

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
CURSO DE BACHAREL EM ODONTOLOGIA**

**ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DA TERAPIA FOTODINÂMICA E PRÓPOLIS
VERMELHA CONTRA *CANDIDA ALBICANS*: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

SARAH FONTANA SALVADOR

Caxias do Sul, 2020

SARAH FONTANA SALVADOR

**ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DA TERAPIA FOTODINÂMICA E PRÓPOLIS
VERMELHA CONTRA *CANDIDA ALBICANS*: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia à Universidade de Caxias do Sul, Área do Conhecimento de Ciências da Vida.

Orientadora: Profa. Dra. Mariana Roesch Ely

Coorientadora: Profa. Dra. Clarissa Fávero Demeda

Caxias do Sul, 2020

SARAH FONTANA SALVADOR

**ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DA TERAPIA FOTODINÂMICA E DA PRÓPOLIS
VERMELHA CONTRA *CANDIDA ALBICANS*: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito para a obtenção do título de Bacharel em
Odontologia à Universidade de Caxias do Sul, Área
do Conhecimento de Ciências da Vida.

Aprovado em: __/__/__.

Banca Examinadora

Prof. Dra. Mariana Roesch Ely – Orientadora
Universidade de Caxias do Sul (UCS)

Prof. Giliano Nicolini Verzeletti – Avaliador
Universidade de Caxias do Sul (UCS)

Prof. Marina Curra – Avaliadora
Universidade de Caxias do Sul (UCS)

“Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.”

(Dalai Lama)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente ao Pai Celestial, por ter me guiado com saúde e perseverança durante toda a minha vida.

A minha família, especialmente, a minha mãe, Flávia e ao meu pai, Nestor, que juntos não mediram esforços para que eu pudesse concluir mais uma graduação. Por todas as vezes que se privaram de realizar seus desejos afim de me proporcionar o melhor. Agradeço imensamente o amor em forma de palavras, conselhos, caronas, preocupações e principalmente, por sempre acreditarem em mim e estarem do meu lado. Vocês são o meu maior exemplo de luta e determinação!

A minha irmã, Raquel, por ser o maior exemplo de garra e perseverança. Inspirou a me tornar uma profissional da área da saúde dedicada e responsável, sempre disposta a me ajudar em tudo que precisei.

Aos meus colegas de curso, que fizeram parte da minha formação, obrigada por todo o suporte, conselhos e motivação que vocês me deram, foram essenciais em todos os momentos.

Aos meus colegas de iniciação científica do Instituto de Biotecnologia, durante os 3 anos de convivência me oportunizaram conhecimento e se tornaram grandes amigos que levarei eternamente em meu coração.

Agradeço a todos os professores que contribuíram com a minha trajetória acadêmica, vocês me inspiraram a me tornar uma profissional melhor a cada dia, em especial, a professora Mariana Roesch Ely, pela orientação e pela confiança depositada na elaboração deste trabalho. A professora Clarissa Favero Demeda por me ajudar sempre que precisei, esclarecendo minhas dúvidas e se disponibilizar juntamente com os professores Giliano Nicolini Verzeletti e Marina Curra, que participarem da banca avaliadora, sou eternamente grata por todos os conhecimentos adquiridos com vocês até aqui.

As funcionárias do curso de odontologia por sempre estarem dispostas ajudar, especialmente a Luciana Daniel, pela empatia que teve comigo, e ter me ajudado em momentos difíceis.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura narrativa quanto aos temas relacionados a atividade antifúngica da *Candida albicans*, um microrganismo que habita a cavidade bucal. Trata-se de um fungo oportunista presente na flora natural que possui alta prevalência de infecções. Caracteriza-se clinicamente por apresentar variadas formas clínicas, entre elas destaca-se a pseudomembranosa, objeto deste estudo. Desse modo, o presente trabalho busca reunir dados oriundos da literatura que apresentam atividade antifúngica, abordando o uso de terapias com utilização de luz fotodinâmica e produto natural a base de própolis. A terapia fotodinâmica como laser de baixa potência possui um mecanismo de interação entre fotossensibilizadores e fontes de luz de baixa intensidade, em que resultará no desenvolvimento de oxigênio reativo, o qual é tóxico e tem atuação gerando danos oxidativos a microrganismos. A terapia com utilização da própolis vermelha também é objetivo desta revisão, trata-se de um composto resinoso presente no litoral do nordeste brasileiro que tem sido amplamente estudado devido sua composição química complexa e diversidade de atividade biológica, entre elas a ação antimicrobiana. A própolis vermelha possui grande potencial para ser utilizado como coadjuvante para o tratamento dessas infecções fúngicas. Do ponto de vista acadêmico, os resultados desta investigação visam contribuir para uma maior compreensão de grupos de riscos para o desenvolvimento de *C. albicans*, incluir a terapia fotodinâmica e o efeito de extratos da própolis vermelha como adjunto no tratamento para essas infecções, abordando soluções antifúngicas na área odontológica.

Palavras-chave: *Candida albicans*, própolis vermelha, terapia fotodinâmica, resistência medicamentosa.

ABSTRACT

The present study aims to conduct a narrative literature review on topics related to the antifungal activity of *Candida albicans*, a microorganism that inhabits the oral cavity. It is an opportunistic fungus present in the natural flora and has a high prevalence of infections. It is characterized by presenting various clinical forms, among those, the pseudomembranous stands out, the subject of this study. Thus, the present work seeks to gather studies that shows antifungal activity addressing the use of therapies using photodynamic light and a natural product based on red propolis. Photodynamic therapy as a low-power laser has an interaction mechanism between photosensitizers and low-intensity light sources, which will result in the development of reactive oxygen, which is toxic and works by generating oxidative damage to microorganisms. Therapy with the use of red propolis is also the objective of this study, it is a resinous compound present on the coast of northeastern Brazil that has been widely studied due to its complex chemical composition and diversity of biological activity, including the antimicrobial action. The red propolis has great potential to be used as an ally for the treatment of these fungal infections. From an academic point of view, the results of this investigation aim to contribute to a greater understanding of groups of risks for the development of *C. albicans*, and to include photodynamic therapy and the red propolis base as a support in the treatment for these infections and to promote new market solutions in the dental treatment field.

