



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

LAURA SOUZA GONÇALVES

**Ação antifúngica de géis mucoadesivos
contendo extratos naturais de romã e
própolis contra diferentes cepas de
Candida spp.**

**Araçatuba – SP
2025**

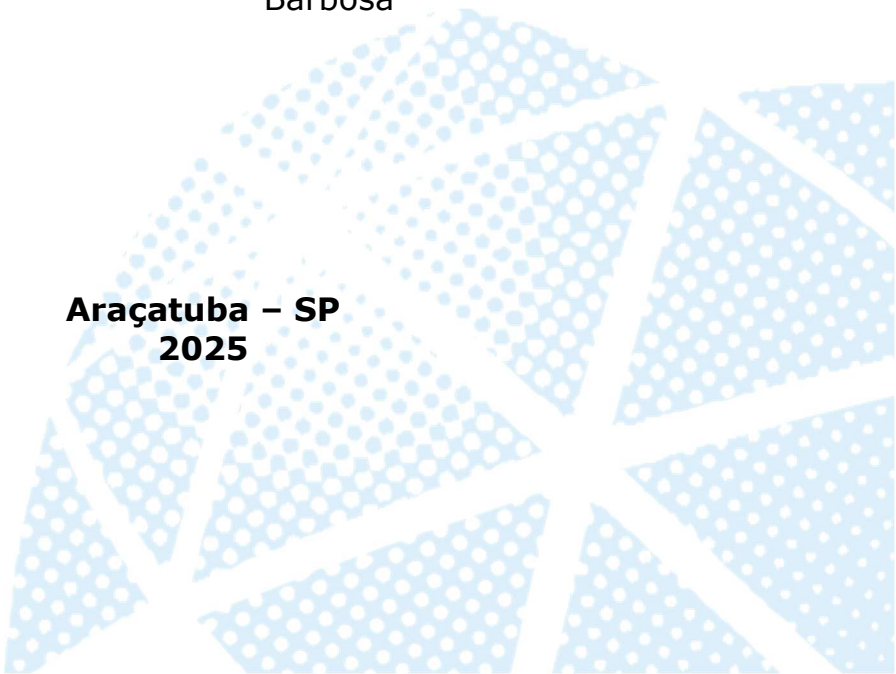
LAURA SOUZA GONCALVES

Ação antifúngica de géis mucoadesivos contendo extratos naturais de romã e própolis contra diferentes cepas de *Candida* spp.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista (Unesp), como parte dos requisitos para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Prof.a Debora de Barros Barbosa

**Araçatuba – SP
2025**



Dedico este trabalho à
Deus, por ter me dado
sabedoria e
direcionamento, e aos
meus pais, Sidineia e
Almir, por terem sido meu
alicerce durante toda vida.

AGRADECIMENTOS

Estes agradecimentos são para as pessoas que fizeram parte da minha trajetória ao longo de todos esses anos e que foram indispensáveis para que eu pudesse percorrê-la.

A Deus:

Obrigada por me dar forças para caminhar todos os dias. O Senhor foi tão generoso comigo, quando me deu sabedoria, saúde e pessoas tão iluminadas. Obrigada, Pai, por me guiar e cuidar de cada detalhe. TUDO foi graças ao Senhor.

Aos meus pais:

Pai, obrigada por todo apoio em todos esses anos e me incentivar a sempre seguir meu coração. A realização desse sonho só foi possível graças à confiança que depositou em mim.

Mãe, obrigada por sempre estar presente na minha vida mesmo de longe, obrigada por todo apoio que me deu. Lembro da primeira ligação que fizemos depois de ter me mudado para Araçatuba. Você chorava porque estava limpando meu quarto e caiu a ficha que eu estava realizando nosso sonho, mesmo chorando sempre me deu forças para continuar.

Aos dois, sei que a minha formação é a realização dos sonhos de nós três. Obrigada por tornarem possível a realização do nosso sonho, sou orgulhosa de ter vocês como referência.

Ao meu irmão:

Rodrigo, obrigada por ser meu companheiro desde pequeno, sua chegada transformou minha vida. Foi um prazer poder ser sua mentora

nessa jornada, ver o quanto você evoluiu e saber que pude fazer parte de pelo menos uma parte disso é muito gratificante. Lembro, também, da mamãe dizendo que logo quando comecei a faculdade, você dormiu por quase 15 dias no meu quarto falando que estava com saudade. Sinto muito orgulho de dizer que sou irmã de uma pessoa forte como você, que mesmo com toda luta se mostrou uma pessoa incrível.

