



Prospecção fitoquímica e avaliação antimicrobiana de *Sida planicaulis* Cav. (Malvaceae) sobre leveduras potencialmente patogênicas

Phytochemical prospecting and antimicrobial evaluation of Sida planicaulis Cav. (Malvaceae) on pathogenic yeast

Ana Laura de Cabral Sobreira¹, Nayana da Rocha Oliveira², Danielly Albuquerque da Costa³, Egberto Santos Carmo^{4*}

Resumo: As espécies vegetais são utilizadas cada vez mais como fontes medicinais para a descoberta de moléculas biologicamente ativas. A espécie *Sida planicaulis* Cav. apresenta uma distribuição por todo o território brasileiro, é conhecida popularmente como vassoura e utilizada na medicina popular para tratar dor no corpo. Embora haja seu uso pela comunidade, esta espécie não possui estudos químicos ou farmacológicos comprovados cientificamente. Portanto, este trabalho objetivou determinar a composição química do extrato etanólico bruto (EEB) e das fases hexânica, clorofórmica, acetato de etila e hidroalcoólica de *Sida planicaulis* Cav. avaliando o potencial fúngico frente leveduras potencialmente patogênicas, utilizando os valores dos halos de inibição para determinar a atividade antifúngica. Observou-se na prospecção fitoquímica a presença de alcalóides, flavonóides, esteróides, triterpenos, saponinas e taninos. As leveduras *Candida tropicalis*, *Geotrichum* 57839, *Rhodotorula* spp e *Trichosporon inkin* LM- 67 apresentaram resistência frente ao EEB e às respectivas fases de *Sida planicaulis* Cav., não sendo observado halo de inibição. O estudo contribui para extração, purificação e isolamento de futuros metabólitos secundários. Sugere então que EEB e as fases de *Sida planicaulis* Cav. não sejam utilizados para tratar infecções causadas por estes fungos.

Palavras-chave: Produto Natural; Metabólito secundário; Antifúngico.

Abstract: Plant species are increasingly used as medicinal sources for the discovery of biologically active molecules. The species *Sida planicaulis* Cav. presents a distribution throughout the Brazilian territory, it is popularly known as “vassoura” and it is used in folk medicine to treat pain in the body. Although it is used by the community, this species does not have scientifically proven chemical or pharmacological studies. In this way, this work aimed to determine the chemical composition of BSE and the hexane, chloroform, ethyl acetate and hydroalcoholic phases of *Sida planicaulis* Cav. and evaluate the fungal potential against potentially pathogenic yeasts, using the values of inhibition halos to determine antifungal activity. The presence of alkaloids, flavonoids, steroids, triterpenes, saponins and tannins was observed in phytochemical prospecting. Yeast *Candida tropicalis*, *Geotrichum* 57839, *Rhodotorula* spp and *Trichosporon inkin* LM-67 presented resistance against BSE and the respective phases of *Sida planicaulis* Cav., with no halo of inhibition being observed. The study contributes to the extraction, purification and isolation of future secondary metabolites and suggests that BSE and the stages of *Sida planicaulis* Cav. are not used to treat infections caused by these fungi.

Key words: Natural product; Secondary metabolite; Antifungal.

* Autor para correspondência

Recebido para publicação em 10/02/2018; aprovado em 12/06/2018

¹Pós-Graduada em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos; Universidade Federal da Paraíba; João Pessoa; 83996667565, lauracabralas@gmail.com

²Farmacêutica, Universidade Federal de Campina Grande, nayrochy@hotmail.com

³Professora Doutora lotada no Departamento de Fisiologia e Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, ac_danielly@hotmail.com

⁴Professor Doutor do Bacharelado em Farmácia, da Unidade Acadêmica de Saúde, do Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, campus Cuité/PB, egbertosantos@ufcg.edu.br



INTRODUÇÃO

As plantas medicinais têm sido uma rica fonte de moléculas ativas com potencial terapêutico utilizadas para o tratamento de diferentes enfermidades. No entanto, é preocupante a forma como estão sendo usadas indiscriminadamente. Devido a isto, se tornaram alvo de inúmeras pesquisas científicas, as quais procuram avaliar sua composição tóxica, química e farmacológica (GRÜNER et al., 2012).

