos alunos do Laboratório de Biotecnologia Farmacêutica da FCFAr.

Ao Laboratório de Tecnologia Farmacêutica e Parasitologia da Universidade de Valencia

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro

Lista de Figuras

- Figura 1.** Árvore filogenética dos dermatófitos. Fonte: Figura do próprio autor..28
- Figura 2.** (A) *Achyrocline satureioides* (B) Flores e folhas *A. satureioides*. Fonte: http://www.ufrgs.br/fitoecologia/florars/open_sp.php?img=15004.....41
- Figura 3.** Camadas de pele com infecções fúngicas. Fonte: Figura do próprio autor.....44
- Figura 4.** Representação esquemática do estrato córneo e os mecanismos de penetração de diferentes sistemas carregadores de fármacos. Fonte: Figura do próprio autor.....45
- Figura 5.** Esquema ilustrativo diferenciando os tipos de micropartículas (A) Microesferas (matriz polimérica) e (B) Microcápsulas (Cápsulas com parede polimérica e cavidade oca ou aquosa). Fonte: Figura do próprio autor.....46
- Figura 6.** Esquema da placa para determinação da CIM.....56
- Figura 7.** Reação de redução da resazurina a resorufina e diidroresorufina
Fonte:(O'BRIEN et al., 2000).....56
- Figura 8.** Percentual de células HaCat viáveis tratadas com os extratos etanólicos de folhas e flores *A. satureioides* após 24h de tratamento (n=4). Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. CN: Controle negativo (células sem tratamento), CP: Controle positivo (Células tratadas com DMSO 50 %). Método estatístico utilizado ANOVA two-way com post hoc Tukey.....75
- Figura 9.** Percentual de células A549 viáveis tratadas com os extratos etanólicos de folhas e flores de *A. satureioides* após 24h de tratamento (n=4). Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. CN: Controle negativo (células

sem tratamento), CP: Controle positivo (Células tratadas com DMSO 50%).
Método estatístico utilizado ANOVA two-way.....77

Figura 10. Percentual de células HepG2 viáveis tratadas com os extratos etanólicos de folhas e flores de *A. saturoioides* após 24h de tratamento (n=4). Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. CN: Controle negativo (células sem tratamento), CP: Controle positivo (Células tratadas com DMSO 50%). Método estatístico utilizado ANOVA two-way com post hoc Tukey.....78

Figura 11. Estabilização do radical DPPH• por um antioxidante (RUFINO et al., 2007).....79

Figura 12. Curva da porcentagem de Inibição (%) do radical DPPH•. (a) Extrato de folhas (b) Flores.....80

Figura 13. Estabilização do radical ABTS+• por um antioxidante e sua formação pelo persulfato de potássio.....81

Figura 14. Curva da porcentagem de Inibição (%) do cátion radical ABTS+•. (a) Extrato de folhas (b) Flores.....82

Figura 15. Espectros no UV de ergosterol. Acima, ergosterol puro, adquirido comercialmente, em diferentes concentrações. Tr1, Mc, Tr1 FOC e Tm: Azul escuro, controle sem tratamento; em laranja, tratamento com Extrato de folhas; em roxo, tratamento com extrato de flores; verde com tratamento com fluconazol e azul claro tratamento com cetoconazol.....85

Figura 16. Ação do Sorbitol nas células. Fonte: Figura própria do autor.....90

Figura 17. Microscopia de imunofluorescência da cepa *T. mentagrophytes* coradas com Calcofluor White (A-D) e com Vermelho do Nilo (E-H). (A e E) culturas tratadas com extrato de folha (312,5 µg/mL); (B e F) culturas tratadas com extrato de flor (312,5 µg/mL); (C e G) culturas tratadas com fluconazol (16 µg/mL); (D e H) culturas controle a escala de 10 µm.....92

Figura 18. Microscopia de imunofluorescência da cepa *M. canis* coradas com Calcofluor White (A-D) e com Vermelho do Nilo (E-H). (A e E) culturas tratadas com extrato de folha (156,25µg/mL); (B e F) culturas tratadas com extrato de flor (156,25 µg/mL); (C e G) culturas tratadas com fluconazol (8 µg/mL); (D e H) culturas controle a escala de 10 µm.....93

Figura 19. Microscopia de imunofluorescência da cepa *T. rubrum* coradas com Calcofluor White (A-D). (A) culturas tratadas com extrato de folha (156,2 5µg/mL); (B) culturas tratadas com extrato de flor (312,5 µg/mL); (C) culturas tratadas com fluconazol (2 µg/mL); (D) culturas controle a escala de 10 µm.....95

Figura 20. Cromatograma do extrato de flores de *A. saturoioides* obtido pelo detector de arranjo de diodos modo gradiente linear de 30% de MeCN (ácido fórmico 0,1%) (v/v) para 90% de MeCN (ácido fórmico 0,1%) (v/v) em 30 min, vazão 0,25 mL/min, volume de injeção 5 µL.....96

Figura 21. Espectro de massas ESI- do 3,5-di-O-cafeoilquínico, m/z 515 [M - H]-.....97

Figura 22. Espectro de massas ESI- do ácido cis/trans 5-O-cafeoilquinico, m/z 353 [M -H]-.....98

Figura 23. Espectro de massas ESI- do trans-4-O-cafeoilquinico, m/z 353 [M - H]-.....98

Figura 24. Espectro de massas ESI- do kaempferol, m/z 285 [M - H]-.....	99
Figura 25. Espectro de massas ESI- do luteolina, m/z 285 [M - H]-.....	99
Figura 26. Espectro de massas ESI- da quercetina, m/z 301 [M - H]-.....	100
Figura 27. Fragmentação Quercetina MS/MS m/z: 301.....	100
Figura 28. Espectro de massas ESI- da 3-O-metil-quercetina, m/z 315 [M - H]-	101
Figura 29. Fragmentação 3-O-metil-quercetina MS/MS m/z:315.....	102
Figura 30. Cromatograma do extrato de folhas de <i>A. saturoioides</i> obtido pelo detector de arranjo de diodos Modo gradiente linear de 30% de MeCN (ácido fórmico 0,1%) (v/v) para 90% de MeCN (ácido fórmico 0,1%) (v/v) em 30 min, vazão 0,25 mL/min, volume de injeção 5µL.....	104
Figura 31. Fotomicrografias A. Quitosana/Soluplus®/ácido 5-O- cafeoilquínico. B. Quitosana/Soluplus®/quercetina. C. Quitosana/ Tween® 80/ácido 5-O- cafeoilquínico. D. Quitosana/ Tween® 80/quercetina.....	108
Figura 32. Penetração de QR no estrato córneo após 2h e 6h de aplicação das formulações QR1, QR2 e QR3.....	119
Figura 33. Penetração de AC no estrato córneo após 2h e 6h de aplicação das formulações AC1, AC2 e AC3.....	120

Lista de Tabelas

Tabela 1. Classificação geral dos dermatófitos em base a parâmetros clínicos e ecológicos.....	26
Tabela 2. Metabólitos derivados de plantas com propriedades antifúngicas.....	36
Tabela 3. Linhagens fúngicas.....	54
Tabela 4. Quantidades usadas no preparo de soluções para a determinação de atividade antioxidante pela liberação do radical DPPH•.....	57
Tabela 5. Quantidades usadas no preparo de soluções para a determinação de atividade antioxidante pela liberação do cátion radical ABTS+•.....	58
Tabela 6. Concentração das amostras vegetais e antifúngicos para o ensaio de quantificação de ergosterol.....	60
Tabela 7. Parâmetros avaliados na validação 1 e 2 para a quantificação de QR e AC por HPLC.....	65
Tabela 8. Condições cromatográficas utilizadas nas validações dos métodos...	66
Tabela 9. Agrupação de fitas para cada strip.....	70
Tabela 10. Valores de CIM e CFM das amostras vegetais e os fármacos antifúngicos.....	72
Tabela 11. Resultados da redução dos radicais DPPH• pelos extratos de <i>A. saturoioides</i> e padrões.....	80
Tabela 12. Resultados da redução do cátion radical ABTS+• pelos extratos de <i>A. saturoioides</i> e padrões.....	82

Tabela 13. Média do conteúdo de ergosterol em relação ao peso seco da célula, em parênteses são apresentadas as variações de porcentagens de ergosterol.....	83
Tabela 14. Valores de CIM dos extratos de <i>A. saturoioides</i> e os antifúngicos com adição de ergosterol exógeno.....	87
Tabela 15. Valores de CIM dos extratos de <i>A. saturoioides</i> e os antifúngicos com adição de sorbitol.....	88
Tabela 16. Identificação dos principais compostos no extrato de flores de <i>A. saturoioides</i> por tempo de retenção, comprimentos de onda do espectro UV e íons e íons negativos obtidos por UPLC-QTOF-MS/MS.....	103
Tabela 17. Identificação dos principais compostos no extrato de folhas de <i>A. saturoioides</i> por tempo de retenção, comprimentos de onda do espectro UV e íons e íons negativos obtidos por UPLC-QTOF-MS/MS.....	105
Tabela 18. Valores de CIM e CFM dos ativos QR e AC e as formulações.....	110
Tabela 19. Exatidão e precisão do método analítico com QR F (n = 3).....	112
Tabela 20. Exatidão e precisão do método analítico com AC F (n = 3).....	112
Tabela 21. Valores das áreas referentes ao pico de QR no estudo da repetibilidade e precisão intermediária do método.....	114
Tabela 22. Valores das áreas referentes ao pico de AC no estudo da repetibilidade e precisão intermediária do método.....	114
Tabela 23. Avaliação da exatidão do método analítico de quantificação de QR e AC por HPLC/UV-vis.....	115

Tabela 24. Valores de robustez obtidos pelo método HPLC-UV-vis para análise de QR.....	116
Tabela 25. Valores de robustez obtidos pelo método HPLC-UV-vis para análise de AC.....	117
Tabela 26. Determinação dos limites de detecção e de quantificação de quercetina e ácido 5-O- cafeoilquínico por HPLC-UV-vis.....	117
Tabela 27. Porcentagem de ácido 5-O- cafeoilquínico presentes no extrato de folhas e nas formulações.....	118
Tabela 28. Porcentagem de quercetina presentes no extrato de flores e nas formulações.....	118

Lista de Abreviaturas

A549: Linhagem de células humanas do epitélio alveolar basal

ABTS: [2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolin) 6-ácido sulfônico]

AC: Ácido 5-O- cafeoilquínico

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BDA: Ágar batata dextrose

CIM: Concentração Inibitória Mínima

CE₅₀: Concentração Efetiva

CFM: Concentração Fungicida Mínima

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

%CV: Porcentagem de coeficiente de variação

CW: Calcofluor White

DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium

DMSO: Dimetilsulfóxido

DPPH: 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo

DPR: Desvio Padrão Relativo

EDTA: Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

EPR: Erro padrão relativo

EtOH: Etanol

HaCat: Linhagem imortalizada de queratinócitos

HepG2: Linhagem de células de carcinoma hepático

HPLC/UV: High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet

ICH: Conferência Internacional sobre Harmonização

LD: Limite de detecção

LQ: Limite de quantificação

Mc: *Microsporium canis*

MEV: Microscopia Eletrônica de Varredura

MOPS: Ácido 3-[N-morfolino] propanosulfônico

MPs: Micropartículas

OMS: Organização Mundial da Saúde

PBS: Phosphate Buffered Saline

P3HB: Poli-3-hidroxi-butirato

PTFE: Politetrafluoretileno

PLGA: Poli(ácido láctico-glicólico)