Aos meus avós (*in memoriam*):

Vó Helena, obrigada pelo apoio e suporte que me deu assim que entrei na faculdade. Apesar de não ter tido a oportunidade de frequentar a escola, você me ensinou coisas valiosas, que nenhuma escola é capaz de ensinar. Lembro do dia que ligou toda feliz para uma uma amiga e contou, cheia de orgulho, que a neta ia se formar doutora. Escutar isso me querer me dedicar a cuidar com carinho de quem sempre cuidou dos outros com carinho.

Vô Antenor, apesar de não ter me visto entrar na faculdade, seu carinho e sua determinação me acompanharam durante toda essa jornada. Sua partida foi repentina, mas deixou um legado de carinho e cuidado. Obrigada por me ensinar que com esforço, determinação e humildade podemos chegar onde queremos.

Vô Manuel e Vó Cecília, obrigada por todo apoio e carinho que tiveram por mim apesar da distância.

Ao meu namorado:

Ricardo, obrigada por ser meu porto seguro nessa fase, por cada palavra de carinho, por cada abraço acolhedor, por cada lágrima enxugada e por cada sorriso dado quando eu compartilhava minhas conquistas com você. Ter seu apoio fez todo momento desafiador parecer simples. Mesmo com a distância você se fez presente, com cada 'eu te amo' e 'to orgulhoso' você me fez seguir em frente para alcançar nosso propósito juntos. Ter você

como meu companheiro de vida me faz ser muito mais feliz e orgulhosa do que estamos construindo juntos.

Aos meus amigos:

Bianca, Maria Paula, Júlia e Geórgia, sou grata a todos os momentos que tivemos juntas, a cada dia que nos reuníamos para relaxar e deixar o estress da faculdade de lado. Obrigada por cada jantinha, cada puxão de orelha e cada incentivo que me deram. Vocês foram muito importante na minha trajetória na faculdade e espero poder levar vocês comigo para além dela.

À minha Banca:

Minha orientadora, Prof.a Debora Barbosa, que foi indispensável para a concretização deste trabalho. Agradeço por me orientar tanto no TCC. Obrigada pela oportunidade de trabalharmos juntas, por cada ensinamento e pela paciência.

Prof.a Aimee, sou grata pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

Prof.a Daniela Micheline, agradeço por me acompanhar durante minha trajetória acadêmica. Seu comprometimento com a formação de qualidade e sua paixão pelo ensino foram uma grande inspiração para mim.

Aos funcionários:

Obrigada por estarem sempre dispostos a nos ajudarem e por tornarem nossos dias mais leves. A dedicação de vocês fez com que eu pudesse chegar todos os dias na faculdade e saber que sempre estaria tudo

em ordem e que eu sempre poderia contar com o apoio de pessoas tão solícitas.

À FOA UNESP:

Obrigada por ter sido minha casa durante esses quase 6 anos e por ter me proporcionado momentos felizes e de muito aprendizado. A estrutura da faculdade foi, sem dúvidas, indispensável para meu crescimento pessoal e profissional. Sou grata por fazer com que meu caminho cruzasse com o de profissionais e amigos tão incríveis.

Obrigada a todos os pacientes permitiram que eu fizesse parte do seu cuidado durante meu período de atendimento na clínica da faculdade. Cada consulta foi uma oportunidade valiosa de aprendizado, crescimento profissional e, acima de tudo, de troca humana.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

Aos parceiros do Programa de Internacionalização (PrInt) da CAPES – UNESP, em nome da:

Dr.a Sónia Silva, pesquisadora do Centro de Engenharia Biológica da Universidade do Minho, Braga, Portugal, por ter cedido as cepas de *Candida* spp.

Andresa A. Berretta e Silva, farmacêutica responsável na APIS FLORA INDL. COML. LTDA e gerente de pesquisa, desenvolvimento e inovação da empresa, por ter desenvolvido as formulações dos géis.

*"Conheça todas as teorias,
domine todas as técnicas, mas
ao tocar uma alma humana, seja
apenas outra alma humana"*

Carl G. Jung

Gonçalves, L. S. **Ação antifúngica de géis mucoadesivos contendo extratos naturais de romã e própolis contra diferentes cepas de *Candida spp.*** 2025. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2025.