O conhecimento científico de compostos bioativos oriundos de espécies vegetais apresenta um crescimento lento, apenas 8% anualmente. Embora o Brasil seja responsável por possuir a maior diversidade vegetal do planeta e tenha conhecimento de que muitas plantas medicinais fazem parte do uso popular, o número de informações ainda é insuficiente (SILVA et al., 2010; CORRÊA; SALGADO, 2011).

Os estudos realizados com plantas a partir de um conhecimento popular se torna mais efetivo do que escolher ao acaso. Há então uma associação e compartilhamento de conhecimentos entre a etnobotânica, a fitoquímica e a farmacologia. Este enfoque interdisciplinar é de importante relevância para ampliar as buscas das espécies vegetais que apresentem caráter biologicamente ativo.

O Brasil é um país de caráter tropical e suas espécies vegetais produzem de três a quatro vezes mais metabólitos ativos que as plantas de regiões onde o clima predominante é o temperado. Sendo assim, as espécies vegetais brasileiras assumem grande significância na obtenção de fontes naturais de princípios ativos com potencial atividade biológica, possibilitando sua utilização no tratamento de enfermidades (CAVALCANTI et al., 2012).

O gênero *Sida* apresenta ampla distribuição neotropical com espécies representadas nas Américas. No Brasil, estima-se a ocorrência de cerca de 95 espécies do gênero, das quais 57 são endêmicas, distribuídas de norte a sul do país, representadas principalmente nas regiões Nordeste e Sul. Espécies do gênero são utilizadas na medicina popular para tratar problemas de estômago, tosse, coqueluche, febre, dor articular, enxaqueca, também como estimulante sexual, entre outras atividades (AKILANDESWARI et al., 2010; CASTRO; CAVALCANTE, 2010).

Estudos químicos com espécies de *Sida* identificaram a presença de uma variedade de metabólitos secundários, tais como: ácidos graxos (SILVA et al., 2010), diterpenos (BHATT et al., 1983), esteróides, flavonóides (SILVA et al., 2006), compostos nitrogenados (alcalóides) (PYREK; CHARI, 1983; WOLDEYES et al., 2012; CHAVES et al., 2013) e ecdisteróides (LEAL, 2008), demonstrando desta forma ser um gênero rico em metabólitos secundários.

A espécie *Sida planicaulis* Cav. pertence à família Malvaceae, é uma planta nativa, não endêmica do Brasil, conhecida popularmente como vassoura ou guanchuma. Está distribuída por todo o território brasileiro, principalmente na região nordeste. Apesar de esta ser utilizada tradicionalmente para tratar dor no corpo, é pouco estudada, particularmente no que concerne aos constituintes químicos e atividade biológica (COSTA, 2002; BRITO; SENNA-VALLE, 2012).

Nos últimos anos, a incidência de micoses tem aumentado drasticamente e se tornado um sério problema de saúde pública, o que se deve ao crescente número de pacientes com imunodeficiências inatas ou adquiridas (REX et al., 1997; MENCACCI et al., 2000). Outro fator que

contribui é o uso crescente de terapia com antibióticos de largo espectro (KATZUNG et al., 2014), apresentando um grande desafio para os profissionais da saúde.

Segundo Fenner et al. (2006), *Epidermophyton*, *Microsporium*, *Trichophyton*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* ou os fungos patógenos oportunistas *Candida albicans*, *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans* são os principais fungos responsáveis pelo estabelecimento de uma infecção fúngica.

Em um estudo multicêntrico recente, realizado com quatorze países na Europa para verificar a prevalência de candidose invasiva em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva, observou-se que para cada mil admissões nove exibiam essa micose. Quando se tratava de pacientes que haviam sido submetidos à cirurgia, a taxa de mortalidade era de 38,8% (KLINGSPOR et al., 2015).

Em detrimento da resistência desenvolvida pelos fungos aos antifúngicos comercializados, o tratamento das micoses não é sempre efetivo, e esse problema é exacerbado pelas incontáveis reações adversas que estes fármacos podem apresentar. Em vista disso, há uma busca constante por novas substâncias que apresentem ação antifúngica mais potente e segura (ZACCHINO, 2001).

