SCIENTIA NATURALIS
Scientia Naturalis, v. 7, n. 2, p. 568-580, 2025
Home page: http://revistas.ufac.br/revista/index.php/SciNat
DOI: https://doi.org/10.29327/269504.7.2-9
ISSN 2596-1640

Efeito da associação do ultrassom ao *Croton lechleri* sobre a inibição de *Candida albicans* in vitro

Marcio dos Santos Romualdo[1*], Jaine Rodrigues da Rocha[2], Adna Rocha de Araújo Maia[2], Tamyres Izarelly Barbosa da Silva[3], Wagner Coelho de Albuquerque Pereira[1,4], Luis Eduardo Maggi[1,2]

[1]Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil. [2] Laboratório de Biofísica, Programa de Pós-graduação Bionorte, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil. [3] Laboratório de Doenças Infecciosas dos Animais, Centro de Ciências Biológicas e da Natureza, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil. [4] Programa de Engenharia Biomédica - COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.
*marcioromualdoac@gmail.com

Recebido em: 22/09/2024 Aceito em: 07/11/2025 Publicado em: 30/12/2025

DOI: https://doi.org/10.29327/269504.7.2-9

RESUMO

O objetivo desta pesquisa foi avaliar o efeito *in vitro* do ultrassom associado a diferentes concentrações de *C. lechleri* sobre a inibição do crescimento de *C. albicans*. Foi utilizada a cepa padrão de *C. albicans* (AATCC®10231TM). Suspensões planctônicas de *C. albicans* foram expostas a tratamento com ultrassom na frequência de 1 MHz e intensidade de 1 W/cm² por 5 minutos. Foram utilizados os tratamentos: Fluconazol (CONT), ultrassom sozinho (UST), ultrassom associado ao Fluconazol (UST+FLU), *C. lechleri* nas concentrações de 100 µL (Cl100) e 150 µL e (Cl150) e ultrassom associado ao *C. lechleri* (UST+Cl100) e (UST+Cl150). A associação do UST+Cl100 obteve o resultado mais significativo, com médias de UFC (Unidade Formadora de Colônia) de 224,0±43,6 em comparação com o grupo controle (CONT) que foi de 1.153±248. Para Área Percentual das Colônias o grupo UST+Cl100 apresentou uma média de 1,97%±0,65%, bem como, o índice de inibição relativa de 95,34%. O software ImageJ possibilitou a quantificação dos resultados, através da contagem automatizada de colônias fúngicas, visto que seus recursos ampliam a interpretação da inibição de *C. albicans* consoante à UFC, área percentual e tamanho médio. A associação do ultrassom ao *C. lechleri* tem grande potencial para aplicação na medicina, podendo ser considerada uma estratégia promissora para o tratamento das infeções causadas por *C. albicans*.

Palavras-chave: *Candida albicans*. *Croton lechleri*. Ultrassom.

Effect of the association of ultrasound with *Croton lechleri* on the inhibition of *Candida albicans* in vitro

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the in vitro effect of ultrasound associated with different concentrations of *Crotom lechleri* on the inhibition of *Candida albicans*. The suspensions of a standard strain of *C. albicans* (AATCC®10231TM) were used. The ultrasound parameters used on treatment group was 1 MHz of frequency, 1 W/cm² of intensity for 5 minutes. The following treatments were used: Fluconazole (CONT), ultrasound alone (UST), ultrasound associated with Fluconazole (UST+FLU), *C. lechleri* at concentrations of 100 µL (Cl100) and 150 µL and (Cl150) and ultrasound associated with *C. lechleri* (UST+Cl100) and (UST+Cl150). The association of UST+Cl100 obtained the most significant result, with averages of 224.0

± 43.6 CFU (Colony Forming Unit) and 1.97 ± 0.65 percentage area on the plate, as well as the relative inhibition index of 95.34%, related to CFU and percentage area respectively. The ImageJ open software was used for automated CFU counting, percentage area and average size. The association of ultrasound with *C. lechleri* has great potential for application in medicine and could be considered a promising strategy for treat infections caused by *C. albicans*.
Keywords: *Candida albicans*. *Croton lechleri*. Ultrasound.

INTRODUÇÃO

A *Candida albicans* é uma espécie de fungo comensal e oportunista que coloniza de forma assintomática vários nichos do corpo: trato gastrointestinal, trato urogenital, mucosa do trato respiratório e a pele de seres humanos (PEREIRA et al., 2021). As infecções por *C. albicans* fazem parte da microbiota normal em cerca de 50% dos indivíduos. Variam desde infecções superficiais debilitantes até infecções sistêmicas, invasivas e potencialmente fatais. A *C. albicans* é o agente causador de infecções mucosas e sistêmicas mais comuns, sendo responsável por 70% das infecções fúngicas em todo o mundo (PIERCE et al., 2017).