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

QR: Quercetina

SC: Stratum corneum

TEB: Tebuconazol

t_R: Tempo de retenção

Tr1: *Trichophyton rubrum*

Tr1 FOC: *Trichophyton rubrum*, cepa cedida pela Fundação Oswaldo Cruz

Tm: *Trichophyton mentagrophytes*

UPLC-QTOF-MS/MS: *Ultra-High Performance Liquid Chromatography Coupled to Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry* (Cromatografia Líquida de Ultra Performance Acoplada a Espectrometria de Massas com Analisador do Tipo Quadrupolo - Tempo De Voo)

VN: Vermelho do Nilo

RESUMO

A planta *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C (Compositae), vem sendo estudada por vários países, devido às evidências sobre suas diferentes propriedades biológicas. No presente estudo foi avaliado o potencial antifúngico dos extratos etanólicos de folhas e flores frente a diferentes cepas dermatofíticas. Ambos os extratos foram capazes de atuar como agentes fungicidas e fungistáticos. O estudo do mecanismo de ação dos extratos, demonstrou que a atividade do extrato de flores provavelmente esteja associada à membrana celular, devido a sua capacidade de inibir e complexar-se a ergosterol. Estes resultados foram concordantes com as imagens obtidas por microscopia confocal, onde foi observada a diminuição de lipídeos neutros nas culturas tratadas com Vermelho do Nilo. A ação do extrato de folhas possivelmente está relacionada frente à parede celular devido ao aumento dos valores das Concentrações Inibitórias Mínimas em presença do estabilizante sorbitol. Através dos ensaios de inibição do radical DPPH^{*} e o cátion radical ABTS⁺, foi demonstrado que o extrato de flores possui melhor potencial antioxidante que o extrato de folhas, devido a diferença encontrada nos valores de concentração efetiva. Os ensaios de citotoxicidade *in vitro*, mostraram que ambos os extratos diminuíram a viabilidade das células HaCat. Adicionalmente, foi demonstrado que o extrato de folhas apresentou citotoxicidade frente às células HepG2 enquanto frente às células A549 não foram evidenciadas alterações na porcentagem da viabilidade celular. Foram analisados também os perfis químicos dos extratos por UPLC-QTOF-MS/MS. Os cromatogramas e espectros revelaram a presença de flavonoides e derivados de fenilpropanoides e ácido quínico. Os compostos majoritários encontrados foram 3-O-metil-quercetina e a quercetina no extrato de flores e o ácido 5-O- cafeoilquínico no extrato de folhas. Foram incorporados quercetina e o ácido 5-O- cafeoilquínico em micropartículas de quitosana e Tween® 80 e em micelas poliméricas sendo comparado o potencial antimicrobiano destas formulações com a atividade antimicrobiana determinada nos extratos brutos. Os resultados mostraram que todos os sistemas apresentaram melhor potencial antifúngico que os extratos, principalmente aqueles onde foi incorporado a quercetina. Através dos ensaios de tape stripping foi demonstrado que as formulações com a quercetina

encapsulada, apresentaram melhor capacidade de penetração no estrato córneo que as formulações com ácido 5-O- cafeoilquínico após 2 e 6 horas de tratamento. Extratos de folhas e flores da *A. satureioides* são agentes fungicidas e fungistáticos frente a diferentes cepas de dermatófitos e a incorporação em micropartículas poliméricas melhorou a atividade antifúngica.

Palavras-chave: *Achyrocline satureioides*, atividade antifúngica, incorporação de ativos em formulações, micropartículas, micelas poliméricas, quercetina, ácido 5-O- cafeoilquínico.

ABSTRACT

The plant *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C (Compositae), has been studied by several countries, due to evidence about its different biological properties. In the present study, the antifungal potential of ethanolic extracts of leaves and flowers against different dermatophytic strains was evaluated. Both extracts were able to act as fungicidal and fungistatic agents. The study of the mechanism of action of the extracts showed that the activity of the flower extract is probably associated with the cell membrane, due to its ability to inhibit and complex with ergosterol. These results were in agreement with the images obtained by confocal microscopy, where a decrease in neutral lipids was observed in the cultures treated with Nile Red. The action of the leaf extract is possibly related to the cell wall due to the increase of the Minimum Inhibitory Concentration values in the presence of the sorbitol stabilizer. Through the DPPH radical and ABTS^{•+} radical cation inhibition assays, it was demonstrated that the flower extract has a better antioxidant potential than the leaf extract, due to the difference found in the effective concentration values. The in vitro cytotoxicity assays showed that both extracts decreased the viability of HaCat cells. Additionally, it was demonstrated that the leaf extract showed cytotoxicity against HepG2 cells while against A549 cells, no changes were observed in the percentage of cell viability. The chemical profiles of the extracts were also analyzed by UPLC-QTOF-MS/MS. The chromatograms and spectra revealed the presence of flavonoids and phenylpropanoid derivatives and quinic acid. The majority compounds found were 3-O-methyl-quercetin and quercetin in the flower extract and 5-O-caffeoylquinic acid in the leaf extract. Quercetin and 5-O-caffeoylquinic acid were incorporated into chitosan and Tween® 80 microparticles and into polymeric micelles, comparing the antimicrobial potential of these formulations with the antimicrobial activity determined in the crude extracts. The results showed that all the systems presented better antifungal potential than the extracts, especially those where quercetin was incorporated. Through tape stripping assays it was demonstrated that the formulations with encapsulated quercetin showed better penetration capacity in the stratum corneum than the formulations with 5-O-caffeoylquinic acid after 2 and 6 hours of treatment. Extracts from leaves and flowers of *A. satureioides* are fungicidal

and fungistatic agents against different strains of dermatophytes and incorporation into polymeric microparticles improved the antifungal activity.

Keywords: *Achyrocline satureioides*, antifungal activity, incorporation of actives in formulations, microparticles, polymeric micelles, quercetin, 5-O-caffeoylquinic acid.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	22
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	25
2.1.	Infecções fúngicas superficiais causadas por dermatófitos.....	25
2.2.1	Classificação taxonômica dos dermatófitos.....	26
2.2.2	Gêneros.....	29
2.2.3	Espécies mais comuns associadas a infecções por dermatofitose.....	31
2.3	Tratamento das dermatofitoses: Antifúngicos tópicos e sistêmicos.....	33
2.4	Uso de plantas para o tratamento de infecções fúngicas superficiais no Brasil.....	38
2.5	Plantas da família Asteraceae.....	39
2.5.1	<i>Achyrocline satureioides</i>	40
2.6	Sistemas de liberação de fármacos antifúngicos para uso tópico.....	42
2.6.1	Micropartículas.....	45
2.6.2	Micelas.....	48
3.	OBJETIVOS.....	50
3.1	Objetivo geral.....	50
3.2	Objetivos específicos.....	50
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	51
4.1	Solventes, reagentes e meios de cultura.....	51
4.2	Equipamentos.....	52
4.3	Material Vegetal.....	53
4.3.1	Obtenção dos extratos hidroetanólicos.....	53
4.4	Microrganismos e condições de cultivo.....	53

4.4.1	Preparação do inóculo.....	54
4.5	Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e Fungicida Mínima (CFM) dos extratos de folhas e flores de <i>A. saturoioides</i>	55
4.6	Avaliação da Atividade antioxidante.....	57
4.6.1	Avaliação da atividade antioxidante pela captura do radical livre DPPH.....	57
4.6.2	Avaliação da atividade antioxidante total pelo cátion radicalar ABTS+•.....	58
4.7	Avaliação da Citotoxicidade “ <i>in vitro</i> ”.....	59
4.8	Avaliação do mecanismo de ação dos extratos de <i>A. saturoioides</i> frente os dermatófitos.....	59
4.8.1	Quantificação do Ergosterol.....	59
4.8.2	Ligação ao ergosterol exógeno.....	61
4.8.3	Efeito de proteção do sorbitol.....	61
4.8.4	Estudo da integridade da parede celular e da presença de lipídeos neutros nos dermatófitos por microscopia confocal.....	62
4.9	Preparação de Sistemas de liberação.....	63
4.9.1	Preparação de micropartículas de quercetina e ácido 5-O- cafeoilquínico por Spray-drying.....	63
4.9.2	Preparação de micelas poliméricas por hidratação de películas finas contendo quercetina e ácido 5-O- cafeoilquínico.....	64
4.9.3	Determinação da CIM e CFM das formulações.....	64
4.10	Identificação das substâncias por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas.....	64
4.11	Desenvolvimento e validação dos métodos analíticos para a quantificação de quercetina e ácido 5-O- cafeoilquínico nos extratos de folhas e flores e nos sistemas de liberação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.....	65

4.11.1 Condições Cromatográficas.....	66
4.11.2 Preparo das soluções padrão.....	66
4.11.3 Desenvolvimento do método.....	67
4.11.4 Parâmetros de validação.....	67
4.12 Tape stripping.....	70
4.13 Análise estatística.....	71
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	72
5.1 Avaliação da atividade antimicrobiana dos extratos brutos de <i>A. saturoioides</i>	72
5.2 Avaliação da citotoxicidade “ <i>in vitro</i> ”.....	75
5.3. Avaliação da atividade antioxidante pela captura dos radicais livres DPPH• e ABTS+•.....	79
5.4 Investigação do mecanismo de inibição da biossíntese de ergosterol...83	
5.5 Análise do efeito de complexação com ergosterol exógeno.....86	
5.6. Efeito protetor do sorbitol.....88	
5.7 Estudo da presença de lipídeos neutros e da integridade da parede celular nos dermatófitos por microscopia confocal.....91	
5.8 Análises do perfil químico dos extratos de folhas e flores de <i>A. saturoioides</i> por UPLC-QTOF-MS/MS.....96	
5.9 Obtenção das micropartículas por spray-drying.....106	
5.10 Caracterização das micropartículas por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....107	
5.11 Obtenção de micelas poliméricas por hidratação de película finas.....108	
5.12 Avaliação da atividade antimicrobiana o ácido 5-O- cafeoilquínico e a quercetina e as formulações incorporando estes ativos.....109	

5.13 Validação das metodologias analíticas para quantificação de quercetina e ácido 5-O- cafeoilquínico nos extratos brutos e nas formulações por HPLC/UV.....	111
5.14. Estudos de penetração em pele humana: Tape Stripping.....	118
6. CONCLUSÕES.....	122
7. REFERÊNCIAS.....	124

1. INTRODUÇÃO

A dermatofitose é uma doença contagiosa causada por fungos dos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Nannizzia*, *Lophophyton*, *Paraphyton* e *Arthroderma*. As espécies compreendidas nestes gêneros são conhecidas como dermatófitos e caracterizam-se por serem de tipo queratinofílico. Esses fungos geralmente localizam-se nas camadas mais superficiais da pele, porém quando acometem as regiões mais profundas, produzem inflamações severas (SYKES; OUTERBRIDGE, 2014). Cabe ressaltar que a maioria de dermatófitos reside no solo e estão envolvidos na decomposição; no entanto, alguns podem infectar aos seres humanos e animais (BAUMGARDNER, 2017).