Este estudo teve como objetivo a caracterização de alguns grupos de metabólitos secundários presentes e a avaliação antifúngica do Extrato etanólico bruto e das fases hexânica, clorofórmica, acetato de etila e hidroalcoólica das partes aéreas de *Sida planicaulis* Cav., como uma forma de contribuir na prospecção de possíveis compostos ativos desta espécie medicinal e determinar futuros estudos farmacológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Local de Trabalho

O trabalho foi realizado nos Laboratórios de Fitoquímica e Microbiologia da Unidade Acadêmica de Saúde (UAS), do Centro de Educação e Saúde (CES), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus Cuité-PB.

Material Vegetal

As partes aéreas de *Sida planicaulis* Cav. foram coletadas no bairro Eucalipto (Cuité-PB) em abril de 2014. A identificação botânica foi realizada pelo botânico Prof. Dr. Carlos Alberto Garcia Santos, havendo uma exsicata da espécie depositada no Herbário do Centro de Educação e Saúde sob o código 201, na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus Cuité-PB.

Preparo do material vegetal e obtenção do extrato etanólico bruto (EEB)

As partes aéreas coletadas foram submetidas à secagem em temperatura ambiente e posteriormente trituradas em moinho mecânico, fornecendo assim 1.800g de pó. Este pó foi submetido ao processo de maceração em etanol 96% durante 48h, com seis repetições. Em seguida, a solução extrativa resultante foi concentrada em evaporador rotativo, proporcionando 162,28g do extrato etanólico bruto (EEB).

Particionamento do extrato etanólico bruto

O extrato etanólico bruto foi diluído em MeOH:H₂O 7:3 e em seguida submetido a uma cromatografia líquido-líquido, utilizando solvente com gradiente crescente de polaridade,

sendo eles: hexano, clorofórmio e acetato de etila. Desta forma, as respectivas soluções obtidas após o particionamento foram novamente concentradas em evaporador rotativo, resultando em: 39,10g da fase hexânica, 21,68g da fase clorofórmica, 2,41g da fase acetato de etila e 67,96g da fase hidroalcoólica.

Prospecção fitoquímica

O EEB das partes aéreas de *Sida planicaulis* Cav. e as respectivas fases obtidas após o particionamento (hexânica, clorofórmica, acetatoetflica e hidroalcoólica) foram submetidos à triagem fitoquímica, com o objetivo de identificar a presença dos metabolitos secundários, empregando-se testes qualitativos com reagentes específicos para cada classe, sendo eles: esteroides e triterpenos (Lieberman-Burchard), flavonoides (Shinoda), taninos (Gelatina e FeCl₃), alcaloides (Dragendorff) e saponinas (Índice de espuma), seguindo a metodologia descrita por Matos (2009) ou Biavati et al. (2007).

Armazenamento

Os produtos permaneceram armazenados em um frasco âmbar e mantidos sob refrigeração a uma temperatura inferior a 4°C, no Laboratório de Microbiologia. As diferentes soluções foram preparadas no momento das execuções dos ensaios, dissolvidas, quando necessário, em DMSO (dimetilsulfóxido) e/ou Tween 80®.

Preparação das amostras de *Sida planicaulis* Cav. para testes antifúngicos

As amostras correspondentes a 0,01g de EEB e das respectivas fases após o particionamento foram devidamente pesadas em balança analítica e, posteriormente, diluídas em 1 mL de água destilada estéril, obtendo, assim, uma concentração inicial de 10.000µg/mL. Em seguida foi adicionado Tween 80 e DMSO para a homogeneização das fases.

Produtos controle

Utilizou-se ASD com o microrganismo como controle positivo para as leveduras.

Fungos

As leveduras utilizadas nos ensaios de atividade biológica do EEB e das fases de *Sida planicaulis* Cav. foram cedidas pelo laboratório de Microbiologia do Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e consistiram nas seguintes espécies: *Candida tropicalis*, *Trichosporon inkin* LM-67, *Geotrichum* 57839, *Rhodotorula* spp.

