







USO DOS ÓLEOS ESSENCIAIS EM ONICOMICOSE: REVISÃO INTEGRATIVA

Taynnar Barbosa Ribeiro¹ , Jefferson Abraão Caetano Lira^{1,3} , Sandra Marina Gonçalves Bezerra^{1,*} , Rosângela Aparecida Oliveira¹ , Raylane da Silva Machado² , Lídyia Tolstenko Nogueira³ 

RESUMO

Objetivo: identificar na literatura como os óleos essenciais são utilizados em onicomicose. **Métodos:** revisão integrativa com buscas realizadas nas bases de dados MEDLINE/PubMed, *Web of Science*, Cochrane, SCOPUS e BVS, sendo 13 estudos analisados. **Resultados:** o uso de óleos essenciais *Melaleuca alternifolia*, *Lavandula angustifolia*, *Eucalyptus citriodora* e *Foeniculum vulgare* mostram-se eficazes e trazem benefícios no tratamento da onicomicose, por inibirem o crescimento micelial dos fungos infectantes das unhas. Sendo assim, os profissionais de saúde envolvidos nos cuidados em pessoas com onicomicose devem se manter atualizados sobre tais alternativas de tratamento e conseqüentemente da melhora da assistência prestada a esses pacientes. **Conclusão:** a eficácia antifúngica de uma variedade de óleos foi comprovada com diferentes formas de apresentação e possíveis associações. Entretanto, o nível da evidência apresentado foi baixo, o que justifica a necessidade de estudos mais robustos sobre a temática.

DESCRIPTORES: Estomaterapia. Onicomicose. Doenças da unha. Óleos voláteis.

USE OF ESSENTIAL OILS IN ONYCHOMYCOSIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Objective: identify in the literature how essential oils are used in onychomycosis. **Methods:** integrative review with searches performed in the MEDLINE/PubMed, Web of Science, Cochrane, SCOPUS and BVS databases, with 13 studies analyzed. **Results:** the use of essential oils *Melaleuca alternifolia*, *Lavandula angustifolia*, *Eucalyptus citriodora* and *Foeniculum vulgare* are effective and bring benefits in the treatment of onychomycosis, as they inhibit the mycelial growth of the nail fungus. Therefore, health professionals involved in the care of people with onychomycosis must keep themselves updated on such treatment alternatives and, consequently, on improving the care provided to these patients. **Conclusion:** the antifungal efficacy of a variety of oils has been proven with different forms of presentation and possible associations. However, the level of evidence presented was low, which justifies the need for more robust studies on the subject.

DESCRIPTORS: Stomatherapy. Onychomycosis. Nail diseases. Oils. Volatile.

1. Universidade Estadual do Piauí – Centro de Ciências da Saúde – Especialização em Estomaterapia – Teresina (PI), Brasil.
2. Universidade Federal do Piauí – (PI), Brasil.
3. Universidade Federal do Piauí – Departamento de Enfermagem – Programa de Pós- Graduação em Enfermagem – Teresina (PI), Brasil.

*Autora correspondente: sandramarina@ccs.uespi.br

Editor de Seção: Juliano Teixeira Moraes

Recebido: Jan. 13, 2021 | Aceito: Abr. 19, 2021

Como citar: Ribeiro TB; Lira JAC; Oliveira RA; Bezerra SMG; Machado RS; Nogueira LT. Uso dos óleos essenciais em onicomicose: revisão integrativa. ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther., 2021, 19: e1321. https://doi.org/10.30886/estima.v19.1011_PT

USO DE ACEITES ESENCIALES EN ONICOMICOSIS: REVISIÓN INTEGRATIVA

RESUMEN

Objetivo: Identificar en la literatura cómo se utilizan los aceites esenciales en la onicomicosis. **Métodos:** Revisión integrativa, con búsquedas realizadas en las bases de datos MEDLINE / PubMed Web of Science, Cochrane, SCOPUS y VHL, donde se analizaron 13 estudios. **Resultados:** El uso de los aceites esenciales *Melaleuca alternifolia*, *Lavandula angustifolia*, *Eucalyptus citriodora* y *Foeniculum vulgare* resulta eficaz y aporta beneficios en el tratamiento de la onicomicosis ya que inhiben el crecimiento micelial del hongo ungueal. Así, los profesionales sanitarios implicados en la atención de las personas con onicomicosis deben mantenerse actualizados sobre dichas alternativas de tratamiento y, en consecuencia, sobre la mejora de la atención que se brinda a estos pacientes. **Conclusión:** La eficacia antifúngica de una variedad de aceites ha sido probada con diferentes formas de presentación y posibles asociaciones. Sin embargo, el nivel de evidencia presentado fue bajo, lo que justifica la necesidad de estudios más robustos sobre el tema.

DESCRIPTORES: Estomatoterapia Onicomicosis. Enfermedades de la uña. Aceites Volátiles. Aceites esenciales.

INTRODUÇÃO

Onicomicose é uma infecção fúngica que ocorre nas unhas e pode acometer a pele adjacente. Afeta mais frequentemente as unhas dos pés do que as unhas das mãos e é caracterizada por descoloração da unha, espessamento da placa ungueal e onicólise. É a patologia ungueal mais comum e representa cerca de 90% das infecções de unha em todo o mundo¹.

A prevalência da doença aumenta com uma variedade de fatores de risco, como idade avançada, morfologia anormal das unhas, imunodeficiência e fatores genéticos. A onicomicose constitui um problema de saúde substancial, pois pode ter consequências negativas para a saúde, como dor, desconforto e comprometimento físico².

Estudos nacionais e internacionais trazem os dermatófitos como os agentes etiológicos mais encontrados nas onicomicoses, tendo representação pelos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*, seguidos pelas leveduras, representadas em sua maior parte pelo gênero *Candida*, assim como pelos fungos filamentosos não dermatófitos, em que os *Scopulariopsis*, *Fusarium* e *Aspergillus* são os principais gêneros³⁻⁵.

Em países com maior desenvolvimento, o uso de calçados fechados, característico dos grandes centros urbanos, cria um ambiente propenso à onicomicose por fungos filamentosos. A umidade e a alta temperatura no interior do calçado são condições que favorecem o desenvolvimento dos dermatófitos. Por outro lado, andar com os pés descalços em contato com o solo e vegetação é um hábito que favoreceria a onicomicose por fungos não dermatófitos (FND)^{6,7}. Diante da apresentação da patologia e sua complexidade, destaca-se o uso de óleos essenciais em pacientes com onicomicose, a fim de atuar de forma benéfica no seu controle.