RESUMO

Milhões de microrganismos fazem parte da microbiota residente humana e, em equilíbrio, não são prejudiciais para a saúde humana. No entanto, sob circunstâncias em que a imunidade do hospedeiro está debilitada, alguns microrganismos oportunistas da microbiota residente podem causar infecções invasivas e disseminadas. A relevância clínica das infecções oportunistas tem aumentado rapidamente, tanto quanto o grupo de alto risco (indivíduos imunocomprometidos). Entre microrganismos oportunistas presentes na microbiota residente, *Candida spp.* representam um gênero muito importante que abrange espécies como *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, dentre outras. *C. albicans* é o patógeno mais prevalente, responsável por infecções por *Candida*, e corresponde a aproximadamente 50% da candidose invasiva, enquanto *C. glabrata* é a segunda causa mais comum de candidose mucosa e invasiva em humanos. Apesar de as infecções por *Candida* serem muito importantes, a disponibilidade de antifúngica aplicada ao seu controle ainda é limitada, sendo as echnocandinas e os azóis o tratamento de referência. Considerando os casos crescentes, a incidência recorrente, e o ganho de resistência aos medicamentos contra candidose, há a necessidade de novas substâncias para o tratamento de infecções por *Candida spp.* O objetivo do presente trabalho foi desenvolver géis muco adesivos contendo extratos naturais de própolis e romã isolados e associados e investigar sua atividade antifúngica contra *Candida spp.* Os géis finais foram direcionados para uso tópico humano no tratamento tanto de candidose oral como vaginal e, em um futuro próximo poderá ser disponibilizá-lo como um produto comercial de baixo custo, natural, eficaz e não tóxico.

Palavras-chave: *Candida*, Medicamento fitoterápico, *Punica granatum*,
Própolis

GONÇALVES, L. S. **Antifungal action of mucoadhesive gels containing natural extracts of pomegranate and propolis against different strains of *Candida* spp.** 2025. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2025.

ABSTRACT

Millions of microorganisms are part of the normal human microbiota and, in balance, are not dangerous to human health. However, under circumstances where host immunity is impaired, many opportunistic microorganisms from the normal microbiota can cause invasive and disseminated infections. The clinical relevance of opportunistic infections has increased rapidly, as far as the high-risk group (immunocompromised individuals) is concerned. Among opportunistic microorganisms present in the normal microbiota, *Candida* spp. represents a very important genus that includes species such as *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* and others. *C. albicans* is the most prevalent pathogen responsible for *Candida* infections and accounts for approximately 50% of invasive candidiasis, while *C. glabrata* is the second most common of mucosal and invasive candidiasis in humans. Although *Candida* infections are very important, the availability of antifungal applied to their control is still limited, with echinocandins and azoles being the reference treatment. Considering the increasing cases, the recurrent incidence, and the gain of resistance to medications against candidiasis, there is a need to have new substances for the treatment of *Candida* spp. The objective of the present work was to develop adhesive mucus gels containing isolated and associated natural extracts of propolis and pomegranate and to investigate their antifungal activity against *Candida* spp. The final gels will be intended for human topical use in the treatment of both oral and vaginal candidiasis and, in the near future, will be available as a low-cost, natural, effective and non-toxic commercial product.

Keywords: *Candida*, Herbal medicine, *Punica granatum*, Propolis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fotos indicando o crescimento de cepas de referência e clínicas de <i>Candida glabrata</i> e <i>Candida tropicalis</i> após ativação da criocultura.	16
Figura 2	Suscetibilidade de <i>Candida albicans</i> SC5314 aos géis mucoadesivos contendo os ativos isolados de romã (R), própolis (P) e romã e própolis associados (P+R). B1 e B2 indicam as formulações sem os ativos.	18
Figura 3	Suscetibilidade de <i>Candida glabrata</i> (ATCC 2001, D1 e AE2) aos géis mucoadesivos contendo os ativos isolados de romã (R), própolis (P) e romã e própolis associados (P+R). B1 e B2 indicam as formulações sem os ativos.	20
Figura 4	Suscetibilidade de <i>Candida tropicalis</i> (ATCC 750, T2.2 e AG1) aos géis mucoadesivos contendo os ativos isolados de romã (R), própolis (P) e romã e própolis associados (P+R). B1 e B2 indicam as formulações sem os ativos.	21