As dermatofitoses são conhecidas também como tinhas ou tinea, epidermofitíases, onicomicoses dermatofíticas ou dermatofitoses subcutânea e profunda. Dependendo do local da infecção, a tinea classifica-se como *tinea corporis* que envolve os braços, tronco e pernas, *tinea capitis* (TC) que afeta o couro cabeludo, e *tinea pedis* os pés (FARAH; ASHMAN; CHALLACOMBE, 2000).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a dermatofitose é considerada uma doença grave principalmente em pacientes imunocomprometidos já que provoca infecções atípicas localmente agressivas, como a dermatite extensiva, abscessos subcutâneos ou doenças causadas por infecções bacterianas secundárias (AL HASAN et al., 2004; WOODFOLK, 2005).

Atualmente existem vários antifúngicos usados para o tratamento das dermatofitoses que levam na sua fórmula moléculas sintéticas como os derivados imidazólicos (miconazol, cetoconazol, econazol, oxiconazol e clotrimazol), derivados carbanílicos (tolnaftato e tolclolato) ou alinaminas (terbinafina). A administração desses fármacos de forma tópica ou sistêmica tem diminuído relativamente a frequência das micoses em geral, no entanto, alguns deles apresentam certas desvantagens para serem usados clinicamente; entre elas, toxicidade, interações fármaco-fármaco, falta de eficácia fungicida, custo e a aparição de cepas resistentes causadas pelo uso frequente de alguns deles (MORRIS; VILLMANN, 2006).

Esses aspectos mostram claramente a necessidade de encontrar novos agentes terapêuticos, que sejam mais eficazes e menos tóxicos para os indivíduos acometidos. Dessa forma, as plantas com potencial medicinal são consideradas instrumentos importantes da assistência farmacêutica. Segundo a OMS de 70% a 90% da população de países em desenvolvimento dependem das plantas como integrante principal no desenvolvimento da atenção primária à saúde (WHO, 1993, 2011).

O Brasil é o país com a maior diversidade biológica do mundo. De acordo com a Conservation International, 70% da flora do mundo e fauna são encontradas em dezessete países do mundo e ocupam apenas cerca de 10% da superfície da terra. O Brasil é o mais megadiverso desses dezessete, por apresentar a maior diversidade biológica terrestre (flora e fauna) (ABRANCHES, 2020).

Dentre as diversas plantas presentes no Brasil, destaca-se a planta *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. (Asteraceae) espécie pertencente à família Asteraceae nativa de América do Sul, conhecida popularmente como marcela ou macela (SABINI et al., 2012). Estudos tem atribuído diversas propriedades terapêuticas dessa planta. (DE SOUZA; BASSANI; SCHAPOVAL, 2007; HNATYSZYN et al., 2004; POLYDORO et al., 2004; RETTA et al., 2012; SABINI et al., 2012; SIMÕES et al., 1988), porém, ainda não tem se reportado estudos sobre seu potencial antifúngico frente a cepas dermatofíticas. Pesquisas de resgate etnográfico catalogam a *A. satureioides* como uma efetiva planta medicinal, onde o uso das inflorescências como infusos (chás) tem demonstrado efeitos antidiarreicos, antiespasmódicos, analgésico, antiinflamatórios e antimicrobianos (BOSCOLO; VALLE, 2008), também há vários estudos que tem confirmado sua atividade farmacológica (CALVO et al., 2006; CASERO et al., 2015; MOTA; CARVALHO; WIEST, 2011; VENDRUSCOLO; RATES; MENTZ, 2005). Zayachkivska e colaboradores (2005) relacionam estas propriedades a seu alto conteúdo de flavonoides em suas folhas e partes aéreas; como, a luteolina, a quercetina, a 3-O-metil-quercetina, a aquiróbichalcona e a derivados de fenilpropanoides e o ácido quínico como o ácido 5-O- cafeoilquínico (CARINI et al., 2015; RETTA et al., 2012; ZAYACHKIVSKA et al., 2005). Pesquisas afirmam inclusive que a forma de extração destes princípios bioativos

influenciam na atividade biológica(MOTA; CARVALHO; WIEST, 2011). Considerando o estudo com base no uso popular, as evidências científicas e as investigações prévias realizadas no grupo de pesquisa Biotecfar da UNESP sobre a *A. saturoioides*, foi escolhida esta planta como objetivo de estudo para investigar sobre seu potencial antifúngico.

Como foi mencionado anteriormente esta planta é rica em metabólitos, porém, como é comum com outros compostos polifenólicos estes apresentam baixa solubilidade em meios aquosos, o que dificulta sua administração intradérmica, aspecto importante a ser considerado no desenvolvimento de um tratamento para dermatofitose. A baixa absorção e penetração destas substâncias na pele (HATAHET et al., 2016; SAIJA, 2003; ZHENG et al., 2005) diminuem a eficácia dos ativos e por tanto seu potencial. Assim o objetivo desta pesquisa foi investigar a atividade antifúngica de *A. saturoioides* bem como também foram propostas formulações farmacêuticas (micropartículas e micelas) a fim de encapsular alguns ingredientes ativos presentes na *A. saturoioides* e avaliar se há melhora na atividade biológica evidenciada.

6. CONCLUSÕES

Extratos de folhas e flores da *A. saturoiodes* são agentes fungicidas e fungistáticos frente a diferentes cepas de dermatófitos, devido a sua capacidade de inibir e eliminar o crescimento das células em todas as cepas dermatofíticas.

O mecanismo de ação dos extratos de flores frente às cepas dermatofíticas, pode estar relacionado à membrana plasmática, devido a sua capacidade de complexação com o ergosterol evidenciada pelo aumento das CIM em presença de ergosterol exógeno e também pela inibição da biossíntese de ergosterol.

Para o extrato de folhas, é possível sugerir que sua atividade antifúngica pode estar associada à interação com a parede celular demonstrado pelo aumento das CIM em presença do estabilizante osmótico sorbitol.

No estudo por microscopia confocal usando CW, foi demonstrado que os extratos de folhas e flores foram capazes de alterar a estrutura e o comprimento das paredes das hifas quando comparado com as culturas controle. Pela mesma técnica usando o fluorocromo VN, foi evidenciada a perda de corpos lipídicos nas cepas dermatofíticas.

Os dois extratos demonstraram apresentar capacidade antioxidante, porém comparando os valores de concentração efetiva é possível afirmar que o extrato de flores apresenta melhor potencial antioxidante que o extrato de folhas.

A citotoxicidade *in vitro*, demonstrou que os extratos em determinadas concentrações, podem afetar a viabilidade celular das células HaCat e HepG2. Entretanto, frente às células humanas do epitélio alveolar basal A549, foi demonstrado que estes não são citotóxicos.

A análise por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas estabeleceu que os compostos majoritários no extrato de flores são a quercetina e a 3-O-metil-quercetina e no extrato de folhas o ácido 5-O-cafeoilquínico.

As formulações contendo quercetina e ácido 5-O-cafeoilquínico demonstraram ter melhor potencial antifúngico que os extratos brutos de folhas e flores.

As formulações contendo quercetina apresentaram melhor potencial antifúngico que as formulações com ácido 5-O- cafeoilquínico, principalmente frente à cepa de Tr1 FOC.

As formulações contendo quercetina e ácido 5-O-cafeoilquínico foram capazes de penetrar o estrato córneo, sendo que aquelas contendo quercetina, apresentaram melhor capacidade de penetração.

7. REFERÊNCIAS

- ABRANCHES, S. Biological megadiversity as a tool of soft power and development for Brazil. **Brazilian Political Science Review**, [s. l.], v. 14, n. 2, 2020.
- ACHTERMAN, R. R.; WHITE, T. C. A foot in the door for dermatophyte research. **PLoS Pathogens**, [s. l.], v. 8, n. 3, 2012.
- AHMED, S.; RATHER, S.; KOUSAR, H.; BUKHARI, S. Tinea capitis in adults: not so rare. **International Journal of Research in Medical Sciences**, [s. l.], 2016.
- AL HASAN, M.; FITZGERALD, S. M.; SAOUDIAN, M.; KRISHNASWAMY, G. Dermatology for the practicing allergist: Tinea pedis and its complications. **Clinical and Molecular Allergy**, [s. l.], v. 2, n. 1, 2004.
- ALPAR, H.; SOMAVARAPU, S.; ATUAH, K.; BRAMWELL, V. Biodegradable mucoadhesive particulates for nasal and pulmonary antigen and DNA delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 57, n. 3, 2005.
- ALVES, F.; RECALCATI, S.; LEIMAN, C.; TEIXEIRA, M. Avaliação da citotoxicidade de extratos da planta *Baccharis coridifolia*, Mostra Nacional de Iniciação Científica, Tecnológica e Disciplinar, 2015.
- ANAND, K.; TILOKE, C.; NAIDOO, P.; CHUTURGOON, A. A. Phytonanotherapy for management of diabetes using green synthesis nanoparticles. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s. l.], v. 173, 2017.
- ANKRI, S.; MIRELMAN, D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. **Microbes and Infection**, [s. l.], v. 1, n. 2, 1999.
- ARAÚJO, C. A.; MORGADO, C. S.; GOMES, A. K. C.; GOMES, A. C. C.; SIMAS, N. K. Asteraceae family: a review of its allelopathic potential and the case of *Acmella oleracea* and *Sphagnetocola trilobata*. **Rodriguésia**, [s. l.], v. 72, 2021.
- ARENAS, R. **Micología Médica Ilustrada**. Cuarta Edición ed. [s.l: s.n.].
- ARIF, T.; BHOSALE, J. D.; KUMAR, N.; MANDAL, T. K.; BENDRE, R. S.; LAVEKAR, G. S.; DABUR, R. Natural products – antifungal agents derived from plants. **Journal of Asian Natural Products Research**, [s. l.], v. 11, n. 7, 2009.

ARREDONDO, M. F.; BLASINA, F.; ECHEVERRY, C.; MORQUIO, A.; FERREIRA, M.; ABIN-CARRIQUIRY, J. A.; LAFON, L.; DAJAS, F. Cytoprotection by *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C. and some of its main flavonoids against oxidative stress. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 91, n. 1, 2004.

ARTHINGTON-SKAGGS, B. A.; LEE-YANG, W.; CIBLAK, M. A.; FRADE, J. P.; BRANDT, M. E.; HAJJEH, R. A.; HARRISON, L. H.; SOFAIR, A. N.; WARNOCK, And D. W. Comparison of visual and spectrophotometric methods of broth microdilution mic end point determination and evaluation of a sterol quantitation method for in vitro susceptibility testing of fluconazole and itraconazole against trailing and nontrailing *Candida* Isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 46, n. 8, 2002.

BACHHAV, Y. G.; MONDON, K.; KALIA, Y. N.; GURNY, R.; MÖLLER, M. Novel micelle formulations to increase cutaneous bioavailability of azole antifungals. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 153, n. 2, 2011.

BAERT, F.; STUBBE, D.; D'HOOGHE, E.; PACKEU, A.; HENDRICKX, M. Updating the taxonomy of dermatophytes of the BCCM/IHEM collection according to the new standard: A phylogenetic approach. **Mycopathologia**, [s. l.], 2019.

BALAKUMAR, S.; RAJAN, S.; THIRUNALASUNDARI, T.; JEEVA, S. Epidemiology of dermatophytosis in and around Tiruchirapalli, Tamilnadu, India. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, [s. l.], v. 2, n. 4, 2012.

BALEEIRO, R. B.; WIESMÜLLER, K.-H.; REITER, Y.; BAUDE, B.; DÄHNE, L.; PATZELT, A.; LADEMANN, J.; BARBUTO, J. A.; WALDEN, P. Topical Vaccination with Functionalized Particles Targeting Dendritic Cells. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 133, n. 8, 2013.