Os óleos essenciais são compostos orgânicos muito perfumados e voláteis obtidos através da extração de várias partes das plantas. Geralmente tem consistência aquosa e límpida, porém podem ficar sólidos em temperaturas mais baixas. São solúveis em álcool, éter e outros compostos graxos; insolúveis em água e podem não ter cor ou apresentar desde tons claros até mais escuros e opacos. O Brasil ocupa uma posição reconhecida na produção de óleos essenciais, ao lado da Índia, China e Indonésia, que estão na lista dos quatro maiores produtores mundiais⁸.

Os óleos essenciais são denominados voláteis, pois quando estão em contato com o ar, em temperatura ambiente, evaporam. Refringentes ou etéreos são outras denominações que podem ser encontradas. Porém, o termo mais utilizado é óleo essencial, pois esses representam as “essências” ou compostos odoríferos das plantas⁹. Os terpenos, ésteres, éteres, álcoois, fenóis, aldeídos, óxidos, cetonas, ácidos orgânicos e demais componentes detectados como elementos traços são os principais constituintes¹⁰.

Ao falar da ação fisiológica e/ou farmacológica dos óleos essenciais, o efeito é parecido com de um medicamento ou cosmético, ou seja, de acordo com as substâncias químicas encontradas no óleo. Essas ações poderão ser: analgésica, antibiótica, anti-inflamatória, antisséptica, antitóxica, adstringente, bactericida, depurativa, diurética, desinfetante, solvente, estimulante, entre outras¹¹.

Dessa forma, a realização deste estudo sobre uso de óleos essenciais em onicomucose visa buscar dados relevantes sobre a temática ainda pouco estudada, mostrando, assim, a importância do desenvolvimento de pesquisas clínicas que sirvam de subsídio para prevenção e para uso da equipe multiprofissional com ênfase no cuidado especializado pela Estomaterapia. Os óleos essenciais são considerados materiais de fácil aplicabilidade e acesso, características que podem proporcionar um cuidado diferenciado frente às necessidades desse público. Nesse contexto, esta revisão objetiva identificar na literatura como os óleos essenciais são utilizados em onicomucose.

MÉTODO

Revisão integrativa da literatura, guiada em seis fases: definição da questão de pesquisa, amostragem ou busca na literatura, extração dos dados dos estudos incluídos, avaliação das produções, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento ou apresentação da revisão¹². Para a elaboração da questão norteadora, utilizou-se a estratégia PICO, definindo-se: P = população: “estudos originais”, I = interesse: “óleos essenciais” e Co = contexto: “onicomucose”. Portanto, a questão deste estudo foi: como os óleos essenciais são utilizados em onicomucose?

Tiveram inclusão os estudos de fonte primária, sem delimitação temporária, que tratassem do uso de óleos essenciais no tratamento da onicomucose. Definiram-se como critérios de exclusão estudos publicados apenas como resumo, teses, dissertações e editoriais. A busca ocorreu entre os meses de julho e agosto de 2019, mediante consulta nas seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Cochrane, *Web of Science*, SCOPUS e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Ressalta-se que os artigos duplicados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

A seleção dos descritores foi feita por meio de consulta aos termos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para base de dados BVS e *Medical Subject Headings* (MeSH) para as demais bases. Observando as peculiaridades e características distintas de cada base de dados, foram construídas estratégias sistemáticas utilizando a busca avançada. Os descritores controlados e não controlados, dentro de cada conjunto de termos da estratégia PICO, foram combinados entre si com o operador booleano OR e, em seguida, cruzados com o operador booleano AND, conforme apresentado na Tabela 1.

Inicialmente, foram encontradas 58 produções, das quais 20 foram removidas do estudo por duplicidade. Após a análise de títulos e resumos, 11 foram excluídos por não serem artigos primários e 4 apresentavam apenas o resumo disponível na base. A leitura de texto completo para avaliar elegibilidade excluiu outros 11 artigos por não responderem à questão de pesquisa, sendo a amostra final composta por 13 artigos. A Fig. 1 descreve o percurso realizado para a identificação, inclusão e exclusão dos estudos, segundo a base consultada.

A extração dos dados foi realizada com auxílio de instrumento próprio, contendo as seguintes informações: autor principal, ano de publicação, título, local e tipo do estudo, objetivo, intervenção, principais resultados e nível de evidência (NE). Para a análise do NE, adotaram-se os conceitos propostos por Melnyk e Fineout-Overholt¹³: nível I – evidências oriundas de revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos relevantes randomizados controlados ou provenientes de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados; nível II – evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; nível III – evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização; nível IV – evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados; nível V – evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; nível VI – evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; e nível VII – evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas.

Tabela 1. Descritores controlados, não controlados e expressões de buscas utilizadas para recuperação dos artigos. Teresina (PI) – 2019.