Keywords: *Candida albicans*, red propolis, photodynamic therapy, drug resistance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COF	Candidíase Orofaríngea
CP	Candidíase Pseudomembranosa
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
IV	Intravenoso
OR	Oxigênio Reativo
PV	Própolis Vermelha
TPF	Terapia Fotodinâmica

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 JUSTIFICATIVA	12
1.2 OBJETIVOS DO TRABALHO.....	12
1.2.1 Objetivo geral.....	12
1.2.2 Objetivos específicos.....	12
2. METODOLOGIA.....	13
2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	13
2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	13
3. REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 Desenvolvimento de <i>C. albicans</i> na cavidade oral e terapêuticas praticadas como padrão ouro.....	14
3.2 Utilização da TFD no tratamento de infecções causadas por candidíase pseudomembranosa	21
3.3 Utilização de extrato da PV no tratamento de infecções causadas por candidíase	23
4. DISCUSSÃO.....	26
5. CONCLUSÃO.....	29
6. REFERÊNCIAS.....	30

1. INTRODUÇÃO

Na cavidade oral de seres humanos saudáveis coabitam mais de 500 espécies de microrganismos. Esses microrganismos podem atuar como patógenos oportunistas em eventos como, por exemplo, o desequilíbrio do pH, alterações nutricionais, uso prolongado de medicamentos e alterações no sistema imunológico (1). Um grupo de manifestações clínicas com etiologia relacionada a organismo oportunista ocorre nas infecções fúngicas, provocadas por *Candida spp* (2). Dos fungos do gênero *Candida*, a espécie *albicans* é a mais prevalente e a mais patogênica (3,4). As infecções causadas por *Candida spp* denominam-se, na literatura, de candidíases ou, mais recentemente, de candidoses (5).

A incidência de candidíase foi relatada em 45% dos neonatos (6), 45%-65% das crianças saudáveis (7), 30%-45% dos adultos saudáveis (8), 50%-65% dos usuários de próteses removíveis (9) 65%-88% em pacientes nas unidade de terapia intensiva (UTI) (9), 90% dos pacientes com leucemia aguda em quimioterapia (10), e 95% dos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (11). A infecção fúngica pode ser superficial, por exemplo, candidíase orofaríngea (COF), normalmente acomete pacientes usuários de próteses e em crianças. Em pacientes imunocomprometidos com COF, a infecção pode propagar para a corrente sanguínea, o que tem sido uma importante causa de morbimortalidade (12).

A candidíase pseudomembranosa (CP) trata-se de uma forma clínica prevalente da doença, comum em pacientes crônicos, e caracterizada pela presença de placas brancas, macias, ligeiramente elevada que se parecem com queijo cottage ou leite coalhado, localizadas mais comumente na mucosa jugal, palato e dorso da língua. Essas placas consistem em massas emaranhadas de hifas fúngicas com epitélio descamado misturado, detritos necróticos, queratina, leucócitos, fibrina e bactérias. Podem ser removidas com uma gaze e observa-se o epitélio adjacente uma área eritematosa (13).

Diferentes drogas antifúngicas, como por exemplo, polienos (nistatina), imidazol (clotrimazol) e clorexidina (classe clorexidina), são usadas no tratamento de infecções por *Candida spp*. Embora esses medicamentos sejam eficazes contra essa infecção, podem por vezes apresentar efeitos colaterais desfavoráveis dependendo da frequência e tempo de utilização. A este respeito, a nistatina oral possui sabor desagradável e sua forma tópica pode desencadear reações alérgicas. Além disso, os medicamentos de uso sistêmico mencionados por vezes podem resultar em insuficiência adrenal, necrose hepática e resistência a medicamentos (14). O desenvolvimento de resistência antifúngica intrínseca e adquirida

nas espécies de *Candida spp* direcionou a comunidade científica a buscar novos tratamentos, com o objetivo de melhorar a terapia e prognóstico dos pacientes com essas infecções (12).

A terapia fotodinâmica (TFD) tem sido amplamente estudada, revelando uma forma de tratamento promissora devido à sua eficácia contra uma ampla gama de espécies de microrganismos, independentemente da resistência aos medicamentos (15). A TDF está baseada na interação entre um fotossensibilizador não tóxico e uma fonte segura de luz visível a baixa intensidade. A combinação desses dois fatores na presença de oxigênio leva ao desenvolvimento de oxigênio reativo (OR), que são tóxicos e causam danos oxidativos a microrganismos e células eucarióticas (16). Os fotossensibilizadores não possuem citotoxicidade, mas são ativados após irradiação com laser em um comprimento de onda adequado, levando ao desenvolvimento de OR (17).

A própolis vermelha (PV) é uma substância de cera com resina, criada a partir de uma mistura de brotos de algumas árvores com a substância secretada pelas glândulas das abelhas. Seu conteúdo químico diversificado é responsável por suas muitas propriedades salubres preciosas (18). Atualmente existem 13 diferentes tipos de própolis catalogadas no Brasil. A PV tem despertado grande interesse, por ser uma variedade mais rara encontrada nos estados de Alagoas e Sergipe (19), além de possuir uma composição química complexa, com atividades biológicas relatadas na literatura, tais como antimicrobiana, anticariogênica, citotóxica, anti-inflamatória, imunomodulatória, antioxidante e antitumoral (20).

Portanto, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão bibliográfica narrativa quanto medidas alternativas para o tratamento de infecções de *C. albicans*, utilizando a TFD e extratos da PV.

1.1 JUSTIFICATIVA

Este estudo tem o objetivo de agregar conhecimento relacionado aos efeitos de terapias alternativas como a fotodinâmica e a exposição ao produto natural de extratos de própolis vermelha frente a colônias de *C. albicans* presentes na cavidade oral. Esta revisão busca reunir informação e esclarecer modalidades terapêuticas distintas daquelas que estão sendo empregadas atualmente frente a presença de *C. albicans*, bem como relacionar a utilização dos medicamentos antifúngicos convencionais frente a candidíase pseudomembranosa. Os tratamentos utilizados como padrão ouro contra *C. albicans* demonstram muitas vezes gosto desagradável quando utilizado em forma tópica, por vezes desencadeando quadros sistêmicos de alergia, graus de toxicidade, podendo levar a insuficiência adrenal e necrose hepática, além de apresentarem resistência ao tratamento devido à propriedade fungistática.

1.2 OBJETIVOS DO TRABALHO

1.2.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como finalidade realizar uma revisão de literatura narrativa, percorrendo sobre os efeitos da utilização da TFD e da PV no tratamento de infecções causadas por candidíase pseudomembranosa, abordando os desafios clínicos, vantagens e desvantagens dessas técnicas em relação aos tratamentos alternativos e modalidades terapêuticas praticadas como padrão ouro.

1.2.2 Objetivos específicos

- a) Compreender os fatores associados ao desenvolvimento da *C. albicans* na cavidade oral e terapêuticas praticadas como padrão ouro;
- b) Verificar a utilização da TFD no tratamento de infecções causadas por candidíase pseudomembranosa;
- c) Verificar a utilização da PV no tratamento de infecções causadas por candidíase pseudomembranosa;

2. METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão de literatura foi utilizado como base, através de busca eletrônica, artigos científicos, revisões de literatura e relatos de caso, documentados e publicados nas plataformas: BDTD (Biblioteca digital brasileira de teses e dissertações), PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health), SCIENCE DIRECT, NDLTD (Networked digital library of theses and dissertations) e SIELO (Scientific Electronic Library Online).