BARAN, R.; FEUILHADE, M.; DATRY, A.; GOETTMANN, S.; PIETRINI, P.; VIGUIE, C.; BADILLET, G.; LARNIER, C.; CZERNIELEWSKI, J. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 142, n. 6, 2000.

BARBOSA BRASILEIRO, C.; BENVINDO FERREIRA, S.; MARANHÃO DINIZ, B.; SOUSA ALCÂNTARA, D.; DA SILVA TENÓRIO, T.; SOARES FEITOSA, L. Domestic cat (*Felis catus*) as a transmission link for dermatophytosis by *Microsporium canis* to humans– case report. **Journal of Veterinary Science and Public Health**, [s. l.], v. 7, p. 136–145, 2020.

BAUER, A.; BRÖNSTRUP, M. Industrial natural product chemistry for drug discovery and development. **Nat. Prod. Rep.**, [s. l.], v. 31, n. 1, 2014.

BAUMGARDNER, D. J. Fungal Infections From Human and Animal Contact. **Journal of Patient-Centered Research and Reviews**, [s. l.], v. 4, n. 2, 2017.

BEGUM, J.; MIR, N. A.; LINGARAJU, M. C.; BUYAMAYUM, B.; DEV, K. Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis. **Journal of Basic Microbiology**, [s. l.], v. 60, n. 4, 2020.

BERG, D.; ERICKSON, P. Fungal skin infections in children. **Postgraduate Medicine**, [s. l.], v. 110, n. 1, 2001.

BERTRAND, G.; FILIATRE, C.; MAHDJOUR, H.; FOISSY, A.; CODDET, C. Influence of slurry characteristics on the morphology of spray-dried alumina powders. **Journal of the European Ceramic Society**, [s. l.], v. 23, n. 2, 2003.

BIASI-GARBIN, R. P.; DEMITTO, F. de O.; AMARAL, R. C. R. Do; FERREIRA, M. R. A.; SOARES, L. A. L.; SVIDZINSKI, T. I. E.; BAEZA, L. C.; YAMADA-OGATTA, S. F. Antifungal potential of plant species from brazilian caatinga against dermatophytes. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s. l.], v. 58, n. 0, 2016.

BILA, N. M.; COSTA-ORLANDI, C. B.; VASO, C. O.; BONATTI, J. L. C.; DE ASSIS, L. R.; REGASINI, L. O.; FONTANA, C. R.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; MENDES-GIANNINI, M. J. S. 2-Hydroxychalcone as a potent compound and photosensitizer against dermatophyte biofilms. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, 2021.

BITENCOURT, T. A.; KOMOTO, T. T.; MASSAROTO, B. G.; MIRANDA, C. E. S.; BELEBONI, R. O.; MARINS, M.; FACHIN, A. L. Trans-chalcone and quercetin down-regulate fatty acid synthase gene expression and reduce ergosterol

content in the human pathogenic dermatophyte *Trichophyton rubrum*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 1, 2013.

BLOIS, H. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. **Nature**, [s. l.], v. 181, p. 1199–1200, 1958.

BOECK, P.; LEAL, P. C.; YUNES, R. A.; FILHO, V. C.; LÓPEZ, S.; SORTINO, M.; ESCALANTE, A.; FURLÁN, R. L. E.; ZACCHINO, S. Antifungal activity and studies on mode of action of novel xanthoxylone-derived chalcones. **Archiv der Pharmazie**, [s. l.], v. 338, n. 2–3, 2005.

BONIFAZ, A.; CÓRDOBA-GARCÍA, B.; SIMANCAS-LLANOS, T.; HERNÁNDEZ, M. A.; MARTÍNEZ-HERRERA, E.; TIRADO-SÁNCHEZ, A. Dermatophytosis caused by *Nannizzia nana* in two siblings. **Revista Iberoamericana de Micología**, [s. l.], v. 36, n. 1, 2019.

BONIFAZ, J. **Micología Médica Básica**. 5ta. Edición ed. [s.l: s.n.].

BOREN, J.; BRINDLE, K. M. Apoptosis-induced mitochondrial dysfunction causes cytoplasmic lipid droplet formation. **Cell Death & Differentiation**, [s. l.], v. 19, n. 9, 2012.

BOSCOLO, O. H.; VALLE, L. de S. Plantas de uso medicinal em Quissamã, Rio de Janeiro, Brasil. **Iheringia, Série Botânica**, [s. l.], v. 63, n. 2, 2008.

BRACA, A.; SORTINO, C.; POLITI, M.; MORELLI, I.; MENDEZ, J. Antioxidant activity of flavonoids from *Licania licaniaeflora*. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 79, n. 3, 2002.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, [s. l.], v. 28, n. 1, 1995.

BRASCH, J.; BECK-JENDROSCHEK, V.; VOSS, K.; YURKOV, A.; GRÄSER, Y. *Arthroderma chiloniense* sp. nov. isolated from human stratum corneum: Description of a new *Arthroderma* species. **Mycoses**, [s. l.], v. 62, n. 1, 2019.

BRASIL. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 27, de 27 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.

In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. (Ed.). [s.l: s.n.].

BRASIL. Diário Oficial da União. In: **Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. [s.l.] : Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária., 2017.

BREMER, K.; ANDERBERG, A. **Asteraceae- Cladistics and Classification**. [s.l: s.n.].

BROUSSALIS, A. M.; FERRARO, G. E.; GURNI, A.; COUSSIO, J. D. Phenolic constituents of four *Achyrocline* species. **Biochemical Systematics and Ecology**, [s. l.], v. 16, n. 4, 1988.

BUENO, P. C. P.; PEREIRA, F. M. V.; TORRES, R. B.; CAVALHEIRO, A. J. Development of a comprehensive method for analyzing clerodane-type diterpenes and phenolic compounds from *Casearia sylvestris* Swartz (Salicaceae) based on ultra high performance liquid chromatography combined with chemometric tools. **Journal of Separation Science**, [s. l.], v. 38, n. 10, 2015.

CABAÑES, F. J. Dermatophytes: The names they are a-changin'. **Revista Iberoamericana de Micología**, [s. l.], v. 37, n. 1, 2020.

CACERES, A.; LOPEZ, B. R.; GIRON, M. A.; LOGEMANN, H. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. 1. Screening for antimycotic activity of 44 plant extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 31, n. 3, 1991.

CAGEL, M.; TESAN, F. C.; BERNABEU, E.; SALGUEIRO, M. J.; ZUBILLAGA, M. B.; MORETTON, M. A.; CHIAPPETTA, D. A. Polymeric mixed micelles as nanomedicines: Achievements and perspectives. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 113, 2017.

CALVO, D.; CARIDDI, L. N.; GROSSO, M.; DEMO, M. S.; MALDONADO, A. M. *Achyrocline satureioides* (LAM.) DC (Marcela): antimicrobial activity on *Staphylococcus* spp. and immunomodulating effects on human lymphocytes. **Revista latinoamericana de microbiologia**, [s. l.], v. 48, n. 3–4, 2006.

CANTELLI, B. A. M.; BITENCOURT, T. A.; KOMOTO, T. T.; BELEBONI, R. O.; MARINS, M.; FACHIN, A. L. Caffeic acid and licochalcone A interfere with the glyoxylate cycle of *Trichophyton rubrum*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 96, 2017.

CARINI, J.; LEITAO, G.; SCHNEIDER, P.; SANTOS, C.; COSTA, F.; HOLZSCHUH, M.; KLAMT, F.; BASSANI, V. Isolation of Achyrochalcone from *Achyrocline satureioides* by High- Speed Countercurrent Chromatography. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2015. a.

CARINI, J.; LEITAO, G.; SCHNEIDER, P.; SANTOS, C.; COSTA, F.; HOLZSCHUH, M.; KLAMT, F.; BASSANI, V. Isolation of Achyrochalcone from *Achyrocline satureioides* by high- speed countercurrent chromatography. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2015. b.

CARINI, J. P.; KLAMT, F.; BASSANI, V. L. Flavonoids from *Achyrocline satureioides*: promising biomolecules for anticancer therapy. **RSC Adv.**, [s. l.], v. 4, n. 7, 2014.

CAROLINA OLIVEIRA DOS SANTOS, L.; SPAGNOL, C. M.; GUILLOT, A. J.; MELERO, A.; CORRÊA, M. A. Caffeic acid skin absorption: Delivery of microparticles to hair follicles. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [s. l.], v. 27, n. 6, 2019.

CARON, D.; QUEILLE-ROUSSEL, C.; SHAH, V. P.; SCHAEFER, H. Correlation between the drug penetration and the blanching effect of topically applied hydrocortisone creams in human beings. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 23, n. 3, 1990.

CASERO, C.; MACHÍN, F.; MÉNDEZ-ÁLVAREZ, S.; DEMO, M.; RAVELO, Á. G.; PÉREZ-HERNÁNDEZ, N.; JOSEPH-NATHAN, P.; ESTÉVEZ-BRAUN, A. Structure and antimicrobial activity of phloroglucinol derivatives from *Achyrocline satureioides*. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 78, n. 1, 2015.

CERVERA, A.; MAESTRE, J.; MORENO, R. Consumo de antifúngicos de uso tópico en España. **Rev. Esp. Quimioterapia**, [s. l.], v. 14, p. 340–344, 2001.

CHIACCHIO, N. Di; MADEIRA, C. L.; HUMAIRE, C. R.; SILVA, C. S.; FERNANDES, L. H. G.; REIS, A. L. Dos. Superficial mycoses at the Hospital do

Servidor Público Municipal de São Paulo between 2005 and 2011. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s. l.], v. 89, n. 1, 2014.

CLIFFORD, M. N.; KNIGHT, S.; KUHNERT, N. Discriminating between the six isomers of dicaffeoylquinic acid by LC-MS ⁿ. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 53, n. 10, 2005.

CLSI. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. In: Approved standard, 3rd ed; CLSI DOCUMENT M38-A3, C. (Eds.). **Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi**. Wayne, PA .

COHEN, E. Chitin synthesis and degradation as targets for pesticide action. **Archives of Insect Biochemistry and Physiology**, [s. l.], v. 22, n. 1–2, 1993.

CORRÊA, B.; JANE, M.; AVANCINI, M.; AUGUSTO, C.; SAPNIOL, B. Atividade desinfetante anti-*Staphylococcus aureus* meticilina resistentes e compostos flavonóides em *Achyrocline satureioides* Lam. (macela) / Actividad desinfectante anti-*Staphylococcus aureus* meticilina resistentes y compuestos flavonoides en *Achyrocline satureioides* Lam. (macela) / Disinfectant activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and flavonoid compounds in *Achyrocline satureioides* Lam. (macela). **Rev. cuba. plantas med** , [s. l.], v. 21, n. 4, 2016.

COSENTINO, M.; BOMBELLI, R.; CARCANO, E.; LUINI, A.; MARINO, F.; CREMA, F.; DAJAS, F.; LECCHINI, S. Immunomodulatory properties of *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. infusion: A study on human leukocytes. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 116, n. 3, 2008.

COSTA-ORLANDI, C. B.; MARTINEZ, L. R.; BILA, N. M.; FRIEDMAN, J. M.; FRIEDMAN, A. J.; MENDES-GIANNINI, M. J. S.; NOSANCHUK, J. D. Nitric oxide-releasing nanoparticles are similar to efinaconazole in their capacity to eradicate *Trichophyton rubrum* biofilms. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, 2021.