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Diferentes espécies e cepas de <i>Candida</i> .	16
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 MATERIAL E MÉTODOS	15
2.1 Extratos utilizados	15
2.2 Preparo dos géis	15
2.3 Avaliação do crescimento de <i>Candida</i> spp. na presença dos géis mucoadesivos	16
2.4 Avaliação do halo de inibição dos géis mucoadesivos	17
3 RESULTADOS	18
4 DISCUSSÃO	22
5 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A candidose oral é a principal infecção fúngica e é causada por *Candida spp.* e, sua etiologia é multifatorial (QIU *et al.*, 2022). A presença da infecção deve ser associada a fatores predisponentes locais e sistêmicos, como por exemplo a baixa produção de saliva, endocrinopatias, uso de cigarro, medicações, mau uso de próteses, como o uso contínuo, má higiene ou má adaptação da base protética (VILA-NOVA *et al.*, 2021). A formação de biofilme, composto majoritariamente por fungos do gênero *Candida*, principalmente *Cândida albicans*, é um importante fator etiológico da doença (CARVALHO-SILVA *et al.*, 2024). Dessa forma, a associação do biofilme e fatores predisponetes torna a infecção por *Candida spp.* uma doença oportunista, pois se manifesta quando há uma diminuição da imunidade do hospedeiro (SHUI *et al.*, 2021).

O uso de medicação antifúngica local ou sistêmica é protocolo no tratamento de candidose oral, porém o uso recorrente favorece o desenvolvimento de fungos resistentes a esses medicamentos (VILA-NOVA *et al.*, 2021). Além disso, há presença de efeitos adversos, como gosto desagradável, reações gastrointestinais, alergia, insuficiência adrenal e necrose hepática provocados por essas medicações (SHUI *et al.*, 2021). Dessa forma, com o número de crescente de candidose recorrente, há a necessidade de novas substâncias para o tratamento de infecção por *Candida*. Com isso, o presente trabalho desenvolveu formulações de géis mucoadesivos contendo extratos naturais de romã e própolis, e avaliou sua ação antifúngica contra diferentes cepas de *Candida spp.* Essas formulações têm como objetivo aplicação tópica em mucosas para o tratamento tanto de candidose oral como vaginal.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Extratos utilizados nesse estudo

Neste estudo foi analisada a atividade antifúngica de extratos naturais de romã e própolis.

2.1.1 Preparo e solubilização dos extratos

O extrato glicólico de casca de *Punica granatum*, romã, foi preparado a partir de casca da romã desidratada, triturada e esterilizada adquirida da Empresa Santos Flora (Santosflora Com. De Ervas, Mairiporã, SP, CNPJ: 51.569.309/0001-38) de acordo Fernandes et al., 2018.

O extrato glicólico de própolis, foi obtido a partir do Extrato Padronizado de Própolis (EPP-AF® extrato alcóolico fornecido pela Apis Flora) o qual foi submetido a evaporação do solvente em rotaevaporador (Berretta et al., 2012). Em seguida, o concentrado foi solubilizado em propilenoglicol para concentração final de 30% p/v.

2.2 Preparo dos géis

Os géis mucoadesivos foram obtidos segundo Berretta, A. A. (2008) e consistiram de uma base composta por poloxamer 407, óleo de rícino etoxilado, sorbato de potássio e água. O sorbato de potássio foi adicionado à água seguida da dispersão do polímero mantida em temperatura refrigerada por 6 a 12 horas. As quantidades adequadas de cada extrato, conforme o resíduo seco definido e de acordo com ensaios pregressos para obtenção da mínima concentração inibitória dos extratos isolados (1% de própolis e 2,5% de romã), foram homogeneizadas em óleo de rícino etoxilado e a mistura adicionada à dispersão do polímero até completa homogeneização. (Berretta et al., 2008)

