

USO DO EXTRATO DE PRÓPOLIS NO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE

USE OF PROPOLIS EXTRACT IN THE TREATMENT OF CANDIDIASIS

USO DEL EXTRACTO DE PROPÓLEO EN EL TRATAMIENTO DE LA CANDIDIASIS

Fernanda Hirschberg Corte¹

Amanda Nogueira²

Daniele Michelin Paganotte³

RESUMO: Esse artigo buscou realizar uma revisão da literatura sobre a influência da ação antimicrobiana da própolis na saúde da mulher, destacando sua utilização no tratamento da candidíase. A candidíase é uma infecção oportunista causada por *Candida*, um tipo de fungo, que está presente no organismo feminino sem causar danos, porém a sua disfunção pode desencadear o fator patogênico dessa levedura. É a partir disso que se houve a necessidade de buscar por novas substâncias antifúngicas através de produtos de origem natural, tomando espaço e expandindo esse mercado. A metodologia utilizada foi de revisão bibliográfica, onde foram utilizados artigos que versarão sobre a temática. Concluiu-se que o extrato de própolis é barato e acessível à população. Recebendo desse modo mais atenção quando se diz respeito a patologias vaginais, sendo uma alternativa terapêutica em casos recorrentes, fazendo com que o uso de antibióticos agressivos a microbiota feminina possam ser substituídos por métodos naturais de tratamento. Portanto, o extrato de própolis conforme mostram vários estudos possuem ação antimicrobiana eficiente e comparável à antibióticos já utilizados na rotina, mas com menor preço, acesso facilitado e de origem natural. Em vista disso esse extrato com inúmeros bioativos vem se destacando e sendo incluído em protocolos médicos, mostrando resultados satisfatórios com índices de toxicidades baixos.

4592

Palavras-chave: Própolis. Ação antimicrobiana. Candidíase.

ABSTRACT: This article sought to carry out a literature review on the influence of the antimicrobial action of propolis on women's health, highlighting its use in the treatment of candidiasis. Candidiasis is an opportunistic infection caused by *Candida*, a type of fungus, which is present in the female organism without causing damage, but its dysfunction can trigger the pathogenic factor of this yeast. It is from this that there was a need to search for new antifungal substances through products of natural origin, taking up space and expanding this market. The methodology used was a bibliographical review, where articles that will deal with the theme were used. It was concluded that propolis extract is cheap and accessible to the population. Thus receiving more attention when it comes to vaginal pathologies, being a therapeutic alternative in recurrent cases, making the use of aggressive antibiotics the female microbiota can be replaced by natural methods of treatment. Therefore, the propolis extract, as shown by several studies, has an efficient antimicrobial action and is comparable to antibiotics already used in routine, but with a lower price, easier access and of natural origin. In view of this, this extract with numerous bioactives has been standing out and being included in medical protocols, showing satisfactory results with low toxicity rates.

Keywords: Propolis. Antimicrobial action. Candidiasis.

¹ Graduanda do Curso de Farmácia pelo Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto – FHO-UNIARARAS.

² Graduanda do Curso de Farmácia pelo Centro Universitário da Fundação Hermínio Ometto – FHO-UNIARARAS.

³ Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

RESUMEN: Este artículo buscó realizar una revisión bibliográfica sobre la influencia de la acción antimicrobiana del propóleo en la salud de la mujer, destacando su uso en el tratamiento de la candidiasis. La candidiasis es una infección oportunista causada por *Candida*, un tipo de hongo, que está presente en el organismo femenino sin causar daño, pero su disfunción puede desencadenar el factor patógeno de esta levadura. Es a partir de esto que surgió la necesidad de buscar nuevas sustancias antifúngicas a través de productos de origen natural, ocupando espacio y ampliando este mercado. La metodología utilizada fue una revisión bibliográfica, donde se utilizaron artículos que tratarán el tema. Se concluyó que el extracto de propóleo es barato y accesible para la población. Recibiendo así mayor atención cuando se trata de patologías vaginales, siendo una alternativa terapéutica en casos recurrentes, haciendo que el uso de antibióticos agresivos pueda sustituir la microbiota femenina por métodos naturales de tratamiento. Por lo tanto, el extracto de propóleo, como lo demuestran varios estudios, tiene una acción antimicrobiana eficiente y es comparable a los antibióticos ya utilizados en la rutina, pero con un precio más bajo, más fácil acceso y de origen natural. Por ello, este extracto con numerosos bioactivos viene destacándose y siendo incluido en protocolos médicos, mostrando resultados satisfactorios con bajos índices de toxicidad.

Palabras clave: Propóleos. Acción antimicrobiana. Candidiasis.

INTRODUÇÃO

Os fungos são microrganismos heterotróficos e eucarióticos e podem ser classificados como fungos filamentosos (múltiplos núcleos) ou leveduriformes (mononucleares). Eles possuem um potencial patogênico, dependendo dos órgãos ou tecidos envolvidos. São responsáveis por causar infecções fúngicas superficiais a sistêmicas, como os fungos do gênero *Candida* (MAKABE; SANTOS; PIRES, 2018).

