

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 30/07/2028.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

THAIS DA SILVA SANTOS

**POTENCIAL DE APLICAÇÃO DA ÁGUA NEBULIZADA ATIVADA
POR PLASMA DE BARREIRA DIELÉTRICA COMO ESTRATÉGIA
PARA O TRATAMENTO DA CANDIDÍASE BUCAL**

THAIS DA SILVA SANTOS

**POTENCIAL DE APLICAÇÃO DA ÁGUA NEBULIZADA ATIVADA POR
PLASMA DE BARREIRA DIELÉTRICA COMO ESTRATÉGIA PARA O
TRATAMENTO DA CANDIDÍASE BUCAL**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRA, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Microbiologia e Imunologia. Linha de pesquisa: Agentes antimicrobianos e métodos de controle para infecções de interesse médico-odontológico.

Orientadora: Profa. Tit. Cristiane Yumi Koga Ito

Coorientadores: Dr. Felipe de Souza Miranda

Dra. Noala Vicensoto Moreira Milhan

São José dos Campos

2026

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2026]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Santos, Thais da Silva

Potencial de aplicação da água nebulizada ativada por plasma de barreira dielétrica como estratégia para o tratamento da candidíase bucal / Thais da Silva Santos. - São José dos Campos : [s.n.], 2026.
68 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2026.

Orientador: Cristiane Yumi Koga-ito

Coorientador: Felipe de Souza Miranda

Coorientador: Noala Vicensoto Moreira Milhan

1. Candida albicans. 2. Candidíase oral. 3. Água ativada por plasma. I. Koga-ito, Cristiane Yumi, orient. II. Miranda, Felipe de Souza, coorient. III. Milhan, Noala Vicensoto Moreira, coorient. IV. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. V. Universidade Estadual Paulista (UNESP). VI. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A água nebulizada ativada por plasma (N-PAW) como tecnologia antimicrobiana oferece grande potencial na área médica. O método recentemente descrito pelo nosso grupo de pesquisa integra ativação por plasma e nebulização contínua, assegurando que microgotas contenham espécies reativas do plasma frio atmosférico desde sua formação. Essa estratégia maximiza a disponibilidade de radicais instáveis e de espécies mais duráveis, aumentando a eficiência química entregue ao alvo. A capacidade de direcionar imediatamente a névoa ativada permite aplicações localizadas. O caráter de névoa fria reduz riscos térmicos e possibilita tratamentos seguros. A ausência de contato direto entre operador e gerador melhora a segurança operacional e facilita o uso clínico. Em infecções orais, especialmente candidíase bucal, a N-PAW poderá alcançar nichos de difícil acesso. Observou-se efeito inibitório frente a biofilmes mono espécies de *Candida albicans* e duas espécies com *Streptococcus mutans*, o que indica o potencial de potencializar terapias convencionais. Do ponto de vista clínico, a tecnologia pode reduzir tempo de tratamento e a recorrência da lesão. Em termos de saúde pública, a adoção de N-PAW poderia diminuir uso de antifúngicos e contribuir para o controle da resistência antimicrobiana. No campo científico, o método abre novas linhas de pesquisa em interação plasma-biofilme microbiano e entrega de espécies reativas. Por fim, a viabilidade técnica e o potencial de impacto clínico tornam o projeto promissor para o desenvolvimento translacional.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

Plasma-activated nebulized water (N-PAW) as an antimicrobial technology offers great potential in the medical field. The method recently described by our research group integrates plasma-activation and continuous nebulization, ensuring that microdroplets contain reactive plasma species from their formation. This strategy maximizes the availability of unstable radicals and more durable species, increasing the chemical efficiency delivered to the target. The ability to target the activated mist allows for localized applications. The cool mist nature reduces thermal risks and enables safe treatments. The absence of direct contact between operator and generator improves operational safety and facilitates clinical use. In oral infections, especially oral candidiasis, N-PAW may reach difficult-to-reach niches. Inhibitory effect against *Candida albicans* mono species biofilms and dual species biofilms with *Streptococcus mutans* was observed, suggesting the potential to enhance the effect of conventional therapies. From a clinical point of view, the technology can reduce treatment time and lesion recurrence. In terms of public health, the adoption of N-PAW could decrease the use of antifungals and contribute to the control of antimicrobial resistance. In the scientific field, the method opens new lines of research in plasma-biomass interaction and the delivery of reactive species. Finally, the technical feasibility and potential for clinical impact make the project promising for translational development.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Tit. Cristiane Yumi Koga Ito (orientadora)

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciências e Tecnologia

Campus São José dos Campos

Profa. Tit. Luciane Dias de Oliveira

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciências e Tecnologia

Campus São José dos Campos

Profa. Dra. Gabriela de Moraes Gouvêa Lima

Universidade de Mogi das Cruzes

Curso de Odontologia

Campus Mogi das Cruzes

São José dos Campos, 30 de julho de 2026.

DEDICATÓRIA

Dedico todo o meu esforço, minha dedicação e tudo o que sou aos meus pais, ao meu irmão e à minha avó. Se hoje sou educada, centrada, respeitosa, gentil e perseverante, é porque sou reflexo das pessoas que me criaram.

Ao meu pai, que me ensinou que nada no mundo é impossível e que não existe nada que eu não possa fazer. Basta colocar esforço e, em algum momento, as coisas darão certo. E, caso não deem, nunca precisarei me preocupar, porque meus pais sempre encontrarão uma forma de me ajudar. Vocês construíam escadas, pontes e caminhos para que eu pudesse caminhar e alcançar tudo aquilo que desejo.

À minha mãe, que sempre cuidou de mim e que, desde que eu esteja bem alimentada e feliz, acredita que está tudo bem. Enquanto ela existir, sei que nunca me faltará nada, porque seu amor por mim é incansável, incondicional e inabalável.

Ao meu irmão, que, apesar de ser chato às vezes, é uma das pessoas mais inteligentes que conheço. Obrigada por sempre acreditar no meu potencial, por me lembrar da minha capacidade e por me ajudar, cada um à sua maneira, a enxergar que sou capaz.