2.3 Avaliação do crescimento de colônias de *Candida* spp. na presença dos géis mucoadesivos

2.3.1 Ativação das cepas e preparo dos inóculos

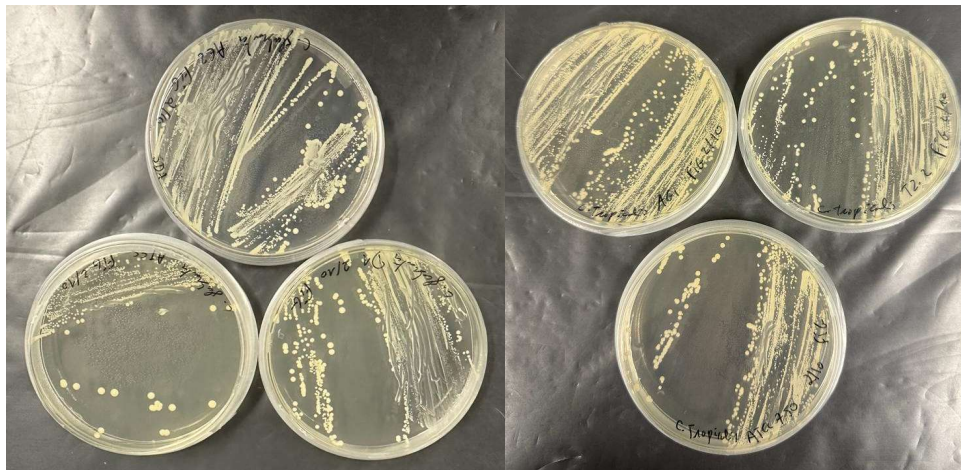
Tabela 1. Diferentes espécies e cepas de *Candida* foram avaliadas.

Espécie de <i>Candida</i>	Cepa de Referência	Cepas clínicas
<i>Candida albicans</i> (Ca)	SC5314	324LA/S4 (oral) e 568426 (de escarro)
<i>Candida glabrata</i> (Cg)	ATCC 2001	D1 e AE2
<i>Candida parapsilosis</i> (Cp)	ATCC 22014	AM2 e AD
<i>Candida tropicalis</i> (Ct)	ATCC 750	T2.2 e AG1

(* Cepas clínicas fornecidas gentilmente cedidas pela biblioteca de *Candida* do Departamento de Engenharia Biológica da Universidade do Minho, Braga, Portugal.)

Após o descongelamento das crioculturas, uma alçada de cada cepa foi dispersa em placas de ágar Sabouroud Dextrose (BD Difco, NJ, USA). Todas as cepas clínicas e de referência apresentaram crescimento, com exceção das cepas clínicas de *Candida albicans* 568426 (de escarro) (Figura 1).

FIGURA 1. Fotos indicando o crescimento de cepas de referência e clínicas de *Candida glabrata* e *Candida tropicalis* após ativação da criocultura.



2.4 Avaliação do halo de inibição das formulações dos géis mucoadesivos

As leveduras foram recuperadas a partir de estoques mantidos a -80°C , plaqueadas em meio ágar Sabouraud dextrose e incubadas a 37°C por 24h. Após, foi selecionada uma colônia isolada, de cada espécie que foi ressuspensa em solução de PBS (137 mM NaCl, 2,7mM KCl, 2,7 mM KCl, 10 mM Na_2HPO_4 , 1,8mM KH_2PO_4), centrifugada, ressuspensa novamente em PBS e contada em câmara de *Neubauer*. Um total de 5×10^7 células de *Candida* spp. foi espalhado na superfície de placas de Petri contendo 30mL de meio ágar Sabouraud Dextrose (ASD). Após a secagem do inóculo, foi depositado cerca de 1g de cada formulação em gel sobre o ágar contendo o inóculo. As placas foram incubadas a 37°C em aerobiose durante 24h e posteriormente analisadas quanto ao surgimento de halo de inibição do crescimento.

3 RESULTADOS

3.1 Cultura de *Candida albicans*, cepa de referência SC5314

FIGURA 2. Suscetibilidade de *Candida albicans* SC5314 aos géis mucoadesivos contendo os ativos isolados de romã (R), própolis (P) e romã e própolis associados (P+R). B1 e B2 indicam as formulações sem os ativos.



Na placa com o gotejamento do gel mucoadesivo sem os ativos (B1 e B2) houve crescimento das leveduras de *Candida albicans*, demonstrando que a base dos geis muco adesivos não possui efeito fungicida ou fungistático.

Na placa com gotejamento dos géis de romã e própolis isolados, não há presença de halo de inibição com nenhum dos ativos, demonstrando que ambos não são efetivos contra *Candida albicans*.

Na placa com gotejamento do gel combinado com os extratos de romã e própolis, não há presença de halo de inibição, demonstrando que não possuem ação fungicida ou fungistática contra *Candida albicans*.

3.2 Cultura de *Candida glabrata*, cepa de referência ATCC 2001 e cepas clínicas orais D1 e AE2

FIGURA 3. Suscetibilidade de *Candida glabrata* (ATCC 2001, D1 e AE2) aos géis mucoadesivos contendo os ativos isolados de romã (R), própolis (P) e romã e própolis associados (P+R). B1 e B2 indicam as formulações sem os ativos.