As leveduras de *Candida* residem na microbiota normal de humanos e outros animais, como comensais, sem causar nenhum dano ao hospedeiro. No entanto, alguns desequilíbrios são fatores que predisõem ao desenvolvimento de fatores de virulência dessas leveduras, tornando-as patogênicas. Isso permite o oportunismo no hospedeiro, razão pela qual são classificados como fungos oportunistas, causando a infecção fúngica chamada candidíase (SOBREIRA et al., 2020).

A origem da candidíase pode ser exógena ou endógena, sendo esta última a mais frequente devido ao fato de habitarem a microbiota normal do hospedeiro, como o trato gastrointestinal, que ocorre em cerca de 80% dos casos, e o trato geniturinário, que afeta 20 a 30% das mulheres (MAKABE; SANTOS; PIRES, 2018). Em ambientes hospitalares, em que os pacientes são imunocomprometidos, o gênero *Candida* é responsável por aproximadamente 80% das infecções fúngicas, incluindo aquelas que afetam a corrente sanguínea (SOBREIRA et al., 2020).

A candidíase é frequentemente causada pela espécie *Candida albicans*. No entanto, notou-se uma inversão no perfil epidemiológico da doença, como tem sido observado a partir do registro de uma maior incidência de casos de candidíase causada por espécies de *Candida* não *albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, e *C. tropicalis*. Estes dados são particularmente preocupantes, uma vez que esta incidência está associada a um aumento da taxa de mortalidade (SOBREIRA et al., 2020).

Vários antifúngicos são usados para tratar a candidíase, em particular o fluconazol, a droga de escolha para o tratamento sistêmico (oral), e o butoconazol, clotrimazol, miconazol, nistatina, tioconazol e terconazol, para uso tópico. No entanto, problemas com o surgimento de cepas resistentes limitam ainda mais as opções terapêuticas para esta doença, principalmente quando se torna sistêmica, pois os antifúngicos sistêmicos apresentam efeitos adversos preocupantes, devido à sua alta nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. Com isso, tem crescido a busca por novas substâncias antifúngicas a partir de produtos de origem natural, que poderiam tornar possível o desenvolvimento de novos antifúngicos (SHIGIHARA et al., 2022).

A utilização de produtos naturais é feita há milênios como alternativa para os mais variados tipos de tratamentos convencionais, sendo a própolis um excelente exemplo, destacando sua utilização em tratamentos de origem microbiana (SOUSA; ARAÚJO; RODRIGUES, 2021).

A própolis é uma substância resinosa de origem natural, produzida a partir de ceras e secreções salivares de abelhas, contendo diversos compostos naturais, dos quais os flavonóides são o principal grupo constituinte. Estas substâncias, ao sofrerem alterações estruturais sintéticas, podem dar origem a novas moléculas de interesse terapêutico, sendo utilizado em estudos *in vitro* contra cepas, por exemplo, do gênero *Candida* spp. Embora existam 13 tipos diferentes de própolis no Brasil, o extrato de própolis é uma das classificações mais importantes do mercado mundial (PEREIRA et al., 2021; SHIGIHARA et al., 2022). Portanto, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a influência da atividade antimicrobiana da própolis na saúde da mulher, especialmente descrever a atividade antifúngica do extrato de própolis contra cepas de *Candida*.

MÉTODOS

A metodologia utilizada foi a de revisão de literatura, onde foi organizada da seguinte forma: elaboração de uma questão norteadora para o método de pesquisa; busca de estudos em

diferentes fontes; e definição dos critérios de inclusão, exclusão e avaliação da qualidade metodológica por meio de protocolo específico (BERWANGER, 2007. Todo o processo de revisão foi orientado pela questão de pesquisa “Uso do extrato de própolis no tratamento da candidíase”.

Este estudo teve a aprovação do Comitê de Ética e pesquisa da FHO|Fundação Hermínio Ometto, sob parecer 18696. As palavras-chave utilizadas no estudo foram: Própolis, Ação antimicrobiana e Candidíase, com busca realizada no período: dezembro/2021 a setembro/2022. A coleta de dados foi realizada de 1 a 10 de setembro de 2022, por pesquisador/autor independente, nas bases de dados National Library Of Medicine (MedLine), *Latin American Literature on Health Sciences* (LILACS), *Scientific Electronic Library Online – Brazil* (SciELO – Brasil) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os seguintes termos MeSH – DECS: Candidíase, Extrato de Própolis. Durante a busca, as expressões booleanas “AND” e “OR” foram implementadas para identificar os registros em que os descritores de referência estavam localizados ao mesmo tempo. Nesse momento da pesquisa, foram deliberadamente adotados termos mais amplos para incorporar mais produções, evitando que estudos importantes fossem excluídos da pesquisa.