CUYCKENS, F.; CLAEYS, M. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. **Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 39, n. 1, 2004.

DABUR, R.; SINGH, H.; CHHILLAR, A. K.; ALI, M.; SHARMA, G. L. Antifungal potential of Indian medicinal plants. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 75, n. 3–4, 2004.

DAGLIA, M. Polyphenols as antimicrobial agents. **Current Opinion in Biotechnology**, [s. l.], v. 23, n. 2, 2012.

DAVEL, G. Curso a distancia y taller de Diagnóstico de Micosis Superficiales. Servicio de Micosis Superficiales. In: (I. N. de E. I. Departamento Micología, Ed.) 2009, **Anais...** [s.l: s.n.]

DE ANDRADE MONTEIRO, C.; RIBEIRO ALVES DOS SANTOS, J. Phytochemicals and their antifungal potential against pathogenic yeasts. In: **Phytochemicals in Human Health**. [s.l.] : IntechOpen, 2020.

DE GONZÁLEZ, M.; MENDOZA, M.; DE ALBORNOZ, M.; APITZ-CASTRO, R. Efectos del ajoeno sobre dermatofitos, *Candida albicans* y *Malassezia furfur*. **Rev Iberoam Micol**, [s. l.], v. 15, p. 277–281, 1998.

DE HOOG, G. S.; DUKIK, K.; MONOD, M.; PACKEU, A.; STUBBE, D.; HENDRICKX, M.; KUPSCH, C.; STIELOW, J. B.; FREEKE, J.; GÖKER, M.; REZAEI-MATEHKOLAEI, A.; MIRHENDI, H.; GRÄSER, Y. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. **Mycopathologia**, [s. l.], v. 182, n. 1–2, 2017. a.

DE HOOG, G. S.; DUKIK, K.; MONOD, M.; PACKEU, A.; STUBBE, D.; HENDRICKX, M.; KUPSCH, C.; STIELOW, J. B.; FREEKE, J.; GÖKER, M.; REZAEI-MATEHKOLAEI, A.; MIRHENDI, H.; GRÄSER, Y. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. **Mycopathologia**, [s. l.], v. 182, n. 1–2, 2017. b.

DE JALÓN, E. G.; BLANCO-PRÍETO, M. J.; YGARTUA, P.; SANTOYO, S. PLGA microparticles: possible vehicles for topical drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 226, n. 1–2, 2001.

DE LUCCA, A. J.; WALSH, T. J. Antifungal Peptides: Novel therapeutic compounds against emerging pathogens. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 43, n. 1, 1999.

DE MORAIS, C. B.; SCOPEL, M.; PEDRAZZA, G. P. R.; DA SILVA, F. K.; DALLA LANA, D. F.; TONELLO, M. L.; MIOTTO, S. T. S.; MACHADO, M. M.; DE OLIVEIRA, L. F. S.; FUENTEFRIA, A. M.; ZUANAZZI, J. A. S. Anti-dermatophyte

activity of Leguminosae plants from Southern Brazil with emphasis on *Mimosa pigra* (Leguminosae). **Journal de Mycologie Médicale**, [s. l.], v. 27, n. 4, 2017.

DE OLIVEIRA SANTOS, G. C.; VASCONCELOS, C. C.; LOPES, A. J. O.; DE SOUSA CARTÁGENES, M. do S.; FILHO, A. K. D. B.; DO NASCIMENTO, F. R. F.; RAMOS, R. M.; PIRES, E. R. R. B.; DE ANDRADE, M. S.; ROCHA, F. M. G.; DE ANDRADE MONTEIRO, C. *Candida* infections and therapeutic strategies: mechanisms of action for traditional and alternative agents. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 9, 2018.

DE SOUZA, K. C. B.; BASSANI, V. L.; SCHAPOVAL, E. E. S. Influence of excipients and technological process on anti-inflammatory activity of quercetin and *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. extracts by oral route. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 14, n. 2–3, 2007.

DEBLE, L. **O gênero Achyrocline (Less.) DC (Asteraceae: Gnaphalieae) no Brasil**. 2007. [s. l.], 2007.

DENNING, D. W.; HOPE, W. W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. **Trends in Microbiology**, [s. l.], v. 18, n. 5, 2010.

DESHMUKH, A. S.; CHAUHAN, P. N.; NOOLVI, M. N.; CHATURVEDI, K.; GANGULY, K.; SHUKLA, S. S.; NADAGOUDA, M. N.; AMINABHAVI, T. M. Polymeric micelles: Basic research to clinical practice. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 532, n. 1, 2017.

DESMARCHELIER, C.; COUSSIO, J.; CICCIA, G. Antioxidant and free radical scavenging effects in extracts of the medicinal herb *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (“marcela”). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [s. l.], v. 31, n. 9, 1998.

DIAN, L.; YU, E.; CHEN, X.; WEN, X.; ZHANG, Z.; QIN, L.; WANG, Q.; LI, G.; WU, C. Enhancing oral bioavailability of quercetin using novel soluplus polymeric micelles. **Nanoscale Research Letters**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2014.

DICKEL, M. Espécies nativas da flora brasileira de valor econômico atual ou potencial. In: Região Sul. Brasília. p. 541–544.

DJORDJEVIC, S. M. From medicinal plant raw material to herbal remedies. In: **Aromatic and Medicinal Plants - Back to Nature**. [s.l.] Chapter 16, H. A. El-Shemy, Ed., pp. 269–288, InTech, 2018.

DUCEPPE, N.; TABRIZIAN, M. Advances in using chitosan-based nanoparticles for *in vitro* and *in vivo* drug and gene delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, [s. l.], v. 7, n. 10, 2010.

DUKIK, K.; DE HOOG, G. S.; STIELOW, J. B.; FREEKE, J.; VAN DEN ENDE, B. G.; VICENTE, V. A.; MENKEN, S. B. J.; AHMED, S. A. Molecular and phenotypic characterization of *Nannizzia* (Arthrodermataceae). **Mycopathologia**, [s. l.], 2019.

EFFERTH, T. The European directive on traditional herbal medicinal products: friend or foe for plant-based therapies? **Journal of Chinese Integrative Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 4, 2012.

ELEWSKI, B.; RICH, P.; TOSTI, A.; PARISER, D.; SCHER, R. Onchomycosis: An overview. **J Drugs Dermatol**, [s. l.], v. 12, p. 96–103, 2013.

EMMONS, C. W. DERMATOPHYTES. **Archives of Dermatology and Syphilology**, [s. l.], v. 30, n. 3, 1934.

ESCALANTE, A.; GATTUSO, M.; PÉREZ, P.; ZACCHINO, S. Evidence for the mechanism of action of the antifungal phytolaccoside b isolated from *Phytolacca tetramera* Hauman. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 71, n. 10, 2008.

ESCOBAR, F. M.; SABINI, M. C.; ZANON, S. M.; TONN, C. E.; SABINI, L. I. Antiviral effect and mode of action of methanolic extract of *Verbascum thapsus* L. on Pseudorabies virus (strain RC/79). **Natural Product Research**, [s. l.], v. 26, n. 17, 2012.

ESCOBAR-CHAVEZ, J. J.; MERINO-SANJUÁN, V.; LÓPEZ-CERVANTES, M.; URBAN-MORLAN, Z.; PIÑÓN-SEGUNDO, E.; QUINTANAR-GUERRERO, D.; GANEM-QUINTANAR, A. The tape-stripping technique as a method for drug quantification in skin. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 11, n. 1, 2008.

FARAH, C. S.; ASHMAN, R. B.; CHALLACOMBE, S. J. Oral candidosis: **Clinics in Dermatology**, [s. l.], v. 18, n. 5, 2000.

FELIPE, D.; BRAMBILLA, L.; PORTO, C.; PILAU, E.; CORTEZ, D. Phytochemical analysis of *Pfaffia glomerata* inflorescences by LC-ESI-MS/MS. **Molecules**, [s. l.], v. 19, n. 10, 2014.

FENNER, R.; SORTINO, M.; KUZE RATES, S. M.; DALL'AGNOL, R.; FERRAZ, A.; BERNARDI, A. P.; ALBRING, D.; NÖR, C.; VON POSER, G.; SCHAPOVAL, E.; ZACCHINO, S. Antifungal activity of some Brazilian *Hypericum* species. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 12, n. 3, 2005.

FERNÁNDEZ, B. **Sensibilidad antifúngica de los dermatofitos**. 2005. Reus, 2005.

FERNÁNDEZ-TORRES, B.; CABAÑES, F. J.; CARRILLO-MUÑOZ, A. J.; ESTEBAN, A.; INZA, I.; ABARCA, L.; GUARRO, J. Collaborative evaluation of optimal antifungal susceptibility testing conditions for dermatophytes. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 40, n. 11, 2002.

FERRARO, G.; ANESINI, C.; OUVIÑA, A.; RETTA, D.; FILIP, R.; GATUSO, M. Total phenolic content and antioxidant activity of extracts of *Achyrocline satureioides* flowers from different zones in Argentina. **Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense)**, [s. l.], v. 27, n. 4, 2008.

FITZGERALD, M.; HEINRICH, M.; BOOKER, A. Medicinal plant analysis: A historical and regional discussion of emergent complex techniques. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 10, 2020.

FROST, D. J.; BRANDT, K. D.; CUGIER, D.; GOLDMAN, R. A whole-cell *Candida albicans* assay for the detection of inhibitors towards fungal cell wall synthesis and assembly. **The Journal of Antibiotics**, [s. l.], v. 48, n. 4, 1995.

GARG, A.; SHARMA, G. S.; GOYAL, A. K.; GHOSH, G.; SI, S. C.; RATH, G. Recent advances in topical carriers of anti-fungal agents. **Heliyon**, [s. l.], v. 6, n. 8, 2020.

GARG, A.; VENKATESH, V.; SINGH, M.; PATHAK, K. P.; KAUSHAL, G. P.; AGRAWAL, S. K. Onychomycosis in central India: a clinicoetiologic correlation. **International Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 43, n. 7, 2004.

GODOY-MARTINEZ, P.; NUNES, F. G.; TOMIMORI-YAMASHITA, J.; URRUTIA, M.; ZAROR, L.; SILVA, V.; FISCHMAN, O. Onychomycosis in São Paulo, Brazil. **Mycopathologia**, [s. l.], v. 168, n. 3, 2009.

GOUVEIA, S.; CASTILHO, P. C. Characterisation of phenolic acid derivatives and flavonoids from different morphological parts of *Helichrysum obconicum* by a RP-HPLC–DAD(–)–ESI-MSn method. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 129, n. 2, 2011.

GRÄSER, Y.; SAUNTE, D. A hundred years of diagnosing superficial fungal infections: where do we come from, where are we now and where would we like to go? **Acta Dermato Venereologica**, [s. l.], v. 100, n. 9, 2020.

GRASSI-ZAMPIERON, R.; FRANÇA, L. V.; CAROLLO, C. A.; VIEIRA, M. do C.; OLIVEROS-BASTIDAS, A.; SIQUEIRA, J. M. De. Comparative profiles of *Achyrocline alata* (Kunth) DC. and *A. satureioides* (Lam.) DC., Asteraceae, applying HPLC-DAD-MS. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s. l.], v. 20, n. 4, 2010. a.