À minha avó, que me deu todo o meu carisma, todo meu jeito engraçado de falar e agir. Talvez toda a minha personalidade foi baseada na sua. Meu sincero agradecimento e minha eterna saudade.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, campus São José dos Campos, ao Programa de pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal (CASB), ao corpo docente e colaboradores técnico administrativo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro, por meio da concessão da bolsa de mestrado — Código de Financiamento 001. Agradeço também a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro ao desenvolvimento do equipamento de descarga por barreira dielétrica (DBD), objeto de patente, sob os processos nº 2019/05856-7 e nº 2021/14181-3, cuja contribuição foi essencial para a execução das atividades experimentais deste estudo. Como também o Instituto Tecnológico de Aeronáutica (ITA) pelo apoio técnico-científico, colaboração institucional e disponibilização de recursos fundamentais para a condução desta pesquisa.

À minha orientadora, Cristiane Yumi Koga-Ito, expresso minha profunda gratidão pela orientação, pela confiança depositada ao longo desta trajetória e pelo constante incentivo durante o desenvolvimento deste trabalho. Seu profissionalismo, ética e dedicação foram fontes de inspiração e contribuíram de forma decisiva para o meu crescimento pessoal, especialmente nos momentos em que os desafios pareciam impossíveis de superar. Sua presença e apoio foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Aos meus coorientadores, Felipe Miranda e Noala Milhan, expresso minha gratidão pela disponibilidade, pelo apoio e pela contribuição ao longo desta trajetória. Agradeço por toda a ajuda, pelos conhecimentos compartilhados e pelo empenho para tornar este projeto realidade.

Aos meus amigos e colegas do Laboratório Genoma, Victória, Aline Sampaio, Noala, Diego, Lady, Larissa e Gabriel, agradeço por me escutarem tanto, tenho conhecimento que falo demais. Por isso, obrigado pelas conversas, pela ajuda nos experimentos, pelas caronas e por todos os momentos compartilhados ao longo dessa trajetória. Dividir o laboratório com pessoas tão especiais tornou essa caminhada muito mais leve, divertida e enriquecedora.

À técnica de laboratório Clélia, minha sincera gratidão por toda a ajuda, pelos ensinamentos, pelo carinho e pela disponibilidade em todos os momentos. Obrigada pelas conversas, pelos desabafos, pelos abraços, pelas frutas compartilhadas e pelas caronas. Agradeço também por ouvir, com tanta paciência e carinho, toda a minha falação ao longo desses anos.

" O importante é não parar de questionar; a curiosidade tem sua própria razão de existir". Albert Einstein

RESUMO

Santos, TS. Potencial de aplicação da água nebulizada ativada por plasma de barreira dielétrica como estratégia para o tratamento da candidíase bucal [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2026.

A candidíase bucal permanece entre as infecções fúngicas mais prevalentes em indivíduos imunocomprometidos e representa um importante desafio clínico devido à elevada frequência de recidivas, ao surgimento de cepas resistentes e às limitações associadas ao uso prolongado dos antifúngicos convencionais. Nesse contexto, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas eficazes e seguras torna-se necessário. A água ativada por plasma (PAW) tem emergido como uma alternativa promissora devido às suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias associadas à baixa toxicidade. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar *in vitro* o potencial da água nebulizada ativada por plasma de barreira dielétrica (DBD) como estratégia terapêutica para a candidíase bucal. Inicialmente, foram realizadas nebulizações em suspensões padronizadas inoculadas em ágar para determinar os melhores parâmetros operacionais do sistema DBD com atividade antifúngica. Os parâmetros físico-químicos da água ativada foram determinados, incluindo potencial de oxidorredução (ORP), sólidos totais dissolvidos (TDS) e pH, além da presença de espécies reativas. Para determinar o tempo de exposição mais eficiente e a capacidade de inibição microbiana, foram realizados ensaios com suspensões de *Candida albicans* e *Streptococcus mutans* distribuídas em ágar, nos quais foram observadas reduções significativas no crescimento microbiano. Para avaliar o potencial de penetração e atividade inibitória da água nebulizada em organizações microbianas mais complexas, foram investigados biofilmes monoespécie de *C. albicans* e *S. mutans*, bem como biofilmes dual-espécies. Foi observada redução significativa da viabilidade microbiana em todas as condições experimentais, com melhor desempenho após 7,5 minutos de exposição e maior susceptibilidade de *C. albicans* quando comparada a *S. mutans*. Adicionalmente, exposições sucessivas de curta duração (3 exposições de 1 min e 30 s) também demonstraram atividade antibiofilme significativa para *C. albicans*, sugerindo potencial para protocolos terapêuticos mais rápidos. Esses achados indicam que as espécies reativas geradas durante a ativação da água foram capazes de promover alterações oxidativas que comprometeram a viabilidade microbiana. Conclui-se que a água nebulizada ativada por plasma frio atmosférico de barreira dielétrica apresentou atividade inibitória e antibiofilme frente a *C. albicans* e *S. mutans*, isolados ou associados, em diferentes condições experimentais. A versatilidade do sistema, associada ao método simultâneo de entrega por nebulização, permite a geração contínua de espécies reativas durante a aplicação, o que pode ter contribuído para o potencial antimicrobiano observado, reforçando sua aplicabilidade como uma estratégia inovadora e promissora para futuras abordagens terapêuticas no tratamento da candidíase bucal.

Palavras-chave: *Candida albicans*, Candidíase oral, Água ativada por plasma.

ABSTRACT

Santos, TS. Potential application of nebulized water activated by dielectric barrier plasma as a strategy for the treatment of oral candidiasis. [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2026.