MeSH		
P	DC	-
	DNC	-
I	DC	"Oils, Volatile", Melaleuca, Clove Oil, Thymus Plant
	DNC	Oils, Volatile, Volatile Oils, "Oils, Essential", Essential Oils, Melaleuca, Clove Oil, Thymus Plant
CO	DC	Nail Diseases, Onychomycosis
	DNC	Nail Diseases, Nail Disease, Onychomycosis, Onychomycoses, Nail Fungus, Tinea Unguium
Expressão de busca	SCOPUS	((TITLE-ABS-KEY ("oils, volatile") OR TITLE-ABS-KEY ("volatile oils") OR TITLE-ABS-KEY ("essential oils") OR TITLE-ABS-KEY (melaleuca) OR TITLE-ABS-KEY ("clove oil") OR TITLE-ABS-KEY ("thymus plant")) AND ((TITLE-ABS-KEY ("nail diseases") OR TITLE-ABS-KEY ("nail disease") OR TITLE-ABS-KEY (onychomycosis) OR TITLE-ABS-KEY (onychomycoses) OR TITLE-ABS-KEY ("nail fungus") OR TITLE-ABS-KEY ("tinea unguium")))
	WEB OF SCIENCE	(TS=("oils, volatile") OR TS=("volatile oils") OR TS=("essential oils") OR TS=(melaleuca) OR TS=("clove oil") OR TS=("thymus plant")) AND (TS=("nail diseases") OR TS=("nail disease") OR TS=(onychomycosis) OR TS=(onychomycoses) OR TS=("nail fungus") OR TS=("tinea unguium"))
	MEDLINE/PUBMED	(((((("oils, volatile"[MeSH Terms]) OR ("oils, volatile")) OR ("volatile oils"[All Fields])) OR ("essential oils"[All Fields])) OR ("melaleuca"[MeSH Terms]) OR ("melaleuca"[All Fields])) OR ("clove oil"[MeSH Terms]) OR ("clove oil"[All Fields])) OR ("thymus plant"[MeSH Terms]) OR ("thymus plant"[All Fields])) AND ((((((("nail diseases"[MeSH Terms]) OR ("nail diseases"[All Fields])) OR ("nail disease"[All Fields])) OR ("onychomycosis"[MeSH Terms]) OR ("onychomycosis"[All Fields])) OR ("onychomycoses"[All Fields])) OR ("nail fungus"[All Fields])) OR ("tinea unguium"[All Fields]))
	COCHRANE	((("oils, volatile") OR ("essential oils") OR (Melaleuca) OR ("clove oil") OR ("thymus plant")) AND ((("nail diseases") OR ("nail disease") OR (onychomycosis) OR (onychomycoses) OR ("nail fungus"))
DeCS		
P	DC	-
	DNC	-
I	DC	Melaleuca, Óleo de Melaleuca, Óleo de Cravo, Thymus (Planta)
	DNC	Óleos Essenciais, Melaleuca, Óleo de Melaleuca, Óleo de Cravo, Thymus (Planta) Thymus vulgaris, Tomilho
CO	DC	Doenças da Unha, Onicomicose
	DNC	Doenças da Unha, Onicopatias, Onicomicose, Fungo de Unha, Micose Ungueal, Micose de Unha
Expressão de busca	BVS	((("Óleos Essenciais") OR (mh:(Melaleuca)) OR (Melaleuca) OR (mh:(Óleo de Melaleuca)) OR ("Óleo de Melaleuca") OR (mh:(Óleo de Cravo)) OR ("Óleo de Cravo") OR (mh:(Thymus (Planta))) OR ("Thymus (Planta)") OR ("Thymus vulgaris") OR (Tomilho)) AND ((mh:(Doenças da Unha)) OR ("Doenças da Unha") OR (Onicopatias) OR (mh:(Onicomicose)) OR (Onicomicose) OR ("Fungo de Unha") OR ("Micose Ungueal") OR ("Micose de Unha"))

DC = descritor controlado; DNC = descritor não controlado.

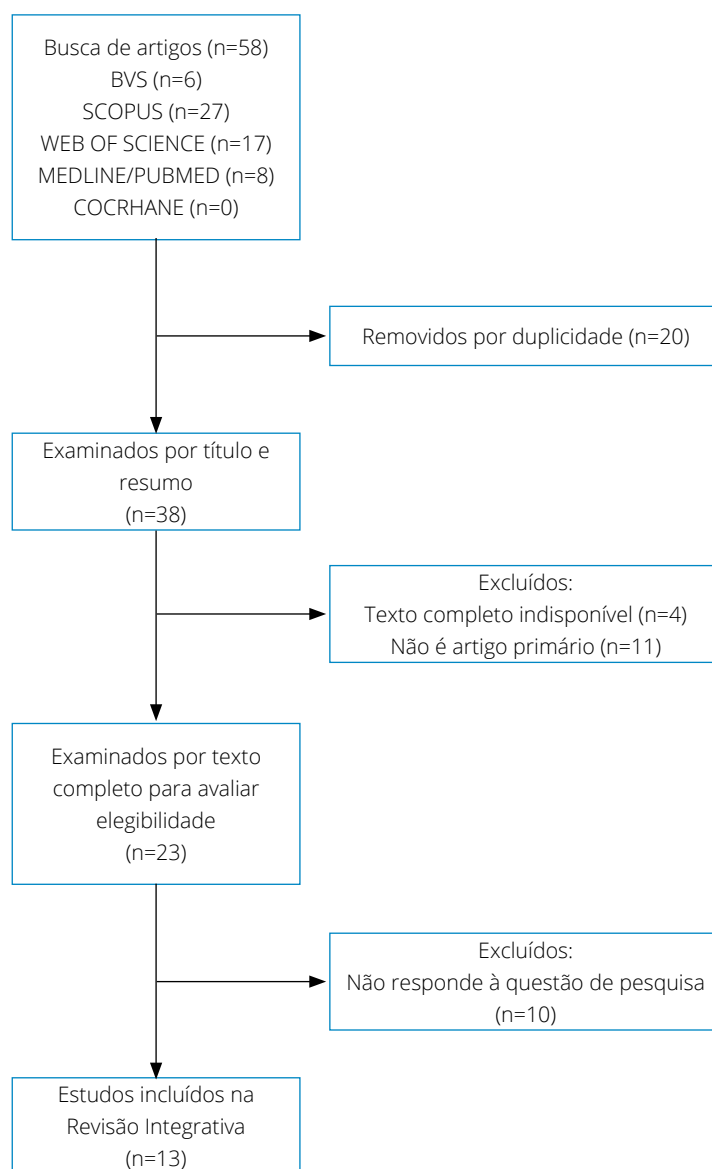


Figura 1. Percurso para recuperação e seleção dos estudos nas bases de dados investigadas. Teresina (PI) – 2019.

RESULTADOS

Os resultados são expostos na Tabela 2, de acordo com autor principal: ano de publicação, título, local e tipo do estudo, objetivo, intervenção, principais resultados e NE.

O ano com maior quantidade de artigos publicados foi 2002 com 3 estudos, seguido de 2015 com 2 e os demais anos com 1 estudo apenas. Destaca-se que o estudo mais antigo que trabalha com a temática data de 1994 e o mais recente de 2016.

Quanto ao idioma, os 13 artigos foram publicados em inglês. Ressalta-se que os trabalhos mais recentes foram desenvolvidos no Brasil, que também se sobressaiu no quesito localização, sendo representado por 5 pesquisas, seguido dos Estados Unidos da América com 3 estudos. Em relação ao NE, 11 estudos se encontram com classificação IV e 2 com NE II.

O óleo de Melaleuca obteve destaque sobre os demais óleos estudados, por estar presente em seis artigos. Os estudos apresentaram dados de eficácia, associação, comparação, forma de apresentação e formulação.

Tabela 2. Síntese dos artigos da revisão. Teresina (PI) – 2019.

