

Renata Mendes de Freitas
(Organizadora)

Ciências Biológicas
Campo Promissor
em Pesquisa

 Atena
Editora

Ano 2019

Renata Mendes de Freitas
(Organizadora)

Ciências Biológicas
Campo Promissor
em Pesquisa

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Lorena Prestes
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobom – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
C569	<p>Ciências biológicas [recurso eletrônico] : campo promissor em pesquisa / Organizadora Renata Mendes de Freitas. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Ciências Biológicas. Campo Promissor em Pesquisa; v. 1)</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-781-9 DOI 10.22533/at.ed.819191311</p> <p>1. Ciências biológicas – Pesquisa – Brasil. I. Freitas, Renata Mendes de. II. Série.</p> <p style="text-align: right;">CDD 570</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A coleção “Ciências Biológicas: Campo Promissor em Pesquisa” é uma obra composta de dois volumes que tem como foco principal a discussão científica atual através de trabalhos categorizados e interdisciplinares abordando pesquisas, relatos de casos, resumos ou revisões que transitam nas diversas áreas das Ciências Biológicas.

A grande diversidade de seres vivos e a grande especialização das áreas de estudo da biologia, a tornam uma ciência muito envolvente, que consegue abranger todas as relações interpessoais e uma grande interdisciplinaridade com outras áreas.

O primeiro volume foi organizado com trabalhos e pesquisas que envolvem a área da Saúde em diferentes Instituições de Ensino e Pesquisa do País. Logo, neste volume poderá ser encontrado pesquisas relacionadas a anatomia humana, plantas medicinais, arboviroses, atividades antimicrobianas e antifúngicas, biotecnologia e tópicos relacionados à segurança alimentar e cuidados em saúde. O destaque desse volume é para compostos naturais que podem ser utilizados no combate e controle de diversos microorganismos.

Já o volume dois, é composto por trabalhos que envolvem o Ensino de Ciências e pesquisas científicas em Biologia, tendo destaque os trabalhos relacionados à Ecologia e Conservação ambiental, e também a divulgação da Educação Especial.

A crescente preocupação com o meio ambiente e o consumo sustentável trazem reflexões que atingem nossa fauna e flora; os atuais processos de ensino e aprendizagem oferecem um plano de fundo às discussões referentes ao melhoramento das abordagens educacionais nas diferentes esperas de ensino.

Conteúdos relevantes são, deste modo, apresentados e discutidos com a proposta de fundamentar e apoiar o conhecimento de acadêmicos, mestres e doutores das amplas áreas das Ciências Biológicas.

Renata Mendes de Freitas

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
A FISIOTERAPIA NA REABILITAÇÃO FUNCIONAL DO PORTADOR DE MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA CEREBRAL	
Camila Ferreira Alves Natália Ramalho Figueredo Diana Marrocos de Oliveira Lara Beluzzo e Souza Priscila Andrade da Costa Sting Ray Gouveia Moura Patrícia Cordeiro Oliveira Rodrigo Canto Moreira	
DOI 10.22533/at.ed.8191913111	
CAPÍTULO 2	8
ANÁLISE DAS TÉCNICAS DE CONSERVAÇÃO DE CADÁVERES PARA O ESTUDO EM ANATOMIA HUMANA	
Rodrigo Montenegro Barreira Natália Stefani de Assunção Ferreira Alan Hílame Diniz Gomes Afrânio Almeida Barroso Filho João Rocha de Lucena Neto	
DOI 10.22533/at.ed.8191913112	
CAPÍTULO 3	13
ACUPUNTURA COMO TERAPIA PARA O ESTRESSE	
Ricardo Morad Bassetto Isabel Cristina Céspedes Regina Celia Spadari	
DOI 10.22533/at.ed.8191913113	
CAPÍTULO 4	26
ATENÇÃO FARMACÊUTICA AOS PACIENTES COM GLAUCOMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA	
Jeane Cristina Viotti Hidalgo Simone Aparecida Biazzi de Lapena Fernanda Malagutti Tomé	
DOI 10.22533/at.ed.8191913114	
CAPÍTULO 5	34
ATUAÇÃO DA VITAMINA D E SEU RECEPTOR SOBRE PROCESSOS IMUNOLÓGICOS E PERFIS IMUNOGENÉTICOS RELACIONADOS À HANSENÍASE	
Jasna Leticia Pinto Paz Letícia Siqueira Moura Karla Valéria Batista Lima Luana Nepomuceno Gondim Costa Lima	
DOI 10.22533/at.ed.8191913115	

CAPÍTULO 6 44

AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR E PESO CORPORAL EM CAMUNDONGOS SWISS MACHOS TRATADOS COM EXTRATO METANÓLICO DE PLANTA MEDICINAL

Dayane de Melo Barros
Priscilla Gregorio de Oliveira Sousa
Danielle Feijó de Moura
Marton Kaique de Andrade Cavalcante
Merielly Saeli de Santana
Marllyn Marques da Silva
Silvio Assis de Oliveira Ferreira
Laryssa Rebeca de Souza Melo
Gisele Priscilla de Barros Alves Silva
José André Carneiro da Silva
Ana Cláudia Barbosa da Silva Padilha
Isla Ariadny Amaral de Souza Gonzaga
Roberta de Albuquerque Bento da Fonte
Tamiris Alves Rocha

DOI 10.22533/at.ed.8191913116

CAPÍTULO 7 52

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE *Moringa oleifera*: APLICAÇÕES NA SAÚDE E POTENCIAL TECNOLÓGICO

João Xavier da Silva Neto
Ana Paula Apolinário da Silva
João Paulo Apolinário da Silva
Luciana Freitas Oliveira
Thiago Fernandes Martins
Luiz Francisco Wemmenson Gonçalves Moura
Guilherme Angelo Lobo
Lucas Pinheiro Dias
Bruno Bezerra da Silva
José Ytalo Gomes da Silva
Ana Cláudia Marinho da Silva
Arnaldo Solheiro Bezerra

DOI 10.22533/at.ed.8191913117

CAPÍTULO 8 59

AVALIAÇÃO *IN VITRO* e *IN VIVO* DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO EXTRATO DE PRÓPOLIS SOBRE CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

Amanda Pohlmann Bonfim
Andressa Gimenes Braga
Karina Mayumi Sakita
Daniella Renata Faria
Glaucia Sayuri Arita
Franciele Abigail Vilugron Rodrigues Vendramini
Isis Regina Grenier Capoci
Marcos Luciano Bruschi
Érika Seki Kioshima
Patrícia de Souza Bonfim-Mendonça
Terezinha Inez Estivalet Svidzinski