A seleção dos artigos foi realizada, examinando-os cada um por resumo, título e texto completo, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados entre 2004 e 2022, para manter a abordagem atual, redigidos em português e inglês, escritos sobre o tema disso ele estuda. O aspecto de exclusão incluiu estudos de caso, relatórios clínicos e estudos duplicados, bem como aqueles cuja avaliação pela escala *Risk Of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) identificou alto risco de viés metodológico.

DISCUSSÃO

A CANDIDIASE

A candidíase é uma infecção oportunista causada pela candida, um tipo de fungo. Os fungos são organismos eucarióticos encontrados na forma de leveduras, bolores ou fungos dimórficos. A candida possui a forma de levedura. A candidíase ocorre mais comumente como uma infecção secundária em indivíduos imunocomprometidos. Sinônimos de candidíase incluem candidose, monilíase e aftas. Sendo ela habitante comum da cavidade oral, trato gastrointestinal, vagina, pênis ou outras partes. Eles se tornam patogênicos apenas quando surgem condições favoráveis. Pode afetar a cavidade oral, vagina, pênis ou outras partes do corpo. A candidíase que afeta a boca é comumente chamada de aftas. Apresenta-se como manchas brancas na língua,

garganta e outras áreas da boca. Dor e dificuldade em engolir incluem outros sintomas associados a aftas. A vagina, quando afetada por *Candida*, é chamada de infecção por fungos. (SHIGIHARA et al., 2022).

A candidíase oral pode ser pseudomembranosa, eritematosa e candidíase hiperplásica crônica. Ela é comum em pacientes com doenças crônicas e lactentes. Apresenta-se como placas brancas, moles e levemente elevadas, mais comumente na língua e mucosa bucal. As placas assemelham-se a coalhada e consistem em massas emaranhadas de hifas fúngicas com epitélio descamado misturado, detritos necróticos, queratina, leucócitos, fibrina e bactérias. Esta placa branca, quando limpa, deixa uma área eritematosa. (MAKABE; SANTOS; PIRES, 2018).

A candidíase eritematosa também é conhecida como boca dolorida por antibióticos. Isso ocorre como seqüela do uso de antibióticos de amplo espectro ou corticosteróides em excesso. As lesões apresentam-se como áreas eritematosas consistentemente dolorosas, juntamente com atrofia papilar central da língua. Também é conhecida como lesão do beijo quando o palato está envolvido e apresenta eritema devido ao contato com a língua. (MAKABE; SANTOS; PIRES, 2018).

A candidíase hiperplásica crônica, também conhecida como leucoplasia por *cândida*, apresenta-se com placas firmes e persistentes nos lábios, língua e mucosa bucal. Essas placas podem ser homogêneas ou nodulares e persistir por anos. Tendo potencial pré-maligno. As lesões associadas à *candida* incluem estomatite protética, queilite angular e glossite rombóide mediana. A candidíase oral secundária também pode ocorrer, que inclui candidíase mucocutânea crônica, candidíase familiar crônica, candidíase mucocutânea localizada crônica, candidíase mucocutânea difusa crônica e síndrome de endocrinopatia por candidíase.

Já a candidíase vaginal apresenta-se com prurido genital, ardor e uma secreção branca "semelhante a queijo cotage" da vagina. O pênis é menos comumente afetado por uma infecção por fungos e pode apresentar uma erupção cutânea com coceira. As infecções fúngicas podem se espalhar para outras partes do corpo, resultando em febre junto com outros sintomas e raramente se tornam internas.

A candidíase oral é uma das infecções fúngicas mais comuns, acometendo a mucosa oral. A levedura *Candida albicans* causa essas lesões. A *Candida albicans* estão entre os componentes da microflora oral normal, e cerca de 30% a 50% das pessoas carregam esse organismo. A taxa de

transporte aumenta com a idade do paciente. A *Candida albicans* se apresentam em mais de 60% das bocas de pacientes dentados com idade superior a 60 anos.

Existem muitas formas de espécies de *Candida*, que se apresentam na cavidade oral. A candidíase oral pode apresentar-se como uma variedade de entidades patológicas tanto em hospedeiros normais como em imunocomprometidos. Estes incluem candidíase hiperplásica ou atrófica (dentadura), candidíase pseudomembranosa (aftas), eritema gengival linear, glossite rombóide mediana e queilite angular. Pode resultar em uma ampla gama de manifestações clínicas, desde infecções superficiais agudas leves até doença disseminada fatal. A candidíase disseminada é quase exclusivamente em imunodeficiências adquiridas ou hereditárias. A candidíase superficial é a forma mais comum. (SHIGIHARA et al., 2022).

A *Candida albicans* causa aftas quando a imunidade normal do hospedeiro é suprimida. O microrganismo se crescer em excesso na mucosa oral causa descamação das células epiteliais e acúmulo de queratina, bactérias e tecido necrótico.