Código	Autor principal e ano	Título do estudo	Local do estudo	Tipo de estudo e NE	Objetivo	Intervenção (Óleo essencial)	Principais resultados
A1	Buck DS ⁴ (1994)	Comparação de duas preparações tópicas para o tratamento da onicomicose: <i>Melaleuca alternifolia</i> (tea tree) e clotrimazol.	Nova York, Estados Unidos.	Ensaio clínico randomizado controlado; NE II	Avaliar a eficácia e tolerabilidade da aplicação tópica de 1% de solução de clotrimazol comparada com 100% de óleo de <i>Melaleuca alternifolia</i> (tea tree) para o tratamento de onicomicose.	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Todas as terapias atuais têm altas taxas de recorrência. A terapia oral tem as desvantagens adicionais de alto custo e efeitos adversos potencialmente graves. A terapia tópica, incluindo as duas preparações apresentadas no estudo, proporciona melhoria nos sintomas e na aparência das unhas. O uso de uma preparação tópica em conjunto com o desbridamento é uma estratégia de tratamento inicial adequada.
A2	Hammer KA ¹⁵ (2002)	Óleo de <i>Melaleuca alternifolia</i> (tea tree) inibe a formação de tubo germinativo por <i>Candida albicans</i> .	Nedlands, Austrália.	Estudo de coorte; NE IV	Investigar os efeitos do óleo de Melelauca sobre a formação de tubos germinativos por <i>Cândida albicans</i> .	<i>Melaleuca alternifolia</i>	A comparação da suscetibilidade ao TTO de conídios de <i>Aspergillus niger</i> germinados e não germinados mostrou que os conídios germinados são mais suscetíveis do que os conídios não germinados. Esses dados demonstram que o óleo da árvore do chá tem atividade inibitória e fungicida.
A3	Patra M ¹⁶ (2002)	Utilização de óleo essencial como antifúngico natural contra fungos infecciosos das unhas.	Allahabad, Índia.	Estudo de coorte; NE IV	Explorar outros produtos vegetais (óleos essenciais) que podem ser explorados como fungicidas eficazes.	<i>Foeniculum vulgare</i>	Durante o rastreio antifúngico de alguns óleos essenciais, <i>Foeniculum vulgare</i> apresentou a atividade mais forte, inibindo completamente o crescimento micelial dos fungos infecciosos das unhas, <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> e <i>Scytalidium dimidiatum</i> . O óleo essencial foi encontrado como fungicida em concentrações de 0,2, 0,4 e 0,5 µl/ml. O óleo foi eficientemente ativo contra doses pesadas de inóculo em concentrações mínimas de fungicidas. A atividade fungicida do óleo foi encontrada como termoestável até 80°C, sem diminuição da atividade descodificável após 48 meses de armazenamento. O óleo também apresentou amplo espectro fungitóxico, inibindo o crescimento micelial de outros fungos infecciosos nas unhas, como <i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. niger</i> , <i>A. ustus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Microporum audouinii</i> , <i>M. canis</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>M. nanum</i> , <i>Rhizopus nigricans</i> , <i>Trichophyton tonsurans</i> e <i>T. violaceum</i> . Além disso, não apresentou quaisquer efeitos adversos na pele e unhas de mamíferos até 5% de concentração.
A4	Cassella S ¹⁷ (2002)	Atividade antifúngica sinérgica dos óleos essenciais da tea tree (<i>Melaleuca alternifolia</i>) e lavanda (<i>Lavandula angustifolia</i>) contra a infecção dermatofítica.	Derby, Reino Unido.	Estudo de coorte; NE IV	O potencial antifúngico dos óleos essenciais de Melaleuca e Lavanda, isoladamente e em combinação, contra causas comuns de infecção por tinea em humanos, foi investigado através de investigações <i>in vitro</i> , a fim de determinar uma dosagem adequada para uso em ensaios clínicos.	<i>Melaleuca alternifolia</i> e <i>Lavandula angustifolia</i>	Os resultados confirmam que a ação sinérgica ocorre entre esses dois óleos essenciais comumente usados na efetivação da atividade antifúngica.

continua...

Tabela 2. Continuação...

Código	Autor principal e ano	Título do estudo	Local do estudo	Tipo de estudo e NE	Objetivo	Intervenção (Óleo essencial)	Principais resultados
A5	Syed TA ¹⁸ (1999)	Tratamento de onicomicose com 2% de butenafina e 5% de óleo de <i>Melaleuca alternifolia</i> (tea tree) em creme.	São Francisco, Estados Unidos.	Estudo randomizado controlado; NE II	Avaliar a eficácia clínica e tolerabilidade de 2% de cloridrato de butenafina e 5% de óleo de <i>Melaleuca alternifolia</i> em creme para curar onicomicose na unha do pé.	<i>Melaleuca alternifolia</i>	A terapia tópica com 2% de cloridrato de butenafina e 5% de óleo de <i>Melaleuca alternifolia</i> incorporado no creme, em conjunto com o desbridamento com corta-unhas é segura, tolerável e significativamente mais eficaz do que o placebo para curar a onicomicose das unhas dos pés.
A6	Ramsewak RS ¹⁹ (2003)	Atividade antagonista <i>in vitro</i> dos monoterpenos e das suas misturas contra os agentes patogênicos do "fungo das unhas dos pés".	Michigan, Estados Unidos.	Estudo de coorte; NE IV	Determinar a eficácia do Vick's Vapo-rub e a concentração mínima para 100% de inibição (MIC100) sobre os patógenos responsáveis pela onicomicose.	<i>Eucalyptus citriodora</i>	Formulações que consistem em concentrações de cânfora de 5 mg/mL, mentol, timol e óleo de <i>E. citriodora</i> têm potencial para controlar a onicomicose. Os principais componentes do óleo essencial de <i>E. citriodora</i> são monoterpenos como α - e β -pineno, cadineno, as feelandrinhas, limoneno e outros álcoois monoterpenos conhecidos e seus análogos carbonílicos.
A7	Claudia J ²⁰ (2008)	Estudo <i>in vitro</i> da atividade anti-Candida do óleo essencial de <i>Melaleuca alternifolia</i> (tea tree) associado à quitosana.	Sassari, Itália.	Estudo de coorte; NE IV	Avaliar a inibição <i>in vitro</i> do efeito de óleos de <i>Melaleuca</i> e quitosana contra uma cepa de <i>Candida albicans</i> , e verificar se o efeito anticandida do óleo de <i>Melaleuca</i> pode ser reforçado pela presença de quitosana.	<i>Melaleuca alternifolia</i>	As atividades <i>in vitro</i> do óleo essencial de <i>Melaleuca alternifolia</i> comercial, também denominado de TTO, e quitosana foram investigadas contra <i>Candida albicans</i> , tanto isoladamente quanto em combinação, para avaliar o potencial da sua ação sinérgica. As propriedades anti-Candida foram avaliadas utilizando técnicas microbiológicas padrão, como a avaliação MIC e o teste de "time-kill". Os resultados demonstraram que tanto TTO quanto quitosana possuem notável atividade contra <i>Candida</i> .
A8	Tangarife C ²¹ (2012)	Atividade antifúngica dos óleos essenciais das famílias <i>Verbenaceae</i> e <i>Labiatae</i> .	Medellín, Colômbia.	Estudo de coorte; NE IV	Avaliar a atividade <i>in vitro</i> contra os dermatófitos <i>Trichophyton rubrum</i> e <i>T. mentagrophytes</i> e o fungo filamentoso <i>Fusarium oxysporum</i> bem como o efeito citotóxico de óleos essenciais e extratos de plantas colombianas pertencente às famílias <i>Verbenaceae</i> e <i>Labiatae</i> .	Óleos essenciais e extratos das famílias <i>Verbenaceae</i> e <i>Labiatae</i>	Os resultados confirmam o potencial antimicótico dos óleos essenciais e extratos das famílias <i>Verbenaceae</i> e <i>Labiatae</i> , com atividade contra fungos dermatológicos importantes como <i>F. oxysporum</i> , e dermatófitos como <i>T. rubrum</i> e <i>T. mentagrophytes</i> .
A9	Flores FC ²² (2013)	Atividade antifúngica de suspensões de nanocápsulas contendo óleo de <i>Melaleuca</i> no crescimento de <i>Trichophyton rubrum</i> .	Rio Grande do Sul, Brasil.	Estudo de coorte; NE IV	Avaliar, pela primeira vez, a eficácia antifúngica de nanocápsulas e nanoemulsões contendo óleo essencial de <i>Melaleuca alternifolia</i> em um modelo de onicomicose.	<i>Melaleuca alternifolia</i>	As nanocápsulas que contêm óleo essencial de <i>M. alternifolia</i> foram as mais eficazes para reduzir o crescimento de <i>T. rubrum</i> . Outra vantagem desse sistema foi a prevenção da infecção das unhas causada pelo <i>T. rubrum</i> em um modelo de onicomicose <i>in vitro</i> , demonstrando o potencial da nanoencapsulação no tratamento das micoses superficiais.