DOI 10.22533/at.ed.8191913118

CAPÍTULO 9	72
BIOENSAIO PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE REPELENTE EM MOSQUITOS ADULTOS	
Fabíola da Cruz Nunes	
Maria de Fátima Vanderlei de Souza	
Diégina Araújo Fernandes	
Maria Denise Leite Ferreira	
Louise Helena Guimarães de Oliveira	
Gustavo De Figueiredo	
Hyago Luiz Rique	
DOI 10.22533/at.ed.8191913119	
CAPÍTULO 10	86
DIAGNÓSTICO, IMPLANTAÇÃO E AVALIAÇÃO DE BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO EM UMA CANTINA UNIVERSITÁRIA DE RIBEIRÃO PRETO – SP	
Raphael Petrorossi Pita	
Luciano Menezes Ferreira	
DOI 10.22533/at.ed.81919131110	
CAPÍTULO 11	98
EDIÇÃO GENÉTICA ATRAVÉS DO CRISPR PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS	
Jonas Ribeiro da Rosa	
Fernanda Marconi Roversi	
Lucas de Souza Ramalhaes Feitosa	
DOI 10.22533/at.ed.81919131111	
CAPÍTULO 12	117
ESTRATÉGIAS CIRÚRGICAS QUE PROMOVEM A REGENERAÇÃO DO NERVO PERIFÉRICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	
Pedro Walisson Gomes Feitosa	
Tatianne Régia Gomes Ribeiro	
Estelita Lima Cândido	
João Antônio da Silva Neto	
Esther Barbosa Gonçalves Felix	
Janaina Carneiro Lima	
Hellen Karen Almeida Pereira	
Iago Sávyo Duarte Santiago	
Yasmin de Alencar Grangeiro	
Maria Stella Batista de Freitas Neta	
Maria Andrezza Gomes Maia	
DOI 10.22533/at.ed.81919131112	
CAPÍTULO 13	134
MATURAÇÃO DE BIOFILME, DISPERSÃO CELULAR E RESISTÊNCIA À ANFOTERICINA B DE UMA CEPA DO COMPLEXO <i>Fusarium solani</i> SOBRE CATETER VENOSO	
Alana Fernanda Luzia Salvador	
Flavia Franco Veiga	
Terezinha Inez Estivalet Svidzinski	
Melyssa Fernanda Norman Negri Grassi	
DOI 10.22533/at.ed.81919131113	

CAPÍTULO 14 140

NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO EM CRIANÇAS DE 0 A 5 ANOS

Zannety Conceição Silva do Nascimento Souza

Tuany Peixoto Ramos

Raquel Vieira Farias

Karine Emanuelle Peixoto de Souza

Juliana de Oliveira Freitas Miranda

Maricélia Maia de Lima

DOI 10.22533/at.ed.81919131114

CAPÍTULO 15 153

NOVAS TERAPIAS E ALTERNATIVAS PARA O MELANOMA EM ESTÁGIOS AVANÇADOS

Layene Caetano Ireno

Karina Furlani Zoccal

Cristiane Tefé-Silva

DOI 10.22533/at.ed.81919131115

CAPÍTULO 16 160

OS BENEFÍCIOS DO USO DAS FOLHAS DE *M. EMARGINATA* (ACEROLEIRA) PARA A SAÚDE ORGÂNICA

Cristiane Moutinho Lagos de Melo

Bárbara Rafaela da Silva Barros

Dayane Kelly Dias do Nascimento

Ricardo Sérgio da Silva

Lethícia Maria de Souza Aguiar

Georon Ferreira de Sousa

Iranildo José da Cruz Filho

DOI 10.22533/at.ed.81919131116

CAPÍTULO 17 175

PROTEÍNA $MO-CBP_2$ EXERCE ATIVIDADE INIBITÓRIA FRENTE A DIFERENTES ESPÉCIES DE *CANDIDA* E OCASIONA INIBIÇÃO DE H^+ -ATPASE DE MEMBRANA PLASMÁTICA

João Xavier da Silva Neto

Larissa Alves Lopes

Eva Gomes Moraes

Francisco Bruno Silva Freire

Ana Paula Apolinário da Silva

Bruno Bezerra da Silva

João Paulo Apolinário da Silva

Luciana Freitas Oliveira

Thiago Fernandes Martins

Claudia Johana Pérez Cardozo

Johny de Souza Silva

Daniele de Oliveira Bezerra de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.81919131117

CAPÍTULO 18 182

OS EFEITOS DA MICROCORRENTE E DO OLIGOELEMENTO SELÊNIO NAS DISFUNÇÕES TECIDUAIS DA FACE DO TABAGISTA

Cristiane Rissatto Jettar Lima

Anne Dryelle De Souza Silva

Isabela Mayara Souza Santos

Edneia Nunes Macedo

Jovira Maria Sarraceni

Luciana Marcatto Fernandes Lhamas

Suelen Moura Zanquim Silva
DOI 10.22533/at.ed.81919131118

CAPÍTULO 19 194

PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL LEISHMANICIDA NA AMAZÔNIA

Arnold Patrick de Mesquita Maia
Beatriz dos Reis Marcelino
Daniely Alves Almada
Tainá Soares Martins
Taís Amaral Pires dos Santos
Josiane do Socorro Vieira
Sebastião Ribeiro Xavier Júnior
Silvane Tavares Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.81919131119

CAPÍTULO 20 207

REABILITAÇÃO NEUROMOTORA PARA O PACIENTE COM TRAUMA RAQUIMEDULAR - SÍNDROME DE BROWN SÉQUARD

Diana Marrocos de Oliveira
Natália Ramalho Figueredo
Camila Ferreira Alves
Priscila Andrade da Costa
Sting Ray Gouveia Moura
Patrícia Cordeiro Oliveira
Rodrigo Canto Moreira

DOI 10.22533/at.ed.81919131120

CAPÍTULO 21 215

TÉCNICAS DE CRIAÇÃO E MANUTENÇÃO DE INSETÁRIOS DE MOSQUITOS *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera: CULICIDAE)

Fabiola da Cruz Nunes
Louise Helena Guimarães de Oliveira
Hyago Luiz Rique
Gabriel Joventino do Nascimento

DOI 10.22533/at.ed.81919131121

CAPÍTULO 22 225

TRIAGEM FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE *Mansoa difficilis* E *Hippocratea volubilis*

Mayara Cristina Neves Abel
Letícia Pezenti
Nathani Fernandes Alves Silva
Bruno Henrique Feitosa
Ana Francisca Gomes da Silva

DOI 10.22533/at.ed.81919131122

CAPÍTULO 23 232

UTILIZAÇÃO DE TÍBIAS SECAS DE ADULTOS NA ESTIMATIVA DO SEXO E IDADE POR MEIO DE MEDIDAS LINEARES

Rinaldo Alves da Silva Rolim Junior
Amanda Santos Meneses Barreto
Bruna Maria Barros de Jesus
Gabrielle Souza Silveira Teles
Kellyn Mariane Souza Sales
Mylla Crislley Trindade Carvalho
Renata Queiroz Corrêa