As palavras-chave utilizadas foram: biofilme, *Candida albicans*, odontologia, própolis vermelha e terapia fotodinâmica.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Literatura publicada entre os anos 2010 e 2020;

Presença comprovada de candidíase pseudomembranosa;

Testes realizados com grupo controle, TFD e/ou PV;

2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Literatura publicada antes de 2010;

Pacientes que estavam utilizando medicação sistêmica;

Pacientes com outras infecções bucais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Desenvolvimento de *C. albicans* na cavidade oral e terapêuticas praticadas como padrão ouro.

A *Candida spp.* é um microrganismo comensal que habita a cavidade oral na maioria dos indivíduos saudáveis, sendo 30% a 50% das pessoas apresenta estes fungos sem evidência clínica de infecção (3). *C. albicans* é uma levedura dimórfica que pode existir nas formas de hifas e leveduras dependendo do ambiente (21). De longe, a candidíase é a infecção fúngica oral mais comum nos seres humanos e pode apresentar-se de diversas formas clínicas. Pelo menos três fatores gerais podem determinar se existem evidências clínicas de infecção: a) o estado imune do hospedeiro; b) o ambiente da mucosa oral; c) a cepa da *C. albicans*. (3)

Pacientes podem apresentar um estado imune comprometido decorrente de doenças como o diabetes melito não compensada, deficiência hematótica, neoplasia maligna, ou qualquer outra doença consumptiva, como no caso de portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Os bebês também podem ser afetados ostensivamente devido ao seu sistema imune pouco desenvolvido. A terapêutica iatrogênica de antibióticos de largo espectro, corticoesteróide e outros medicamentos citostáticos em grandes doses e por longo período, geralmente são responsáveis por uma expressão aguda e rápida da condição. A infecção ocorre por meio da destruição da flora competitiva da mucosa oral, desencadeando a imunodepressão e facilitando o desenvolvimento patológico da candidíase na cavidade oral (13,21–23).

A infecção por *C. albicans* pode variar de um envolvimento superficial da mucosa até distúrbios sistêmicos com alta taxa de mortalidade nos pacientes gravemente imunocomprometidos (24). Existem três vias principais pelas quais a *C. albicans* atinge a corrente sanguínea: a via mais frequente é através da barreira mucosa do trato gastrointestinal, outras sendo através de um cateter intravascular e de uma infecção localizada (13). Já em situações em que o paciente apresenta-se saudável e faz uso de próteses mal ajustadas, acabam por desenvolver o supercrescimento da cepa *C. albicans*, por obstruir a mucosa oral e inibem o fluxo salivar. Além disso, os materiais de base da prótese são propensos para a formação de placa e cálculos, promovendo ainda mais a sua aderência e crescimento (25).

Outras condições tais como perda de dimensão vertical de oclusão, uso crônico de antissépticos bucais, uso prolongado de chupeta em crianças, higiene bucal precária, tabagismo e etilismo (22), são classificadas como fatores modificadores para o surgimento dessa infecção.

Embora muitos pacientes exibem um padrão único, a candidíase pode exibir uma série de padrões clínicos, e alguns mostram mais de uma forma clínica (3). A forma mais reconhecida e prevalente de infecção por *Candida* é a *candidíase pseudomembranosa*, caracterizada pela presença de placas brancas aderentes que se parecem com queijo cottage ou leite coalhado na mucosa oral. As placas brancas são compostas de massas emaranhadas de hifas, leveduras, células epiteliais descamadas e detritos. A remoção dessas placas pode ser realizada utilizando uma espátula ou esfregando uma gaze seca. A mucosa subjacente pode parecer normal ou eritematosa. Se ocorrer sangramento, a mucosa subjacente pode ter sido afetada por outro processo, como desenvolvimento de líquen plano erosivo ou tratamento quimioterápico (3,21).

Os sintomas costumam ser amenos, representado por uma sensação de queimação da mucosa oral ou um gosto desagradável, descrito variadamente como salgado ou amargo. Às vezes os pacientes se queixam de “vesículas”, quando na verdade há a sensação das placas elevadas em vez de verdadeiras vesículas. As placas são localizadas com mais frequência na mucosa jugal, palato e dorso da língua. O diagnóstico costuma ser estabelecido pelos sinais clínicos, associado à citologia esfoliativa, porém a identificação definitiva do organismo pode ser feita por meio de cultura (3).

Atualmente existem diversas opções de terapêutica medicamentosa para a candidíase, entretanto todas podem apresentar ou não efeitos colaterais. Pode-se observar cada uma das opções e suas vantagens e desvantagens resumidas na Tabela 2.

Os agentes poliênicos surgiram nos anos 1950, sendo o antibiótico poliênico nistatina o primeiro tratamento eficaz para a candidíase oral. A nistatina é formulada para uso oral como uma suspensão ou em pastilhas. Muitos pacientes relatam que a nistatina tem um gosto muito amargo, o que pode reduzir sua adesão ao tratamento. Se a candidíase for decorrente de xerostomia, o teor de sacarose da preparação de nistatina pode contribuir para as cáries relacionadas à xerostomia nesses pacientes. O trato gastrointestinal pouco absorve a nistatina e outros antibióticos poliênicos, como a anfotericina; portanto, sua eficácia depende do contato

direto com as espécies de *C. albicans*. Isso exige várias doses diárias para que as leveduras sejam adequadamente expostas ao medicamento (3,26).

Durante muitos anos nos Estados Unidos, o uso da anfotericina B foi restrito ao tratamento intravenoso (IV) das infecções fúngicas sistêmicas potencialmente fatais. Subsequentemente, essa medicação ficou disponível como uma suspensão oral para o tratamento da candidíase oral. Atualmente existe pouco interesse por essa formulação, a qual foi descontinuada nos Estados Unidos (3,26–28).

Os agentes antifúngicos derivados do imidazol foram desenvolvidos nos anos 1970 e representaram um avanço importante no tratamento da candidíase. Os dois medicamentos desse grupo que são utilizados com mais frequência são o clotrimazol e o cetoconazol. Como a nistatina, o clotrimazol não é bem absorvido e deve ser administrado várias vezes ao dia. Ele é formulado como uma pastilha de sabor agradável com poucos efeitos colaterais. A pomada de clotrimazol também é um tratamento eficaz para a queilite angular, pois esse medicamento tem propriedades antibacterianas e antifúngicas (3,29).