continua...

Tabela 2. Continuação...

Código	Autor principal e ano	Título do estudo	Local do estudo	Tipo de estudo e NE	Objetivo	Intervenção (Óleo essencial)	Principais resultados
A10	Miron D ²³ (2014)	Atividade antifúngica e mecanismo de ação dos monoterpenos contra dermatófitos e leveduras.	Rio Grande do Sul, Brasil.	Estudo de coorte; NE IV	Estabelecer a atividade antifúngica de alguns monoterpenos encontrados em óleos voláteis (GOL, NOL, GAL, NAL e CIT) e investigar possíveis mecanismos de ação para essas substâncias.	Monoterpenos	A atividade antifúngica de geraniol, nerol, citral, neral e geranial (monoterpenos) e terbinafina e anidulafungina (drogas controle) contra sete leveduras patogênicas oportunistas e quatro espécies de dermatófitos foi avaliada pelos testes de microdiluição. Os monoterpenos foram mais ativos contra dermatófitos do que contra as leveduras com GMIC de 34,5 e 100,4 µg.ml ⁻¹ , respectivamente. Ergosterol relacionando seu mecanismo de ação à desestabilização da membrana celular.
A11	Caneschi CA ²⁴ (2015)	Atividade antifúngica <i>in vitro</i> do óleo essencial de <i>Baccharis trimera less</i> (DC) contra dermatófitos.	Rio de Janeiro, Brasil.	Estudo de coorte; NE IV	Identificar os principais componentes do óleo essencial de <i>Baccharis trimera Less</i> e investigar sua atividade antifúngica <i>in vitro</i> contra sete cepas fúngicas causadoras de onicomicose.	<i>Baccharis trimera less</i>	O óleo essencial tem atividade antifúngica contra fungos filamentosos e pode ser utilizado como alternativa para o tratamento da onicomicose. O óleo essencial de <i>B. trimera</i> tem efeito antifúngico contra dois dos três gêneros de fungos filamentosos.
A12	Baptista EB ²⁵ (2015)	Composição química e atividade antifúngica do óleo essencial de <i>Eucalyptus smithii</i> contra dermatófitos.	Minas Gerais, Brasil.	Estudo de coorte; NE IV	Investigar a atividade antifúngica do óleo essencial de <i>Eucalyptus smithii</i> R.T. Baker contra os principais fungos filamentosos causadores de dermatofitose, como <i>Microsporum canis</i> , <i>Microsporum gypseum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> e <i>Trichophyton rubrum in vitro</i> , e determinar as alterações micromorfológicas resultantes desses fungos, usando microscopia eletrônica de varredura (MEV).	<i>Eucalyptus smithii</i>	Identificou-se o potencial do óleo essencial de <i>Eucalyptus smithii</i> como agente terapêutico natural para o tratamento da dermatofitose.
A13	Mobin M ²⁶ (2016)	Análise MDGC-MS de óleos essenciais de <i>Protium heptaphyllum</i> (Aubl.) e sua atividade antifúngica contra espécies de <i>Candida</i> .	Teresina, Brasil.	Estudo de coorte; NE IV	Analisar a composição química do óleo essencial da resina <i>P. heptaphyllum</i> (OEPH) em diferentes tempos de extração e avaliar sua atividade antifúngica contra espécies de <i>Candida</i> isoladas de horticultores com onicomicoses, por método de disco-difusão.	<i>Protium heptaphyllum</i>	Constatou-se considerável atividade antifúngica da resina de óleo de protium, inibindo espécies de <i>Candida</i> , pelo método de difusão em disco, com diâmetro de halos (X > 14mm), que causam amplo espectro de infecções superficiais invasivas e infecções nas unhas.

NE = Nível de Evidência; TTO = Óleo da Árvore de Chá; MIC = Concentração Inibitória Mínima; GOL = Geraniol; NOL = Nerol; GAL = Geranial; NAL = Neral; CIT = Citral; GMIC = Média geométrica da concentração inibitória mínima; MDGC/EM = Cromatografia de gás multidimensional associada à espectrometria de massa.