Oral candidiasis remains among the most prevalent fungal infections in immunocompromised individuals and represents a significant clinical challenge due to the high frequency of recurrence, the emergence of resistant strains, and the limitations associated with the prolonged use of conventional antifungals. In this context, the development of new effective and safe therapeutic strategies becomes necessary. Plasma-activated water (PAW) has emerged as a promising alternative due to its antimicrobial and anti-inflammatory properties associated with low toxicity. Thus, this study aimed to evaluate *in vitro* the potential of nebulized water activated by dielectric barrier plasma (DBD) as a therapeutic strategy for oral candidiasis. Initially, nebulization was performed onto standardized suspensions inoculated in agar to determine the best operational parameters of the DBD system based on antifungal activity. Physicochemical characterization of the activated water was determined, including oxidation-reduction potential (ORP), total dissolved solids (TDS), and pH, as well as the presence of reactive species. To determine the most efficient exposure time and antimicrobial activity, tests were performed with suspensions of Candida albicans and Streptococcus mutans spread on agar, in which significant reductions in microbial growth were observed. To evaluate the penetration potential of nebulized water in more complex microbial organizations, single-species and dual-species biofilms of C. albicans and S. mutans were investigated. A significant reduction in microbial viability was observed in all experimental conditions, with the best performance after 7.5 minutes of exposure and greater susceptibility of Candida albicans when compared to S. mutans. Additionally, successive short-duration exposures (3 exposures of 1 min and 30 s) on C. albicans biofilms also demonstrated significant antifungal activity, suggesting potential for faster therapeutic protocols. These findings indicate that the reactive species generated during water activation by cold atmospheric plasma were able to promote oxidative changes that compromised microbial viability. In conclusion, nebulized water activated by dielectric barrier plasma showed high inhibitory activity against C. albicans and S. mutans under different experimental conditions. The versatility of the system, associated with the simultaneous nebulization delivery method, allows for the continuous generation of reactive species during application, which may have contributed to the observed antimicrobial potential, reinforcing its applicability as an innovative and promising strategy for future therapeutic approaches in the treatment of oral candidiasis.

Keywords: Candida albicans; Oral candidiasis; Plasma-activated water.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

N-PAW	Água nebulizada e ativada por plasma
PAW	Água ativada por plasma
CAP	Plasma frio atmosférico
WN	Água nebulizada e não ativada
pH	Potencial Hidrogeniônico
ORP	Potencial de Óxido Redução
EC	Condutividade elétrica
TDS	Sólidos Totais Dissolvidos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 Candidíase oral.....	19
2.2 Água ativada por plasma frio atmosférico	22
2.3 Efeito da PAW sobre <i>C. albicans</i> e <i>S. mutans</i>	25
2.4 Nebulização.....	27
3 PROPOSIÇÃO	29
3.1 Objetivo Geral	29
3.2 Objetivos específicos	29
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4.1 Sistema de plasma gerado por descarga de barreira dielétrica (DBD)....	30
4.1.1 Caracterização elétrica do sistema gerador de plasma e das espécies reativas	32
4.1.2 Padronização das condições operacionais para obtenção da água nebulizada ativada por plasma (N-PAW) com efeitos antimicrobianos	34
4.2 Análise da atividade antimicrobiana da N-PAW sobre suspensões de <i>S. mutans</i> e <i>C. albicans</i>	34
4.3 Avaliação da atividade antibiofilme da N-PAW	35
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
6 RESULTADOS.....	38
6.1 Dados padronização das condições operacionais para obtenção da água nebulizada ativada por plasma (N-PAW) com efeitos antimicrobianos	38
6.2 Caracterização físico-química da N-PAW.....	39
6.3 Efeito da N-PAW frente a suspensões de <i>Candida albicans</i>	41
6.4 Efeitos da N-PAW frente a suspensões de <i>Streptococcus mutans</i>	43
6.5 Efeito da água nebulizada frente a biofilmes de <i>Candida albicans</i>	45
6.6 Efeitos da N-PAW sobre biofilmes de <i>Streptococcus mutans</i>	47
6.7 Efeito da N-PAW sobre biofilmes das espécies de <i>S. mutans</i> e <i>C. albicans</i>	49

7 DISCUSSÃO	50
8 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS.....	58

1 INTRODUÇÃO

A cavidade bucal constitui o primeiro segmento do sistema digestivo (Kamrani, Sadiq, 2025) e é considerada a segunda maior comunidade microbiana do corpo humano (Deo, Deshmukh, 2019). Por ser um ambiente aberto e dinâmico, modificações fisiológicas e não fisiológicas podem ocasionar alterações nesse ecossistema (Prieto, Calvo, 2004). Segundo o Programa de Saúde Bucal da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2011), as doenças orais estão entre as doenças mais prevalentes no mundo, afetando cerca de 3,5 bilhões de pessoas, principalmente em países de baixa e média renda. Devido ao impacto significativo dessas doenças, inúmeras pesquisas nas áreas odontológica e médica têm sido conduzidas com o objetivo de desenvolver e integrar novas tecnologias para aplicações terapêuticas.

As doenças infecciosas estão entre as mais frequentes na cavidade oral, podendo comprometer diferentes estruturas, como dentes, gengiva, língua, mucosa e palato. Dentre essas infecções, destaca-se a candidíase bucal, causada por leveduras do gênero *Candida*. *Candida albicans* é a espécie mais frequentemente isolada e, em menor frequência, também são encontrados *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* (Carvalho et al., 2026).

A candidíase bucal é mais prevalente em grupos como idosos e pacientes imunocomprometidos (Taylor et al., 2025). O desenvolvimento dessa condição está associado a diversos fatores locais, como redução do fluxo salivar, uso de próteses e higiene bucal inadequada. Além disso, fatores sistêmicos relacionados aos hábitos de vida e ao estado geral de saúde do paciente também podem favorecer a ocorrência da doença (Sampaio-Maia et al., 2016; Rosier et al., 2018).

Na cavidade bucal, *C. albicans* geralmente encontra-se associada a bactérias, principalmente na formação de biofilmes, mecanismo que contribui para o desenvolvimento de doenças bucais, como a estomatite protética (Zhang et al., 2016; Taylor et al., 2025). Estudos, como o de Pereira-Cenci et al. (2008), demonstram que *C. albicans* apresenta capacidade de formar biofilmes mistos com *Streptococcus mutans* (Becker et al., 2002; Mitchell, 2003). A associação entre *C. albicans* e *S. mutans* ocorre por meio de diferentes mecanismos moleculares, sendo mediada por

adesinas específicas, como ALS3 em *C. albicans* e antígeno I/II em *S. mutans*, favorecendo a coadesão e a formação de biofilmes densos associados ao aumento da virulência (Li et al., 2023). Além disso, *S. mutans* é considerado um patógeno-chave devido à produção de uma matriz rica em substâncias extracelulares poliméricas (EPS), que atua como barreira física e química contra agentes antimicrobianos e fluidos externos, além de auxiliar na retenção de nutrientes. Essa matriz dificulta a penetração de medicamentos e pode comprometer a eficácia terapêutica (Jia et al., 2024).