ErasmO de Almeida Júnior

DOI 10.22533/at.ed.81919131123

SOBRE A ORGANIZADORA.....	234
ÍNDICE REMISSIVO	235

AVALIAÇÃO *IN VITRO* E *IN VIVO* DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO EXTRATO DE PRÓPOLIS SOBRE CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

Amanda Pohlmann Bonfim

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

Andressa Gimenes Braga

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Medicina
Maringá, Paraná

Karina Mayumi Sakita

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

Daniella Renata Faria

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

Glaucia Sayuri Arita

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

Franciele Abigail Vilugron Rodrigues Vendramini

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

Isis Regina Grenier Capoci

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

Marcos Luciano Bruschi

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Farmácia

Maringá, Paraná

Érika Seki Kioshima

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

Patrícia de Souza Bonfim-Mendonça

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

Terezinha Inez Estivalet Svidzinski

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

RESUMO: A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma vaginite comum que afeta mulheres especialmente em idade fértil. *Candida albicans* é a levedura responsável por quase 80% dos casos, porém outras espécies, como *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, também podem causar CVV. Essas etiologias têm aumentado e com isso, também o perfil de resistência aos antifúngicos convencionais. Atualmente, os protocolos de tratamento da CVV baseiam-se na classificação clínica em CVV complicada e CVV não-complicada, que estratifica a infecção de acordo com a intensidade e frequência das manifestações clínicas, bem como as espécies envolvidas. Na terapêutica, considerando o limitado arsenal de fármacos disponível e o

crescente perfil de resistência fúngica, a busca por novas fontes terapêuticas, com baixa toxicidade e fácil administração, deve ser motivada. O extrato de própolis (PRPe) tem sido utilizado em diversos tratamentos, considerando sua composição e propriedades farmacológicas que permitem uma ampla aplicabilidade, inclusive como agente antifúngico. Este estudo relata uma experiência *in vitro* e *in vivo* da utilização do PRPe. *In vitro*, os isolados clínicos de *C. albicans* e *C. glabrata* foram sensíveis a atividade antifúngica do PRPe. Adicionalmente, o estudo *in vivo*, com modelo murino de CVV por *C. albicans*, mostrou uma expressiva redução da carga fúngica e uma reorganização epitelial nos animais tratados com própolis, comparado ao controle. Esses resultados atestam a oportunidade promissora do PRPe no tratamento da CVV e representam um incentivo ao desenvolvimento de pesquisas de fase clínica.

PALAVRAS-CHAVE: própolis; candidíase experimental; antifúngico.

IN VITRO AND IN VIVO EVALUATION ON THE ANTIFUNGAL ACTIVITY OF PROPOLIS EXTRACTIVE SOLUTION ON VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

ABSTRACT: Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a common vaginitis that affects women, especially at childbearing age. *Candida albicans* is responsible for almost 80% of cases, but other species such as *C. glabrata*, *C. tropicalis* and *C. parapsilosis* may also cause VVC. These etiologies have increased and also the resistance profile to conventional antifungals. Currently, VVC treatment protocols are based on the clinical classification into complicated and uncomplicated VVC, which stratifies the infection according to the intensity and frequency of clinical signs, as well as the species involved. In therapy, considering the limited arsenal of drugs available and the growing fungal resistance profile, the search for new therapeutic sources with low toxicity and easy administration should be motivated. The propolis extractive solution (PRPe) has been used in several treatments, considering its composition and pharmacological properties that allow a wide applicability, including as an antifungal agent. In this study, were reported an *in vitro* experiment of PRPe against clinical isolates of *C. albicans* and *C. glabrata* which an expressive PRPe antifungal activity. An *in vivo* study has been also performed with a murine model of VVC by *C. albicans*, which showed a significant reduction in fungal burden and an epithelial reorganization in the propolis-treated animals, compared to control. These results attest to the promising opportunity of PRPe in the VVC treatment and represent an incentive for the development of clinical phase research.

KEYWORDS: propolis; experimental candidiasis; antifungal.

1 | INTRODUÇÃO

Candidíase Vulvovaginal

Candidíase vulvovaginal (CVV) é um importante problema de saúde pública

mundial. É caracterizada por uma série de sinais (eritema e edema vulvar, fissuras, escoriações e leucorréia vaginal espessa) e sintomas (prurido vulvar, ardência, vermelhidão, inchaço, dispareunia, disúria externa), não necessariamente manifestados todos ao mesmo tempo. CVV afeta um grande número de mulheres saudáveis em idade fértil, resultando em sintomas que geram desconforto genital, prejuízos nas relações sexuais e afetivas, além de reduzir a qualidade de vida e prejudicar o desempenho laboral. Como consequência, estima-se que só nos EUA, os gastos com mulheres afetadas pela CVV são de aproximadamente \$1 bilhão/ano. No Brasil, bem como nos EUA, a CVV é a segunda causa de infecção vaginal, sendo precedida somente pela vaginose bacteriana. Mas na Europa, CVV é a principal causa de infecções vaginais. Situações em que a mesma mulher manifesta três ou mais episódios de CVV no período de um ano são considerados CVVR, candidíase vulvovaginal recorrente (Sobel, 2007; Sobel, 2014; Sobel, 2016).

Atualmente, é muito difícil avaliar a real prevalência da CVV na população, mas estima-se que seja muito superior aos números publicados, pois além de não ser agravo de notificação compulsória, há o fato de *Candida* spp. estar presente no trato genital de aproximadamente 20% das mulheres saudáveis, sem caracterizar uma CVV. Além disso, a automedicação indiscriminada, com o uso das drogas *over-the-counter* que estão facilmente disponíveis para compra, sem prescrição médica, contribui para subestimar os dados epidemiológicos de CVV (Pappas et al., 2016).

Etiologia da CVV

Candida albicans é o principal patógeno responsável pelas infecções de CVV, representando por 60-80% dos casos, especialmente aqueles de CVV não-complicada (Kennedy et al., 2010). A segunda espécie mais comumente relacionada à CVV é *C. glabrata*, seguido das espécies *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. inconspícua*, sendo conhecidas como espécies *Candida* não-*C. albicans* (Colombo et al., 2013).

Classificação da CVV

O *Center of Disease Control* (Pappas et al., 2016) classifica a CVV, clinicamente, em CVV não-complicada e CVV complicada (Tabela 1). A CVV não-complicada inclui os casos esporádicos de CVV, com sintomas leves a moderados, causados pela espécie *C. albicans*, em mulheres imunocompetentes. A CVV complicada, diagnosticada em 10 a 20% dos casos, é representada pelos casos de CVV com sintomatologia mais severa, CVVR, infecções causadas pelas espécies *Candida* não-*C. albicans* ou aqueles que ocorrem em mulheres imunocomprometidas (p. ex. diabéticas, usuárias de corticosterapia ou terapia imunossupressora, infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana).