DISCUSSÃO

Os artigos incluídos nessa revisão trazem estudos que buscam comprovar a eficácia antifúngica dos óleos essenciais^{14,18} bem como sua composição e mecanismos de ação^{15-17,19-25}. Incluindo, assim, análises de associação de substâncias, composição, comparação e diferentes formulações contra os principais agentes etiológicos da onicomicose.

O artigo mais antigo do presente estudo e de maior NE, trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, multicêntrico, randomizado e controlado, que aborda a eficácia e tolerabilidade da aplicação tópica de 1% de solução de clotrimazol (CL) comparada ao óleo puro de *Melaleuca alternifolia* 100% (TT) para o tratamento de onicomicose. Encontrando resultados semelhantes com as duas terapias ao final dos 6 meses da pesquisa, com cura da cultura (CL = 11%, TT = 18%) e resolução parcial ou total (CL = 61%, TT = 60%) de acordo com avaliação clínica¹⁴.

O óleo de *Melaleuca alternifolia* em concentrações diferentes, propostas pelo ensaio clínico, também inibiu reversivelmente a formação de tubos germinativos (FTG) em *C. albicans* nas maiores concentrações de óleo (0,25%). No entanto, em concentrações mais baixas (0,125%), a FTG foi especificamente inibida enquanto o crescimento continuou pela brotação. Esses achados podem ser devidos aos efeitos sobre as membranas celulares e funções associadas, incluindo a inibição da respiração¹⁵.

Em outros estudos, um de coorte e um clínico randomizado controlado, foram apresentadas associações de componentes ao óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, buscando conhecimento sobre um suposto efeito fungicida aumentado^{17-18, 20}. Em um estudo, associaram-se dois óleos essenciais, *Melaleuca alternifolia* e *Lavandula angustifolia*, na inibição do *Trichophyton rubrum*, agente fúngico dermatófito que coloniza a superfície da pele humana e é a principal causa de “pé de atleta” e onicomicose. No dia 7 foi utilizada uma proporção de 30% v/v lavanda ou 20% v/v de óleo de Melaleuca resultando em 100% de inibição. No dia 14, a diluição mínima para manter 100% de inibição foi de 40% v/v lavanda ou 30% v/v do óleo de Melaleuca. Já na análise de sinergia dos óleos, a diluição mínima das misturas de óleos essenciais que dão 100% de inibição foi de 10% v/v lavanda com 20% v/v óleo de Melaleuca ou 20% v/v lavanda com 10% v/v óleo de Melaleuca. No dia 14, as culturas que haviam sido expostas a essas misturas também mantiveram 100% de inibição. Confirmando, assim, que a ação sinérgica ocorre entre esses dois óleos essenciais comumente usados na efetivação da atividade antifúngica¹⁷.

Outra associação testada em estudo clínico foi a terapia tópica com 5% de óleo de *Melaleuca alternifolia* e 2% de cloridrato de butenafina. Esse creme, em conjunto com o desbridamento com um corta-unhas, foi considerado seguro, tolerável e significativamente mais eficaz do que o placebo (somente óleo de Melaleuca) para curar a onicomicose das unhas dos pés. Resultado evidenciado após constatar 80% de cura no grupo que utilizou a associação por 8 semanas, contra nenhum caso de cura no grupo que utilizou o placebo. Levantando a hipótese de que o tempo não tenha sido suficiente para cura no grupo que utilizou apenas o óleo de Melaleuca, visto que esse possui eficácia comprovada por vários estudos¹⁸.

Na avaliação do efeito antifúngico, em estudo de coorte, contra *Candida albicans* do óleo de Melaleuca associado à quitosana, foi constatado que essa não melhorou significativamente a atividade do óleo, achado que pode ser explicado devido ao tempo maior que as concentrações inibitórias de quitosana necessitam para mostrar sua atividade. Individualmente o óleo de Melaleuca inibiu *C. albicans* a 0,5% v/v e foi capaz de matar células de leveduras em 120 minutos a 1% e em 300 minutos entre 0,5 e 0,25%. Em relação à quitosana, foram necessários 0,5 mg/mL para inibir o crescimento de *Candida* em meio líquido, enquanto 0,5 – 2 mg/mL de quitosana foram necessários 24 horas para matá-los no teste de avaliação da cinética de morte bacteriana (*time-kill*)²⁰.

O efeito terapêutico do óleo de *Foeniculum vulgare* foi investigado através de um estudo de coorte que o considerou fungicida nas concentrações de 0,2; 0,4 e 0,5 µl/ml, nos tempos de 50, 60 e 80 minutos, contra *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Scytalidium dimidiatum*, respectivamente. Já o óleo puro (100%) matou os fungos em apenas 5 segundos. Além dos agentes citados anteriormente, o óleo também se mostrou eficaz contra *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *M. canis*, entre outros, na faixa de concentração de 0,5-1,0 µl/ml. Entre suas características, pode-se citar a longa vida de prateleira, termoestabilidade e ausência de efeitos adversos¹⁶.

A eficácia do Vick's Vapo-rub e a concentração mínima para 100% de inibição sobre os patógenos responsáveis pela onicomicose foram determinadas por meio de um estudo de coorte in vitro. Os dados de inibição revelaram que cânfora, mentol, timol e o óleo de *Eucalyptus citriodora* foram os componentes mais eficazes contra os organismos em teste (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum* e *Epidermophyton stockdale*). A concentração mínima para inibição de 100% para misturas desses quatro componentes em vários solventes revelou que as formulações com presença de concentrações de 5 mg/mL de cada uma tem potencial para ser eficaz no controle da onicomicose¹⁹.

A atividade antifúngica de 14 óleos essenciais (*Aloysia triphylla*, *Lippia alba* N.E. Brown, *Lippia micrômera* Schauer, *Lippia origanoides* Kunth, *Lantana fucata* Lindl) e 1 extrato (*Lantana fucata* Lindl) pertencentes às famílias *Verbenaceae*, e 3 óleos (*Minthostachys mollis* Griseb, *Origanum vulgare*) e 2 extratos (*Lepechinia conferta* e *Salvia melaleuca* subsp. *Melaleuca*) pertencentes a família *Labiatae* foi forte entre 70% e 80% das amostras avaliadas contra dermatófitos (*Trichophyton rubrum* e *T. mentagrophytes*) e 20% contra *F. oxysporum*. Ressalta-se que a mesma planta teve seu óleo extraído em diferentes regiões de plantio e épocas do ano, permitindo mais opções de análise como detalhado no estudo. Os menores valores de Concentração Inibitória Mínima (MIC) foram obtidos com o quimiotipo citral óleo de *Lippia alba* nas concentrações de 31,25 e 125 µg/mL em *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*, respectivamente, mas não em *F. oxysporum*²¹.