Nos últimos anos, a infecção e mortalidade por *C. albicans* tem apresentado um crescimento considerável, desencadeando agravamentos de saúde e complicações clínicas, além de ser a principal causa de infecções invasivas com risco de morte. Apesar do tratamento, a taxa de mortalidade é próxima de 40% principalmente em condições hospitalares (LEE et al., 2021; PEREIRA et al., 2021).

Quando ocorre uma ruptura do equilíbrio biológico devido a fatores predisponentes de causas patológicas, fisiológicas, imunológicas, mecânicas e de cuidado com o paciente, pode haver um aumento na multiplicação e invasão dos tecidos por estes microrganismos, ocasionando infecções denominadas candidíases (BHATTACHARYA; SAE-TIA; FRIES, 2020; KAUR; NOBILE, 2023).

A capacidade da *C. albicans* infectar o hospedeiro é consequência de fatores de virulência: polimorfismo, secreção de enzimas hidrolíticas e formação de biofilmes (KAUR; NOBILE, 2023; NICHOLLS et al., 2011).

As infecções causadas por *C. albicans* são frequentemente tratadas com drogas Azólicas que inibem a biossíntese do Ergosterol. No tratamento da candidíase invasiva destacam-se os Triazólicos como o Fluconazol, as Equinocandinas e derivados Poliênicos, como a Anfotericina B. Esse medicamento apresenta reações adversas significativas em razão de suas características hepatotóxicas, nefrotóxicas e cardiotóxicas (PIERCE et al., 2017; SOARES et al., 2018).

O Fluconazol tem as características úteis de um amplo espectro antifúngico, baixos efeitos tóxicos e alta biodisponibilidade. É amplamente utilizado no tratamento clínico de infecções por *C. albicans*. Em contrapartida, é uma droga fungistática que inibe o crescimento, mas não mata o fungo patogênico, proporcionando, assim, a oportunidade para a seleção de cepas de maior resistência ao Fluconazol (PRISTOV; GHANNOUM, 2019; VIEIRA; SANTOS, 2017).

Croton lechleri é uma espécie da família Euphorbiaceae encontrada no noroeste da bacia amazônica, especialmente, na Amazônia brasileira-Acre, Equador e Peru (PONA et al., 2019). A seiva obtida da casca das árvores é bastante conhecida pelos seus benefícios à saúde e, como tal, é amplamente utilizada na medicina popular, devido às suas propriedades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e cicatrizantes, devido aos seus principais constituintes químicos: proantocianidinas, taspina, catequina, epigalocatequina e epicatequina (PERES et al., 1997).

Esta árvore, conhecida por potenciais propriedades terapêuticas, produz um látex vermelho escuro conhecido como "Sangue de dragão". Este látex é usado para cicatrização de feridas, dor nas costas, estancar sangramentos, tratar doenças intestinais, bem como possui propriedades antifúngicas, bactericidas, antidiarreicas e analgésicas (PONA et al., 2019; RISCO et al., 2003).

Observam-se na literatura, terapias alternativas para infecções de origem fúngica. O aparelho de ultrassom é uma dessas possibilidades, pois emite vibrações mecânicas contínuas ou pulsadas que, por sua ação mecânica e térmica, apresenta potencial terapêutico (ROCHA et al., 2024). O uso do ultrassom de baixa frequência e intensidade associadas à AmB lipossomal in vitro foi utilizado por Yang et al. (2018) como terapia adjuvante em infecções fúngicas, demonstrando um aumento significativo da inibição de *C. albicans* (YANG et al., 2018).

Em razão do grande potencial resistente desta espécie fúngica, bem como, o aumento indiscriminado do uso de drogas antifúngicas, busca-se encontrar alternativas terapêuticas eficazes que possam minimizar complicações clínicas relacionadas a esta infecção tão emergente (PIERCE et al., 2017; PONA et al., 2019; SPERANDIO et al., 2024). Dessa forma, o objetivo desta pesquisa foi avaliar o efeito do ultrassom associado a diferentes concentrações do *C. lechleri* sobre a inibição de *C. albicans* in vitro.

MATERIAL E MÉTODOS

O experimento ocorreu a partir da adaptação da técnica utilizada por Yang et al., (2018). Utilizou-se a cepa padrão de *C. albicans* (AATCC®10231TM) para a realização do cultivo, através da técnica de semeadura por esgotamento em meio de cultura Ágar Sabouraud Dextrose. Foi realizada a inoculação das cepas utilizando a técnica de semeadora por esgotamento em duas placas e incubadas por 24h a 37ºC. Após a observação do crescimento fúngico, foram inoculadas duas colônias de *C. albicans* em 100 ml de Caldo Sabouraud Dextrose e incubadas por 24 h a 37ºC.

Foram preparadas suspensões fúngicas padronizadas na escala 0,5 Mc Farland equivalente a 1,5 x 10^8 células/mL. Uma alíquota de 1 ml desta suspensão foi colocada em 48 tubos falcon e centrifugadas a 3.600 rpm por 15 minutos. Na sequência, o sobrenadante dos tubos falcon submetidos à centrifugação foi desprezado e o pellet de células foi ressuspenso em 1 ml de solução salina fisiológica. As suspensões fúngicas ressuspensas foram transferidas para placas de acrílico, de acordo com os grupos do experimento.