CVV Não-complicada (todos os critérios)	CVV Complicada (pelo menos um dos critérios)
CVV esporádica / infrequente	CVV recorrente
CVV com sintomas leves / moderados	CVV com sintomas severos
Infecção por <i>Candida albicans</i>	Infecção por espécies de <i>Candida</i> não-albicans
Mulheres imunocompetentes	Mulheres imunocomprometidas ou em uso de terapias imunossupressoras

Tabela 1 – Classificação Clínica da Candidíase Vulvovaginal (CVV) segundo *Center for Disease Control and Prevention* (2015)

Fonte: Pappas, 2016

Fisiopatologia da CVV

Muitos fatores podem influenciar no processo infeccioso por essas leveduras que frequentam naturalmente o ambiente vaginal. Destaca-se a presença do estrogênio; o comensalismo, ou seja, a presença das leveduras no local sem causar doença; condições imunológicas da mulher, bem como as características bioquímicas e microbiológicas da levedura no ambiente vaginal (Mtibaa et al., 2017). A CVV é uma infecção comum na fase puberal e rara nas fases pré-púbere e pós-menopausa, exceto em casos sob terapia de reposição hormonal uma vez que os estrogênios atuam de modo multifatorial com destaque para as modificações diretas no epitélio e na composição vaginal da hospedeira, permitindo a infecção por *Candida* spp. Além disso, estão envolvidos fatores ligados diretamente ao patógeno, conhecidos como potencial de virulência (Silva et al. 2012). Nesse contexto, é sabido que a CVV ocorre naturalmente, de modo mais frequente e com sintomas mais severos, na fase lútea do ciclo ovulatório devido aos picos de estrogênio e progesterona que ocorrem nessa fase.

A microbiota vaginal exerce um papel importante na manutenção da saúde vaginal e confere um efeito protetor contra a CVV através de mecanismos ainda não muito bem esclarecidos. Ademais, o pH vaginal ácido, graças à produção de ácido lático pelos *Lactobacillus* spp., também possui um forte efeito protetor para o ambiente vaginal contra infecções oportunistas (Gonçalves et al. 2016).

Acredita-se que a CVVR esteja relacionada diretamente com os estados adquiridos de depressão imunológica da mucosa vaginal normal, associados aos polimorfismos genéticos predisponentes à doença, o que permitiria uma redução do limiar de tolerância da mucosa ao micro-organismo quando comparadas a mulheres não propensas à CVV. Entretanto, há ainda outros fatores envolvidos na etiopatogenia e no tratamento da CVV que ainda não estão elucidados (Mtibaa et al., 2017; Gonçalves et al. 2016).

Nesse contexto, é importante identificar e reconhecer minimamente os fatores

de risco associados a CVV que predispõe as pacientes à recorrência. Dentre os fatores de risco mais conhecidos estão: alta frequência de relações sexuais, recepção de sexo oral, uso de *condom* e espermicidas, uso de anticoncepcionais hormonais combinados com altas doses de estrogênio, gestação, uso de antibióticos e imunossuppressores, diabetes mellitus descompensada, estresse, obesidade e a própria predisposição genética (Achkar et al., 2010; Sobel, 2017).

Candida spp. é dotada de importantes fatores que são responsáveis pela sua alta virulência, dificultam a resposta imunológica do paciente e adicionalmente prejudicam a ação fungicida do antifúngico no tratamento. Dentre esses fatores de virulência pode-se citar: filamentação, capacidade de aderir a células do hospedeiro e a dispositivos médicos, e a consequente formação de biofilme sobre essas superfícies. Em conjunto, esses fatores podem ser responsáveis pela permanência prolongada desse agente no ambiente vaginal.

Diagnóstico da CVV

O diagnóstico da CVV é sugerido na presença de dois ou mais sinais ou sintomas pela paciente associado à presença de leveduras, hifas ou pseudo-hifas na avaliação à fresco (solução salina, 10% KOH) e coloração de Gram da secreção vaginal (Pappas et al. 2016). Porém, devido à baixa especificidade dos achados clínicos, uma vez que também podem se manifestar em outras infecções vaginais (vaginose bacteriana, tricomoníase e gonorreia), a cultura para identificação da espécie da levedura infectante ganha espaço relevante no diagnóstico para direcionar o tratamento adequado, além de predizer o risco de recorrência da doença (Sobel 2016).

Segundo orientações do CDC, o uso de KOH a 10% em exames a fresco facilita a visualização de leveduras e micélios ao romper material celular que possa sobrepor as leveduras ou pseudo-hifas. Por isso, esse exame deve ser realizado em todas as mulheres que apresentem sinais e sintomas de CVV. Aquelas que tiverem resultado positivo, devem ser tratadas; aquelas que tiverem resultado negativo, a cultura vaginal deve ser considerada. Se a cultura de *Candida* spp. não puder ser realizada, o tratamento empírico deve ser considerado nos casos de CVV não-complicada (Pappas et al. 2016).

Nos casos de CVV complicada, a cultura é de extrema importância, tanto no diagnóstico como na identificação de espécies atípicas, incluindo as espécies como *C. glabrata* que não forma hifas ou pseudo-hifas e, por esse motivo, tem sua identificação prejudicada no exame à fresco da secreção vaginal. Mulheres que, por ventura, apresentem culturas vaginais positivas para *Candida* spp., na ausência de manifestações clínicas, não devem ser tratadas, visto que até 20% das mulheres são colonizadas pelo fungo e se mantêm assintomáticas (Pappas et al. 2016).

Por fim, o controle de cura só está indicado após tratamento de infecções

persistentes por *Candida* não-*C. albicans* com pelo menos duas culturas negativas uma semana e duas semanas após o tratamento (Febrasgo, 2010).

Tratamento da CVV

O tratamento da CVV depende de diversos fatores (história clínica atual e pregressa da paciente, classificação clínica da CVV, exame físico e resultados laboratoriais) e, por isso, deve ser individualizado. De modo geral, as drogas antifúngicas disponíveis no mercado podem ser divididas em poucas classes farmacológicas, conforme seu mecanismo de ação (Tabela 2), sendo que uma grande parte delas pode ser aplicada na terapêutica da CVV (Silva, 2010).