Para todas as cepas de *Candida glabrata*, independente se cepa de referência ou clínicas, os géis mucoadesivos de romã e combinado de romã e própolis promoveram halo de inibição, enquanto os géis sem os ativos e o gel contendo somente própolis não tiveram ação contra nenhuma cepa de *Candida glabrata*.

3.3 Cultura de *Candida parapsilosis*, cepa de referência ATCC 22014 e cepas clínicas orais AM2 e AD

FIGURA 3. Suscetibilidade de *Candida parapsilosis* (ATCC 22014, AM2 e AD) aos géis mucoadesivos contendo os ativos isolados de romã (R), própolis (P) e romã e própolis associados (P+R). B1 e B2 indicam as formulações sem os ativos.



As cepas AD e ATCC 22014 pareceram ser suscetíveis aos géis com o ativo isolado de própolis e os ativos combinados de romã e própolis, e a cepa AM2 foi suscetível somente ao gel com os ativos combinados.

3.4 Cultura de *Candida tropicalis*, cepa de referência ATCC 750 e cepas clínicas orais T2.2 e AG1

FIGURA 4. Suscetibilidade de *Candida tropicalis* (ATCC 750, T2.2 e AG1) aos géis mucoadesivos contendo os ativos isolados de romã (R), própolis (P) e romã e própolis associados (P+R). B1 e B2 indicam as formulações sem os ativos.



De um modo geral as cepas de *Candida tropicalis* não foram susceptíveis aos géis mucoadesivos de romã, própolis e romã e própolis associados, com exceção da cepa clínica 750 que apresentou uma discreta suscetibilidade ao gel de romã.

4 DISCUSSÃO

A relevância clínica das infecções oportunistas tem aumentado rapidamente, tanto quanto o grupo de alto risco (indivíduos imunocomprometidos). Entre microrganismos oportunistas presentes na microbiota residente, *Candida* spp. representa um gênero muito importante que abrange espécies como *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, dentre outras. *C. albicans* é o patógeno mais prevalente, responsável por infecções por *Candida* e corresponde a aproximadamente 50% da candidose invasiva, enquanto *C. glabrata* é a segunda espécie mais comum de candidose mucosa e invasiva em humanos (Silva, et al., 2012).

Assim, a necessidade de se desenvolver novos fármacos sem efeitos colaterais e que promovam menor resistência dos fungos motivou o desenvolvimento de géis mucoadesivos em parceria com a empresa Apis Flora, géis mucoadesivos para o tratamento e controle de candidose oral e vaginal. Para o gel base, buscou-se ingredientes derivados de polímeros naturais, onde fosse possível a dissolução homogênia dos extratos naturais e a manutenção de sua atividade antifúngica. A atividade antifúngica dos extratos isolados e associados foi previamente realizada, de forma que a concentração inibitória mínima (CIM) de cada extrato foi inserida no gel mucoadesivo. Estudos pregressos da efetividade desses géis contra cepas de referência de *Candida albicans* foram também realizados pelo método de dissolução em caldo. Por sabermos uma grande variabilidade de antimicrobianos em diferentes cepas de uma mesma espécie, o presente trabalho buscou avaliar a ação desses géis mucoadesivos contra cepas clínicas e de referência de diferentes espécies de *Candida* oriundas da biblioteca do Centro de Engenharia Biológica da Universidade do Minho, campus de Braga, Portugal. Foram realizados ensaios de suscetibilidade dessas cepas por meio de avaliação de formação de halo de inibição em placas de ágar ASD. Devido a consistência bastante adesiva dos géis mucoadesivos envolvidos, houve uma certa dificuldade na padronização de

pesagem dos mesmos para inserção na placas com ágar contendo os inóculos, o que pode, de certa forma, ter interferido no grau de ação observado entre os diferentes géis.

Em relação as diferentes espécies de *Candida* avaliadas, *Candida tropicalis* foi a espécie menos suscetível, independente dos ativos (se isolados ou combinados) e do tipo de cepa testada. Já *Candida glabrata*, mostrou-se bastante suscetível aos géis contendo extrato de romã e extrato de romã e própolis associados. Já para *Candida parapsilosis* pareceu que a suscetibilidade da cepa clínica AD foi levemente superior a cepa ATCC 22014 que foi maior que a cepa clínica AM2 aos gel isolado de própolis e gel combinado dos dois extratos. A formulação base do gel, sem os ativos, continha sorbato de potássio que é um conservante para manter a durabilidade do produto e promove certa inibição de crescimento de microrganismos no período de armazenamento do produto. Mesmo com a adição deste sal, os géis base testatos B1 e B2 não impediram o crescimento dos fungos, não interferindo, assim, na suscetibilidade dos géis contendo os ativos.