Os neonatos afetados com aftas são geralmente colonizados por *C. albicans* durante a passagem pela vagina afetada; com uma infecção vaginal ativa por fungos, as chances de desenvolvimento de aftas no recém-nascido são exponenciais. (MAKABE; SANTOS; PIRES, 2018).

Existem três vias principais pelas quais a *Candida* atinge a corrente sanguínea: a via mais comum é através da barreira mucosa do trato gastrointestinal, outras são através de um cateter intravenoso e de uma infecção localizada. A *Candida* pode passar para a corrente sanguínea em pacientes neutropênicos, bem como em pacientes de unidade de terapia intensiva. Eles também fazem parte da microflora intestinal normal, e qualquer condição que possa tornar uma pessoa imunocomprometida pode levar à candidíase na corrente sanguínea. O crescimento dela em cateteres permanentes, especialmente linhas centrais, pode ocorrer no local de implantação ou no uso incorreto e assim facilitar a infecção. A invasão da corrente sanguínea não é comum a partir de uma infecção localizada, mas é frequente na infecção ascendente do trato urinário por *Candida* associada a obstrução intrínseca ou compressão extrínseca. (SHIGIHARA et al., 2022).

A candidíase vulvovaginal pode ser desencadeada pelo uso de terapia antimicrobiana local ou sistêmica, e também pode precipitar episódios recorrentes da doença. O mecanismo exato pelo qual os antibióticos causam a vulvovaginite por *Candida* ainda é desconhecido. Hipoteticamente,

a fisiopatologia da vulvovaginite pode ser devido à redução ou alteração da flora vaginal normal, restrições à colonização de leveduras e proliferação. (MAKABE; SANTOS; PIRES, 2018).

EXTRATO DE PRÓPOLIS

A própolis (cola de abelha) é um material pegajoso coletado pelas abelhas a partir de resinas vegetais, tem demonstrado possuir inúmeras propriedades farmacológicas benéficas como: antibacteriana, antiviral, antioxidante, anti-inflamatória, imunoestimulante, protetora hepática, citotóxica, etc. Atualmente, a própolis é um remédio popular em todo o mundo, e está disponível na forma pura ou combinado com outros produtos naturais em preparações de venda livre, cosméticos e como constituinte de alimentos saudáveis. O interesse em produtos comerciais contendo a própolis está crescendo constantemente.

A extração é uma etapa fundamental no aproveitamento dos constituintes bioativos da própolis. Existem atualmente métodos clássicos e modernos de extração de própolis com potencial de aplicação em escala industrial. Existem diversos estudos que vão desde a técnica de maceração, extração assistida pela agitação ultrassônica e por micro-ondas, métodos de alta pressão e a aplicação de diferentes solventes são aplicados. Mas no que diz respeito aos solventes, as misturas água-etanol permanecem entre as mais eficazes, óleo e solventes estéticos profundos naturais (NADES) têm demonstrado potencial promissor. Dos processos de extração, a extração assistida por agitação ultrassônica parece ser o método ideal, levando em consideração o tempo de extração e o rendimento da extração. É claro que mais estudos são necessários para encontrar a melhor forma de extrair compostos bioativos de diferentes tipos de própolis, com base em abordagens de otimização, principalmente no que diz respeito à aplicação em larga escala. (SOBREIRA et al., 2021).

A própolis é o terceiro componente mais importante dos produtos apícolas. É composto principalmente por resina (50%), cera (30%), óleos essenciais (10%), pólen (5%) e outros compostos orgânicos (5%). Contendo também fenólicos, ésteres, flavonoides, terpenos, beta-esteroides, aldeídos aromáticos e álcoois são os principais compostos orgânicos presentes na própolis. Doze flavonoides diferentes, nomeadamente, pinocembrina, acacetina, crisina, rutina, luteolina, apigenina, miricetina, catequina, naringenina, galangina e quercetina; dois ácidos fenólicos, ácido cafeico e ácido cinâmico; e um derivado de estilbeno chamado resveratrol foram detectados em extratos de própolis por eletroforese de zona capilar. A própolis também contém

vitaminas importantes, como vitaminas B₁, B₂, B₆, C e E e minerais úteis como magnésio (Mg), cálcio (Ca), potássio (K), sódio (Na), cobre (Cu), zinco (Zn), manganês (Mn) e ferro (Fe). Algumas enzimas, como succínico desidrogenase, glicose-6-fosfatase, adenosina trifosfatase e fosfatase ácida, também estão presentes na própolis. (CUESTA-RUBIO et al., 2007)

Assim estas substâncias, ao sofrerem alterações estruturais sintéticas, podem dar origem a novas moléculas de interesse terapêutico, sendo utilizado em estudos in vitro contra cepas, por exemplo, do gênero *candida spp* (SHIGIHARA et al., 2022).