O manejo da candidíase bucal inicia-se, geralmente, com medidas de higiene oral e controle dos fatores predisponentes e do biofilme e uso de soluções alcalinizantes, como bicarbonato de sódio, para auxiliar na neutralização do pH bucal e limitar a proliferação fúngica (Chandel et al., 2017; Millsop, Fazel, 2016). Quando necessário, o tratamento farmacológico é realizado preferencialmente com antifúngicos tópicos, como nistatina e miconazol, os quais são amplamente utilizados na prática clínica (Chopde et al., 2012; Zhang et al., 2016). Entretanto, pacientes com fatores predisponentes, como imunossupressão, infecção pelo HIV, uso prolongado de antibióticos ou corticosteroides e terapia oncológica, apresentam maior risco de recidivas e necessidade de tratamentos prolongados. Em casos graves ou refratários, especialmente em indivíduos imunocomprometidos, pode ser necessária a administração de antifúngicos sistêmicos (Fourie et al., 2016).

Apesar da eficácia terapêutica, esses fármacos apresentam limitações relacionadas à toxicidade, efeitos adversos e ao aumento da resistência antifúngica (Patel, 2022; Quindos et al., 2019). Além disso, a recorrência frequente da doença pode dificultar a manutenção de concentrações antifúngicas eficazes no sítio da infecção. Nesse contexto, estratégias capazes de aumentar a disponibilidade local de agentes terapêuticos e minimizar efeitos sistêmicos têm despertado interesse crescente.

No contexto das terapias alternativas, emerge a água ativada por plasma (PAW), uma tecnologia com potencial antimicrobiano, que é associado à incorporação de concentrações de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS) geradas durante o processo de ativação por plasma (Mai-Prochnow et al., 2021; Zhou et al., 2020). Dentre essas espécies, os radicais hidroxila (OH) e o óxido nítrico (NO), desempenham papel fundamental na composição e inativação microbiana. As RONS

podem comprometer a integridade da membrana celular, alterar o potencial de membrana e desregular a homeostase do pH intracelular, contribuindo para danos celulares e redução da viabilidade microbiana (Zhang et al., 2016).

A atividade antifúngica da água ativada por plasma (PAW) contra *C. albicans* já foi descrita em estudos anteriores (Schnabel et al., 2020; Laurita et al., 2015; Rathore, 2021). Schnabel et al. (2020) investigaram a eficácia da PAW sobre *C. albicans* SC5314, observando redução máxima de 1,1 log₁₀ UFC mL⁻¹. Laurita et al. (2015) relataram que a atividade fungicida da PAW diminui ao longo do tempo pós-descarga, sendo observada redução superior a 3,5 log₁₀ UFC mL⁻¹. Da mesma forma, Rathore et al. (2021) demonstraram reduções entre 3 e 5,5 log₁₀ UFC mL⁻¹ após 15 minutos de exposição da PAW sobre *C. albicans*.

As terapias por nebulização vêm sendo amplamente estudadas em doenças do trato respiratório por permitirem a liberação localizada de antimicrobianos diretamente no sítio infeccioso, aumentando a concentração do fármaco e reduzindo efeitos sistêmicos (Ehrmann et al., 2017). Antibióticos inalados demonstram elevada deposição tecidual, perfis farmacocinéticos aprimorados e maior eficácia contra microrganismos resistentes (Zhou et al., 2015; Heffernan et al., 2019). Considerando que a cavidade bucal também representa um ambiente acessível à administração tópica por aerossóis, abordagens baseadas em nebulização podem representar uma alternativa promissora para o tratamento de infecções orais, incluindo a candidíase bucal.

Um novo método para a geração e entrega contínua e simultânea de água nebulizada ativada por plasma (N-PAW), com potencial aplicação em tratamentos antimicrobianos, terapêuticos e em superfícies sensíveis foi recentemente descrito (Miranda et al., 2023). Este método realiza ambas simultaneamente, assim o gás já enriquecido com espécies reativas do plasma (como NO, NO₂, O₃ e H₂O₂) atua diretamente na formação de microgotas, que passam a conter essas espécies reativas desde o instante de sua geração. Essa abordagem contínua assegura maior aproveitamento das espécies químicas geradas, tanto para as espécies de vida curta quanto para aquelas de maior estabilidade. Outro ponto relevante é que a geração da água ativada e nebulizada simultaneamente permite o direcionamento imediato do fluxo de névoa ativada para o alvo de interesse. Essa configuração apresenta vantagens importantes, como a possibilidade de aplicação segura, sem a necessidade

de contato direto do paciente ou operador com o sistema gerador de plasma. Adicionalmente, o processo favorece a entrega localizada de espécies reativas em forma de névoa fria, com potencial para ampliar a eficácia antimicrobiana sem causar desconforto térmico ao tecido tratado ou risco de exposição direta ao plasma.

Desta forma, o presente projeto justifica-se pela necessidade de soluções terapêuticas alternativas para o tratamento da candidíase bucal. A hipótese é de que o líquido ativado na forma nebulizada apresenta elevada eficácia de penetração e efeito inibitório sobre biofilmes de *C. albicans*.

8 CONCLUSÕES

Os parâmetros de ativação da água nebulizada pelo reator do tipo de descarga de barreira dielétrica com atividade antifúngica foram estabelecidos. A caracterização físico-química evidenciou a ativação da N-PAW por plasma e a geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS), como nitrito, nitrato e peróxido de hidrogênio.

A N-PAW apresentou atividade inibitória significativa contra suspensões de *C. albicans* e *S. mutans* com maior efetividade para *C. albicans*.

Efeito inibitório da N-PAW frente a biofilmes monoespécies de *C. albicans* a partir de 5 minutos foi detectado. Após exposição por 7,5 minutos, a redução foi superior ao tratamento com nistatina. Também foi observado efeito inibitório frente a biofilmes monoespécies de *S. mutans* a partir de 2,5 minutos.

Para biofilmes dual espécies de *C. albicans* e *S. mutans*, houve efeito inibitório após exposição à N-PAW por 7,5 minutos.