Além disso, o óleo de *Minthostachys mollis* Griseb apresentou forte atividade contra todos os fungos avaliados. Os óleos essenciais com os maiores valores de índice de seletividade foram *Aloysia triphylla* e óleo de *L. alba* nos dermatófitos. O principal componente dos óleos mais ativos de *L. alba* foi caracterizado por carvona e citral. Para *L. origanoides* foram encontrados o carvacrol e o timol como componente principal. Pulegona e epóxido de cis-piperitona foram os principais constituintes dos óleos *Minthostachys mollis*. A presença desses componentes principais nos óleos essenciais pode ser responsável pela atividade antifúngica. Esses achados são muito importantes porque confirmam o potencial dos óleos essenciais como fonte de novos antidermatófitos²¹.

A atividade antifúngica de suspensões de nanocápsulas contendo óleo de Melaleuca foi avaliada, por estudo de coorte, no crescimento de *Trichophyton rubrum*, um dos principais causadores de onicomicose. Os resultados evidenciaram uma maior eficácia no uso de nanocápsulas comparadas com nanoemulsão e emulsão convencional. Nanocápsulas, ao contrário das nanoemulsões, são formadas por uma parede polimérica disposta ao redor do núcleo de óleo, que protege a entrega imediata do óleo, fornecendo, por hipótese, uma liberação gradual de óleo e mantendo suas concentrações por mais tempo²². Estudo anterior realizado pela mesma autora também traz que a inclusão do óleo de Melaleuca nas nanocápsulas mostrou maior proteção contra a volatilização²⁷.

Em estudo de coorte realizado no Brasil foram apresentados resultados positivos dos monoterpenos, presentes nos óleos essenciais, no "Teste de afinidade com Ergosterol" e os outros relatos sobre o assunto sugerem fortemente que o mecanismo de ação dessa classe de medicamentos está relacionado à ligação ergosterol e à subsequente desestabilização das membranas celulares fúngicas²³.

O óleo essencial de *B. trimera* (Concentração Fúngica Mínima/MFC = 0,06 µg mL⁻¹) foi mais potente do que os medicamentos terbinafina e cetoconazol (MFC = 0,19 e 4,00 µg mL⁻¹, respectivamente) contra *T. rubrum* e apresentou menor valor de MFC (0,98 µg mL⁻¹) que cetoconazol (8,01 µg mL⁻¹) contra *M. canis*. Em outras palavras, a atividade antifúngica do óleo essencial contra a duas cepas de fungos, *T. rubrum* e *M. canis*, foi maior quando comparada com a de cetoconazol²⁴. Esses dados estão de acordo com outros estudos que afirmaram que plantas do gênero *Baccharis L.* são usados na Argentina e outros países da América do Sul para o tratamento de doenças fúngicas²⁸.

O composto 1,8-cineol é o componente predominante (72,2%) do óleo essencial de *Eucalyptus smithii*. Os valores de MIC do óleo variaram de 62,5 µg · mL⁻¹ a > 1.000 µg · mL⁻¹, e os valores de MFC do óleo variaram de 125 µg · mL⁻¹ a > 1.000 µg · mL⁻¹. A análise por varredura microscópica eletrônica mostrou dano físico e morfológico como alterações nos fungos expostos a esse óleo, demonstrando o potencial do óleo essencial de *Eucalyptus smithii* como agente terapêutico natural para o tratamento da dermatofitose²⁵.

Contra espécies de *Candida* isoladas de horticultores com onicomicoses, por método de disco-difusão, o óleo essencial da resina *Protium heptaphyllum* apresenta atividade antifúngica. Resultado importante se tratando de uma das principais espécies causadoras da onicomicose. Demonstrando inibição, inclusive, com *C. krusei*, naturalmente resistente ao fármaco fluconazol, situação semelhante ocorreu com a cepa de *C. parapsilosis*²⁶.

Os resultados dos estudos sugerem evidências de que os óleos essenciais se mostram eficazes e benéficos no tratamento para onicomicose. Sendo assim, os profissionais de saúde envolvidos nos cuidados com paciente com onicomicose devem se manter atualizados sobre tais alternativas para o tratamento da onicomicose e conseqüentemente da melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Como limitação para elaboração dessa revisão integrativa, destaca-se a presença de estudos com baixa evidência científica, assim como poucos estudos clínicos na temática discutida.

CONCLUSÃO

Diante dos artigos analisados, pode-se afirmar que os estudos sobre óleos essenciais apresentam dados promissores, porém esses são em sua maioria provenientes de estudos pré-clínicos, ainda que nos dois ensaios clínicos incluídos os dados tenham apontado para eficácia terapêutica.

Os estudos clínicos apresentados apontam que os óleos essenciais, quando comparados a outras terapias, mostraram-se tão eficazes quanto as terapias convencionais, como clotrimazol, terbinafina e cetoconazol.

Entretanto, a maior parte dos estudos identificados possui baixo nível de evidência por serem estudos pré-clínicos, mostrando, assim, a necessidade da produção de estudos com delineamento experimental, que possam fundamentar a aplicação na prática clínica com segurança, visando, também, à contribuição nos cuidados de pacientes acometidos por essa patologia.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceitualização: Ribeiro TB, Bezerra SMG, Lira JAC e Oliveira RA; **Metodologia:** Ribeiro TB, Lira JAC, Machado RS, Bezerra SMG e Oliveira RA; **Investigação:** Ribeiro TB, Bezerra SMG, Lira JAC e Oliveira RA; **Redação – Primeira versão:** Ribeiro TB, Bezerra SMG, Lira JAC, Oliveira RA e Machado RS; **Redação – Revisão & Edição:** Ribeiro TB; Lira JAC; Bezerra SMG; Oliveira RA; Machado RS e Nogueira LT; **Supervisão:** Ribeiro TB.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Não se aplica

REFERÊNCIAS

1. Vlahovic TC. Onychomycosis: Evaluation, Treatment Options, Managing Recurrence, and Patient Outcomes. *Clin Podiatr Med Surg*. 2016;33(3):305-18. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2016.02.001>
2. Elewski BE, Tosti A. Risk Factors and Comorbidities for Onychomycosis: Implications for Treatment with Topical Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(11):38-42. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4689496/pdf/jcad_8_11_38.pdf
3. Maquiné GA. Estudo descritivo dos casos de onicomicoses atendidos em um centro de referência em dermatologia na cidade de Manaus [dissertação]. Manaus (AM): Mestrado em doenças tropicais e infecciosas, Universidade do Estado do Amazonas; 2017.
4. Maranhão FCA, Oliveira-Júnior JB, Araújo, MAS, Silva DMW. Mycoses in northeastern Brazil: epidemiology and prevalence of fungal species in 8 years of retrospective analysis in Alagoas. *Braz J Microbiol*. 2019;50(4):969-78. <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00096-0>