Atualmente existem vários tipos de própolis, os quais foram identificados com base em composição química e origem vegetal, sendo o mais famoso deles são a própolis do tipo álamo (eurasiana), a própolis verde e vermelha brasileira e a própolis mediterrânea. A enorme heterogeneidade na composição química da própolis precisa ser criteriosamente analisada para garantir que o tipo adequado de própolis seja utilizado, tratamento mais seguro e eficaz. O processo de padronização e homogeneização é extremamente desafiador e requer tecnologias inovadoras, econômicas e eficientes, como cromatografia líquida de alta eficiência, cromatografia em camada fina, cromatografia líquida e cromatografia gasosa juntamente com outras técnicas poderosas como espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear (CUESTA-RUBIO et al., 2007).

A composição química da própolis do tipo álamo é bem estudada entre diferentes tipos de própolis e oferece um modelo de padronização ideal. A própolis varia em cor de amarelo escuro, a marrom-esverdeado, a vermelho, devido à sua idade e fontes vegetais próximas, enquanto os terpenos e compostos fenólicos são responsáveis por sua aroma distinto. Usando análises de impressão digital cromatográfica de camada fina de alto desempenho para explorar a composição química da própolis, estudos confirmaram a existência de dois subtipos diferentes de própolis europeia, como os tipos laranja e azul (tipo O e tipo B), originários da *Populus nigra* e *Populus tremulas*, respectivamente. (DAUGSCH et al., 2008).

Por outro lado, a própolis do tipo verde (tipo G) se distingue pela mistura de faixas laranja claro, verde escuro e azul, já a própolis do tipo O é caracterizada pela quer cetina, enquanto a do tipo B corresponde principalmente à galangina, ácido cafeico, derivados de feruloílo e p-cumaroílo. O tipo G corresponde a api genina ou naringenina. No entanto, algumas amostras de própolis alemãs foram classificadas como do tipo misto. (DAUGSCH et al., 2008).

A própolis brasileira foi classificada em 12 tipos, com base na e propriedades químicas e localizações geográficas, mas apenas três espécies de fontes vegetais foram identificadas: nomeadamente *Populus sp.*, *Hyptis divaricate* e *Baccharis dracunculifolia* (Alencar et al., 2007; Silva et al., 2008). Tipos de própolis brasileira verde e vermelha são bem conhecidos em comparação com tipos mais recentes, como amarelo e marrom própolis, que ainda carecem de maior caracterização. O tipo mediterrâneo tem características químicas distintas propriedades, e é excepcionalmente rico em diterpenos e seus derivados. (CUESTA-RUBIO et al., 2007)

Mesmo de apresentando atividade antimicrobiana contra bactérias em geral, o extrato de própolis não demonstra qualquer seleção de organismos superinfectantes. A verificação da ação antimicrobiana do extrato de própolis não é surpreendente. A principal função da própolis na colmeia é atuar como um biocida, sendo ativo contra bactérias invasoras, fungos e até larvas invasoras. (DAUGSCH et al., 2008).

Atualmente existem diversos estudos que documentam as funções biocidas do extrato de própolis e derivados. O espectro de atividade é bastante amplo, com ação contra Gram positivos e Gram negativos bastonetes e cocos, leveduras e fungos. A atividade antimicrobiana do extrato etanólico de própolis tem sido estudado por vários autores, no entanto, poucos estudos investigaram sua atividade contra patógenos orais. (SOBREIRA ET AL., 2021).

Um estudo norte americano de 2008, mostrou atividade antimicrobiana da própolis contra os seguintes patógenos periodontais: *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. melaninogenica*, *P. gingivalis*, *C. gingivalis* e *F. nucleatum*. O uso como antimicrobiano contra *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* também foram demonstrados neste estudo, confirmando resultados anteriores (DAUGSCH et al., 2008).

Resultados diferentes foram alcançados em outro estudo, que relataram atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, mas nenhuma ação contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichiacoli*. Uma possível explicação para os diferentes resultados é o fato de que a composição da própolis é variável dependendo da região e época em que é coletado. Consequentemente, os ativos dos compostos podem não estar presentes em quantidade ou qualidade suficientes. Assim, uma das limitações ao uso da própolis é a variabilidade composição e ação como consequência de variações na floração região onde é produzido. No entanto, espera-se que a ação antimicrobiana esteja sempre presente devido à sua importância vital como agente antimicrobiano para as abelhas, independentemente da região onde a própolis é produzida. Assim, o mecanismo de ação

antimicrobiana da própolis, embora não seja completamente compreendido, parece ser complexo e pode variar de acordo à sua composição. Os compostos conhecidos por terem ação antimicrobiana são principalmente os flavonóides e ácidos cinâmicos. (CUESTA-RUBIO et al., 2007).