Quatro caldos distintos foram preparados, viabilizando, desta forma, a etapa laboratorial de transferência das suspensões fúngicas. O primeiro caldo apresentou-se puro, sem adição nenhuma. O segundo caldo, com a adição de Fluconazol, na proporção de 0,0012 g para 100 ml. A concentração de Fluconazol utilizada no presente estudo seguiu a concentração Inibitória Mínima capaz de inibir em 50% (CIM50) o crescimento de *C. albicans*, quando comparado com o crescimento sem antifúngico que, de acordo com Castro et al. (2016), é de 12 µg/mL (CASTRO et al., 2016). O terceiro e o quarto caldos foram preparados com a adição de *C. lechleri* nas concentrações de 100 µL e 150 µL respectivamente.

As sextuplicatas de cada grupo foram submetidas ao tratamento com ultrassom, com exceção dos grupos controle (CONT), Fluconazol (FLU), *C. lechleri* 100 µL (*Cl* 100) e *C. lechleri* 150 µL (*Cl* 150). O grupo controle foi mantido sem qualquer tratamento. Nos grupos experimentos, os tratamentos ocorreram com a adição de Fluconazol ou *C. lechleri*, bem como, associados ou não à exposição ultrassônica de intensidade 1 W/cm^2 e frequência de 1 MHz, em modo contínuo, por 5 minutos.

Logo após o tratamento com ultrassom, 100 µL de cada inóculo das placas de Petri de acrílico de cada grupo foram retirados e imediatamente semeados pela técnica de

gotejamento, e espalhados com o auxílio de uma alça de Drigalski, em meio de cultura Ágar Sabouraud Dextrose e incubados por 24 h a 37 ºC.

Após o período de incubação, o registro fotográfico das placas de todos os grupos foi realizado com o objetivo de avaliar a inibição do crescimento de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) de *C. albicans*. Na sequência, promoveu-se o processamento digital e a análise das imagens por meio do software livre ImageJ, que permitiu o processamento da contagem automatizada de UFC e o cálculo da Área Percentual (Área %) e Tamanho Médio (TM) das colônias nas placas, em pixels (ROMUALDO, 2023).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Unidades Formadoras de Colônias - UFC

De acordo com a Tabela 1, o grupo UST+Cl100 apresentou os resultados mais significativos (224±43,6) e índice de inibição relativa de (80,53%), em contrapartida ao grupo controle (1.153±248).

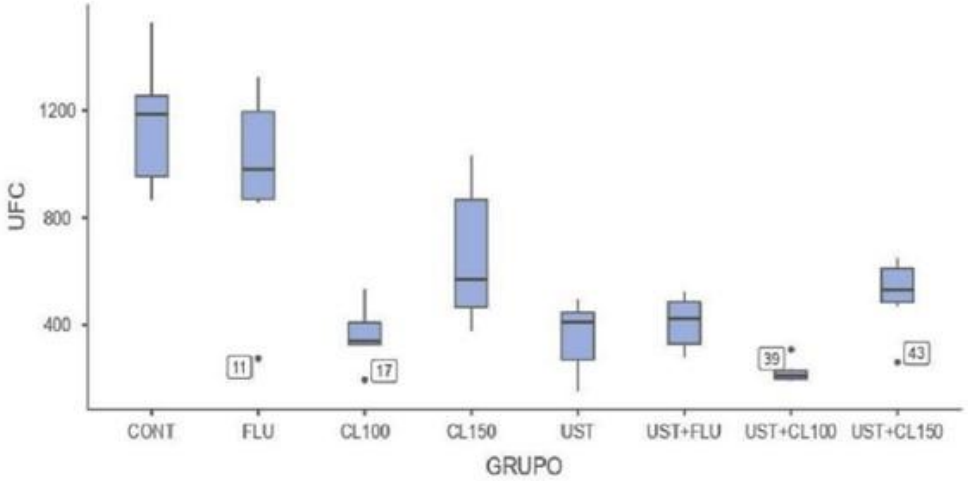
Tabela 1 - Média, desvio padrão, coeficiente de variação, valor-p e índice de inibição relativa das UFC dos grupos trabalhados.

GRUPOS*	UFC		Shapiro-Wilk	Tukey	Inibição
	Média±DP	CV	Valor-p	Valor-p**	relativa
CONT	1.153±248	21,50%	0,617	----	----
FLU	943±375	39,76%	0,384	0,647	18,21%
UST	358±137	38,26%	0,216	<0,001	68,95%
UST+FLU	408±100	24,50%	0,471	<0,001	64,61%
***Cl* 100**	359±114	31,75%	0,793	<0,001	68,86%
***Cl* 150**	657±274	41,70%	0,200	0,004	43,02%
UST+*Cl* 100	224±43,6	19,46%	0,051	<0,001	80,53%
UST+*Cl* 150	513±141	27,48%	0,278	<0,001	55,51%

* Controle (CONT), Fluconazol (FLU), *C. lechleri* 100 µL (Cl100), *C. lechleri* 150 µL (Cl150), UST (UST), UST+FLUCONAZOL (UST+FLU), UST+*C. lechleri* 100 µL (UST+Cl100), UST+*C. lechleri* 150 µL (UST+Cl150). **Valor-p do teste post-hoc de Tukey em relação ao grupo controle.