Meio de cultura

Ágar Sabouraud Dextrose (ASD), adquirido da Sigma®, foi o único meio de cultura utilizado nos ensaios microbiológicos, preparado de acordo com as instruções do fabricante. Foi solubilizado com água destilada e esterilizado em autoclave, a 121°C, por 15 minutos.

Inóculo

Na preparação do inóculo dos fungos leveduriformes, os isolados foram cultivados em meio ASD inclinado a 35°C por 24 horas (*overnight*). Inicialmente foram preparadas suspensões dos microrganismos em tubos contendo salina estéril (NaCl a 0,85% p/v). Todas as suspensões foram agitadas por 2 minutos com auxílio do Vortex. Após agitação, cada suspensão teve sua turbidez comparada e ajustada àquela apresentada pela suspensão de sulfato de bário do tubo 0,5 da escala McFarland, a qual corresponde a um inóculo de aproximadamente 10⁶ unidades formadoras de colônias/mL (UFC/mL) (HADACEK; GREGER, 2000; BARROS et al., 2006).

Triagem microbiológica

A técnica utilizada para avaliar o potencial antifúngico foi difusão em meio sólido com discos de papel de filtro (HADACEK; GREGER, 2000). As placas de Petri estéril foram preenchidas com 20 ml do meio ASD fundido a 50°C. Após solidificação dos meios, com o auxílio de um swab estéril as placas foram semeadas com a suspensão recém preparada dos microrganismos (10⁶ UFC/mL). Em seguida, discos de papel de filtro embebidos com 20 µL do produto teste foram depositados na superfície do meio de cultura ao centro da placa. Para as leveduras o sistema ficou incubado a 36°C por 24/48 horas, e para os fungos filamentosos o sistema ficou incubado a 28°C por 7-15 dias. Os ensaios foram realizados em triplicata e o resultado expresso pela média aritmética dos halos de inibição obtidos. A atividade antifúngica foi considerada positiva quando a média dos halos de inibição foi superior ou igual a 10 mm de diâmetro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O EEB e as fases obtidas das partes aéreas de *Sida planicaulis* Cav. indicaram a presença de diferentes grupos de metabolitos secundários, sugerindo a biodisponibilidade de alcaloides, flavonoides, esteroides, triterpenos, saponinas e taninos, sendo os taninos, flavonoides e alcaloides os compostos que prevaleceram na espécie (Tabela 1).

Tabela 1. Triagem fitoquímica das aéreas de *Sida planicaulis* Cav. (Malvaceae)

Metabólito secundário	Teste	EEB	Fase Hexânica	Fase Clorofórmica	Fase Acetoetflica	Fase Hidroalcoólica
Esteróide	Lieberman-Buchard	+	+	+	-	-
Triterpeno	Lieberman-Buchard	-	-	-	+	-
Flavonóide	Shinoda	-	-	-	++	+
Tanino	Gelatina	+	-	+	+++	++
Alcalóide	Dragendorff	+	++	+	-	+
Saponina	Índice de espuma	-	-	-	+	++

Positivo (+), moderado positivo (++) , forte positivo (+++) e negativo (-).

Os resultados oriundos dos testes utilizados na prospecção fitoquímica preliminar foram caracterizados levando em consideração a especificidade de cada metabólito secundário. Assim, para saponinas a formação de espuma persistente e abundante foi considerada positiva; para os taninos, a mudança na coloração, a cor azul (presença de taninos hidrolisáveis ou gálicos) e verde (presença de taninos condensados ou catéquicos); esteroides e triterpenos, por extração com clorofórmio, anidrido acético e ácido sulfúrico; alcalóides, com aparecimento de um precipitado floculoso ou turvo; por fim, para os flavonoides, pelo aparecimento ou intensificação da cor vermelha no precipitado. Estes resultados foram então classificados em: positivo (+), moderado positivo (++) , forte positivo (+++) e negativo (-) (Tabela 1).

O gênero *Sida* apresenta ampla distribuição neotropical com várias espécies nas Américas. No Brasil, estima-se a ocorrência de cerca de 90 espécies do gênero, com representantes principalmente nas regiões Nordeste e Sul e, em menor proporção, nas regiões Norte, Centro-Oeste e

Sudeste, sendo um dos gêneros mais numerosos da família Malvaceae (BOVINI, 2013).