Grupos	Poliênicos	Imidazólicos	Triazólicos	Equinocandinas	Outros
Fármacos	nistatina anfotericina B	miconazol butoconazol clotrimazol cetoconazol fenticonazol tioconazol	fluconazol itraconazol terconazol voriconazol	casposfungina micafungina	flucitosina ácido bórico

Tabela 2 – Classificação farmacológica dos antifúngicos

Fonte: Silva, 2010

Nesse contexto, a CVV não-complicada pode ser tratada, de forma eficaz, com formulações de curta duração, isto é, dose única ou regimes de 1 a 3 dias (Tabela 3), sendo que os azólicos aplicados topicamente resultam em rápido alívio dos sintomas e culturas negativas em 80-90% das pacientes que finalizam a terapia (Pappas et al. 2016). Já os protocolos nacionais trazem a nistatina como droga de primeira escolha no tratamento da CVV não-complicada e, também na CVV complicada causada por espécies *Candida* não-*C. albicans*, como opção eficaz e de baixa toxicidade podendo ser utilizada com segurança em grupos especiais como gestantes, crianças e idosos (Febrasgo, 2010).

Contudo, apesar de os derivados azólicos serem medicações bem toleradas, estão frequentemente associados a reações locais adversas (irritação, vermelhidão, ardor e prurido) e efeitos sistêmicos já descritos. Essas reações adversas podem ser motivo de baixa aderência ao tratamento e descontinuação do uso do medicamento, além de confundir os parâmetros de controle de cura clínica e limitar o sucesso do tratamento.

Nos casos de CVV complicada, os episódios isolados de infecção respondem bem às terapias de curta duração com azólicos tópicos ou orais, porém, para manter o controle clínico e micológico, recomenda-se o tratamento estendido da droga de escolha inicial por 7 a 14 dias, ou dose única de fluconazol (100, 150 ou 200mg) a cada 3 dias em um total de 3 doses (Pappas et al. 2016). Em associação, nos casos

de CVVR, o tratamento de manutenção semanal com fluconazol oral (100, 150 ou 200mg) ou clotrimazol 500mg vaginal é recomendado, por pelo menos seis meses, com 40-50% de sucesso em manter a cura clínica e laboratorial por até um ano após o término do tratamento. Na gravidez e lactação, uma vez que os azólicos orais são contra indicados (Classe C), em casos de recorrência, pode-se utilizar clotrimazol 500 mg a cada 1 a 2 semanas para melhor controle dos sintomas (Febrasgo, 2010). Adicionalmente, os casos de CVV com clínica severa estão associados a pior resposta quando utilizados tratamentos orais ou tópicos de curta duração, sendo recomendado um regime estendido com azólicos tópicos por até 14 dias ou duas doses sequenciais de fluconazol (150mg) com intervalo de 3 dias (Pappas et al. 2016).

Nos casos de CVV por espécies *Candida* não-*C. albicans* é importante excluir outras causas para os sintomas apresentados pela paciente antes de estabelecer o plano terapêutico, uma vez que 50% das infecções por essas espécies apresentam mínimos ou nenhum sintoma, e a cultura positiva não deve ser fator exclusivo determinante no planejamento do tratamento (Kennedy et al., 2010). Ainda não há um tratamento padrão para as infecções vaginais por espécies *Candida* não-*C. albicans*, os protocolos ainda incluem como primeira escolha os regimes estendidos (7-14 dias) de azólicos não-fluconazol orais ou tópicos, apesar da crescente resistência dessas espécies a esse grupo antifúngico.

Medicamento	Concentração	Posologia	Período de tratamento
nistatina (creme)	100.000UI	4g, 1 vez ao dia, intravaginal	14 dias
clotrimazol (creme)	1%	5g, 1 vez ao dia, intravaginal	7-14 dias
clotrimazol (creme)	2%	5g, 1 vez ao dia, intravaginal	3 dias
miconazol (creme)	2%	5g, 1 vez ao dia, intravaginal	7 dias
miconazol (creme)	4%	5g, 1 vez ao dia, intravaginal	3 dias
butoconazol (creme)	2%	5g, 1 vez ao dia, intravaginal	dose única
terconazol (creme)	0.4%	5g, 1 vez ao dia, intravaginal	7 dias
terconazol (creme)	0.8%	5g, 1 vez ao dia, intravaginal	3 dias
fluconazol (comprimido)	150mg	1cp, 1 vez ao dia	dose única

Tabela 3 – Esquemas terapêuticos recomendados no tratamento da CVV não-complicada
Center for Disease Control and Prevention (2015)

Fonte: Febrasgo, 2010, Pappas, 2016

Se houver recorrência, pode se utilizar ácido bórico 600mg em cápsulas gelatinosas via vaginal, diariamente, por 2 semanas, com taxa de cura de até 70% , ou com um custo mais elevado, a opção da flucitosina 17% sozinha ou associada à anfotericina B 3% tópica diária, por 14 dias consecutivos (Febrasgo, 2010; Sobel 2016

Por fim, o tratamento do parceiro sexual não se faz necessário em nenhuma das situações já mencionadas, por falta de evidências que suportem melhores resultados com essa conduta, exceto nos casos em que haja clínica própria de

balanite (eritema, prurido e irritação na região da glândula peniana), quando há então benefício no tratamento tópico para alívio dos sintomas masculinos (Febrasgo, 2010; Pappas et al. 2016).

2 | NOVAS TERAPIAS ANTIFÚNGICAS

No contexto da inovação terapêutica, os compostos naturais possuem papel relevante como fonte de novas drogas com boa atividade antimicrobiana e baixo efeito citotóxico. Nas últimas 3 décadas, 49% dos quimioterápicos aprovados pelo *Food and Drug Administration - FDA* derivam diretamente de produtos naturais (Newman et al., 2016). A indústria farmacêutica tem demonstrado muito interesse na descoberta de novas moléculas derivadas e compostos naturais com efetividade isolada ou em associação com outras drogas já conhecidas para otimizar diversos tratamentos. Além disso, os compostos naturais têm se mostrado como alternativas terapêuticas interessantes, graças a múltiplas atividades biológicas, baixa toxicidade e poucos efeitos colaterais.

Própolis

Própolis é um material resinoso, fortemente adesivo, produzido principalmente por abelhas *Apis mellifera* L., a partir da coleta de brotos e exsudatos de plantas, misturados com enzimas, pólen e cera (Burdock et al., 1998). Dentre muitas utilidades, a própolis é utilizada pelas abelhas para preservar sua sociedade contra diversas doenças, como infecções fúngicas e bacterianas, graças às propriedades antimicrobianas atribuídas à própolis.

Registros bibliográficos mostram o uso terapêutico da própolis desde a antiguidade por egípcios, persas e romanos. Como um composto natural, tem sido usada como um remédio tradicional para tratar diversas doenças devido suas características biológicas e farmacológicas, com múltiplas atividades terapêuticas já demonstradas, dentre elas antimicrobiana, anti-inflamatória, imunomoduladora, antioxidante, reparadora tecidual, citostática e antitumoral com resultados positivos e inovadores no tratamento da CVV (Oryan et al., 2018; Capoci et al., 2015; Longhini et al., 2007; Castaldo et al., 2002). Além disso, seu baixo efeito citotóxico foi reportado por alguns autores, assegurando seu uso e aplicação clínica (Capoci et al., 2015).