GRASSI-ZAMPIERON, R.; FRANÇA, L. V.; CAROLLO, C. A.; VIEIRA, M. do C.; OLIVEROS-BASTIDAS, A.; SIQUEIRA, J. M. De. Comparative profiles of *Achyrocline alata* (Kunth) DC. and *A. satureioides* (Lam.) DC., Asteraceae, applying HPLC-DAD-MS. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s. l.], v. 20, n. 4, 2010. b.

GRIFFIN, D. A perfect stage of *Microsporum gypseum*. **Nature (London)**, [s. l.], v. 186, p. 94–95, 1960.

GRUNWALD, M. H.; AMICHAÏ, B.; SHEMER, A. Fingertip contamination after a brief touch of tinea capitis lesions caused by *Microsporum canis*. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 172, n. 1, 2015.

GUJAR, T. P.; SHINDE, V. R.; LOKHANDE, C. D.; KIM, W.-Y.; JUNG, K.-D.; JOO, O.-S. Spray deposited amorphous RuO₂ for an effective use in

electrochemical supercapacitor. **Electrochemistry Communications**, [s. l.], v. 9, n. 3, 2007.

GUPTA, M.; BLUHM, B.; BA, M. Ciclopirox (Loprox) gel for superficial fungal infections. **Skin Therapy Lett**, [s. l.], v. 7, p. 4–5, 2004.

HAINER, B. Dermatophyte infections. **Am. Fam. Physician**, [s. l.], v. 67, p. 101–108, 2003.

HALLIWELL, B. **Encyclopedia of Life Sciences**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2001.

HAMMER, K. *In-vitro* activity of essential oils, in particular *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and tea tree oil products, against *Candida* spp. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 42, n. 5, 1998.

HAMMER, K. A. *In vitro* activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 50, n. 2, 2002.

HAMMER, K. A.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V. *In vitro* activities of ketoconazole, econazole, miconazole, and *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil against *Malassezia* species. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 44, n. 2, 2000.

HANCOCK, R. E. W.; CHAPPLE, D. S. Peptide antibiotics. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 43, n. 6, 1999.

HATAHET, T.; MORILLE, M.; HOMMOSS, A.; DEVOISSELLE, J. M.; MÜLLER, R. H.; BÉGU, S. Quercetin topical application, from conventional dosage forms to nanodosage forms. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 108, 2016.

HAVLICKOVA, B.; CZAIIKA, V. A.; FRIEDRICH, M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. **Mycoses**, [s. l.], v. 51, 2008.

HAY, R. **Antibiotic and Antifungal Therapies in Dermatology**. [s.l: s.n.].

HAYETTE, M.-P.; SACHELI, R. Dermatophytosis, trends in epidemiology and diagnostic approach. **Current Fungal Infection Reports**, [s. l.], v. 9, n. 3, 2015.

HENRIQUES, B. S.; GARCIA, E. S.; AZAMBUJA, P.; GENTA, F. A. Determination of chitin content in insects: An alternate method based on calcofluor staining. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 11, 2020.

HERTH, W.; SCHNEPF, E. The fluorochrome, calcofluor white, binds oriented to structural polysaccharide fibrils. **Protoplasma**, [s. l.], v. 105, n. 1–2, 1980.

HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, D. A. G.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 97, n. 7, 2002.

HOLZSCHUH, M. H.; GOSMANN, G.; SCHNEIDER, P. H.; SCHAPOVAL, E. E. S.; BASSANI, V. L. Identification and stability of a new bichalcone in *Achyrocline satureioides* spray dried powder. **Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 65, 2010.

HVATTUM, E.; EKEBERG, D. Study of the collision-induced radical cleavage of flavonoid glycosides using negative electrospray ionization tandem quadrupole mass spectrometry. **Journal of Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 38, n. 1, 2003.

I. ACHIKA, J.; ARTHUR, D. E.; GERALD, I.; ADEDAYO, A. A review on the phytoconstituents and related medicinal properties of plants in the Asteraceae Family. **IOSR Journal of Applied Chemistry**, [s. l.], v. 7, n. 8, 2014.

ICH. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). In: **Boas Práticas Clínicas: ICH harmonised tripartite guidelines**. [s.l: s.n.]. v. 4.

JACOBI, U.; WEIGMANN, H.-J.; ULRICH, J.; STERRY, W.; LADEMANN, J. Estimation of the relative stratum corneum amount removed by tape stripping. **Skin Research and Technology**, [s. l.], v. 11, n. 2, 2005.

JIN, X.; ZHOU, B.; XUE, L.; SAN, W. Soluplus® micelles as a potential drug delivery system for reversal of resistant tumor. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 69, 2015.

JOHN, A. M.; SCHWARTZ, R. A.; JANNIGER, C. K. The kerion: an angry Tinea capitis. **International Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 57, n. 1, 2018.

JOPPA, L. N.; ROBERTS, D. L.; MYERS, N.; PIMM, S. L. Biodiversity hotspots house most undiscovered plant species. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 108, n. 32, 2011.

JYOTHI, N. V. N.; PRASANNA, P. M.; SAKARKAR, S. N.; PRABHA, K. S.; RAMAIAH, P. S.; SRAWAN, G. Y. Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. **Journal of Microencapsulation**, [s. l.], v. 27, n. 3, 2010.

KANBE, T. Molecular Approaches in the Diagnosis of Dermatophytosis. **Mycopathologia**, [s. l.], v. 166, n. 5–6, 2008.

KARAKAYA, S.; YILMAZ, N. Lycopene content and antioxidant activity of fresh and processed tomatoes and in vitro bioavailability of lycopene. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [s. l.], v. 87, n. 12, 2007.

KATAOKA, K.; HARADA, A.; NAGASAKI, Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 47, n. 1, 2001.

KESHARWANI, S. S.; KAUR, S.; TUMMALA, H.; SANGAMWAR, A. T. Multifunctional approaches utilizing polymeric micelles to circumvent multidrug resistant tumors. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, [s. l.], v. 173, 2019.

KHOSRAVI, A. R.; SHOKRI, H.; VAHEDI, G. Factors in etiology and predisposition of adult tinea capitis and review of published literature. **Mycopathologia**, [s. l.], v. 181, n. 5–6, 2016.

KIZNY GORDON, A.; MCIVER, C.; KIM, M.; MURRELL, D. F.; TAYLOR, P. Clinical application of a molecular assay for the detection of dermatophytosis and a novel non-invasive sampling technique. **Pathology**, [s. l.], v. 48, n. 7, 2016.

KOOLEN, H. H. F.; DA SILVA, F. M. A.; GOZZO, F. C.; DE SOUZA, A. Q. L.; DE SOUZA, A. D. L. Antioxidant, antimicrobial activities and characterization of phenolic compounds from buriti (*Mauritia flexuosa* L. f.) by UPLC–ESI-MS/MS. **Food Research International**, [s. l.], v. 51, n. 2, 2013.

KREIJKAMP-KASPERS, S.; HAWKE, K.; GUO, L.; KERIN, G.; BELL-SYER, S. E.; MAGIN, P.; BELL-SYER, S. V.; VAN DRIEL, M. L. Oral antifungal medication

for toenail onychomycosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2017, n. 7, 2017.

KUMAR, A.; GWALA, B.; MEENA, H.; BHAKUNI, H.; BHARATKUMAR, C. Review of *Dadru kushtha* w.s.r. to fungal dermatophytosis: a conceptual study. **World Journal of Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 10, p. 219–233, 2021.

KURUP, A. S.; PARAMBATH, F. C.; KHADER, A.; RAJI, T.; JOSE, B. P. Identification and *in vitro* antifungal susceptibility of dermatophyte species isolated from lesions of cutaneous dermatophytosis: A cross-sectional study. **Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases**, [s. l.], v. 0, 2021.

KWON-CHUNG, K. Dermatophytoses. **Medical Mycology**, [s. l.], p. 105–161, 1992.

LECHA, M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. **British Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 145, n. S60, 2008.

LEDEZMA, E.; MARCANO, K.; JORQUERA, A.; DE SOUSA, L.; PADILLA, M.; PULGAR, M.; APITZ-CASTRO, R. Efficacy of ajoene in the treatment of tinea pedis: A double-blind and comparative study with terbinafine. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 43, n. 5, 2000.

LEE, W.; LEE, D. G. An antifungal mechanism of curcumin lies in membrane-targeted action within *Candida albicans*. **IUBMB Life**, [s. l.], v. 66, n. 11, 2014.

LOMBARDI BORGIA, S.; REGEHLY, M.; SIVARAMAKRISHNAN, R.; MEHNERT, W.; KORTING, H. C.; DANKER, K.; RÖDER, B.; KRAMER, K. D.; SCHÄFER-KORTING, M. Lipid nanoparticles for skin penetration enhancement—correlation to drug localization within the particle matrix as determined by fluorescence and parrlectric spectroscopy. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 110, n. 1, 2005.

LORENZI, H. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. In: Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora (Ed.). [s.l: s.n.]. p. 512.

MABONA, U.; VILJOEN, A.; SHIKANGA, E.; MARSTON, A.; VAN VUUREN, S. Antimicrobial activity of southern African medicinal plants with dermatological

relevance: From an ethnopharmacological screening approach, to combination studies and the isolation of a bioactive compound. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 148, n. 1, 2013.

MAGAGNIN, C. M.; STOPIGLIA, C. D. O.; VIEIRA, F. J.; HEIDRICH, D.; MACHADO, M.; VETORATTO, G.; LAMB, F. M.; SCROFERNEKER, M. L. Perfil de suscetibilidade a antifúngicos de dermatófitos isolados de pacientes com insuficiência renal crônica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s. l.], v. 86, n. 4, 2011.

MALLIKARJUNA, N. N.; MANOHAR, S. K.; KULKARNI, P. V.; VENKATARAMAN, A.; AMINABHAVI, T. M. Novel high dielectric constant nanocomposites of polyaniline dispersed with γ -Fe₂O₃ nanoparticles. **Journal of Applied Polymer Science**, [s. l.], v. 97, n. 5, 2005.

MARKANTONATOU, A.-M.; SAMARAS, K.; ZACHROU, E.; VYZANTIADIS, T.-A. Comparison of four methods for the in vitro susceptibility testing of dermatophytes. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 11, 2020.

MARTINEZ-ROSSI, N. M.; BITENCOURT, T. A.; PERES, N. T. A.; LANG, E. A. S.; GOMES, E. V.; QUARESEMIN, N. R.; MARTINS, M. P.; LOPES, L.; ROSSI, A. Dermatophyte resistance to antifungal drugs: Mechanisms and prospectus. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 9, 2018. a.

MARTINEZ-ROSSI, N. M.; BITENCOURT, T. A.; PERES, N. T. A.; LANG, E. A. S.; GOMES, E. V.; QUARESEMIN, N. R.; MARTINS, M. P.; LOPES, L.; ROSSI, A. dermatophyte resistance to antifungal drugs: Mechanisms and prospectus. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 9, 2018. b.

MILLIKAN, L. Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients. [s. l.], p. 6–14, 2001.

MORESCO, K. S.; SILVEIRA, A. K.; ZEIDÁN-CHULIÁ, F.; CORREA, A. P. F.; OLIVERIA, R. R.; BORGES, A. G.; GRUN, L.; BARBÉ-TUANA, F.; ZMOZINSKI, A.; BRANDELLI, A.; VALE, M. G. R.; GELAIN, D. P.; BASSANI, V. L.; MOREIRA, J. C. F. Effects of *Achyrocline satureioides* inflorescence extracts against pathogenic intestinal bacteria: chemical characterization, *in vitro* tests, and *in vivo*

evaluation. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2017, 2017.