Não houve crescimento de nenhuma cepa clínica de *Candida albicans* retiradas da criocultura, assim não foi possível uma avaliação comparativa entre cepas clínica e de referência dessa espécie sob ação dos géis mucoadesivos. A suscetibilidade da cepa de referência ATCC 5314 de *Candida albicans* pareceu ser superior ao gel contendo os ativos isolados de romã ou própolis. No final do tratamento, a avaliação foi comparada com a avaliação inicial e demonstrou que os dois géis, tanto o de miconazol quanto o de extrato de própolis, obtiveram o mesmo efeito no tratamento da doença (SANTOS, *et al.* 2008). Dessa forma, demonstra efetividade do gel com o extrato natural, que além do efeito antifúngico, possui menos efeitos adversos quando comprado ao tratamento convencional.

Garcia et al (2022), ao adicionarem extrato seco da casca de romã ao um primer de cobertura, observaram, em um estudo *in vitro*, inibição do crescimento fúngico de biofilmes de cepas de referência de *Candida albicans*

(SC SC5314 e ATCC 90028) sobre dois reembasadores *soft* para bases protéticas, Coe-Comfort® como um condicionador de tecido e Coe-Soft® como um reembasador resiliente de curto prazo. Não foram observadas diferenças estatísticas significativas nas porcentagens de inibição entre os o primer contendo extrato seco da casca de romã e primer com Nistatina os períodos de 24 horas e 7 dias, para ambos os reembasadores e cepas de *C. albicans* (Garcia *et al*, 2022)

Em um estudo clínico envolvendo 111 pacientes usuários de próteses totais com estomatite protética (CESAR DE SOUZA VASCONCELOS, L. et al. 2003), observou-se que um gel mucoadesivo com extrato da casca da romã em tratamento prescrito por 15 dias 3 vezes ao dia promoveu a mesma redução de *Candida* spp. que o gel de miconazol (Daktarin®). Em outro estudo clínico com 40 pacientes com estomatite protética, foi feita uma comparação do spray bucal Api-romã® spray bucal, que tem própolis (0,5%), extrato de romã (0,9%), mel e água em sua composição, com miconazol 2% em gel (Daktarin®) (PARRO, Y. M. et al. 2022). Embora este produto natural não tenha reduzido significativamente a carga fúngica dos pacientes, ao se comparar com um antifúngico convencional, deve-se considerar que além dos efeitos anti-*Candida*, a própolis e a romã têm propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, não medidas diretamente neste estudo, o que potencialmente poderia proporcionar benefícios adicionais para o tratamento da estomatite protética. (PARRO, Y. M. et al. 2022)

A avaliação da ação de antifúngicos contra espécies de *Candidas*– não *albicans* é de extrema importância principalmente ao considerar-se a sua resistência frente a antifúngicos convencionais (SILVA *et al*. 2011). *Candida glabrata* tem sido associada a patogênese de doenças oportunistas, porém sua resistência a antifúngicos convencionais, como o fluconazol, torna seu tratamento um desafio (SADEGHI *et al*. 2018). O resultado obtido neste estudo demonstra que a *Candida glabrata* é suscetível aos géis mucoadesivos de extrato isolado de romã e de extratos combinado de romã

e própolis, o que pode oferecer um tratamento eficaz a candidose que tem esse fungo como patógeno.

Além do efeito antifúngico proporcionado pelos géis mucoadesivos com extratos naturais, há outros benefícios presentes neles. Por exemplo, o extrato de própolis tem ação antibacteriana, anti-inflamatória e antioxidante além da atividade antinfúngica (PRZYBYLEK *et al.* 2019). Dessa forma, o uso de medicamentos fitoterápicos traz outros benefícios além de sua ação contra as infecções orais em comparação aos antifúngicos comuns que possuem maiores efeitos colaterais, como alergias e efeitos gastrointestinais, que não estão presentes nos extratos naturais, o que favorece o uso desses fitoterápicos (SILVEIRA *et al.* 2023).