REFERÊNCIAS

- Azevedo Neto NF, Miranda FS, Moreira Junior PWP, Gomes MP, Junior CA, Kogalito CY, et al. Physical and chemical characteristics of plasma-activated water generated by hybrid dielectric barrier discharge and gliding arc discharge. *J Phys D Appl Phys*. 2024;57(41):415204. doi: 10.1088/1361-6463/ad61f4.
- Anwar KP, Malik A, Subhan KH. Profile of candidiasis in HIV infected patients. *Iran J Microbiol*. 2012;4(4):204–9.
- Benedikt J, Hecimovic A, Ellerweg D, Von Keudell A. Quadrupole mass spectrometry of reactive plasmas. *J Phys D Appl Phys*. 2012;45(40). doi: 10.1088/0022-3727/45/40/403001.
- Buranarom N, Komin O, Matangkasombut O. Hyposalivation, oral health, and *Candida* colonization in independent dentate elders. *PLoS One*. 2020;15(11 November). doi: 10.1371/journal.pone.0242832.
- Burgum MJ, Ulrich C, Partosa N, Evans SJ, Gomes C, Seiffert SB, et al. Adapting the in vitro micronucleus assay (OECD Test Guideline No. 487) for testing of manufactured nanomaterials: recommendations for best practices. *Mutagenesis*. 2024;39(3):205–17. doi: 10.1093/mutage/geae010.
- Chandel S, Khan M, Singh N, Agrawal A, Khare V. The effect of sodium bicarbonate oral rinse on salivary pH and oral microflora: A prospective cohort study. *Natl J Maxillofac Surg*. 2017;8(2):106. doi: 10.4103/njms.NJMS_36_17.
- Centanaro-Vera R, Huamán-Garaicoa F, Cuadrado-Rios S, Armijos M, Álvarez-Córdova L, Cruz-Moreira K. Frailty and Oral Health: Associations with Candidiasis, Prosthesis Use, and Hyposalivation. *Geriatrics*. 2025;10(5):116. doi: 10.3390/geriatrics10050116.
- Carvalho JP, Rodrigues J, Rodrigues CF, Andrade JC, Rajão A. Distribution of *Candida* Species Causing Oral Candidiasis in High-Risk Populations: A Systematic Review. *Healthcare*. 2026;14(2):159. doi: 10.3390/healthcare14020159.
- Chiappim W, Sampaio A, Miranda F, Petraconi G, da Silva Sobrinho A, Cardoso P, et al. Nebulized plasma-activated water has an effective antimicrobial effect on medically relevant microbial species and maintains its physicochemical properties in tube lengths from 0.1 up to 1.0 m. *Plasma Processes and Polymers*. 2021;18(11). doi: 10.1002/ppap.202100010.
- Chopde N, Pharande A, Khade MN, Khadtare YR, Shah SS, Apratim A. In vitro antifungal activity of two tissue conditioners combined with nystatin, miconazole and fluconazole against *Candida albicans*. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2012;13(5):695–8. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1211.

Cicuéndez M, Casarrubios L, Feito MJ, Madarieta I, Garcia-Urkia N, Murua O, et al. *Candida albicans*/macrophage biointerface on human and porcine decellularized adipose matrices. *Journal of Fungi*. 2021;7(5). doi: 10.3390/jof7050392.

Cingesar IK, Stulić V, Markić F, Muratović S, Kurek M, Herceg Z, et al. Aging Stability and Radical Activity of Plasma-Activated Water Treated in Liquid- and Gas-Phase Reactors. *Molecules*. 2025;30(23):4585. doi: 10.3390/molecules30234585.

Costa ACBP, Pereira CA, Junqueira JC, Jorge AOC. Recent mouse and rat methods for the study of experimental oral candidiasis. *Virulence*. 2013;4(5):391–9. doi: 10.4161/viru.25199.

Curvelo JA da R, Barreto ALS, Bayona-Pacheco BL, de Moraes DC, Portela MB, Ferreira-Pereira A, et al. Salivary proteins modulate *Candida albicans* virulence and may prevent oropharyngeal candidiasis. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2024;55(4):3811–25. doi: 10.1007/s42770-024-01517-5.

Darwazeh AMG, Darwazeh TA. What Makes Oral Candidiasis Recurrent Infection? A Clinical View. *J Mycol*. 2014;2014:1–5. doi: 10.1155/2014/758394.

Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2019;23(1):122–8. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.

Dantas A, Day A, Ikeh M, Kos I, Achan B, Quinn J. Oxidative Stress Responses in the Human Fungal Pathogen, *Candida albicans*. *Biomolecules*. 2015;5(1):142–65. doi: 10.3390/biom5010142.

Ehrmann, S., Chastre, J., Diot, P., & Lu, Q. (2017). Antibióticos nebulizados em pacientes ventilados mecanicamente: um desafio para a pesquisa translacional da tecnologia ao cuidado clínico. *Annals of Intensive Care*, 7. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0301-6>.

Filoche S, Wong L, Sissons CH. Oral Biofilms: Emerging Concepts in Microbial Ecology. *J Dent Res*. 2010;89(1):8–18. doi: 10.1177/0022034509351812.

Fourie R, Ells R, Swart CW, Sebolai OM, Albertyn J, Pohl CH. *Candida albicans* and *Pseudomonas aeruginosa* interaction, with focus on the role of eicosanoids. *Front Physiol*. 2016;7(FEB). doi: 10.3389/fphys.2016.00064.

Gilmore BF, Flynn PB, O'Brien S, Hickok N, Freeman T, Bourke P. Cold Plasmas for Biofilm Control: Opportunities and Challenges. *Trends Biotechnol*. 2018;36(6):627–38. doi: 10.1016/j.tibtech.2018.03.007.

Gomes B. Candidíase oral [material de apresentação]. Ordem dos Farmacêuticos; 2025 [acesso 11 Jan 2026]. Disponível em: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_candidiase_oral_final_153165928967a0b3347c0af.pdf

Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán J V. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(5):e576–82. doi: 10.4317/jced.51798.

Ghosh S, Howe N, Volk K, Tati S, Nickerson KW, Petro TM. *Candida albicans* cell wall components and farnesol stimulate the expression of both inflammatory and regulatory cytokines in the murine RAW264.7 macrophage cell line. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010;60(1):63–73. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00717.x.