MORRIS, M. I.; VILLMANN, M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [s. l.], v. 63, n. 18, 2006.

MOTA, F. M.; CARVALHO, H. H. C.; WIEST, J. M. Atividade antibacteriana *in vitro* de inflorescências de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. - Asteraceae (“macela”, “marcela”) sobre agentes bacterianos de interesse em alimentos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [s. l.], v. 13, n. 3, 2011.

MÜLLER, G. G.; KARA-JOSÉ, N.; CASTRO, R. S. De. Antifúngicos em infecções oculares: drogas e vias de administração. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, [s. l.], v. 72, n. 2, 2013.

NAGANAWA, R. Inhibition of *Paracoccidioides brasiliensis* by ajoene is associated with blockade of phosphatidylcholine biosynthesis. **Microbiology**, [s. l.], v. 144, n. 1, 1998.

NAKAJIMA, J. N.; SEMIR, J. Asteraceae do Parque Nacional da Serra da Canastra, Minas Gerais, Brasil. **Revista Brasileira de Botânica**, [s. l.], v. 24, n. 4, 2001.

NANNIZZI, A. icerca sull'origine saprofitica del funghi delle tigne *Gymnoascus gypseum* sp n forma ascofora del *Sabouraudites (Achorion) gypseum (Bodin)* Ota et Langeron. **Atti. Accad. Fisiocr.**, [s. l.], v. 10, p. 89–97, 1961.

NCUBE, E. N.; MHLONGO, M. I.; PIATER, L. A.; STEENKAMP, P. A.; DUBERY, I. A.; MADALA, N. E. Analyses of chlorogenic acids and related cinnamic acid derivatives from *Nicotiana tabacum* tissues with the aid of UPLC-QTOF-MS/MS based on the in-source collision-induced dissociation method. **Chemistry Central Journal**, [s. l.], v. 8, n. 1, 2014.

NEGRI, M.; SALCI, T.; SHINOBU-MESQUITA, C.; CAPOCI, I.; SVIDZINSKI, T.; KIOSHIMA, E. Early state research on antifungal natural products. **Molecules**, [s. l.], v. 19, n. 3, 2014.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 83, n. 3, 2020.

NUÑEZ, C. **Las plantas Medicinales del Sur de la Provincia de Córdoba**. Rio Cuatro.

O'BRIEN, J.; WILSON, I.; ORTON, T.; POGNAN, F. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. **European Journal of Biochemistry**, [s. l.], v. 267, n. 17, 2000.

ODA, F. B.; CREVELIN, E. J.; CROTTI, A. E. M.; ORLANDO, A. B.; DE MEDEIROS, A. I.; NOGUEIRA, F. A. R.; DOS SANTOS, A. G. Acidic and hepatic derivatives of bioactive clerodane diterpenes casearins J and O. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 137, 2019.

OLIVEIRA, G. L. S. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais *in vitro* pelo método do DPPH•: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2015.

PANT, P.; PANDEY, S.; DALL'ACQUA, S. The influence of environmental conditions on secondary metabolites in medicinal plants: A literature review. **Chemistry & Biodiversity**, [s. l.], v. 18, n. 11, 2021.

PAPO, N.; SHAI, Y. Host defense peptides as new weapons in cancer treatment. **CMLS Cellular and Molecular Life Sciences**, [s. l.], v. 62, n. 7–8, 2005.

PATEL, R.; PATEL, J. Novel technologies of oral controlled release drug delivery system. **Systematic Reviews in Pharmacy**, [s. l.], v. 1, n. 2, 2010.

PATRA, J. K.; DAS, G.; FRACETO, L. F.; CAMPOS, E. V. R.; RODRIGUEZ-TORRES, M. del P.; ACOSTA-TORRES, L. S.; DIAZ-TORRES, L. A.; GRILLO, R.; SWAMY, M. K.; SHARMA, S.; HABTEMARIAM, S.; SHIN, H.-S. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. **Journal of Nanobiotechnology**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2018.

PEERAPUR, B. V.; INAMDAR, A. C.; PUSHPA, P. V.; SRIKANT, B. Clinicomycological study of dermatophytosis in Bijapur. **Indian Journal of Medical Microbiology**, [s. l.], v. 22, n. 4, [s.d.].

PEŠIĆ, M. The significance of sustainable development of natural product drugs . **Brief for United Nations Global Sustainable Development Report**, [s. l.], 2015.

PILLAI, C. K. S.; PAUL, W.; SHARMA, C. P. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. **Progress in Polymer Science**, [s. l.], v. 34, n. 7, 2009.

PIMM, S. L.; JENKINS, C. N.; ABELL, R.; BROOKS, T. M.; GITTLEMAN, J. L.; JOPPA, L. N.; RAVEN, P. H.; ROBERTS, C. M.; SEXTON, J. O. The biodiversity of species and their rates of extinction, distribution, and protection. **Science**, [s. l.], v. 344, n. 6187, 2014.

PINKUS, H. Examination of the epidermis by the strip method of removing horny layers. **Journal of Investigative Dermatology**, [s. l.], v. 16, n. 6, 1951.

POTHAKAMURY, U. R.; BARBOSA-CÁNOVAS, G. V. Fundamental aspects of controlled release in foods. **Trends in Food Science & Technology**, [s. l.], v. 6, n. 12, 1995.

REDDY, N.; YANG, Y. Potential of plant proteins for medical applications. **Trends in Biotechnology**, [s. l.], v. 29, n. 10, 2011.

RETTA, D.; DELLACASSA, E.; VILLAMIL, J.; SUÁREZ, S. A.; BANDONI, A. L. Marcela, a promising medicinal and aromatic plant from Latin America: A review. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 38, 2012.

REYNAUD, F.; TSAPIS, N.; DEYME, M.; VASCONCELOS, T. G.; GUEUTIN, C.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R.; FATTAL, E. Spray-dried chitosan-metal microparticles for ciprofloxacin adsorption: Kinetic and equilibrium studies. **Soft Matter**, [s. l.], v. 7, n. 16, 2011.

REZAEI-MATEHKOLAEI, A.; MAKIMURA, K.; DE HOOG, S.; SHIDFAR, M. R.; ZAINI, F.; ESHRAGHIAN, M.; NAGHAN, P. A.; MIRHENDI, H. Molecular epidemiology of dermatophytosis in Tehran, Iran, a clinical and microbial survey. **Medical Mycology**, [s. l.], v. 51, n. 2, 2013.

RODRIGUES, K.; RAMOS, D. F.; CARRION, L. L.; CURSINO, L. M. C.; JEFREYS, M. F.; PEDROZA, L. S.; OSÓRIO, M. I. C.; OLIVEIRA, J. L.;

ANDRADE, J. I. A.; FERNANDES, C. C.; NUNEZ, C. V.; SILVA, P. E. A. Antifungal activity of brazilian amazon plants extracts against some species of *Candida* spp. **International Journal of Phytopharmacology**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 445–453, 2014.

ROLNIK, A.; OLAS, B. The plants of the Asteraceae family as agents in the protection of human health. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 6, 2021.

RONCERO, C.; DURÁN, A. Effect of Calcofluor white and Congo red on fungal cell wall morphogenesis: in vivo activation of chitin polymerization. **Journal of Bacteriology**, [s. l.], v. 163, n. 3, 1985.

ROQUE, N.; TELES, A. M.; MOURA, L.; PACHECO, R. A.; DA SILVA, G. H. L.; ALVES, M.; NAKAJIMA, J. N. Check-list de Asteraceae no estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Iheringia, Série Botânica**, [s. l.], v. 73, n. Suppl, 2018.

ROUTT, E. T.; JIM, S. C.; ZEICHNER, J. A.; KIRCIK, L. H. What is new in fungal pharmacotherapeutics? **Journal of drugs in dermatology : JDD**, [s. l.], v. 13, n. 4, 2014.

RUFINO, M.; ALVES, R.; BRITO, E.; MORAIS, S.; SAMPAIO, C.; JIMENEZ, J. Metodologia científica: Determinação da atividade antioxidante total em frutas pela captura do radical livre DPPH. **Comunicado técnico. Embrapa, Ministerio da Agricultura, Pecuária e Abastecimento**, [s. l.], 2007. a.

RUFINO, M.; ALVES, R.; SOUSA DE BRITO, E.; MAIA DE MORAIS, S.; SAMPAIO, C.; PÉREZ-JIMÉNEZ, J. Metodologia científica: Determinação da atividade antioxidante total em frutas pela captura do radical livre DPPH. **Comunicado técnico. Embrapa, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento**, [s. l.], v. Fortaleza, 2007. b.

SABINI, M. C.; ESCOBAR, F. M.; TONN, C. E.; ZANON, S. M.; CONTIGIANI, M. S.; SABINI, L. I. Evaluation of antiviral activity of aqueous extracts from *Achyrocline satureioides* against Western equine encephalitis virus. **Natural Product Research**, [s. l.], v. 26, n. 5, 2012.

SAHM, D.; FORBES, B.; WEISSFELD, A. **Diagnostico Microbiológico**. 12va. ed. [s.l: s.n.].

SAHOO, A.; MAHAJAN, R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. **Indian Dermatol Online J.**, [s. l.], v. 2, n. 7, p. 77–86, 2016. a.

SAHOO, A.; MAHAJAN, R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. **Indian Dermatology Online Journal**, [s. l.], v. 7, n. 2, 2016. b.

SAIJA, A. “In vitro” antioxidant and photoprotective properties and interaction with model membranes of three new quercetin esters. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 56, n. 2, 2003.

SALMERÓN-MANZANO, E.; GARRIDO-CARDENAS, J. A.; MANZANO-AGUGLIARO, F. Worldwide research trends on medicinal plants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 17, n. 10, 2020.

SAN-BIAS, G.; URBINA, J. A.; MARCHÁN, E.; CONTRERAS, L. M.; SORAIS, F.; SAN-BLAS, F. *Paracoccidioides brasiliensis* by ajoene is associated with blockade of phosphatidylcholine biosynthesis. **Microbiology**, [s. l.], v. 143, n. 5, 1997.

SANTOS, D. A.; HAMDAN, J. S. In vitro activities of four antifungal drugs against *Trichophyton rubrum* isolates exhibiting resistance to fluconazole. **Mycoses**, [s. l.], v. 50, n. 4, 2007.

SANTOS, M. R. A.; LIMA, R. A.; SILVA, A. G.; LIMA, D. K. S.; SALLET, L. A. P.; TEIXEIRA, C. A. D.; FACUNDO, V. A. Composição química e atividade inseticida do óleo essencial de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) sobre a broca-do-café (*Hypothenemus hampei*) Ferrari. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [s. l.], v. 15, n. 4 suppl 1, p. 757–762, 2013.

SAVI, D. C.; ALUIZIO, R.; GLIENKE, C. Brazilian plants: An unexplored source of endophytes as producers of active metabolites. **Planta Medica**, [s. l.], v. 85, n. 08, 2019.

SEEBACHER, C. Moderne antimykotika. **Der Hautarzt**, [s. l.], v. 55, n. 2, 2004.

SEEBACHER, C.; BOUCHARA, J.-P.; MIGNON, B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. **Mycopathologia**, [s. l.], v. 166, n. 5–6, 2008.