A AÇÃO ANTIMICROBIANA DO EXTRATO DE PRÓPOLIS NA CANDIDIASE

A infecção por *Candida albicans* é acompanhada por um crescimento excessivo de patógenos vaginais, como fungos semelhantes a leveduras e um pH vaginal elevado. Pacientes com diabetes são mais propensas a ter infecções vaginais causadas por *Candida albicans*. Um estudo realizado com a aplicação de solução aquosa de própolis a 5% resultou em uma melhora no bem-estar vaginal. Além de proporcionar ações antibióticas e antimicóticas, a própolis proporciona alívio sintomático precoce devido às suas propriedades anestésicas. (SOBREIRA et al., 2021).

Assim, a própolis pode ser utilizada para candidíase vulvovaginal recorrente (RVVC) e pode ser uma opção alternativa para pacientes que não podem tomar antibióticos devido a um tratamento farmacológico concomitante. A eficácia da própolis frente ao antifúngico convencional nistatina tem apresentado resultados satisfatórios. A solução de extrato de própolis (PES) também apresenta baixa toxicidade em células humanas e pode ser uma alternativa de tratamento para vaginite crônica. Além disso, o PES tem propriedades antifúngicas e pode ser usado como material antibiofilme para RVVC para neutralizar o crescimento de biofilme de *C. albicans* e resistência em drogas antifúngicas. (SOBREIRA et al., 2021).

Sendo que a própolis é uma das fontes mais promissoras de compostos bioativos para mostrar atividade antimicrobiana. O potencial antibacteriano de própolis varia consideravelmente de uma cepa bacteriana para outra, e dependendo da amostra de própolis utilizada. (SOBREIRA et al., 2021).

Em muitos estudos científicos, a própolis e seus derivados mostraram atividade antibacteriana significativa contra *Escherichia coli*, *S. aureus*, espécies de *Streptococcus*, *Salmonella typhi*, Espécies de *Enterococcus*, *Bacillus* espécies e *Pseudomonas aeruginosa*. A literatura sugere que as frações alcoólicas da própolis possuem atividade antibacteriana significativa contra bactérias Gram-positivas em comparação com bactérias Gram-negativas. (DAUGSCH et al., 2008).

Um estudo confirmou a influência da estação e da área do coletaram amostras sobre a atividade da própolis. Além disso, a idade das células bacterianas, uma temperatura de 37°C e um pH ácido aumentaram a *S. Bouchelaghem* atividade antibacteriana do extrato de própolis. Os maiores níveis de atividade antiestafilocócica do extrato etanólico de própolis (EEP) depois que a própolis taiwanesa foi registrada para amostras coletados da Turquia, Omã e Irlanda, com valores de MIC de 8,42 e 80 lg/mL, respectivamente.

Assim, a formação de biofilme por *C. albicans* é um dos vários fatores de virulência responsáveis por doenças infecciosas e aumenta o risco de doença periodontal candidíase vulvovaginal e o desenvolvimento de vários mecanismos de resistência contra os agentes antifúngicos. (DA SILVA et al., 2012).

Sendo que estudos têm apoiado a importância do uso natural de produtos como a própolis para tratar infecções fúngicas causadas por espécies de candida. Embora a atividade antimicrobiana da própolis tenha sido investigada nos últimos anos como uma alternativa para estratégias terapêuticas convencionais, a atividade antifúngica da própolis é ainda subestimada e, portanto, precisa de mais avaliação para determinar seu papel terapêutico. Um extrato etanólico de própolis turca apresentou a maior atividade antifúngica contra 76 amostras isoladas de *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*) que foram isolados das hemoculturas da unidade de terapia intensiva pacientes. Entre 19 espécies de *Candida*, *C. albicans*, *C. glabrata*, e *C. tropicalis* foram isolados de casos de periodontite crônica, e cerca de 42% dos isolados de *C. albicans* foram resistentes ao fluconazol. (DA SILVA et al., 2012).

No entanto, todas as espécies de *Candida* foram sensíveis ao extrato alcoólico de própolis. Concentração fungistática (MIC) e fungicida mínima (MFC) do extrato de própolis em *C. albicans* foram observadas na faixa de 32-64 lg/mL e 64-512 lg/mL, respectivamente.

A capacidade de transição morfológica entre células de levedura e formas de hifas é um importante fator de virulência para candidíase que é causada principalmente pela infecção por *C. albicans*. Valores de MIC e MFC de um extrato etanólico de própolis iraniana contra resistente ao fluconazol *C. albicans* isolados (de unhas, cavidade oral e cavidade vaginal) variou de 120,2 a 970,6 mg/mL e 480,8 a 3900,4 mg/mL, respectivamente. As concentrações subinibitórias (1/2 MIC e 1/4 MIC) reduziu significativamente a formação de tubos germinativos. O MFC estava em uma faixa comparável à fungicida atividade de BRP, observada como 64-512 lg/mL contra *C. Albicans* cepas (Freires et al., 2016; Siqueira et al., 2015). Assim o extrato etanólico de própolis verde apresentou

atividade antifúngica, usando ensaio de difusão em disco, contra *C. Albicans* e *C. tropicalis*, com valores de CIM variando de 2,5 a 250 lg/mL, enquanto *C. parapsilosis* mostrou-se menos sensível. O EEP apresentou atividade antiadesão nas concentrações de 2,5 e 250 lg/mL após 12 h, e atividade antibiofilme altamente significativa (0,25-250 l g/mL) após 24 h e 48 h de incubação, onde uma redução de mais de 30% a 100% das unidades formadoras de colônias (UFC) foram observados para as três espécies de *Candida*. (DA SILVA et al., 2012).