O cetoconazol foi o primeiro medicamento antifúngico absorvido pelo trato gastrointestinal, proporcionando assim um tratamento sistêmico por meio de uma via de administração oral. A dose única diária proporciona comodidade aos pacientes; no entanto, foram observadas desvantagens. Os pacientes não devem tomar antiácidos ou agentes bloqueadores de H₂, pois a absorção adequada exige um ambiente ácido. Se a prescrição de cetoconazol for por mais de duas semanas, são recomendados exames da função hepática, pois aproximadamente 1 em 10.000 indivíduos sofre toxicidade hepática idiossincrática a partir do fármaco. Por essa razão, a US Food and Drug Administration (FDA) afirmou que o cetoconazol não deveria ser utilizado como tratamento inicial da candidíase oral. Além disso, o cetoconazol apresenta interações medicamentosas com macrolídeos e pode ocasionar arritmias cardíacas potencialmente fatais. (3)

Os triazóis estão entre os medicamentos antifúngicos desenvolvidos mais recentemente. Tanto o fluconazol quanto o itraconazol foram aprovados para o tratamento da candidíase nos Estados Unidos (26). O fluconazol parece ser mais eficaz do que o cetoconazol, é bem absorvido sistemicamente e não é necessário um ambiente ácido para a absorção. Uma meia-vida relativamente longa permite a dosagem uma vez ao dia e a toxicidade hepática é incomum nas doses utilizadas para tratar a candidíase oral. Alguns relatos sugeriram que o fluconazol pode não ser adequado para o tratamento preventivo de

longo prazo, pois em alguns casos pode desenvolver resistência ao medicamento. As interações medicamentosas conhecidas incluem uma potencialização dos efeitos da fenitoína (Dilantin®), que é uma medicação anticonvulsivante dos compostos de warfarina (anticoagulantes) e das sulfonilureias (agentes hipoglicêmicos orais). Outros medicamentos que podem interagir com o fluconazol estão resumidos na Tabela 2. (3,30)

O itraconazol mostrou eficácia contra uma série de doenças fúngicas, incluindo a histoplasmose, blastomicose e infecções fúngicas ungueais. Recentemente, a solução de itraconazol foi aprovada para o tratamento da candidíase orofaríngea, aparentando ter uma eficácia equivalente à do clotrimazol e do fluconazol. Assim como acontece com o fluconazol, é possível a ocorrência de interações medicamentosas importantes e o itraconazol é contraindicado para os pacientes que tomam eritromicina, triazolam e midazolam. (30,31)

Esse composto triazólico relativamente novo se mostrou eficaz no tratamento da candidíase orofaríngea em pacientes com infecção por HIV. Devido ao custo desse medicamento e à eficácia comprovada de outros agentes antifúngicos orais mais baratos, o uso dessa medicação no tratamento da candidíase oral de rotina seria difícil de justificar. (26)

As equinocandinas são uma nova classe de medicamentos antifúngicos que agem interferindo na síntese da parede celular das espécies de *C. albicans*, em que há a formação de β -1,3-glucano, componente principal da parede celular, é rompido e resulta na permeabilidade da parede celular. Essas medicações não são bem absorvidas; conseqüentemente, devem ser administradas por via intravenosa e estão reservadas para as infecções mais graves. Os exemplos incluem a caspofungina, a micafungina e a anidulafungina. (32)

Tabela 1. Medicações antifúngicas, vantagens e desvantagens

<i>Nome Genérico</i>	<i>Nome Comercial</i>	<i>Dosagem</i>	<i>Efeitos colaterais/ Reações adversas</i>	<i>Interações Medicamentosas</i>
<i>Nistatina</i>	Micostatin® pastilhas Micostatin® suspensão oral	Uma ou duas pastilhas (200.000- 400.000	Náusea, diarreia e vômito com grandes doses	Nenhuma conhecida

		unidades) dissolvidas lentamente na boca, 4 a 5 vezes ao dia por 10 a 14 dias		
<i>Clotrimazol</i>	Pastilhas de Mycelex® oral	Dissolver 1 pastilha (10 mg) lentamente na boca 5 vezes ao dia por 10 a 14 dias	Elevação leve nas enzimas hepáticas em 15% dos pacientes Avaliação periódica da função hepática nos pacientes com comprometimento hepático Náusea, vômito	Nenhuma interação medicamentosa importante
<i>Cetoconazol</i>	Nizoral® comprimidos	Não é para ser utilizado como terapia inicial para a candidíase oral Um comprimido (200 mg) diariamente por uma a duas	Hepatotoxicidade grave em 1:10.000 pacientes O monitoramento da função hepática é indicado para os pacientes com problemas	Infecções graves e/ou potencialmente fatais com eritromicina Metabolismo da ciclosporina, tacrolimo, metilprednisolona, midazolam, triazolam,

		semanas para candidíase	hepáticos preexistentes, pacientes que desenvolvem	medicamentos tipo cumarina, fenitoína e rifampina podem ser alterados
		O período mínimo de tratamento para as micoses sistêmicas é de seis meses	sintomas de insuficiência hepática ou pacientes tratados por mais de 28 dias	
			Testosterona sérica mais baixa	
			Náusea, vômito	
			Anafilaxia	
<i>Fluconazol</i>	Diflucan® comprimidos	Para candidíase oral: dois comprimidos (200 mg) no primeiro dia e depois um comprimido (100 mg) diariamente por uma a duas semanas	Casos raros de hepatotoxicidade, variando de elevação branda transitória das enzimas hepáticas à insuficiência hepática	Efeitos colaterais clinicamente ou potencialmente significativos foram observados com as seguintes medicações; agentes hipoglicêmicos orais, medicamentos tipo cumarina, fenitoína, ciclosporina, rifampina, teofilina,

			diarreia	rifabutina e tacrolimo
<i>Itraconazol</i>	Sporanox® solução oral	Gargarejo com 10 mL (100 mg) vigoroso na boca e posterior deglutição duas vezes ao dia durante uma a duas semanas	Casos raros de hepatotoxicidade Infecção hepática pode ser monitorada nos pacientes com problemas hepáticos preexistentes em tratamento por mais de um mês Náusea, diarreia, vômito	Interações graves e/ou potencialmente fatais com eritromicina, triazolam oral e midazolam oral A lovastatina e a sinvastatina devem ser descontinuadas
<i>Anfotericina B</i>	Fungizone® suspensão oral	Bochecho com 1 mL (100 mg), manter na boca o máximo de tempo possível, q.i.d., p.c. e h.s. por duas semanas	Erupção, sintomas gastrintestinais	Nenhuma interação medicamentosa importante

Fonte: Neville et al. (2016)

Nas últimas décadas, a resistência aos medicamentos aumentou significativamente devido ao crescente uso de antifúngicos de venda livre e sem o correto diagnóstico pelo

profissional (33), assim evoluindo para um quadro de candidíase pseudomembranosa crônica. A resistência antifúngica pode ser definida como resistência microbiológica ou clínica, ou como uma combinação das duas. Diz-se que a resistência microbiológica ocorre quando o crescimento do patógeno é inibido por uma concentração de agente antimicrobiano superior à faixa observada para cepas de tipo selvagem. A resistência clínica é definida pela situação em que o organismo infectante é inibido por uma concentração de um agente antimicrobiano que está associada a uma alta probabilidade de falha terapêutica. Em outras palavras, o patógeno é inibido por uma concentração antimicrobiana que é mais alta do que poderia ser alcançada com segurança com a dosagem normal (31). Segundo estudo publicado por Lyu et al. (2016), onze pacientes foram submetidos ao tratamento com nistatina na forma de suspensão oral, pastilhas e a combinação de ambos. Oito pacientes relataram efeitos adversos, como gosto ruim e reações adversas gastrointestinais, incluindo vômitos, náuseas, diarreia, anorexia e dor abdominal (34).