A Figura 1 apresenta o gráfico em boxplot das UFC, bem com os intervalos de cada grupo. Observa-se maior homogeneidade dos resultados associados aos grupos tratados com ultrassom.

Figura 1 – Boxplot das UFC de *C. albicans* dos grupos trabalhados. * Controle (CONT), Fluconazol (FLU), *C. lechleri* 100 µL (CL100), *C. lechleri* 150 µL (CL150), UST (UST), UST+FLUCONAZOL (UST+FLU), UST+*C. lechleri* 100 µL (UST+CL100), UST+*C. lechleri* 150 µL (UST+CL150).



Área Percentual das Colônias

A Tabela 2 apresenta as médias de área percentual ocupada pelas colônias entre 42,3±10,7 (CONT) e 1,97±0,65 (UST+Cl100). Esta variação de 40,33% representa expressiva inibição do crescimento de *C. albicans* dos grupos tratados com ultrassom associados ao *C. lechleri*. O grupo UST+Cl100 apresentou os resultados mais significativos (1,97±0,65) e índice de inibição relativa de (91,48%).

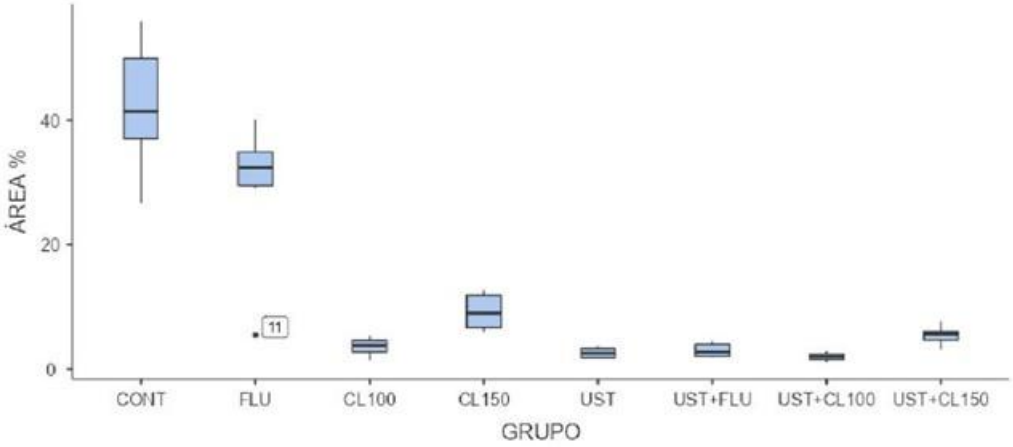
Tabela 2 - Média, desvio padrão, coeficiente de variação, valor-p e índice de inibição relativa da área percentual dos grupos trabalhados.

GRUPOS	ÁREA %		Shapiro-Wilk	Tukey	Inibição
	Média±DP	CV	Valor-p	Valor-p**	relativa
CONT	42,3±10,7	25,29%	0,904	-----	-----
FLU	29,1 ±12,2	41,92%	0,051	0,009	31,22%
UST	2,61±0,90	34,55%	0,067	<0,001	93,82%
UST+FLU	3,0±1,17	39,0%	0,246	<0,001	92,90%
***Cl* 100**	3,60±1,49	41,38%	0,793	<0,001	91,48%
***Cl* 150**	9,22±2,99	32,42%	0,223	<0,001	78,20%
UST+*Cl* 100	1,97±0,65	32,99%	0,782	<0,001	95,34%
UST+*Cl* 150	5,45±1,55	28,44%	0,959	<0,001	87,11%

* Controle (CONT), Fluconazol (FLU), *C. lechleri* 100 µL (Cl100), *C. lechleri* 150 µL (Cl150), UST (UST), UST+FLUCONAZOL (UST+FLU), UST+*C. lechleri* 100 µL (UST+Cl100), UST+*C. lechleri* 150 µL (UST+Cl150). **Valor-p do teste post-hoc de Tukey em relação ao grupo controle.

A Figura 2 evidencia os resultados de área percentual mais homogêneos, ou seja, com menor dispersão em relação à média, principalmente associados aos grupos tratados com ultrassom.

Figura 2 - Valor médio da área percentual ocupada por *C. albicans* dos grupos trabalhados. * Controle (CONT), Fluconazol (FLU), *C. lechleri* 100 µL (CL100), *C. lechleri* 150 µL (CL150), UST (UST), UST+FLUCONAZOL (UST+FLU), UST+*C. lechleri* 100 µL (UST+CL100), UST+*C. lechleri* 150 µL (UST+CL150).