Este estudo apresenta resultados similares com o realizado em 2018 por Asha, Farsana e Baiju, os quais utilizaram quatro espécies de *Sida* (*Sida acuta*, *Sida alnifolia*, *Sida fryxelli* e *Sida rhombifolia*) que revelaram a presença dos seguintes constituintes químicos: compostos fenólicos, saponinas, flavonoides, alcalóides, taninos, esteroides, carboidratos e proteínas.

Os resultados obtidos após os testes de triagem microbiológica para avaliação da atividade antifúngica do EEB e das respectivas fases foram: hexânica, clorofórmica, acetoetflica e hidroalcoólica de *Sida planicaulis* sobre as cepas de *Candida tropicalis*, *Trichosporon inkin* LM-67, *Geotrichum* 57839 e *Rhodotorula* spp. evidenciaram resistência fúngica, nestas condições experimentais utilizadas, uma vez que não foram obtidos halos de inibição (Tabela 2), não sendo o EEB e fases capazes de inibir o crescimento de nenhuma das cepas avaliadas.

Tabela 2. Atividade antimicrobiana do EEB e das fases de *Sida planicaulis* Cav. sobre *Trichosporon inkin* LM- 67, *Candida tropicalis*, *Rhodotorula* spp, *Geotrichum* 57839.

Microrganismo	EEB	Halo de inibição			
		Fase Hexânica	Fase Clorofórmica	Fase Acetoetflica	Fase hidroalcoólica
<i>Trichosporon inkin</i> LM-76	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Candida tropicalis</i>	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Rhodotorula</i> spp.	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
<i>Geotrichum</i> 57839	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Tendo em vista a ausência de atividade antifúngica, as etapas posteriores ao *screening* microbiológico (Concentração Inibitória Mínima e Concentração Fungicida Mínima) não foram realizadas.

Estudos envolvendo a atividade antimicrobiana deste gênero vêm sendo desenvolvidos por diferentes grupos de pesquisa. As espécies *Sida acuta* Burm., *Sida cordifolia* L. e *Sida rhomboidea* Roxb. possuem significativa atividade antimicrobiana sobre bactérias, como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* e *Mycobacterium phlei* (KAROU et al., 2005; MEDEIROS et al., 2006; BRUGÉS; REZA, 2007; KAROU et al., 2007).

Segundo Nascimento et al., (2015), foi comprovado a atividade fungicida de *Sida Santareminensis*, do EEB e das frações acetato de etila e diclorometânica, que demonstraram ação contra as cepas de *Rhodotorula* LM 18, LM 323 e LM 382, apresentando uma considerada atividade moderada. Este mesmo estudo apresenta diversas cepas de *Rhodotorula* spp. resistentes ao EEB e às fases hexânica, diclorometânica, acetato de etila e hidroalcoólica.

Em estudo mais recente, o extrato etanólico e o extrato clorofórmico das partes aéreas de *Sida rhombifolia* apresentaram atividades contra a bactéria *Haemophilus influenzae* e o fungo *Aspergillus niger*, os quais estão associados a diversas patologias, incluindo: infecções cutâneas, otomíose, pneumonia, epiglote e meningite bacteriana aguda (RAI et al., 2017).

Asha, Farsana e Baiju (2018) mostraram que os extratos de acetona, metanol e aquoso de *Sida acuta*, *Sida alnifolia*, *Sida fryxelli* e *Sida rhombifolia* não exibiram atividade frente *Escherichia coli*, e o extrato metanólico de *Sida acuta* mostrou-se promissor contra *Staphylococcus aureus*.

Apesar de o gênero apresentar uma grande diversidade de estudos farmacológicos, a espécie *Sida planicaulis* Cav. (Malvaceae) ainda não possui tantos estudos relatados na literatura, sendo esta a primeira pesquisa a realizar ensaios microbiológicos com a espécie.