Outro estudo realizado por Lamichhane et al. (2020) no Hospital Sukraraj Tropical and Infectious Diseases (STIDH) em Kathmandu, Nepal, em pacientes HIV positivos com presença de infecção por *C. albicans*, revelou que mostraram-se mais suscetíveis ao clotrimazol, seguido pela anfotericina B e fluconazol, enquanto 50% dos isolados do fungo foram resistentes ao cetoconazol (LAMICHHANE, 2020).

3.2 Utilização da TFD no tratamento de infecções causadas por candidíase pseudomembranosa

A TFD é uma plataforma de tratamento à base de luz que possui várias aplicações em oncologia, dermatologia e oftalmologia, e foi recentemente investigada como uma terapia antimicrobiana (35). Nos últimos anos, a fototerapia por luzes coerentes destaca-se como um bioestimulador para o reparo tecidual, aumentando a circulação local, a síntese de colágeno e a proliferação celular.

Seu mecanismo consiste em alterar o metabolismo do tecido, o que acelera a cicatrização de feridas, erradica organismos infecciosos e diminui a dor e a inflamação. A diminuição da resposta inflamatória e analgesia são efeitos dos lasers de baixa potência, além de ser bem tolerado pelo paciente, proporcionando menos danos aos tecidos circundantes e melhor cicatrização das lesões (36,37).

Existem variações de luz visível e comprimento de onda entre os lasers de baixa potência. O laser de hélio-neon (He-Ne), possui comprimento de onda 632,8nm, na faixa de luz visível (luz vermelha); o laser de arsenato de gálioalumínio (Ga-As-Al) ou laser de diodo, possui comprimento de onda que se situa fora do espectro de luz visível (luz infravermelha), de aproximadamente 780-830nm, e por fim existe o laser combinado de hélio-neon diodo (37).

O princípio de funcionamento da TFD é a ativação de moléculas fotossensibilizadoras por meio da absorção de luz e a transferência de elétrons para moléculas de oxigênio para produzir compostos tóxicos e reativos chamados espécies reativas de oxigênio (ERO). A toxicidade e reatividade causam danos às membranas celulares, inibindo a divisão celular e quebra de cadeias celulares de DNA e, portanto, danificando organelas, como lisossomos, mitocôndrias e núcleos, resultando muitas vezes na morte celular (38).

O sucesso da fotoinativação é determinado a partir da concentração do fotossensibilizador, bem como a potência de saída e a duração da exposição à luz. O espectro de absorção máximo do fotossensibilizador molecular é um ponto de referência na seleção do correto comprimento de onda da luz para permitir uma absorção ideal. A quantidade de energia do fóton de luz absorvida por um molécula fotossensibilizadora irá determinar o comprimento do estágio de excitação molecular no nível de trinca e o chance da reação com a molécula de oxigênio tripleto. O fotossensibilizador comum usado para fotoinativação de *C. albicans* são as fenotiazinas no comprimento de onda intervalo de 600-660 nm (azul de metileno e azul de toluidina O), as porfirinas com alta absorção no espectro azul (hematoporfirina), e ftalocianinas em 630-690 nm (38).

A TFD demonstrou ter um potencial bactericida significativo sem causar danos aos tecidos orais. Esse efeito tem sido documentado tanto *in vitro*, em diversas espécies microbianas, quanto *in vivo*, no tratamento de gengivite, periodontite e outras doenças bucais (37). Basso et al. (2011) utilizou um protótipo de laser de diodo de fosfeto de arsenato de gálio e índio próximo ao infravermelho (InGaAsP) (LASERTable; comprimento de onda de 780 ± 3 nm, potência de 0,4 W). A radiação foi aplicada nas doses de 5, 10 e 20 J / cm² com tempos de irradiação de 250, 500 e 1000 s, respectivamente. O resultado mostrou redução estatisticamente significativa do crescimento em relação ao controle não irradiado em *C. albicans* com doses de 5 e 10 J / cm². O aumento da dose do laser para 20 J / cm² produziu apenas uma ligeira intensificação da inibição do crescimento do biofilme em comparação com as doses menores, embora significativa quando comparada ao grupo controle (37).

Astuty et al. (2019) realizaram testes *in vitro* utilizando o TFD (JASCO CT-10 Monocromador e medidor de potência PM100D da Thorlabs) e extrato de clorofila da folha do mamão como fotossensibilizador. Observaram uma diminuição na viabilidade das células após o tratamento de fotoinativação com comprimento de onda de 650 nm e um laser de 445 nm, em comparação com os grupos de controle. A densidade de energia foi aplicada em 5, 10, 20, 30 e 40 J / cm², e o tempo de exposição variou de 22 s até 471 s entre os grupos. O efeito de tratamento de fotoinativação de ambos os lasers mostrou que a viabilidade celular diminuiu com o aumento da densidade de energia. (38)

Hidalgo et al. (2019) comprovaram a eficácia da nistatina juntamente com a TFD (LXHL-PR09, Luxeon® III Emitter, Lumileds Lighting), comprimento de onda de 650 nm a 680nm, e densidade de energia 50 J / cm², utilizando Photodithazine® de fotossensibilizador, um derivado do cloro, nas colônias de *C. albicans* presentes em camundongos. A terapia combinada reduziu o viabilidade fúngica e diminuiu as lesões orais e a reação inflamatória. O estudo relata que a terapia combinada é um tratamento alternativo promissor para candidíase oral induzida por *C. albicans* resistente ao fluconazol. (12)

Daliri et al. (2019) examinaram colônias de *C. albicans in vitro* a partir de diferentes combinações de fotossensibilizadores, como a curcumina e azul de metileno. O comprimento de onda do TFD de diodo (HamerzRad Electronic Industries Co.) aplicado foi de 460 nm e 660 nm com diferentes parâmetros de exposição. Houve uma diferença estatística significativa entre o grupo laser 460 nm associada a curcumina, a qual possui máxima eficiência antifúngica contra *C. albicans* no estudo abordado (39).

O efeito antimicrobiano potente e de amplo espectro destacou esta terapia como uma alternativa de tratamento promissora para infecções localizadas. O efeito fotodinâmico depende do tipo e concentração de fotossensibilizadoras empregado, combinado com os parâmetros de irradiação que ativam o corante (35).