Além disso, a própolis pode ser um promissor agente anti-cariogênico, e tem mostrado eficiência na redução da UFC de *C. albicans* entre 33 e 79% de UFC em biofilme maduro.

Outro estudo investigou o efeito do extrato de própolis brasileiro em solução para atividade antibiofilme contra 29 isolados clínicos de *C. albicans* isolados de espécimes vaginais. O EEP mostrou forte atividade anti biofilme contra todos os isolados, com valores de CIM variando entre 68,35 e 546,87 lg/mL, em que 75,8% do total de isolados morreram na concentração de 546,87 lg/mL (BISPO et al., 2012).

A maioria das amostras apresentou alto antibiofilme atividade, e 50% do biofilme maduro de *C. albicans* foi erradicado de 81 mg/mL a mais de 2540 mg/mL. Além disso, os biofilmes de *C. krusei* e *C. glabrata* foram menos resistentes à própolis tratamento (GUCWA et al., 2015).

Os resultados assim indicam que o extrato etanólico da própolis brasileira causa danos irreversíveis à membrana celular bacteriana, levando à morte celular. Devido à diferença de qualidade, quantidade e proporções de cada componente da própolis, é difícil prever a atividade biológica predominante desta substância natural, pois é consideraram que esses componentes atuam sinergicamente. A interação sinérgica entre a própolis e antibióticos em *S. aureus* e outros microrganismos foram identificados pelos métodos de microdiluição em caldo e difusão em disco, confirmando o aprimoramento da ação antimicrobiana de antibióticos b-lactâmicos na presença de própolis, através da inibição das enzimas b-lactamase e síntese de peptidoglicano. Portanto, a própolis revelou interação sinérgica com antibióticos que atuam na inibindo a parede celular, a síntese de proteínas e os ribossomos. Os resultados indicam ainda que a terapia com uma combinação de própolis e outras drogas reduz o risco de desenvolver multirresistente microrganismos durante o tratamento. (BISPO et al., 2012).

A parede celular do fungo é a primeira barreira responsável pelo crescimento, adaptação e regulação da permeabilidade de patógenos fúngicos durante a infecção, assim descobriram que a própolis brasileira danifica a integridade da parede celular de *C. albicans* e membrana celular e

causa vazamento de organelas intracelulares. O estudo levanta a hipótese de que a eficácia antifúngica da própolis se deve a a capacidade dos polifenóis de formar um complexo com proteínas solúveis, interrompendo a síntese de quitina, o que leva à ruptura da parede acelular (DA SILVA et al., 2012).

Após a medição de *C. albicans* no crescimento na presença e ausência de um osmoprotetor (sor bitol), os resultados revelaram que os extratos etanólicos de própolis polonês não afetam a parede celular. No entanto, ergosterol e membrana ensaios de despolarização sugerem que a membrana celular pode ser um alvo potencial para a própolis (GUCWA ET AL., 2015).

Assim se descobriu que o extrato de própolis turco causou um efeito apoptótico em linhas de células cancerígenas e promoveu o ciclo celular parar ativando a expressão de proteínas p21 do ciclo celular. Usando as mesmas amostras de própolis mostraram atividade antiproliferativa moderada em linhagens de células cancerígenas (SOBREIRA ET AL., 2021).

Uma avaliação acadêmica, revelou a atividade da própolis de origem russa extrato etanólico (RPEE) contra *C. albicans*. Foi detectado que RPEE causa lise celular e danos na membrana celular bacteriana dentro de biofilmes maduros em uma concentração de 2-4 lg/mL, e seus autores afirmam que o mecanismo estrutural de ação decorre de atividades antibacterianas e antibiofilme relacionadas com a duração da exposição à própolis. É notável que esta própolis demonstrou ter a capacidade de inativar completamente as células bacterianas dentro da matriz do biofilme após 18 h de tratamento, demonstrando danos graves na parede celular. Assim, o mecanismo de ação do RPEE é estrutural e não funcional (BISPO et al., 2012).

Esses estudos indicam que o mecanismo de ação da própolis não é determinado pela identificação do modo de ação de seus constituintes bioativos separadamente, mas que é uma interação complexa entre todos os compostos. No entanto, muito pouco se sabe atualmente sobre os mecanismos moleculares associados com a biologia e os mecanismos que sustentam sua atividade contra microorganismos ainda não são tão claros (DAUGSCH et al., 2008).