CONCLUSÕES

As classes de metabólitos secundários identificadas em *S. planicaulis* Cav. como triterpenos, esteroides, saponinas, alcaloides, taninos e flavonoides estão de acordo com aquelas descritas na literatura para outras espécies do gênero *Sida*. Apesar de não ter existido uma atividade antifúngica do EEB e das respectivas fases frente às leveduras *Candida tropicalis*, *Trichosporon inkin* LM-67, *Geotrichum* 57839 e *Rhodotorula* spp, nestas condições experimentais, tal fato contribui para um futuro uso da espécie *Sida planicaulis* Cav. (Malvaceae), sendo assim evitada para infecções causadas por estes fungos.

REFERÊNCIAS

- AKILANDESWARI, S.; SENTHAMARAI, R.; VALARMATHI, R.; PREMA, S. Wound healing activity of *Sida acuta* in Rats. International Journal of PharmTech Research, v.2, n.1, p. 585-587, 2010.
- ASHA, A.; FARSANA, S.; BAIJU, E. C. Phytochemical profiling and antibacterial activity of selected *Sida* species against common human pathogenic bacteria: An in vitro study. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, v.7, n.3, p.1201-1205, 2018.
- BARROS, M. E. S.; SANTOS, D. A.; HAMDAN, J. S. In vitro methods for antifungal susceptibility testing of *Trichophyton* spp. Mycological Research, v.110, n.11, p. 1355-1360, 2006.