5. Rato M, Costin A, Furtado C, Sousa C, Toscano C, Veríssimo C et al. Epidemiologia das Infecções Fúngicas Superficiais em Portugal: Revisão de 3 Anos (2014-2016). *Revista SPDV* 2018;76(3):269-78. <https://doi.org/10.29021/spdv.76.3.910>
6. Achterman RR, White TC. A foot in the door for dermatophyte research. *PLoS Pathog.* 2012;8(3):e1002564. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002564>
7. Morales-Cardona CA, Valbuena-Mesa MC, Alvarado Z, Solorzano-Amador A. Non-dermatophyte mould onychomycosis: a clinical and epidemiological study at a dermatology referral centre in Bogota, Colombia. *Mycosis.* 2014;57(5):284-93. <http://doi.org/10.1111/myc.12157>
8. Andrei P, Comune AP. Aromaterapia e suas aplicações. Centro Universitário S. Camilo 2005;11(4):57-68. Disponível em: http://www.saocamilos-sp.br/pdf/cadernos/36/07_aromaterapia.pdf
9. Cobar MLP. Aromaterapia [dissertação]. Guatemala. Dissertação: Facultad de Humanidades, Universidad de San Carlos de Guatemala; 2005.
10. Bizzo HR, Hovell AMC, Rezende CM. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Quim Nova* 2009;32(3):588-94. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300005>
11. Serafini LA, Santos ACA, Touguinha LA, Agostini G, Dalfovo V. Extrações e aplicações de óleos essenciais de plantas aromáticas e medicinais. 1ª ed. Caxias do Sul: Educs; 2002.
12. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008;17(4):758-64. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>
13. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
14. Buck DS, Nidorf DM, Addino JG. Comparison of two topical preparations for the treatment of onychomycosis: Melaleuca alternifolia (tea tree) oil and clotrimazole. *J Fam Pract.* 1994;38(6):601-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8195735/>
15. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. In vitro activity of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi. *J Antimicrobial Chemother.* 2002;50(2):195-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf112>
16. Patra M, Shahi SK, Midgely G, Dikshit A. Utilization of essential oil as natural antifungal against nail-infective fungi. *Flavour Fragr J.* 2002;17(2):91-4. <https://doi.org/10.1002/ffj.1049>
17. Cassella S, Cassella JP, Smith I. Synergistic antifungal activity of tea tree (Melaleuca Alternifolia) and lavender (Lavandula angustifolia) essential oils against dermatophyte infection. *Int J Aromath.* 2002; 12(1):2-15. <https://doi.org/10.1054/ijar.2001.0127>
18. Syed TA, Qureshi ZA, Ali SM, Ahmad S, Ahmad SA. Treatment of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 5% Melaleuca alternifolia (tea tree) oil in cream. *Trop Med Int Health.* 1999;4(4):284-7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1999.00396.x>
19. Ramsewak RS, Nair MG, Stommel M, Selanders L. In vitro antagonistic activity of monoterpenes and their mixtures against 'toe nail fungus' pathogens. *Phytother Res.* 2003;17(4):376-9. <https://doi.org/10.1002/ptr.1164>
20. Juliano C, Demurtas C, Piu L. In vitro study on the anticandidal activity of Melaleuca alternifolia (tea tree) essential oil combined with chitosan. *Flavour Fragr J.* 2008;23(4):227-31. <https://doi.org/10.1002/ffj.1871>
21. Castaño VT, Linares VR, Betancur L, Durán DC, Stashenko E, Mesa AC. Antifungal activity of Verbenaceae and Labiatae families essential oils. *PharmacologyOnline.* 2012; 1(special issue):133-45. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Liliana-Betancur/publication/256475420_Antifungal_activity_of_Verbenaceae_and_Labiatae_families_essential_oils/links/00b49523662d20ec55000000/Antifungal-activity-of-Verbenaceae-and-Labiatae-families-essential-oils.pdf
22. Flores FC, Lima JA, Ribeiro RF, Alves SH, Rolim CMB, Beck RCR et al. Antifungal Activity of Nanocapsule Suspensions Containing Tea Tree Oil on the Growth of *Trichophyton rubrum*. *Mycopathologia.* 2013;175(3-4):281-6. <https://doi.org/10.1007/s11046-013-9622-7>
23. Miron D, Battisti F, Silva FK, Lana AD, Pippi B, Casanova B et al. Antifungal activity and mechanism of action of monoterpenes against dermatophytes and yeasts. *Rev bras farmacogn.* 2014;24(6):660-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.10.014>
24. Caneschi CA, Martins FJ, Larrudé DG, Romani EC, Brandão MAF, Raposo NRB. In vitro Antifungal Activity of *Baccharis trimera* Less (DC) Essential Oil against Dermatophytes. *Trop J Pharm Res.* 2015;14(11):2083-9. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v14i11.19>
25. Baptista EB, Zimmermann-Franco DC, Lataliza AAB, Raposo NRB. Chemical composition and antifungal activity of essential oil from *Eucalyptus smithii* against dermatophytes. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(6):746-52. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0188-2015>
26. Mobin M, Lima SG, Almeida LTG, Takahashi JP, Teles JB, Szeszs MW et al. MDGC-MS analysis of essential oils from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) and their antifungal activity against *Candida* specie. *Rev bras plantas med.* 2016;18(2):531-8. https://doi.org/10.1590/1983-084X/15_110

27. Flores FC. Sistemas nanoestruturados contendo óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*: desenvolvimento de formulações e atividade biológica [dissertação]. Santa Maria (RS): Mestrado do Programa de Pós-graduação em ciências farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria; 2011.
28. Rodríguez MV, Sortino MA, Ivancovich JJ, Pellegrino JM, Favier LS, Raimondi MP et al. Detection of synergistic combinations of *Baccharis* extracts with Terbinafine against *Trichophyton rubrum* with high throughput screening synergy assay (HTSS) followed by 3D graphs. Behavior of some of their componentes. *Phytomedicine*. 2013;20(13):1230-9. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.06.015>