Os efeitos antifúngicos *in vitro* da própolis já foram demonstrados em diversos estudos prévios, incluindo várias espécies de fungos (Veiga et al., 2018; Capoci et al. 2015), comprovando sua ação tanto fungistática quanto fungicida. Além disso, nosso grupo também tem experiência com o uso do extrato de própolis no tratamento clínico da onicomicose (Veiga et al. 2018), com resultados promissores já que comprova a atividade antifúngica aliada à baixa toxicidade, reportada por Capoci et al. 2015. Entretanto, pesquisas envolvendo a aplicação clínica visando a terapêutica vaginal,

ainda são incipientes. Em princípio, própolis tem um grande potencial para uso no tratamento da candidíase, tendo em vista os efeitos cumulativos, como antifúngico, anti-inflamatório, diminuindo sintomas importantes da CVV, como edema e prurido. Adicionalmente, suas propriedades na regeneração de tecidos, aliadas a ausência de citotoxicidade, credenciam a própolis como promissor novo fármaco no combate à CVV. Assim, o extrato de própolis é uma importante alternativa terapêutica do ponto de vista econômico e de eficácia farmacológica. Contudo, são raros os estudos realizados com esse fim em animais de laboratório.

Baseados neste panorama, desenvolvemos um estudo visando avaliar a atividade antifúngica de uma formulação farmacêutica contendo própolis (extrato alcoólico) já recomendado pela ANVISA RDC nº97 (1º de Agosto de 2016, Art.33) para uso na cavidade bucal, como anti-inflamatório, antisséptico e cicatrizante. O extrato de própolis (PRPe) foi testado *in vitro* sobre leveduras vaginais e *in vivo* em CVV experimental causada por *C. albicans*, em camundongos Balb/C. PRPe é uma complexa mistura constituída por 47% de resina contendo vitaminas, sais minerais, compostos fenólicos como flavonóides, ácidos graxos, álcoois aromáticos e ésteres; 30% de ceras; 5% de pólen, 4-15% de substâncias voláteis e matérias estranhas; e 13% de substâncias desconhecidas. Entre estes componentes, os polifenóis (flavonoides) estão presentes em altas concentrações, os quais têm sido identificados como sendo responsáveis pelas principais atividades farmacológicas deste composto.

Para esse estudo, inicialmente foram realizados testes *in vitro* de acordo com o documento M27-A3 do *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI), modificado para produtos naturais (Capoci et al. 2015). PRPe foi testado nas concentrações de 5,2 a 2680 $\mu\text{g/mL}$ de polifenóis totais sobre isolados clínicos CVV (Comitê de ética e pesquisa com seres humanos (COPEP) CAAE nº 02200093000-09 reporte nº 435/2009). Foram utilizadas 104 leveduras do gênero *Candida*, sendo 56 leveduras da espécie *C. albicans* e 48 da espécie *C. glabrata*. A Figura 1 mostra de forma representativa a determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM) de própolis frente às duas espécies de levedura. *C. albicans* mostrou maior sensibilidade a atividade antifúngica do PRPe em relação à espécie *C. glabrata*. A concentração de 167 $\mu\text{g/mL}$ de polifenóis totais foi capaz de eliminar a maioria (59%; n=33) dos isolados clínicos da espécie *C. albicans*. Por outro lado, 69% (n=33) dos isolados clínicos da espécie *C. glabrata*, foram sensíveis a atividade antifúngica na concentração de 335 $\mu\text{g/mL}$ de polifenóis totais.

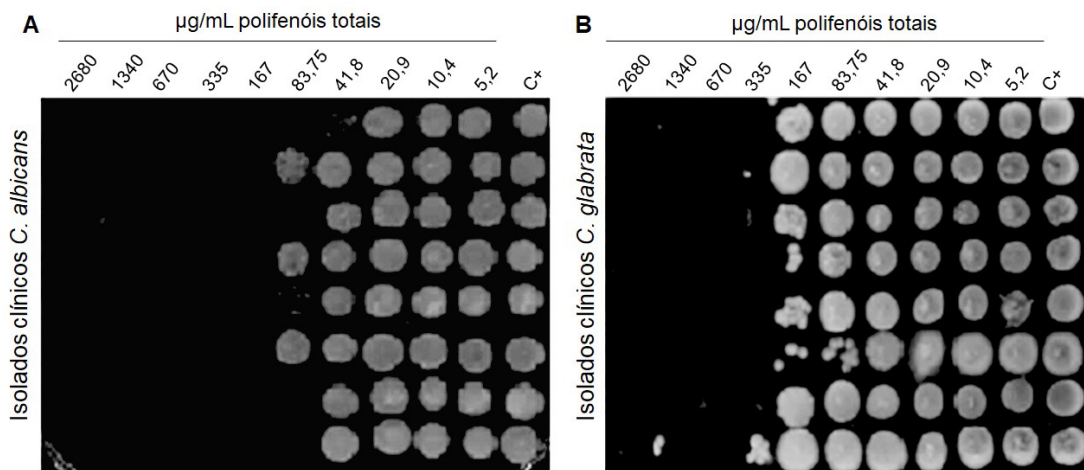


Figura 1: Imagem representativa da determinação da concentração fungicida mínima (CFM) do extrato de própolis (PRPe) sobre leveduras isoladas de pacientes com candidíase vulvovaginal. A concentração do extrato de própolis variou de 5,2 a 2680 $\mu\text{g/mL}$ de polifenóis totais. A) Representação da CFM do extrato de própolis para os isolados clínicos de *C. albicans*. B) Representação da CFM do extrato de própolis para os isolados clínicos de *C. glabrata*. Controle Positivo= C+ (leveduras em meio de cultura sem própolis). CFM corresponde à menor concentração de PRPe capaz de impedir o crescimento das leveduras.

Os resultados *in vitro* foram encorajadores para a realização do estudo experimental, em animais de laboratório. Assim, as propriedades antifúngicas do PRPe foram avaliadas em camundongos BALB/C fêmeas (n=24) com 4 a 5 semanas de idade e peso médio de 22 gramas. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em animais CEUA, da Universidade Estadual de Maringá sob parecer nº 4717180616. Os animais foram divididos em três grupos com oito animais cada, sendo: grupo controle (sem tratamento), grupo tratado com PRPe (214 $\mu\text{g/mL}$ de polifenóis totais) e grupo tratado com droga comercial, miconazol creme (20mg/g). Após comprovação que o modelo infeccioso tinha sido estabelecido e estabilizado, os animais foram tratados 2x/dia por 7 dias. Para este ensaio, foi escolhida uma concentração mediana do PRPe a partir da atividade antifúngica *in vitro*. A Figura 2 mostra redução expressiva na carga fúngica após o tratamento da CVV experimental com PRPe quando comparado com o grupo controle. Observamos que a atividade antifúngica foi significativa após sete dias de tratamento com redução da carga fúngica aproximada de 2 logs, $p < 0.05$, o que representa uma redução da viabilidade fúngica de aproximadamente 100x. Estes resultados foram semelhantes aqueles obtidos com a droga de referência.