- BHATT, D. J. J.; BAXI, A. J.; PARIKH, A. R.; J. Indian Chemistry Society, 60, 98, 1983.
- BIAVATTI, M. W.; MARENSI, V.; LEITE, N. S.; REIS, A. Ethnopharmacognostic survey on botanical compendia for potential cosmeceutic species from Atlantic Forest. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. v.17, n.4, p.640-653, 2007.
- BOVINI, M. G. *Sida* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2013. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB9227>>. Acesso em: 25 Jul. 2018.
- BRITO, M. R.; SENNA-VALLE, L. Diversity of plant knowledge in a “Caiçara” community from the Brazilian Atlantic Forest coast. *Acta Botanica Brasilica*, v.26, n.4, p.735-747, 2012.
- BRUGÉS, K.; REZA, M. T. R. Evaluación preliminar de toxicidad, genotoxicidad y actividad antimicrobiana de *Sida rhombifolia* L. *Revista Colombiana de Biotecnología*, v.9, n.1, p.5-13, 2007.
- CASTRO, A. S; CAVALCANTE, A. Flores da Caatinga. Campina Grande: Instituto Nacional do Semiárido, 2010.
- CAVALCANTI, Y. W.; PÉREZ, A. L. A. L.; XAVIER, G. D. R.; DE ALMEIDA, L. F. D.; PADILHA, W. W. N. Atividade Antifúngica de Extratos Vegetais Brasileiros sobre Cepas de *Candida*. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, v.16, n.1, p.43-48, 2012.
- CHAVES, O. S.; GOMES, R. A.; TOMAZ, A. C. A.; FERNANDES, M. G.; MENDES JUNIOR, L.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. Secondary metabolites from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and the vasorelaxant activity of cryptolepinone. *Molecules*, v.18, n.1, p.2769-2777, 2013.
- COSTA, M. A. G. Aspectos etnobotânicos do trabalho com plantas medicinais realizado por curandeiros no município de Iporanga, SP. 2002. 134f. Dissertação (Mestrado em Agronomia) – Universidade Estadual Paulista, Botucatu. 2002.
- FENNER, R.; BETTI, A. H.; MENTZ, L. A.; RATES, S. M. K. Plantas utilizadas na medicina popular brasileira com potencial atividade antifúngica. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.42, n.3, p.369-394, 2006.
- HADACEK, F.; GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparability of results and assay choice. *Phytochemical analysis*, v.11, n.3, p.137-147, 2000.
- KAROU, S. D.; SAVADOGO, A.; CANINI, A.; YAMEOGO, S.; MONTESANO, C.; JACQUES SIMPORE, J.; COLIZZI, V.; TRAORE, A. S. Antibacterial activity of alkaloids from *Sida acuta*. *African Journal of Biotechnology*, v.4, n.12, p.1452- 1457, 2005.
- KAROU, S. D., NADEMBEGA, M. C. W.; ILBOUDO, D. P.; OUERMI, D.; GBEASSOR, M.; SOUZA, C.; SIMPORE, J. *Sida acuta* Burm. f.: a medicinal plant with numerous potencies. *African Journal of Biotechnology*, v.6, n.25, p.2953-2959, 2007.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. *Farmacologia Básica e Clínica*. 12ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2014.
- LEAL, R. S. Estudo etnofarmacológico e fitoquímico das espécies medicinais *Cleome Espinosa* Jacq, *Pavonia marians* Moric e *Croton cajucara* Benth. 2008. 190f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. 2008.
- KLINGSPOR, L.; TORTORONO, A. M.; PEMAN, J.; WILLINGER, B.; HAMAL, P.; SENDID, B.; VELEGRAKI, A.; KIBBLER, C.; MEIS, J. F.; SABINO, R.; RUHNKE, M.; ARIKAN-AKDAQLI, S.; SALONEN, J.; DÓCZI, I. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006–2008). *Clinical Microbiology and Infection*, v. 21, n. 1, p. 87, 2015.
- MATOS, F.J.A. Introdução à Fitoquímica Experimental. 3 ed. Fortaleza, CE: Edições UFC, 2009.
- MEDEIROS, I. A.; SANTOS, M. R. V.; NASCIMENTO, N. M. S.; DUARTE, J.C. Cardiovascular effects of *Sida cordifolia* leaves extract in rats. *Fitoterapia*. v.77, n.1, p.19-27, 2006.
- MENCACCI, A.; CENCI, E.; BACCI, A.; MONTAGNOLI, C.; BISTINI, F.; ROMANI, L. Cytokines in candidiasis and aspergillosis. *Current pharmaceutical biotechnology*. v.1, n.3, p.235-251, 2000.
- NASCIMENTO, J. P.; COSTA, D. A.; LIMA, E. O.; ALENCAR, M. C. B.; CARMO, E. S. Avaliação do potencial antimicrobiano do extrato etanólico bruto e frações da *Sida santaremnensis* H. MONTEIRO (MALVACEAE) sobre cepas de *Rhodotorula* spp. *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*, v.10, n.2, p.118-125, 2015.
- PYREK, J.; CHARI, M. Abstracts of 24th Annual Meeting American Society of Pharmacognosy, Mississippi - USA, 1983.
- RAI, A.; PRABHU, S. N.; UDUPI, V.; BASAVIAH, R.; NARAYANA, S. K. K. Phytochemical standardisation and antimicrobial effect of *Sida rhombifolia* Linn. aerial parts. *Journal of Ayurveda Medical Sciences*, v. 2, n.4, p. 269-273, 2017.
- REX, J. H.; WALSH, T. J.; ANAISSIE, E. J. Fungal infections in iatrogenically compromised hosts. *Advances in internal medicine*, v.43, p.321-371, 1997.
- SILVA, D. A.; SILVA, T. M.S.; LINS, A. C. S.; COSTA, D. A.; CAVALCANTE, J. M. S.; MATIAS, W. N.; SOUZA, M. F. V. Constituintes químicos e atividade antioxidante de *Sida galheirensis* Ulbr. (Malvaceae). *Química Nova*, v. 29, n.6, p.1250-1254, 2006.
- SILVA, N.L.A.; MIRANDA, F.A.A; CONCEIÇÃO, G.M. Triagem fitoquímica de plantas de cerrado, da área de proteção ambiental municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. *Scientia Plena*, v. 6, n. 2, p.1-17, 2010.
- WOLDEYS, S.; ADANE, L.; TARIKU, Y.; MULETA, D.; BEGASHAW, T. Evaluation of antibacterial activities of compounds isolated from *Sida Rhombifolia* Linn. (Malvaceae). *Natural Products Chemistry & Research*, v.1, n.1, p.1-8, 2012.
- ZACCHINO, S. Estratégia para a descoberta de novos agentes antifúngicos. In: Yunes, R.A.; CALIXTO, J. B. *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*. Chapecó: Argos, 2001. p. 435-479.