3.3 Utilização de extrato da PV no tratamento de infecções causadas por candidíase

A palavra própolis (PV) é de origem grega, advinda de *pro*, em defesa de, e *polis*, cidade. As abelhas utilizam-a para diversos fins, entre eles, reparar os favos, fortalecer as bordas finas, vedar aberturas na colmeia além de evitar a entrada de intrusos, o qual contribui para manter a temperatura interna em torno de 35 ° C e tornar a entrada da colmeia estanque às intempéries ou mais fácil de defender. A própolis também é usada como uma substância

“embalsamadora” para cobrir a carcaça de um invasor que as abelhas mataram, mas não podem transportar para fora da colmeia. As abelhas cobrem o invasor com e cera, e os restos são deixados no fundo ou em uma das paredes da colmeia. As paredes das células hexagonais do favo contêm uma mistura de cera de abelha e própolis, tornando-as mais rígidas e também contribuindo para a obtenção de um ambiente interno asséptico (19,40).

Atualmente existem 13 diferentes tipos de própolis catalogadas no Brasil, sendo esta variação decorrente da biodiversidade e das dimensões geográficas do país. A própolis verde é a mais estudada para diversas aplicações, porém a própolis vermelha tem despertado grande interesse, por ser uma variedade mais rara encontrada nos estados de Alagoas e Sergipe. Estudos recentes relatam que esta variedade tem apresentado atividades antioxidante e antimicrobiana positivas em testes preliminares *in vitro*, sugerindo que este produto também apresenta potencial farmacológico e composição rica em compostos bioativos (41).

Os produtos naturais dispõem de ampla aplicação terapêutica por apresentarem atividade antimicrobiana frente a diferentes micro-organismos, além de ser uma alternativa viável para o tratamento de inúmeras doenças infecciosas (42). Diversos estudos têm indicado que a própolis tem sido usada pelo homem desde tempos remotos para diversos fins e possui um grande potencial terapêutico, destacando-se as atividades anti-inflamatória, antimicrobiana e antioxidante (18).

Medicamentos com ação antifúngica para o tratamento da candidíase encontram-se no mercado, dentre estes os mais utilizados são fluconazol, itraconazol e nistatina. Entretanto, o uso de extratos da própolis como medicamento contra a candidíase pode ser uma alternativa aos demais tratamentos (19).

Estudo realizado por Bittencourt et al. (2014) com amostras de PV coletadas no município de Brejo Grande/Sergipe/Brasil, a partir de extratos hidroalcoólicos inseridos em duas emulsões (creme Lanette® e creme Polawax®), um creme-gel (Hostacerin®) e dois géis (Aristoflex® e Natrosol®) verificaram que o extrato hidroalcoólico de PV inibiu o crescimento *C. albicans in vitro* e apresentou ação fungicida mínima de 647,5 µg/mL. Também foi observado que, dentre as bases estudadas, a que possui melhor característica físico-química para a incorporação e veiculação do ativo, sendo o melhor excipiente na ação antifúngica da própolis vermelha foi o creme Lanette® (16,33 ± 0,58). (19)

Outro estudo realizado por Junior et al (2012) com amostras de PV oriundas do estado do Alagoas/Brasil, evidenciou a partir do extrato etanólico da PV a atividade antimicrobiana frente a cepas gram-positivas (100%), gram-negativas (62,5%) e fúngicas (100%), com eficiência em 76,9% de todas as espécies testadas (43).

Corrêa et al. (2020) utilizaram amostras da PV provindas do norte do Paraná/Brasil e, a partir de extratos hidroalcoólicos, verificaram intensa atividade inibitória, que apresentou sua maior atividade antifúngica em 12 h com características fungistáticas dependentes da dose e do tempo, inibindo e interferindo efetivamente na filamentação de *C. albicans*.

Djais et al. (2019) utilizaram a PV em dentifrício oral. As amostras foram fornecidas pelo Laboratório de Engenharia Química na Idonésia. Nos testes, foram utilizados dentifrícios com a presença e sem a presença da PV, para analisar o número de colônias formadas após exposição a formulação. O dentifrício de PV era composto por 46% de carbonato de cálcio, 20-40% de água, 14% de glicerina, 1% de alginato de sódio, 1% hortelã, 0,2% de sacarina de sódio, 0,3% de benzoato de sódio e substâncias ativas, como 0,15% de fluoreto de sódio e 5% PV. O resultado do estudo foi que os números de cepas de *C. albicans* foram semelhantes no dentifrício padrão e grupo própolis-dentifrício (44).

4. DISCUSSÃO

A candidíase surge como um problema cada vez mais comum em pacientes hospitalizados, especialmente entre pacientes imunocomprometidos em UTIs. Preocupações com a toxicidade, espectro limitado de agentes antifúngicos disponíveis e o surgimento de resistência aos agentes antifúngicos disponíveis em leveduras criaram a necessidade de novos agentes antifúngicos eficazes para serem usados em pacientes com candidíase (45). Devido ao desenvolvimento de resistência a agentes antifúngicos, surge alternativas de utilização de medicamentos naturais com possibilidade de apresentar efeitos adversos menos agressivos quando administrados em concentrações ideais (46).

Um dos principais problemas com as drogas antimicrobianas convencionais está relacionado a um único sítio de ação. Após determinada exposição, a maioria dos microrganismos desenvolve mecanismos de resistência para um único ponto de ataque. Ao contrário, os fotossensibilizadores agem via produção de ERO, os quais não apresentam uma especificidade de ação celular, reagindo rapidamente com uma variedade de substratos, incluindo colesterol, camadas lipídicas das membranas, resíduos de aminoácidos, bem como bases de ácidos nucleicos do DNA, particularmente a guanina e timina. Devido a essa inespecificidade de ação, o microrganismo fica com maior dificuldade de desenvolver resistência (47).

Com base em uma revisão da literatura, a TFD surge como um potencial coadjuvante no tratamento de *C. albicans* devido à eficácia antimicrobiana contra uma ampla gama de microrganismos. A ação fotodinâmica apresenta um efeito fungistático temporário em *C. albicans*, e a extensão dessa atividade é dependente da quantidade de energia do fotossensibilizador. O comprimento de onda varia entre 650 nm e 450 nm, sendo o menor valor com resultados mais satisfatórios nos testes realizados.

Astuty et al. (2019) constatou que o tratamento da TFD possui a viabilidade celular menor com o aumento da densidade de energia. Além disso, produtos naturais como a utilização do extrato de clorofila da folha do mamão apresentou melhores efeitos antifúngicos com a ativação pelo laser de diodo no biofilme de *C. albicans*.

Hidalgo et al. (2019) observou em análise macroscópica a redução das lesões linguais variando de 92% a 97% nos animais, no tratamento realizado com nistatina e TFD com o fotossensibilizador derivado do cloro. Já o estudo de Daliri et al. (2019) mostrou que a

utilização de um menor comprimento de onda (460 nm) em combinação com curcumina, obteve a máxima eficiência antifúngica contra *C. albicans*. A curcumina possui propriedades semelhantes a PV, como atividades antitumoral, anticâncer, anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas.