SEGALE, L.; GIOVANNELLI, L.; MANNINA, P.; PATTARINO, F. Formulation and characterization study of itraconazole-loaded microparticles. **Pharmaceutical Development and Technology**, [s. l.], v. 20, n. 2, 2015.

SELITRENNIKOFF, C. P. Antifungal proteins. **Applied and Environmental Microbiology**, [s. l.], v. 67, n. 7, 2001.

SHERSHNEVA, A. M.; MURUEVA, A. V.; ZHILA, N. O.; VOLOVA, T. G. Antifungal activity of P3HB microparticles containing tebuconazole. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**, [s. l.], v. 54, n. 3, 2019.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; BAUER, L.; LANGELOH, A. Pharmacological investigations on *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC., compositae. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 22, n. 3, 1988.

SIMÕES, C.; SCHENKEL, E.; GOSMANN, G.; MELLO, J.; MENTZ, L.; PETROVICK, P. Farmacognosia: da planta ao medicamento. In: EDITORA UFSC (Ed.). 5ª ed ed. Porto Alegre/Florianópolis.

SINGAL, A.; PANDHI, D.; DAS, S.; YADAV, P. Clinico-mycological study of dermatophyte toenail onychomycosis in New Delhi, India. **Indian Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 60, n. 2, 2015.

SINGAL, A.; RAWAT, S.; BHATTACHARYA, S. N.; MOHANTY, S.; BARUAH, M. C. Clinico-mycological profile of Tinea capitis in north India and response to griseofulvin. **The Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 28, n. 1, 2001.

SINGH, M.; HEMANT, K.; SHIVAKUMAR, H. Microencapsulation: a promising technique for controlled drug delivery. **Research in Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 5, n. 2, 2010.

SINGH, S.; PATWA, D.; TILAK, R.; DAS, A.; SINGH, T. *In vitro* susceptibility of dermatophytes to oral antifungal drugs and amphotericin B in Uttar Pradesh, India. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, [s. l.], v. 85, n. 4, 2019.

SOARES, L. A.; GULLO, F. P.; SARDI, J. de C. O.; PITANGUI, N. de S.; COSTA-ORLANDI, C. B.; SANGALLI-LEITE, F.; SCORZONI, L.; REGASINI, L. O.; PETRÔNIO, M. S.; SOUZA, P. F.; SILVA, D. H. S.; MENDES-GIANNINI, M. J. S.; FUSCO-ALMEIDA, A. M. Anti- *Trichophyton* activity of protocatechuates and their synergism with fluconazole. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2014, 2014.

SOARES, L. A.; SARDI, J. de C. O.; GULLO, F. P.; PITANGUI, N. de S.; SCORZONI, L.; LEITE, F. S.; GIANNINI, M. J. S. M.; ALMEIDA, A. M. F. Anti dermatophytic therapy: prospects for the discovery of new drugs from natural products. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 44, n. 4, 2013.

SOUZA, P. O. De; BIANCHI, S. E.; FIGUEIRÓ, F.; HEIMFARTH, L.; MORESCO, K. S.; GONÇALVES, R. M.; HOPPE, J. B.; KLEIN, C. P.; SALBEGO, C. G.; GELAIN, D. P.; BASSANI, V. L.; ZANOTTO FILHO, A.; MOREIRA, J. C. F. Anticancer activity of flavonoids isolated from *Achyrocline satureioides* in gliomas cell lines. **Toxicology in Vitro**, [s. l.], v. 51, 2018.

SOUZA, L. K. H. e; OLIVEIRA, C. M. A. De; FERRI, P. H.; SANTOS, S. C.; OLIVEIRA JÚNIOR, J. G. De; MIRANDA, A. T. B.; LIÃO, L. M.; SILVA, M. do R. R. Antifungal properties of Brazilian cerrado plants. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 33, n. 3, 2002. a.

SOUZA, L. K. H. e; OLIVEIRA, C. M. A. De; FERRI, P. H.; SANTOS, S. C.; OLIVEIRA JÚNIOR, J. G. De; MIRANDA, A. T. B.; LIÃO, L. M.; SILVA, M. do R. R. Antifungal properties of Brazilian cerrado plants. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 33, n. 3, 2002. b.

SPAGNOL, C. M.; ZAERA, A. M.; ISAAC, V. L. B.; CORRÊA, M. A.; SALGADO, H. R. N. Release and permeation profiles of spray-dried chitosan microparticles containing caffeic acid. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [s. l.], v. 26, n. 3, 2018.

STEVENS, D. A. Zeamatin, clotrimazole and nikkomycin Z in therapy of a *Candida* vaginitis model. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 50, n. 3, 2002.

STOCKDALE, P. M. The *Microsporum gypseum* complex (*Nannizzia incurvata* Stockd., *N. gypsea* (Nann.) comb. nov., *N. fulva* sp. nov.). **Sabouraudia**, [s. l.], v. 3, n. 1, 1963.

SYKES, J. E.; OUTERBRIDGE, C. A. Dermatophytosis. In: **Canine and Feline Infectious Diseases**. [s.l.] : Elsevier, 2014.

TEODORO, G. R.; ELLEPOLA, K.; SENEVIRATNE, C. J.; KOGA-ITO, C. Y. Potential use of phenolic acids as Anti-*Candida* agents: A Review. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 6, 2015.

TORCHILIN, V. P. Micellar nanocarriers: Pharmaceutical perspectives. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 24, n. 1, 2006.

VALDÉS, B. Estructura y actividad de los antifúngicos. **Rev Cubana Farm**, [s. l.], v. 39, n. 2, 2005.

VAZQUEZ, J.; ARGANOZA, M.; BOIKOV, D.; VAISHAMPAYAN, J.; AKINS, R. *In vitro* susceptibilities of *Candida* and *Aspergillus* species to *Melaleuca alternifolia* (Tea tree) oil. **Rev Iberoam Micol**, [s. l.], v. 17, p. 60–63, 2000.

VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s. l.], v. 15, n. 4, 2005.

VENTURA, C. A.; TOMMASINI, S.; CRUPI, E.; GIANNONE, I.; CARDILE, V.; MUSUMECI, T.; PUGLISI, G. Chitosan microspheres for intrapulmonary administration of moxifloxacin: Interaction with biomembrane models and *in vitro* permeation studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 68, n. 2, 2008.

VERPOORTE, R.; MEMELINK, J. Engineering secondary metabolite production in plants. **Current Opinion in Biotechnology**, [s. l.], v. 13, n. 2, 2002.

VISHWAKARMA, A. P.; VISHWE, A.; SAHU, P.; CHAURASIYA, A. Magical Remedies of *Terminalia arjuna* (ROXB.), **International Journal of Pharmaceutical Archive**, 2, 189-201, 2013.

VOGT, V.; TONN, C.; SABINI, L.; ROSAS, S. Fungitoxic effects of *Achyrocline satureioides* (marcela) on plant pathogens. **Molecular Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 21, p. 109–112, 2010.

VOLPE, A. Farmacobotânica das partes aéreas de *Achyrocline alata* D. C. (Asteraceae). **Acta Farmaceutica Bonaerense**, [s. l.], v. 25, p. 505–511, 2006.

WADHWA, S.; PALIWAL, R.; RAI PALIWAL, S.; P. VYAS, S. Chitosan and its role in ocular therapeutics. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 9, n. 14, 2009.

WALTON, D. E.; MUMFORD, C. J. Spray dried products—Characterization of particle morphology. **Chemical Engineering Research and Design**, [s. l.], v. 77, n. 1, 1999.

WAN, C.-X.; LUO, J.-G.; GU, Y.-C.; XU, D.-R.; KONG, L.-Y. Characterisation of homoflavonoids from Three *Ophioglossum* species using liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionisation tandem mass spectrometry. **Phytochemical Analysis**, [s. l.], v. 24, n. 6, 2013.

WANG, S.; ZHANG, D.; ZHU, J.; LIU, H.; LI, B.; HUANG, L. Achyrophenols A–F: polycyclic polyphenol lactone skeletons and a nor-ursane-type triterpenoid from *Achyrocline satureioides*. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 86, n. 18, 2021.

WHO. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. **WHO Regional Office for the Western Pacific**, [s. l.], 1993.

WHO. Bulbus Allii Kativi. In: GRAPHICS GENEVA (Ed.). **WHO monographs on selected medicinal plants**. [s.l: s.n.]. p. 16–32.

WHO. Aetheroleum *Melaleucaae alternifoliae*. In: GRAPHICS GENEVA (Ed.). **WHO monographs on selected medicinal plants**. [s.l: s.n.]. p. 172–179.

WHO. The World medicines situation 2011 - Traditional Medicines: Global situation, issues and challenges. **World Health Organization**, [s. l.], 2011.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. <http://www.who.int/zoonoses/en/>, [s. l.], 2018.

WONG, S. S. W.; KAO, R. Y. T.; YUEN, K. Y.; WANG, Y.; YANG, D.; SAMARANAYAKE, L. P.; SENEVIRATNE, C. J. *In vitro* and *In vivo* activity of a novel antifungal small molecule against *Candida* infections. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2014.

WOODFOLK, J. A. Allergy and Dermatophytes. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 18, n. 1, 2005.

XIAO, J.; ZHANG, Y.; WANG, J.; YU, W.; WANG, W.; MA, X. Monitoring of cell viability and proliferation in hydrogel-encapsulated system by resazurin assay. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, [s. l.], v. 162, n. 7, 2010.

YEUNG, B. K. Natural product drug discovery: the successful optimization of ISP-1 and halichondrin B. **Current Opinion in Chemical Biology**, [s. l.], v. 15, n. 4, 2011.

YUN, J.; LEE, H.; KO, H. J.; WOO, E.-R.; LEE, D. G. Fungicidal effect of isoquercitrin via inducing membrane disturbance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, [s. l.], v. 1848, n. 2, 2015.

ZAPPI, D. C. et al. Growing knowledge: an overview of seed plant diversity in Brazil. **Rodriguésia**, [s. l.], v. 66, n. 4, 2015.

ZHANG, J.; LI, Y.; FANG, X.; ZHOU, D.; WANG, Y.; CHEN, M. TPGS-g-PLGA/Pluronic F68 mixed micelles for tanshinone IIA delivery in cancer therapy. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 476, n. 1–2, 2014.

ZHENG, Y.; HAWORTH, I. S.; ZUO, Z.; CHOW, M. S. S.; CHOW, A. H. L. Physicochemical and structural characterization of quercetin- β -cyclodextrin complexes. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 94, n. 5, 2005.

ZHONG, Y.; JING, G.; TIAN, B.; HUANG, H.; ZHANG, Y.; GOU, J.; TANG, X.; HE, H.; WANG, Y. Supersaturation induced by Itraconazole/Soluplus® micelles provided high GI absorption in vivo. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 11, n. 2, 2016.

ZHU, X.; ZENG, X.; ZHANG, X.; CAO, W.; WANG, Y.; CHEN, H.; WANG, T.; TSAI, H.-I.; ZHANG, R.; CHANG, D.; HE, S.; MEI, L.; SHI, X. The effects of quercetin-loaded PLGA-TPGS nanoparticles on ultraviolet B-induced skin

damages in vivo. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 3, 2016.

ZIMMERMAM-FRANCO, D.; BOLUTARI, E.; POLONINI, H.; DO CARMO, A.; DAS GRAÇAS A. M. CHAVES, M.; RAPOSO, N. Antifungal activity of *Copaifera langsdorffii* desf oleoresin against dermatophytes. **Molecules**, [s. l.], v. 18, n. 10, 2013.