Tamanho Médio (TM)

De acordo com a Tabela 3, observa-se a redução expressiva do Tamanho Médio (TM) dos grupos tratados com ultrassom, quando comparados ao grupo controle e fluconazol.

Tabela 3 - Tamanho médio das UFC, desvio padrão, coeficiente de variação, valor-p e índice de inibição relativa do tamanho médio dos grupos trabalhados.

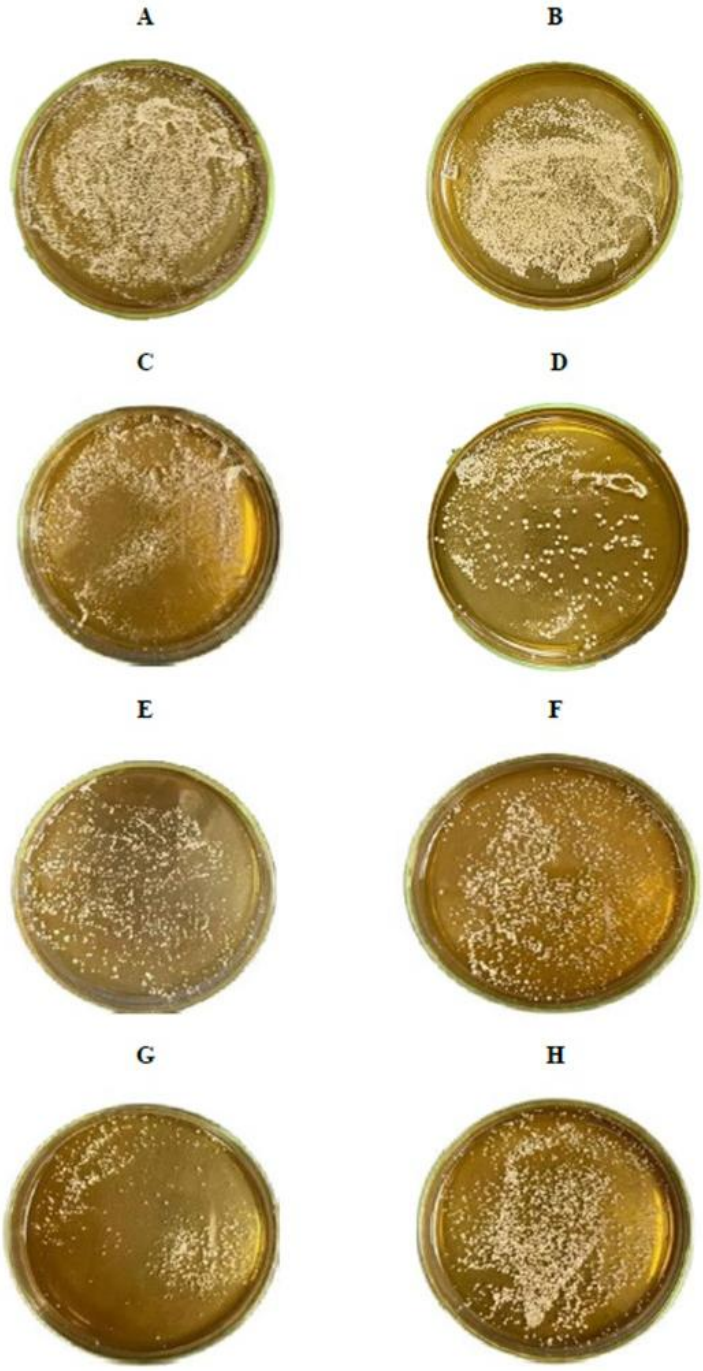
GRUPOS*	TAMANHO MÉDIO		Shapiro-Wilk	**Tukey	Inibição
	Média±DP	CV (%)	Valor-p	Valor-p	relativa
CONT	69,3±20,0	29	0.796	----	-----
FLU	71,7±23,5	33	0.710	1,000	-3,6%
UST	24,8±8,1	33	0.790	<0,001	64,2%
UST+FLU	28,3±6,9	25	0.169	<0,001	59,2%
***Cl* 100**	21,4±5,9	28	0.992	<0,001	69,1%
***Cl* 150**	32,7±6,1	19	0.998	<0,001	52,8%
UST+*Cl* 100	24,2±6,3	26	0.635	<0,001	65,1%
UST+*Cl* 150	25,1±9,7	39	0.775	<0,001	63,8%

* Controle (CONT), Fluconazol (FLU), *C. lechleri* 100 µL (Cl100), *C. lechleri* 150 µL (Cl150), UST (UST), UST+FLUCONAZOL (UST+FLU), UST+*C. lechleri* 100 µL (UST+Cl100), UST+*C. lechleri* 150 µL (UST+Cl150). **Valor-p do teste posthoc de Tukey em relação ao grupo controle.