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos até o momento indicam que os géis mucoadesivos contendo os extratos naturais isolados de própolis ou de romã e os extratos combinados de romã e própolis, possuem diferentes efeitos entre as espécies de *Candida*, sendo *Candida glabrata* a espécie mais suscetível por apresentar menor crescimento fúngico na presença do gel e *Candida tropicalis* a menos suscetível por apresentar maior crescimento. Dessa forma, o uso dos géis mucoadesivos demonstram ter eficácia no tratamento de candidíase oral, quando estudada *in vitro*.

REFERÊNCIAS

AHMAD, N.; JAFRI, Z.; KHAN, Z. H. Evaluation of nanomaterials to prevent oral Candidiasis in PMMA based denture wearing patients. A systematic analysis. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 10, n. 2, p. 189–193, abr. 2020.

CARVALHO-SILVA, J. M. et al. Denture stomatitis: Treatment with antimicrobial drugs or antifungal gels? A systematic review of clinical trials. **The journal of prosthetic dentistry/The Journal of prosthetic dentistry**, 1 jan. 2024.

CESAR DE SOUZA VASCONCELOS, L. et al. Use of Punica granatum as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. Verwendung von Punica granatum als Antimykotikum gegen Candidose in Verbindung mit Zahnprothesen-Stomatitis. **Mycoses**, v. 46, n. 5-6, p. 192–196, jun. 2003.

DE SOUZA, R. F. et al. Improving practice guidelines for the treatment of denture-related erythematous stomatitis: a study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 18, n. 1, 5 maio 2017.

EMAMI, E. et al. Linking evidence to treatment for denture stomatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Dentistry**, v. 42, n. 2, p. 99–106, fev. 2014.

GARCIA, C. R. et al. Effect of Denture Liners Surface Modification With *Equisetum Giganteum* and *Punica Granatum* on *Candida Albicans* Biofilm Inhibition. **Therapeutic Delivery**, v. 13, n. 3, p. 157–166, 23 fev. 2022.

INÁCIO SILVEIRA, D. Q. et al. Natural products for the treatment of denture stomatitis: A systematic review. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, jul. 2021.

KELLESARIAN, S. V. et al. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the disinfection of acrylic denture surfaces: A systematic review. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 17, p. 103–110, 5 dez. 2016.

LEE MUÑOZ, X. et al. Medium-chain fatty acids as an alternative treatment for denture stomatitis in older people. **Clinical Oral Investigations**, v. 27, n. 7, p. 3713–3720, 1 jul. 2023.

NEPPELENBROEK, K. H. et al. A modified Newton classification for denture stomatitis. **Primary Dental Journal**, v. 11, n. 2, p. 55–58, 1 jun. 2022.

PARRO, Y. M. et al. Efficacy of a 0.5% Propolis -0.9% Pomegranate Buccal Spray Treatment Compared with 2% Miconazole Gel for Denture Stomatitis Treatment in Elderly Patients: a Randomized Clinical Trial. **DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)**, v. 23, n. 4, p. 472–479, 1 dez. 2022.

PRZYBYŁEK, I.; KARPIŃSKI, T. M. Antibacterial Properties of Propolis. **Molecules**, v. 24, n. 11, p. 2047, 29 maio 2019.

RAPHAEL et al. Palatal brushing for the treatment of denture stomatitis: A multicentre randomized controlled trial. **Journal of prosthodontic research**, v. 67, n. 1, p. 93–102, 1 jan. 2022.

SADEGHI, G. et al. Emergence of non- *Candida albicans* species: Epidemiology, phylogeny and fluconazole susceptibility profile. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 28, n. 1, p. 51–58, mar. 2018.

SANTOS, V. R. et al. Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. **Phytotherapy Research**, v. 22, n. 11, p. 1544–1547, nov. 2008.

SILVA, S. et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, Pathogenicity and Antifungal

Resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 2, p. 288–305, mar. 2012.

SHUI, Y. et al. Phytotherapy in the management of denture stomatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Phytotherapy Research**, 9 mar. 2021.

SKUPIEN, J. A. et al. Prevention and treatment of Candida colonization on denture liners: A systematic review. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 110, n. 5, p. 356–362, nov. 2013.

QIU, J. et al. Candida-associated denture stomatitis: clinical, epidemiological, and microbiological features. **Brazilian Journal of Microbiology: [publication of the Brazilian Society for Microbiology]**, v. 54, n. 2, p. 841–848, 1 jun. 2023.

VILA-NOVA, T. E. L. et al. Photodynamic therapy in the treatment of denture stomatitis: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, p. S0022-3913(21)006971, 4 fev. 2022.