A TFD demonstrou ser uma opção importante de tratamento complementar nas infecções orais, principalmente em casos de microrganismos resistentes a terapia medicamentosa. Além disso, a TFD possui vantagens como baixo custo, mínimos efeitos colaterais e redução da probabilidade de recorrência, além de simplicidade técnica e ausência de risco de resistência microbiana. (47)

A própolis é uma substância resinosa coletada pelas abelhas *Apis mellifera* de vários botões de árvores, e sua composição química é uma mistura resinosa complexa que contém resina e bálsamo, cera, óleos essenciais e aromáticos, pólen e impurezas. De todo modo, sua composição pode variar dependendo da sazonalidade, iluminação, altitude, tipo de coletor e disponibilidade de alimento e atividade desenvolvida durante a exploração da própolis (40). Tendo em vista fatores como localização e sazonalidade da própolis, é importante que se caracterize cada lote extraído deste material para que haja um controle de qualidade quanto o percentual de compostos ativos na amostra. A PV é um produto genuíno da costa do nordeste brasileiro e este deve ser valorizado e investido como uma riqueza de produto nacional, considerando suas inúmeras atividades biológicas e baixa toxicidade quando utilizado em concentrações seguras.

Os estudos *in vitro* apontam que extratos da PV pode ser usada como agente antimicrobiano contra linhagens de *C. albicans* em concentrações mínimas de 647,5 µg/mL (19). Junior et. al. (2012) constatou que para amostras de *C. albicans* obtiveram excelentes resultados, principalmente para a fração acetanólica, onde a concentração inibitória mínima se compara aos valores encontrados para as bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase* (43). Corrêa et. al (2020) constatou que a bioatividade do extrato hidroalcolico da PV está principalmente relacionada à perda de integridade da membrana, bem como à integridade de parede celular e consequente aumento da permeabilidade, sem efeitos mutagênicos. (48)

Os testes *in vivo* utilizando extratos de própolis como enxaguatório revelaram que este produto necessita de mais estudos afim de encontrar a concentração ideal para atingir as cepas de *C. albicans*, assim como na forma de dentifrícios (44,49).

Apesar da tecnologia em evolução em termos de propriedades fitoquímicas, fatores como investimento limitado e informações incompletas ou inconsistentes de testes pré-clínicos e clínicos impactam a produção de derivados de produtos naturais no setor de saúde. Embora exista uma vasta literatura avaliando os efeitos biológicos da própolis em estudos *in vitro* e *in vivo*, apenas uma pequena parte deles chega à fase clínica e torna-se comercialmente disponível. Além disso, observa-se a carência de ensaios clínicos também na área odontológica. Assim, é imprescindível o desenvolvimento de mais ensaios clínicos para explorar os benefícios da própolis vermelha. Dessa forma, estudos *in vivo* também são importantes para o refinamento das dosagens e formulações voltadas ao desenvolvimento de medicamentos.

5. CONCLUSÃO

A utilização da técnica de TFD não é considerada uma opção substituta aos fármacos antimicrobianos ou de qualquer tratamento convencional, mas sim uma modalidade de tratamento complementar de infecções bucais localizadas, principalmente em casos de microrganismos resistentes. A sensibilidade de bactérias, vírus e fungos à TFD sugere sua aplicabilidade em infecções localizadas de pouca profundidade e de microbiota conhecida.

A PV tem sido amplamente utilizada como antimicrobiano devido aos seus componentes químicos especiais, propriedades farmacológicas e baixa toxicidade quando utilizada em concentrações ideais. Esse amplo espectro de efeitos terapêuticos torna a PV uma candidata potencial em diversos cenários clínicos na área da saúde, incluindo a odontológica. Sua aplicação em preparações padronizadas é segura e menos tóxico do que muitos medicamentos sintéticos, entretanto os componentes são variáveis e dependem de uma padronização eficiente. Há a necessidade de processos de fabricação robustos, controles de qualidade padronizados e ensaios clínicos para a verificação destes estudos.

Dessa maneira, é possível concluir que a TFD e a PV são terapias complementares que apresentam grande potencial para o tratamento de infecções oriundas das cepas de *C. albicans*.

6. REFERÊNCIAS

1. Chen XM, Li YY, Guo SX. *Candida albicans* biofilms. *Chinese Pharm J*. 2013;48(19):1629–33.
2. ROBBINS, Stanley L.; COTRAN, Ramzi S.; KUMAR V. *Patologia Estrutural e Funcional*. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. 221,339,681.
3. NEVILLE BW et al. *Oral & Maxillofacial Pathology*. 4ª. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016; 2016. 189-99,788-91 p.
4. Sweet SP. Selection and pathogenicity of *Candida albicans* in HIV infection. *Oral Dis* [Internet]. 2013; Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.1997.tb00383.x>
5. Simões RJ, Fonseca P, Figueiral MH. Infecções por *Candida* spp na Cavidade Oral. 2013;12(2002):19–22. Available from: www.cro-pe.org.br
6. Adhikari M, Coovadia HM, Gaffin SL, Brock-Utne JG, Marivate M, Pudifin DJ. Septicaemic low birthweight neonates treated with human antibodies to endotoxin. *Arch Dis Child*. 1985;60(4):382–4.
7. Berdicevsky I, Ben-Aryeh H, Szargel R GD. Oral *Candida* in children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;57(1):37–40.
8. Lucas VS. Association of psychotropic drugs, prevalence of denture-related stomatitis and oral candidosis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993;21(5):313–6.
9. Arendorf TM WD. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol*. 1980;1(1):1–10.
10. Rodu B, Carpenter JT JM. The pathogenesis and clinical significance of cytologically detectable oral *Candida* in acute leukemia. *Cancer*. 1988;1;62(9):2042–6.
11. Dupont B, Graybill JR, Armstrong D, Laroche R, Touzé JE WL. Fungal infections in AIDS patients. *J Med Vet Mycol*. 1992;30(1):19–28.
12. Janeth Rimachi Hidalgo K, Cabrini Carmello J, Carolina Jordão C, Aboud Barbugli P, de Sousa Costa CA, Garcia de Oliveira Mima E, et al. Antimicrobial photodynamic therapy in combination with nystatin in the treatment of experimental oral candidiasis induced by *Candida albicans* resistant to fluconazole. *Pharmaceuticals*. 2019;12(3).
13. Arya N. R; Naureen B. Rafiq. *Candidiasis* [Internet]. NCBI Bookshelf. 2020 [cited 2020 Sep 8]. p. 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560624/>
14. JW Aittle DF. Dental management of medically compromised patients. *Dent J Int*. 1984;34(4):227–31.