O grupo UST+Cl100 obteve os resultados mais significativos quanto ao tamanho médio (24,16). Em contrapartida, o grupo controle apresentou tamanho médio (69,3).

De acordo com a Figura 3 pode-se observar o efeito antifúngico do ultrassom associado ao *C. lechleri*, quando comparado ao grupo controle, a partir da contagem de UFC e cálculo de área percentual dos grupos trabalhados.

Figura 3 - Placas com registro de UFC e área percentual ocupada por colônias formadoras de *C. albicans* dos grupos do experimento.



* A- Controle (1.259/55,92%), B- Fluconazol (1.243/30,64%), C- Cl100 (335/2,40%), D- Cl150 (377/6%), E- UST (408/1,85%), F- UST+FLU (313/2,22%), G- UST+Cl100 (194/1,44%), H- UST+Cl150 (469/4,41%).

Gênero Croton

Askari et al. (2012) e Poojar et al. (2017), em seus estudos, afirmam que as propriedades medicinais das plantas têm sido reconhecidas e têm gerado grande interesse devido ao seu fácil acesso, baixa toxicidade, viabilidade econômica e formas de preparo como macerações, decocções, infusões, tinturas e óleos essenciais, sendo considerados candidatos para aperfeiçoamento de novos antimicrobianos (ASKARI et al., 2012; POOJAR et al., 2017). Em contrapartida, Beraud (2021) e Murray et al. (2022) descrevem que o uso indevido de medicamentos antimicrobianos se intensificou, ocasionando o surgimento de patógenos multirresistentes, afetando cerca de cinco milhões de pessoas em todo o mundo e gerando alarme no sistema de saúde (BERAUD, 2021; MURRAY et al., 2022).

Observam-se, na literatura científica, pesquisas in vitro descrevendo a eficácia de espécies do gênero Croton frente à inibição de *C. albicans*, bem como, a outros agentes microbianos como: S. aureus, E. coli, E. faecalis e S. mutans (BORJA, 2019; KHAIRAN et al., 2023; MALVEIRA et al., 2022; TORREJON; HONORES, 2016).

Torrejón et al. (2016) comprovaram o efeito antifúngico in vitro do látex de *C. lechleri* sobre *C. albicans*, a partir da redução de UFC tratados com *C. lechleri*. Em seus experimentos, os autores utilizaram cinco concentrações por via etanólica e observaram que a concentração mínima que apresentou redução significativa foi de 25% do fungicida, com valores inferiores a 16 UFC/mL, quando comparados ao grupo controle negativo (0%), em que desenvolveram-se 109 UFC/mL. Quanto à sensibilidade, foram obtidos diâmetros de zona de inibição de 6,13 mm para o Fluconazol (controle positivo) e diâmetros superiores a 12 mm, em média, para as diferentes concentrações de *C. lechleri*. O maior efeito antifúngico foi encontrado na concentração de 100%, com 14,19 mm (TORREJON; HONORES, 2016).

Nos estudos de Borja (2019), observa-se que a *C. albicans* foi sensível ao *C. lechleri*, ocasionando a redução no crescimento de levedura. Constatou-se que o *C. lechleri* teve maior significância do que o Fluconazol, tornando-o uma alternativa viável para inibir a resistência deste antifúngico (BORJA, 2019).

Diante dos resultados favoráveis e concordantes, o presente experimento dá suporte ao uso do *C. lechleri* como antifúngico de escolha frente à inibição de *C. albicans*. É importante intensificar estudos que visem pesquisar novos agentes, a partir de extratos

vegetais com potencial para o desenvolvimento de medicamentos para o enfrentamento de infecções fúngicas por *C. albicans*.

A busca por soluções fitoterápicas como alternativa ao uso de medicamentos convencionais ampara-se nas evidências científicas sobre as propriedades do *C. lechleri* frente a *C. albicans*, bem como, justifica-se pela declaração recente da OMS (Organização Mundial da Saúde) que classifica a *C. albicans* como patógeno crítico de ameaça global com alta incidência (WHO, 2022). Vale ressaltar a necessidade de estudos posteriores sobre a segurança e eficácia de alternativas terapêuticas isoladas ou em combinação com medicamentos convencionais ou fitoterápicos.

Ultrassom

Jain et al. (2018) evidenciam o uso do ultrassom de baixa intensidade, como técnica não invasiva, eficiente, direcionável e controlável. Retratam o seu uso com sucesso para aumentar significativamente a permeabilidade da pele e da barreira hematoencefálica, promovendo a distribuição de drogas, o que é conhecido como fenômeno da sonoforese (JAIN et al., 2018).

São poucos os relatos científicos na literatura acerca da associação do ultrassom a um antifúngico para inibir a C. albicans. A pesquisa de Yang et al. (2018) utilizou o ultrassom de baixa frequência e baixa intensidade combinado com Anfotericina B (AmB) carregada com nanopartículas, coincidindo com os resultados do presente estudo, bem como, demonstrando um aumento significativo da morte celular de C. albicans (YANG et al., 2018).