Gott RP, Engeling KW, Olson J, Franco C. Plasma activated water: a study of gas type, electrode material, and power supply selection and the impact on the final frontier. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2023;25(6):5130–45. doi: 10.1039/D2CP03489A.

Heffernan, A., Sime, F., Lipman, J., Dhanani, J., Andrews, K., Ellwood, D., Grimwood, K., & Roberts, J. (2019). Farmacocinética intrapulmonar de antibióticos usados para tratar pneumonia nosocomial causada por bacilos Gram-negativos: uma revisão sistemática. *International journal of antimicrobial agents*, 53 3 , 234-245 . <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.011>.

Hong Q, Dong X, Yu H, Sun H, Chen M, Wang Y, et al. The Antimicrobial Property of Plasma Activated Liquids (PALs) against Oral Bacteria *Streptococcus mutans*. *Dental*. 2021;3(1). doi: 10.35702/dent.10007.

Jia Y, Song T, Dong Y, Wang X, Zhang R, Zhao P, et al. Efficient inactivation effect of plasma-activated water on oral pathogens *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Plasma Processes and Polymers*. 2024;21(8). doi: 10.1002/ppap.202400048.

Kader H, Daley JO. Fungal Infections of the Oral Mucosa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. Updated 2026 Mar 19.

Kamrani P, Sadiq NM. *Anatomy, Head and Neck, Oral Cavity (Mouth)*. 2025.

Karnopp J, de Souza Barros HC, Vieira TM, Hasan MI, Sagás JC, Pessoa RS. Long-lived RONS effects on plasma-activated water physicochemical properties. *J Phys D Appl Phys*. 2025;58(27):275202. doi: 10.1088/1361-6463/ade44c.

Keyvanfar A, Najafiarab H, Talebian N, Tafti MF, Adeli G, Ghasemi Z, et al. Drug-resistant oral candidiasis in patients with HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):546. doi: 10.1186/s12879-024-09442-6.

Kim S, Kim CH. Applications of plasma-activated liquid in the medical field. *Biomedicines*. 2021;9(11). doi: 10.3390/biomedicines9111700.

Kong EF, Kucharíková S, Van Dijck P, Peters BM, Shirtliff ME, Jabra-Rizk MA. Clinical implications of oral candidiasis: host tissue damage and disseminated bacterial disease. *Infect Immun*. 2015;83(2):604–13. doi: 10.1128/IAI.02843-14.

Leite LDP, Oliveira MAC, d., Vegian MR, d. C, Sampaio AdG, Nishime TMC, Kostov KG, Koga-Ito CY (2021) Effect of Cold Atmospheric Plasma Jet Associated to Polyene Antifungals on *Candida albicans* Biofilms. *Molecules* 26(19):5815. <https://doi.org/10.3390/molecules26195815>

Laroussi M. Plasma Medicine: A Brief Introduction. *Plasma*. 2018;1(1):47–60. doi: 10.3390/plasma1010005.

Lombardi A, Ouanounou A. Fungal infections in dentistry: Clinical presentations, diagnosis, and treatment alternatives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(5):533–46. doi: 10.1016/j.oooo.2020.08.011.

Laurita R, Barbieri D, Gherardi M, Colombo V, Lukes P. Chemical analysis of reactive species and antimicrobial activity of water treated by nanosecond pulsed DBD air plasma. *Clin Plasma Med*. 2015;3(2):53–61. doi: 10.1016/j.cpme.2015.10.001.

Lu SY. Oral candidosis: Pathophysiology and best practice for diagnosis, classification, and successful management. *Journal of Fungi*. 2021;7(7). doi: 10.3390/jof7070555.

Lyng Pedersen AM, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent*. 2019;80:S3–12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.

Lenardon MD, Sood P, Dorfmueller HC, Brown AJP, Gow NAR. Scalar nanostructure of the *Candida albicans* cell wall; a molecular, cellular and ultrastructural analysis and interpretation. *The Cell Surface*. 2020;6:100047. doi: 10.1016/j.tcsu.2020.100047.

Li B, Pan T, Lin H, Zhou Y. The enhancing antibiofilm activity of curcumin on *Streptococcus mutans* strains from severe early childhood caries. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):286. doi: 10.1186/s12866-020-01975-5.

Marchand, S., Boisson, M., Mehta, S., Adier, C., Mimoz, O., Grégoire, N., & Couet, W. (2018). Biopharmaceutical Characterization of Nebulized Antimicrobial Agents in Rats: 6. Aminoglycosides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62. <https://doi.org/10.1128/aac.01261-18>.

Mai-Prochnow A, Zhou R, Zhang T, Ostrikov K (Ken), Mugunthan S, Rice SA, et al. Interactions of plasma-activated water with biofilms: inactivation, dispersal effects and mechanisms of action. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2021;7(1). doi: 10.1038/s41522-020-00180-6.

Masetti P, Sanitá PV, Jorge JH. Dynamics and metabolic profile of oral keratinocytes (NOK-si) and *Candida albicans* after interaction in co-culture. *Biofouling*. 2021;37(5):572–89. doi: 10.1080/08927014.2021.1941908.

Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. Virulence. 2013;4(2):119–28. doi: 10.4161/viru.22913.

Montalbetti R, Machala Z, Gherardi M, Laurita R. Production and Chemical Composition of Plasma Activated Water: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plasma Processes and Polymers. 2025;22(1). doi: 10.1002/ppap.202400249.

McBain AJ, Sissons C, Ledder RG, Sreenivasan PK, De Vizio W, Gilbert P. Development and characterization of a simple perfused oral microcosm. J Appl Microbiol. 2005;98(3):624–34. doi: 10.1111/j.1365-2672.2004.02483.x.

Ma R, Wang G, Tian Y, Wang K, Zhang J, Fang J. Non-thermal plasma-activated water inactivation of food-borne pathogen on fresh produce. J Hazard Mater. 2015;300:643–51. doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.07.061.

Mai-Prochnow A, Zhou R, Zhang T, Ostrikov K (Ken), Mugunthan S, Rice SA, et al. Interactions of plasma-activated water with biofilms: inactivation, dispersal effects and mechanisms of action. NPJ Biofilms Microbiomes. 2021;7(1). doi: 10.1038/s41522-020-00180-6.

Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. Clin Dermatol. 2016;34(4):487–94. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.022.

Miranda FS, Tavares VKF, Gomes MP, Neto NFA, Chiappim W, Petraconi G, et al. Physicochemical Characteristics and Antimicrobial Efficacy of Plasma-Activated Water Produced by an Air-Operated Coaxial Dielectric Barrier Discharge Plasma. Water (Basel). 2023a;15(23):4045. doi: 10.3390/w15234045.

Miranda FS, Tavares VKF, Silva DM, Milhan NVM, Neto NFA, Gomes MP, et al. Influence of Gas Type on Reactive Species Formation, Antimicrobial Activity, and Cytotoxicity of Plasma-Activated Water Produced in a Coaxial DBD Reactor. Plasma Chem Plasma Proc. 2024b;44(4):1713–33. doi: 10.1007/s11090-024-10475-7.

Moura Rovetta-Nogueira S, Souza Miranda F, da Silva DM, Marcondes MS, Pessoa RS, Koga-Ito CY. Antifungal Efficacy of Plasma-Activated Liquids against *Candida albicans*: A Potential Alternative for Oral Candidiasis Treatment. ACS Omega. 2025;10(44):52689–702. doi: 10.1021/acsomega.5c06368.

Naglik JR, Moyes DL, Wächtler B, Hube B. *Candida albicans* interactions with epithelial cells and mucosal immunity. Microbes Infect. 2011;13(12–13):963–76. doi: 10.1016/j.micinf.2011.06.009.

Nogueira S. Efeitos de líquidos ativados com plasma atmosférico sobre *Candida albicans*. Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2024.

Oliveira FE, Rossoni RD, de Barros PP, Begnini BE, Junqueira JC, Jorge AOC, et al. Immunomodulatory effects and anti-*Candida* activity of lactobacilli in macrophages and in invertebrate model of *Galleria mellonella*. Microb Pathog. 2017; 110:603–11. doi: 10.1016/j.micpath.2017.08.006.

Pandey S, Jangra R, Ahlawat K, Mishra R, Mishra A, Jangra S, et al. Selective generation of nitrate and nitrite in plasma activated water and its physicochemical parameters analysis. *Phys Lett A*. 2023;474:128832. doi: 10.1016/j.physleta.2023.128832.

Patel M. Oral Cavity and *Candida albicans*: Colonisation to the Development of Infection. *Pathogens*. 2022;11(3). doi: 10.3390/pathogens11030335.

Prieto JP, Calvo A. Bases microbiológicas en las infecciones bucales y sensibilidad en los antibióticos. 2004.

Pupulin ÁR, Galdino Carvalho P, Vataru Nakamura C. Susceptibilidade a antifúngicos e produção de enzimas por leveduras do (levaduras del) gênero *Candida* isoladas (aisladas) de pacientes com HIV/AIDS. *Salud(i)cienza (impresa)*. 2014.

Qiao D, Li Y, Pan J, Zhang J, Tian Y, Wang K. Effect of Plasma Activated Water in Caries Prevention: The Caries Related Biofilm Inhibition Effects and Mechanisms. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. 2022;42(4):801–14. doi: 10.1007/s11090-022-10244-4.

Quindos G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;0–0. doi: 10.4317/medoral.22978.

Rao Y, Shang W, Yang Y, Zhou R, Rao X. Fighting Mixed-Species Microbial Biofilms With Cold Atmospheric Plasma. *Front Microbiol*. 2020a;11. doi: 10.3389/fmicb.2020.01000.

Rotondo PR, Aceto D, Ambrico M, Stellacci AM, Faretra F, De Miccolis Angelini RM, et al. Physicochemical properties of plasma-activated water and associated antimicrobial activity against fungi and bacteria. *Sci Rep*. 2025;15(1):5536. doi: 10.1038/s41598-025-88369-7.

Rai H, Student P. Pathogenic Mechanisms of *Candida albicans* in Oral Mucosa-A Review. *International Journal of Health Sciences & Research (WwwljhsrOrg)*. 2016;6:489.

Rathore V, Patel D, Shah N, Butani S, Pansuriya H, Nema SK. Inactivation of *Candida albicans* and Lemon (*Citrus limon*) Spoilage Fungi Using Plasma Activated Water. *Plasma Chemistry and Plasma Processing*. 2021;41(5):1397–414. doi: 10.1007/s11090-021-10186-3.

Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res*. 2018;97(4):371–80. doi: 10.1177/0022034517742139.

Royintarat T, Seesuriyachan P, Boonyawan D, Choi EH, Wattanutchariya W. Mechanism and optimization of non-thermal plasma-activated water for bacterial inactivation by underwater plasma jet and delivery of reactive species underwater by cylindrical DBD plasma. *Current Applied Physics*. 2019;19(9):1006–14. doi: 10.1016/j.cap.2019.05.020.

Salvatori O, Puri S, Tati S, Edgerton M. Innate Immunity and Saliva in *Candida albicans* –mediated Oral Diseases. *J Dent Res*. 2016;95(4):365–71. doi: 10.1177/0022034515625222.

da Silva DM, Stancampiano A, Dozias S, Kostov KG, Koga-Ito CY, Robert E. Pulse Generator Characteristics Determine Helium/Oxygen Plasma Efficacy: An Insight Into Enhanced Bacterial Decontamination. *Plasma Processes and Polymers*. 2026;23(1). doi: 10.1002/ppap.70111.

dos Santos AG, Marquês JT, Carreira AC, Castro IR, Viana AS, Mingeot-Leclercq M-P, et al. The molecular mechanism of nystatin action is dependent on the membrane biophysical properties and lipid composition. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2017;19(44):30078–88. doi: 10.1039/C7CP05353C.

Sampaio-Maia B, Caldas IM, Pereira ML, Pérez-Mongiovi D, Araujo R. The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. 2016. p. 171–210. doi: 10.1016/bs.aambs.2016.08.002.

Schnabel U, Yarova K, Zessin B, Stachowiak J, Ehlbeck J. The Combination of Plasma-Processed Air (PPA) and Plasma-Treated Water (PTW) Causes Synergistic Inactivation of *Candida albicans* SC5314. *Applied Sciences*. 2020;10(9):3303. doi: 10.3390/app10093303.