15. Fessler, Michael B.; Rudel, Lawrence L.; Brown M. 基因的改变 NIH Public Access. Bone. 2008;23(1):1–7.
16. Javed F, Samaranayake LP RG. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence. Photochem Photobiol Sci. 2014;13(5):726–34.
17. Azizi A, Amirzadeh Z, Rezai M, Lawaf S RA. Effect of photodynamic therapy with two photosensitizers on *Candida albicans*. J Photochem Photobiol B. 2016;158:267–73.
18. Więckiewicz W, Miernik M, Więckiewicz M, Morawiec T. Does propolis help to maintain oral health? Evidence-based Complement Altern Med. 2013;2013.
19. Bittencourt FO, Padilha FF, Siqueira AL, Dantas CG, Mendonça LS, Araújo YLFM, et al. Avaliação da atividade antifúngica de formulações semi- sólidas contendo extrato hidroalcoólico de própolis vermelha. Sci Plena. 2014;10:1–11.
20. Cabral ISR, Oldoni TLC, Prado A, Bezerra RMN, De Alencar SM, Ikegaki M, et al. Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. Quim Nova. 2009;32(6):1523–7.
21. Farah CS, Lynch N, McCullough MJ. Oral fungal infections: an update for the general practitioner. Aust Dent J. 2010;55 Suppl 1:48–54.
22. Coronado-Castellote L, Jiménez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. J Clin Exp Dent. 2013;5(5):279–86.
23. Karygianni L, Cecere M, Argyropoulou A, Hellwig E, Skaltsounis AL, Wittmer A, et al. Compounds from *Olea europaea* and *Pistacia lentiscus* inhibit oral microbial growth. BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):1–10.
24. Wang Y. Looking into *Candida albicans* infection, host response, and antifungal strategies. Virulence. 2015;6(4):307–8.
25. Han Y, Liu X, Cai Y. Effects of two peroxide enzymatic denture cleaners on *Candida albicans* biofilms and denture surface. BMC Oral Health. 2020;20(1):193.
26. Wall G, Lopez-Ribot JL. Current Antimycotics, New Prospects, and Future Approaches to Antifungal Therapy. Antibiotics. 2020;9(8):445.
27. Parente-Rocha JA, Bailão AM, Amaral AC, Taborda CP, Pაცეც JD, Borges CL, et al. Antifungal Resistance, Metabolic Routes as Drug Targets, and New Antifungal Agents: An Overview about Endemic Dimorphic Fungi. Mediators Inflamm. 2017;2017.
28. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. Mechanisms of antifungal drug resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(7):1–22.

29. Martinez R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. *J Bras Pneumol*. 2006;32(5):449–60.
30. Ostrosky-Zeichner L, Casadevall A, Galgiani JN, Odds FC, Rex JH. An insight into the antifungal pipeline: Selected new molecules and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(9):719–27.
31. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: Mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med [Internet]*. 2012;125(1 SUPPL.):S3–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.11.001>
32. Emri T, Majoros L, Tóth V, Pócsi I. Echinocandins: Production and applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013;97(8):3267–84.
33. Adhikari KLN, Bastola A, Devkota L, Bhandari P, Dhungel B, Bipin Adhikari UTS, et al. Biofilm-producing candida species causing oropharyngeal candidiasis in hiv patients attending sukraraj tropical and infectious diseases hospital in kathmandu, nepal. *HIV/AIDS - Res Palliat Care*. 2020;12:211–20.
34. Lyu X, Zhao C, Yan Z, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis : a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1161–71.
35. Kato IT, Prates RA, Sabino CP, Fuchs BB, Tegos GP, Mylonakis E, et al. Antimicrobial photodynamic inactivation inhibits *Candida albicans* virulence factors and reduces in vivo pathogenicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(1):445–51.
36. Najafi S, Sheykhbahaei N, Khayamzadeh M, Gholizadeh N. The effect of low level laser on number of *Candida albicans* colonies in-vitro: A new finding. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):4–9.
37. Basso FG, Oliveira CF, Fontana A, Kurachi C, Bagnato VS, Spolidório DMP, et al. In vitro effect of low-level laser therapy on typical oral microbial biofilms. *Braz Dent J*. 2011;22(6):502–10.
38. Astuty SD, Suhariningsih, Baktir A, Astuti SD. The efficacy of photodynamic inactivation of the diode laser in inactivation of the *Candida albicans* biofilms with exogenous photosensitizer of papaya leaf chlorophyll. *J Lasers Med Sci [Internet]*. 2019;10(3):215–24. Available from: <https://doi.org/10.15171/jlms.2019.35>
39. Daliri F, Azizi A, Goudarzi M, Lawaf S, Rahimi A. In vitro comparison of the effect of photodynamic therapy with curcumin and methylene blue on *Candida albicans* colonies. *Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]*. 2019;26(March):193–8. Available

- from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.03.017>
40. Toreti VC, Sato HH, Pastore GM, Park YK. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2013;2013.
 41. Almuhayawi MS. Propolis as a novel antibacterial agent. *Saudi J Biol Sci [Internet].* 2020;27(11):3079–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.09.016>
 42. Schmitt EK, Moore CM, Krastel P, Petersen F. Natural products as catalysts for innovation: A pharmaceutical industry perspective. *Curr Opin Chem Biol [Internet].* 2011;15(4):497–504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2011.05.018>
 43. Junior WB, Miranda EO, Alvino V. Atividade antimicrobiana de frações da própolis vermelha de Alagoas , Brasil Antimicrobial activity of fractions of red propolis from Alagoas , Brazil. :3–10.
 44. Djais AA, Putri N, Putri AR. Description of *Streptococcus mutans* , *Streptococcus sanguinis* , and *Candida albicans* biofilms after exposure to propolis dentifrice by using OpenCFU method. *Saudi Dent J [Internet].* 2020;32(3):129–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.08.003>
 45. Sariguzel FM, Berk E, Koc AN, Sav H, Demir G. Antifungal Activity of Propolis Against Yeasts Isolated From Blood Culture : In Vitro Evaluation. 2016;516(July 2015):513–6.
 46. Kumar KSP, Samlin SS, Siva B, Sudharshan R, Vignesswary A, Divya K. *Punica granatum* as a salutarious superfruit in the treatment of oral candidiasis - An in-vitro study. *J Oral Maxillofac Pathol [Internet].* 2020/05/08. 2020;24(1):188–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32508479>
 47. Carlos de Paula Eduardo, Marina Stella Bello-Silva, Karen Müller Ramalho, Ester Mi Ryoung Lee ACCA. A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. 2015;69(3):226–35.
 48. Corrêa JL, Veiga FF, Jarros IC, Ignacio M, Castilho PF, Mari K, et al. Propolis extract has bioactivity on the wall and cell membrane of *Candida albicans*. *J Ethnopharmacol [Internet].* 2020;256(March):112791. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112791>
 49. Talebi S, Sabokbar A, Riazipour M, Saffari M. Comparison of the in vitro effect of chemical and herbal mouthwashes on *Candida albicans*. *Jundishapur J Microbiol.* 2014;7(12):1–8.