A pesquisa de Yang et al. (2023) sobre administração intravaginal de AmB carreada de nanopartículas mediadas por ultrassom de baixa frequência frente à inibição de C. albicans in vivo corroborou com os resultados da presente pesquisa. Eles demonstraram o efeito antifúngico sinérgico e eficaz, fornecendo uma nova terapia não invasiva e segura para vaginite fúngica aguda ou recorrente, além de melhorar efetivamente o estado imunológico local (YANG et al., 2023).

Cai (2017) afirma que a irradiação ultrassônica promoveu a distribuição de medicamentos, proporcionando a possibilidade de remoção completa do fungo patogênico submucoso, após a irradiação ultrassônica. O mecanismo de permeabilidade da membrana pode estar associado principalmente ao efeito de cavitação, com os fenômenos físicos extremos que o acompanham, como ondas de choque, altas forças de

cisalhamento e microjatos, contribuindo para quebrar a barreira de penetração do medicamento (CAI et al., 2017).

CONCLUSÃO

Os resultados dessa pesquisa demonstram a redução expressiva de UFC, bem como, da área percentual, quando se associa o ultrassom ao *C. lechleri* na proporção de 100 µL por 5 minutos, quando comparado ao grupo controle. Esta associação tem grande potencial para aplicação na medicina, podendo ser considerada uma estratégia promissora para o tratamento das infecções causadas por *C. albicans*. Na perspectiva de estudos futuros, sugere-se também a investigação da associação do ultrassom em diferentes doses de *C. lechleri*.

É importante salientar que o software ImageJ mostrou-se uma ferramenta muito útil para quantificar os resultados, através da contagem automatizada de colônias fúngicas. Seus recursos ampliam e possibilitam a interpretação da inibição de C. albicans em relação à UFC, área percentual e tamanho médio da colônia.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Doenças Infecciosas dos Animais da Universidade Federal do Acre, pelo apoio logístico e insumos. CNPq e CAPES.

REFERÊNCIAS

ASKARI, G. A.; KAHOUADJI, A.; KHEDID, K.; MOUSADDAK, M.; OUAFFAK, L.; CHAROF, R.; MENNANE, Z. Evaluation of Antimicrobial Activity of Aqueous and Ethanolic Extracts of Leaves of Vitis vinifera Collected from Different Regions in Morocco. **J. Agric. & Environ. Sci**, v. 12, n. 1, p. 85–90, 2012.

BERAUD, G. Shortages Without Frontiers: Antimicrobial Drug and Vaccine Shortages Impact Far Beyond the Individual! **Frontiers in Medicine**, v. 8, n. February, p. 1–6, 2021.

BHATTACHARYA, S.; SAE-TIA, S.; FRIES, B. C. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. **Antibiotics**, v. 9, n. 6, p. 1–19, 2020.

BORJA, E. H. H. **Atividade antifúngica de extratos de plantas *Croton lechleri* e *Maytenus laevis* em espécies de *Candida albicans* ATCC 10231**. TCC—Ambato Equador: Universidade Técnica de Ambato, set. 2019.

CAI, Y; WANG, J.; LIU, X.; WANG, R.; XIA, L. A review of the combination therapy of low frequency ultrasound with antibiotics. BioMed **Research International**, v. 2017, p. 11–13, 2017.

CASTRO, I. M. N.; VASCONCELOS JÚNIOR, A. A.; CUNHA, F. A.; CUNHA, M. C. S. O.; MENEZES, E. A. Activity comparison of imidazole and triazole antifungals against *Candida albicans*. **RBAC**, v. 48, n. 3, p. 216–22, 2016.

JAIN, A.; TIWARI, A.; VERMA, A.; JAIN, S. K. Ultrasound-based triggered drug delivery to tumors. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 8, n. 1, p. 150–164, 2018.

KAUR, J.; NOBILE, C. J. Antifungal drug-resistance mechanisms in Candida biofilms. **Current Opinion in Microbiology**, v. 71, p. 102237, 2023.

KHAIRAN, K.; ARINI, M.; IDROES, R.; AWANG, K. Antibacterial Activity of n-Hexane Dragon's Blood Resin Extract (Daemonorops draco wild Blume) from Bener Meriah, Aceh Province, Indonesia. **Malacca Pharmaceutics**, v. 1, n. 1, p. 22–29, 2023.

LEE, Y.; PUUMALA, E.; ROBBINS, N.; COWEN, L. E. Antifungal drug resistance: molecular mechanisms in Candida albicans and beyond. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 6, p. 3390–3411, 2021.

MALVEIRA, E. A.; SOUZA, P. F. N.; NETO, N. A. S.; AGUIAR, T. K. B.; RODRIGUES, N. S.; HENRIQUE, C. W. B.; SILVA, A. F. B.; LIMA, L. B.; ALBUQUERQUE, C. C.; FREITAS, C. D. T. Essential Oil from Croton blanchetianus Leaves: Anticandidal Potential and Mechanisms of Action. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 11, 2022.