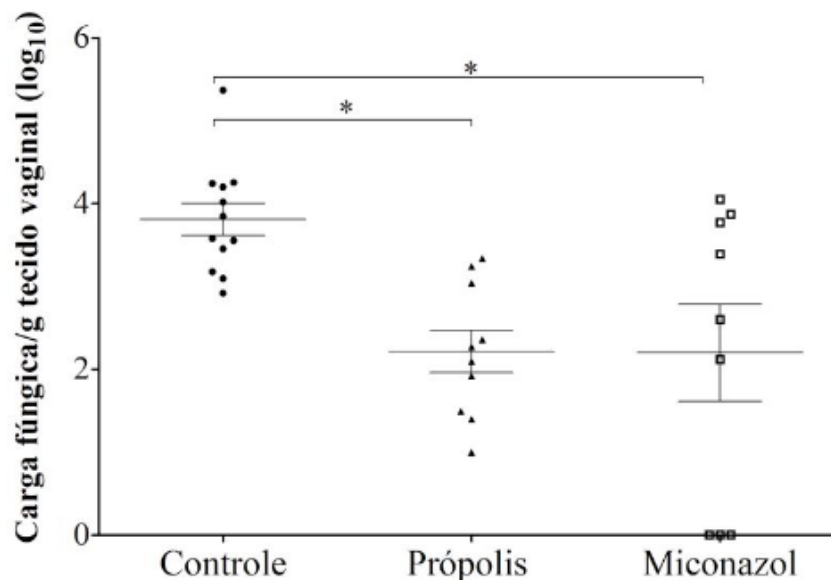


Figura 2. Atividade antifúngica in vivo do extrato de própolis (PRPe) em modelo de candidíase vulvovaginal experimental. A) Camundongos fêmeas com candidíase vulvovaginal (n=8) sem tratamento (controle), tratados (n=8) durante 7 dias com o PRPe (30 μ L, 214 μ g/mL de teor total de fenol contido em ácido gálico) e tratados (n=8) durante 7 dias com miconazol (30 μ L, 20mg/g creme). * p <0.05, de acordo com o *Student's t-test*, realizado pelo programa *GraphPad Prism* versão 6.0.

Após sete dias de tratamento, foi retirado cirurgicamente o tecido vaginal dos animais avaliados. Cortes histológicos foram realizados com posterior coloração por *Grocott-Gomori's methenamine silver* (GMS) e contra-corados com *haematoxylin and eosin* (H&E). Após análise de no mínimo 20 campos microscópicos, foi possível comprovar a eficiente atividade antifúngica do PRPe com importante redução da carga fúngica no tecido vaginal (Figura 3A) e reconstituição da camada córnea com estabelecimento da integridade da mucosa vaginal, como observado na figura 3B.

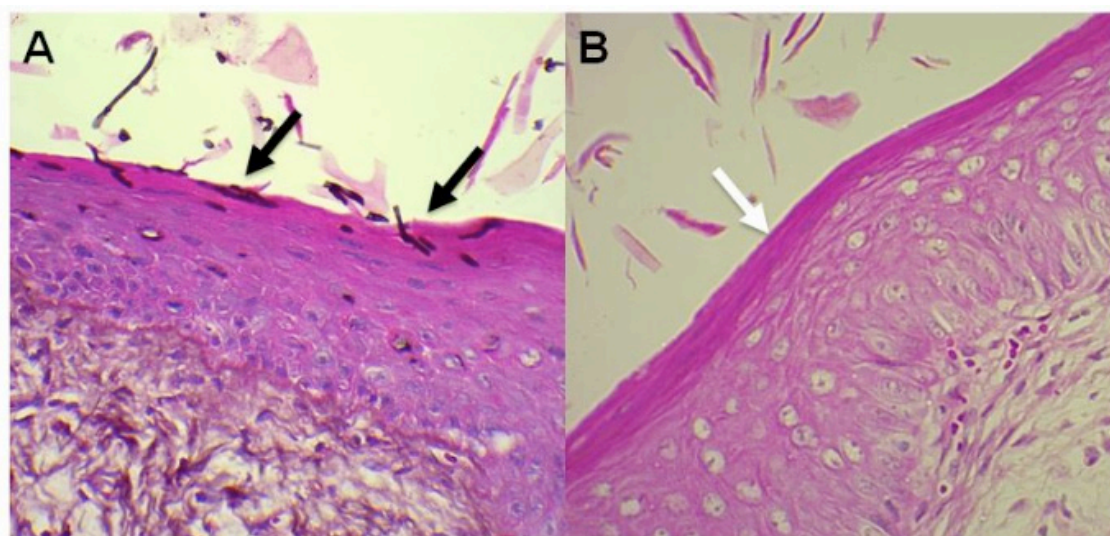


Figura 3. Análise histopatológica da mucosa vaginal de animais Balb/c infectados intravaginalmente com *Candida albicans* e tratados com extrato de própolis (PRPe). (A) Grupo controle: animais infectados intravaginalmente com *C. albicans* e sem tratamento (20x). (B) Grupo tratamento: animais infectados intravaginalmente com *C. albicans* e tratados 2x/dia

durante 7 dias (20x). Setas pretas indicam a presença de pseudo-hifas de *Candida albicans* no extrato córneo da mucosa vaginal. Setas brancas indicam o extrato córneo da mucosa vaginal reconstituído e com a ausência de leveduras após o tratamento com o PRPe. Cortes histológicos corados por *Grocott-Gomori's methenamine silver* (GMS) e contra-corados com *haematoxylin and eosin* (H&E).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os desafios encontrados em relação à abordagem terapêutica da CVV, o extrato de própolis, já aceito e disponível no mercado para tratamento de infecções tegumentares, tem potencial para ser empregado também no tratamento de infecções de mucosas, mais especificamente a CVV. Neste estudo, o extrato de própolis mostrou eficiente atividade antifúngica *in vitro*, corroborando com estudos prévios a este e, também de outros grupos. Além disso, apresentou resultados satisfatórios no tratamento *in vivo*, em animais infectados experimentalmente com *C. albicans*, sendo esta a espécie de levedura mais frequente em CVV, configurando uma alternativa eficiente para tratamento da CVV em humanos. Importante destacar que o estudo histopatológico mostra não apenas o desaparecimento dos fungos no tecido da mucosa vaginal como também a reconstituição do epitélio, provavelmente devido à ação somatória das propriedades antifúngicas e cicatrizantes da própolis. Além disso, é importante destacar a ausência de citotoxicidade da própolis evidenciada em estudos prévios. Esses resultados credenciam a utilização dessa formulação em estudos de fase clínica, envolvendo mulheres com casos reais de CVV randomizadas e, posteriormente, o pedido de autorização da ANVISA para seu uso no tratamento clínico da CVV. Essas etapas são promissoras e respaldadas pelas importantes ações biológicas da própolis, bem como pelo seu baixo custo e fácil disponibilidade no mercado, inclusive no sistema público de saúde.