CONCLUSÃO

Os estudos farmacológicos evidenciam que a *Candida albicans* e outras espécies são patógenos oportunistas, e foram registradas como a causa mais frequente de candidíase. Ficou estabelecido que o tipo de própolis varia dependendo das origens geográficas e fontes vegetais, com enorme heterogeneidade na composição química. Extratos etanólicos de própolis são de

grande importância, exibindo maior poder antibacteriano e atividades antifúngicas contra cepas multirresistentes. Sendo os polifenóis, terpenos e compostos aromáticos os principais fitoquímicos que apresentam notáveis atividades antimicrobianas e a atividade desses produtos químicos pode ser baseado em uma única ação ou sinergia interação entre vários componentes. Por fim, a corrente revisão recomenda um estudo mais aprofundado dos potenciais biológicos e mecanismos de ação de novos tipos de própolis de diversas regiões devido a composição química da própolis ser altamente complexa e variar de uma região geográfica para outra, para a prevenção e controle de infecções pela candidíase. Sabe-se que a própolis é um produto natural eficaz e oferece uma grande variedade de potenciais biológicos, incluindo atividades antimicrobianas, além de outras aplicações farmacêuticas e apesar dos inúmeros estudos que tratam dessa substância de alta complexidade, atualmente é um desafio para padronizar. Sendo assim, o extrato de própolis é barato e acessível à população, onde novos estudos são necessários para a confirmação estatística dos resultados revisados e ainda conforme afirma estudos possuem ação antimicrobiana eficiente e comparável à antibióticos já utilizados, com menor preço, acesso facilitado e de origem natural.

REFERÊNCIAS

- ABREU AC, et al. Plantas como fontes de novos antimicrobianos e agentes modificadores de resistência. *Nat. Prod. Rep.* 2012; 29(9):1007.
- ALENCAR SM, et al. Composição química e atividade biológica de um novo tipo de própolis brasileira: própolis vermelha. *Revista de Etnofarmacologia*, 2007;113.
- BISPO JUNIOR W, et al. 2012. Atividade antimicrobiana de frações da própolis vermelha de Alagoas, Brasil. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde.* 2012; 33:3-10.
- FREIRES IA, et al. Composição química e potencial antifúngico de própolis brasileira contra *Candida spp.* *Journal de Mycologie Médicale*; 2016, 26.
- CUESTA-RUBIO O, et al. Chemical Characterization of Cuban Propolis by HPLC-PDA, HPLC-MS, and NMR: the Brown, Red, and Yellow Cuban Varieties of Propolis. *J. Agric. Food Chem.* 2007; 55, 7502-7509.
- DA SILVA JLDC, et al. Synergic effect of associated green, red and brown Brazilian propolis extract on to *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis*; 2013.
- DAUGSCH A, et al. Brazilian red propolis - chemical composition and botanical origin. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2008; 5, 435-441.
- DEVASAGAYAM TP, et al. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Journal of the Association of Physicians of India.* 2004; 52, 794-804.

GUCWA K, et al. Essential oils, silver nanoparticles and propolis as alternative agents against fluconazole resistant *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Candida krusei* Clinical isolates. *Indian J. Microbiol.* 2015, 55, 175-183

MAKABE ML, et al. Atividade in vitro do extrato etanólico de própolis e do digluconato de clorexidina sobre as espécies de *Candida* isoladas da mucosa bucal de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 2019; 77: 1-11.

PEREIRA LVAC et al. Análise in vitro da atividade antifúngica de extratos vegetais frente a leveduras pertencentes à espécie *Candida albicans*. *Research, Society and Development*, 2021; 10(10): e440101019075-e440101019075.

SHIGIHARA TH et al. Otimização da extração de própolis verde pela atividade antifúngica e incorporação em biofilme de quitosana. *Revista Univap*, 2022; 28(59).

SILVA FRG, et al. Triagem fitoquímica e antibacteriano in vitro, Atividades antifúngica, antioxidante e antitumoral da própolis vermelha Alagoas; 2019.

SILVA-CARVALHO R, et al. Própolis: Um complexo natural produto com uma infinidade de atividades biológicas que podem ser exploradas para drogas desenvolvimento. *Medicina Complementar e Alternativa Baseada em Evidências*; 2015.

SIQUEIRA ABS, et al. Atividade antifúngica da própolis contra espécies de *Candida* isoladas de casos de periodontite crônica. *Braz. res oral.* 2015;2

SOBREIRA ALC, et al. Atividade antifúngica do extrato etanólico de própolis vermelha contra isolados patogênicos de *Candida* spp. *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*, 2020; 15(4): 429-433

SOUSA BR, et al. Métodos de avaliação da composição química e da atividade antifúngica do extrato de própolis verde frente leveduras do gênero *Cândida*. *Editores & Eventos Científicos*, 2021.