MURRAY, C. J. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022.

NICHOLLS, S.; MACCALLUM, D. M.; KAFFARNIK, F. A. R.; SELWAY, L.; PECK, S. C.; BROWN, A. J. P. Activation of the heat shock transcription factor Hsf1 is essential for the full virulence of the fungal pathogen *Candida albicans*. **Fungal Genetics and Biology**, v. 48, n. 3, p. 297–305, 2011.

WHO. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. **Saudi medical journal**, v. 43, n. 11, p. 1284–1285, nov. 2022.

PEREIRA, R.; FONTENELLE, R. O. S.; BRITO, E. H. S.; MORAIS, S. M. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. **Journal of Applied Microbiology**, v. 131, n. 1, p. 11–22, 2021.

PERES, M. T. L. P.; MONACHE, F. D.; CRUZ, A. B.; PIZZOLATTI, M. G.; YUNES, R. A. Chemical composition and antimicrobial activity of Croton urucurana Baillon (Euphorbiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 56, n. 3, p. 223–226, 1997.

PIERCE, C. G.; VILA, T.; ROMO, J. A.; MONTELONGO-JAUREGUI, D.; WALL, G.; RAMASUBRAMANIAN, A.; LOPEZ-RIBOT, J. L. The *Candida albicans* biofilm matrix: Composition, structure and function. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 1, 2017.

PONA, A.; CLINE, A.; KOLLI, S. S.; TAYLOR, S. L.; FELDMAN, S. R. Review of future insights of Dragon's Blood in dermatology. **Dermatologic Therapy**, v. 32, n. 2, p. 1–21, 2019.

POOJAR, B.; OMMURUGAN, B.; ADIGA, S.; THOMAS, H.; SORI, R. K.; POOJAR, B.; HODLUR, N.; TILAK, A.; KORDE, R.; GANDIGAWAD, P. Methodology Used in the Study. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research,** v. 7, n. 10, p. 1–5, 2017.

PRISTOV, K. E.; GHANNOUM, M. A. Resistance of Candida to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 7, p. 792–798, 2019.

RISCO, E.; GHIA, F.; VILA, R.; IGLESIAS, J.; ÁLVAREZ, E.; CAÑIGUERAL, S. Immunomodulatory Activity and Chemical Characterisation of Sangre de Drago (Dragon's Blood) from *Croton lechleri*. **Planta Medica**, v. 69, n. 9, p. 785–794, 2003.

ROCHA, J. R.; RIBEIRO, I. F. N.; SANTOS, I. O.; SOARES, R. S.; VALENTIM-SILVA, J. R.; MAGGI, L. E.; PEREIRA, W. C. A.; RODRIGUEZ, A. F. R. In vitro Effect of the Association of Therapeutic Ultrasound to Fluconazole on the Growth Inhibition of *Candida albicans*. **Archives of Current Research International**, v. 24, n. 6, p. 199–207, 20 jul. 2024.

ROMUALDO, M. DOS S. E**feito in vitro da associação do ultrassom ao *Croton lechleri* sobre a inibição de *Candida albicans***. Dissertação – Universidade Federal do Acre, Rio Branco, 2023.

SOARES, D. M.; LIMA, E. O.; SOARES, D. M. M.; SILVA, N. F.; COSTA, N. G. M.; FARIA, F. S. E. D. V.; RODRIGUEZ, A. F. R. Candidíase vulvovaginal: Uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR**, v. 25, n. 1, p. 28–34, 2018.

SPERANDIO, F. S.; ROCHA, J. R.; SPINELLI, B. S.; LISITA, K.; RODRIGUEZ, A. F. R.; MAGGI, L. E. Atividade antifúngica de extratos de plantas medicinais frente A *Cryptococcus neoformans*. **Multidisciplinary Sciences Reports**, v. 4, n. 1, p. 1–18, 2 fev. 2024.

TORREJON, S. M. V.; HONORES, M. J. C. Efeito antifúngico in vitro do látex de *Croton lechleri* (grau sanguíneo) contra *Candida albicans* ATCC 10231. **Pueblo Cont**., v. 27, n. 1, p. 89–94, 2016.

VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. DOS. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 3, p. 235–239, 2017.

YANG, M.; XIE, S.; ADHIKARI, V. P.; DONG, Y.; DU, Y.; LI, D. The synergistic fungicidal effect of low-frequency and low-intensity ultrasound with amphotericin B-loaded nanoparticles on *C. albicans* in vitro. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 542, n. 1–2, p. 232–241, 5 maio 2018.

YANG, M.; CAO, Y.; ZHANG, Z.; GUO, J.; HU, C.; WANG, Z.; DU, Y. Low intensity ultrasound-mediated drug-loaded nanoparticles intravaginal drug delivery: an effective synergistic therapy scheme for treatment of vulvovaginal candidiasis. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2023.