REFERÊNCIAS

ACHKAR, Jaqueline M. **Candida infections of the genitourinary tract.** *Clinical microbiology reviews*, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 253-273, 7 abr. 2010.

BURDOCK, George A. **Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis).** *Food and Chemical toxicology*, [S. l.], v. 36, n. 4, p. 347-363, 1 abr. 1998.

CAPOCI, Isis Regina. **Propolis is an efficient fungicide and inhibitor of biofilm production by vaginal *Candida albicans*.** *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, [S. l.], v. 2015, p. 1-9, 1 jan. 2015

CASTALDO, Stefano. **Propolis, remedy used in modern medicine.** *Fitoterapia*, [S. l.], ano 2002, v. 73, 1 nov. 2002. 1, p. s1-s6.

COLOMBO, Arnaldo L. **Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Salvador, ano 2013, v. 17, n. 3, p. 283-312, 1 jun. 2013.

- GONÇALVES, Bruna. **Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors.** *Critical reviews in microbiology*, [S. l.], v. 42, n. 6, p. 905-927, 21 dez. 2015.
- KENNEDY, Melissa A. **Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans Candida species: new insights.** *Current Infectious Disease Reports*, [S. l.], ano 2010, v. 2, n. 6, p. 465-470, 4 set. 2010.
- LONGHINI, Renata. **Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, [S. l.], ano 2007, p. 388-395, 1 jul. 2007.
- MANUAL DE ORIENTAÇÃO EM TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA: VULVOVAGINITES.** São Paulo: Febrasgo, 2010.
- MTIBAA, L. **Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors.** *Journal de mycologie medicale*, Tunisia, v. 27, n. 2, p. 153-158, 1 jun. 2017.
- NEWMAN, David J. **Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014.** *Journal of natural products*, [S. l.], v. 79, n. 3, p. 629-661, 7 fev. 2016.
- RYAN, Ahmad. **Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S. l.], ano 2018, v. 98, p. 469-483, 1 fev. 2018.
- PAPPAS, Peter G. **Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis Update by the Infectious Diseases Society of America.** *Clinical Infectious Diseases*, [S. l.], v. 62, n. 4, p. 1-50, 15 fev. 2016.
- SILVA, Penildon. **Farmacologia.** [S. l.]: Guanabara koogan, 2002.
- SILVA, Sonia. **Candida parapsilosis and Candida tropicalis: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance.** *FEMS Microbiology Reviews*, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 288-305, 1 mar. 2012.
- SOBEL, Jack D. **Genital candidiasis.** *Medicine*, [S. l.], v. 42, n. 7, p. 364-368, 1 jul. 2014.
- SOBEL, Jack D. **Recurrent vulvovaginal candidiasis.** *American journal of obstetrics and gynecology*, [S. l.], v. 204, n. 1, p. 15-21, 1 jan. 2016.
- SOBEL, Jack D. **Vulvovaginal candidosis.** *The Lancet*, [S. l.], ano 2007, v. 369, p. 1961-1971, 9 jun. 2007.
- VEIGA, Flavia F. **Propolis Extract for Onychomycosis Topical Treatment: From Bench to Clinic.** *Frontiers in microbiology*, [S. l.], ano 2018, v. 9, p. 779, 25 abr. 2018.

SOBRE A ORGANIZADORA

RENATA MENDES DE FREITAS - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Minas Gerais, concluída em 2011; mestrado em Genética e Biotecnologia (2014) também pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). É Doutora em Ciências (2018) pelo Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, na área temática de genética e epidemiologia. Atualmente é professora do ensino a distância na Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), no curso de Ciências Biológicas, lecionando a disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I (TCC1) e pós-docanda do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), onde desenvolve projetos de pesquisas relacionados à epidemiologia molecular do câncer de mama e tumores pediátricos, incluindo aconselhamento e rastreamento genético de grupos com predisposição ao câncer hereditário.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acidente vascular 1, 2, 6
Acupuntura 13, 14, 15, 16, 20, 21
Amazônia 34, 162, 171, 194, 201
Anatomia humana 8, 232
Antioxidante 46, 66, 157, 160, 165, 166, 167, 169, 182, 183, 186, 191, 193, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231
Antitumoral 66, 153, 155, 156, 157, 162
Arboviroses 72, 76, 81, 84, 85, 215, 224
Atenção farmacêutica 26, 27, 32
Atividade antibacteriana 50, 52, 54, 57, 157
Atividade antifúngica 59, 60, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 168, 177, 178, 179
Atividade repelente 72, 73, 75, 76

B

Biofilme 63, 134, 135, 136, 137, 138, 139
Biotecnologia 52, 72, 73, 80, 83, 84, 99, 112, 115, 175, 176, 215, 223, 234

C

Cantina universitária 86, 87, 94, 95
CRISPR/Cas9 98, 99, 106, 108, 109, 111, 114, 115, 116

D

Determinantes sociais da saúde 140
Dispositivo médico 134

E

Edição gênica 111
Estratégias cirúrgicas 117, 129
Etnobotânica 176

F

Fisioterapia 1, 3, 5, 6, 7, 133, 193, 207, 208, 209, 210, 213, 214

G

Glaucoma 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33

I

Infecções sistêmicas 135

L

Leishmanicida 194, 197, 200, 201, 202, 204, 205

M

Medidas lineares 232

Melanoma 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159

Microcorrente 182, 183, 184, 185, 187, 188, 190, 191, 192

MO-CBP₂ 175, 176, 177

N

Nei Guan 13, 14, 16, 17, 20

O

Oligoelemento 182, 183, 186, 187, 191

P

Perfis imunogenéticos 34

Plantas medicinais 46, 50, 155, 161, 169, 173, 174, 194, 195, 197, 204, 205, 231

Processos imunológicos 34, 37

Programas de imunização 140

Protozoário 195, 196

R

Reabilitação 1, 3, 4, 5, 6, 207, 210, 211, 212, 213, 214

Regeneração do nervo periférico 117, 119, 128, 130

S

Saúde orgânica 160

Saúde única 86

Segurança alimentar 86

Síndrome Brown Séquard 207, 208, 209, 213

T

Tabagismo 112, 182, 183, 184, 192, 193

Tíbias secas 232

Tratamentos fitoterápicos 195

Trauma raquimedular 207, 208, 209, 213

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-7247-781-9



9 788572 477819