Seagle EE, Williams SL, Chiller TM. Recent Trends in the Epidemiology of Fungal Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):237–60. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.001.

Shen J, Tian Y, Li Y, Ma R, Zhang Q, Zhang J, et al. Bactericidal Effects against *S. aureus* and Physicochemical Properties of Plasma Activated Water stored at different temperatures. *Sci Rep*. 2016;6(1):28505. doi: 10.1038/srep28505.

Sherrington SL, Sorsby E, Mahtey N, Kumwenda P, Lenardon MD, Brown I, et al. Adaptation of *Candida albicans* to environmental pH induces cell wall remodelling and enhances innate immune recognition. *PLoS Pathog*. 2017;13(5):e1006403. doi: 10.1371/journal.ppat.1006403.

Sommer S, Buraczewska I, Kruszewski M. Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1534. doi: 10.3390/ijms21041534.

Taier A. Aplicação de líquidos ativados com plasma frio na endodontia. dissertação. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2025.

Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, et al. *Candida albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi*. 2021;7(2):79. doi: 10.3390/jof7020079.

Tasaki T, Ohshima T, Usui E, Ikawa S, Kitano K, Maeda N, et al. Plasma-treated water eliminates *Streptococcus mutans* in infected dentin model. *Dent Mater J*. 2017;36(4):422–8. doi: 10.4012/dmj.2016-358.

Tavares VKF. Efetividade antimicrobiana da água ativada por plasma de descarga por barreira dielétrica (DBD) como agente irrigante em endodontia. dissertação. Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2025.

Tavares VKF, de Souza Miranda F, da Silva DM, Pessoa RS, Koga-Ito CY. Effect of Various Plasma-activated Waters on *E. faecalis* and *C. albicans* in Relation to Endodontic Treatments. *Plasma Chem Plasma Proc*. 2026;46(4):58. doi: 10.1007/s11090-026-10670-8.

Taylor M, Brizuela M, Raja A. Candidíase oral. [Atualizado em 4 de julho de 2023]. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; janeiro de 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545282/>

Thirumdas R, Kothakota A, Annapure U, Siliveru K, Blundell R, Gatt R, et al. Plasma activated water (PAW): Chemistry, physico-chemical properties, applications in food and agriculture. *Trends Food Sci Technol*. 2018;77:21–31. doi: 10.1016/j.tifs.2018.05.007.

Traylor MJ, Pavlovich MJ, Karim S, Hait P, Sakiyama Y, Clark DS, et al. Long-term antibacterial efficacy of air plasma-activated water. *J Phys D Appl Phys*. 2011;44(47):472001. doi: 10.1088/0022-3727/44/47/472001.

Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *Journal of Fungi*. 2020;6(1):15. doi: 10.3390/jof6010015.

Von Keudell A, Schulz-von der Gathen V. Foundations of low-temperature plasma physics—an introduction. *Plasma Sources Sci Technol*. 2017;26(11):113001. doi: 10.1088/1361-6595/aa8d4c.

Volkov AG. Cold atmospheric pressure He-plasma jet and plasma ball interactions with the Venus flytrap: Electrophysiology and side effects. *Bioelectrochemistry*. 2021;140:107833. doi: 10.1016/j.bioelechem.2021.107833.

Wong KS, Chew NSL, Low M, Tan MK. Plasma-Activated Water: Physicochemical Properties, Generation Techniques, and Applications. *Processes*. 2023;11(7):2213. doi: 10.3390/pr11072213.

Wen ZT, Yates D, Ahn S-J, Burne RA. Biofilm formation and virulence expression by *Streptococcus mutans* are altered when grown in dual-species model. *BMC Microbiol*. 2010;10(1):111. doi: 10.1186/1471-2180-10-111.

- Xu Y, Tian Y, Ma R, Liu Q, Zhang J. Effect of plasma activated water on the postharvest quality of button mushrooms, *Agaricus bisporus*. *Food Chem.* 2016;197:436–44. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.10.144.
- Yano J, Yu A, Fidel PL, Noverr MC. Transcription Factors Efg1 and Bcr1 Regulate Biofilm Formation and Virulence during *Candida albicans*-Associated Denture Stomatitis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159692. doi: 10.1371/journal.pone.0159692.
- Yu Q, Hong Q, Dong X, Chen M, Sun H, Hong L, et al. Plasma Treatment Effects on Oral *Candida albicans* Biofilms. *Dental Oral Biology and Craniofacial Research.* 2021;1–7. doi: 10.31487/j.DOBCCR.2021.02.05.
- Zhang L, Fu J, Hua H, Yan Z. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2016;22(3):185–95. doi: 10.1111/odi.12380.
- Zhang Q, Ma R, Tian Y, Su B, Wang K, Yu S, et al. Sterilization Efficiency of a Novel Electrochemical Disinfectant against *Staphylococcus aureus*. *Environ Sci Technol.* 2016;50(6):3184–92. doi: 10.1021/acs.est.5b05108.
- Zhao Y, Bhavya ML, Patange A, Sun D, Tiwari BK. Plasma-activated liquids for mitigating biofilms on food and food contact surfaces. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2023;22(3):1654–85. doi: 10.1111/1541-4337.13126.
- Zhou R, Zhou R, Wang P, Xian Y, Mai-Prochnow A, Lu X, et al. Plasma-activated water: generation, origin of reactive species and biological applications. *J Phys D Appl Phys.* 2020;53(30):303001. doi: 10.1088/1361-6463/ab81cf.
- Zhou Q, Leung S, Tang P, Parumasivam T, Loh Z, Chan, H. (2015). Formulações inaladas e sistemas de administração pulmonar de medicamentos para infecções respiratórias. *Advanced drug delivery reviews*, 85 , 83-99.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.10.022>.
- Zakaria M, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Sundari R, Eshima N, et al. Oral mycobiome in community-dwelling elderly and its relation to oral and general health conditions. *Oral Dis.* 2017;23(7):973–82. doi: 10.1111/odi.12682.
- Zamil D, Rosen T. Practical Update on Treatment of Oral Candidiasis. *Journal of Drugs in Dermatology.* 2024;23(12):e186–90. doi: 10.36849/JDD.8481.