



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE - UAS

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE - CES

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DO EXTRATO DA PRÓPOLIS
VERDE CONTRA LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida* spp.**

LUANA SAYURI OKAMURA

CUITÉ – PB

2019

LUANA SAYURI OKAMURA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DO EXTRATO DA PRÓPOLIS
VERDE CONTRA LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida* spp.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade
Federal de Campina Grande, como requisito
obrigatório para obtenção de título de Bacharel
em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

CUITÉ – PB

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

O41a Okamura, Luana Sayuri.

Avaliação do potencial antifúngico do extrato da própolis verde contra leveduras do gênero *Candida* spp. / Luana Sayuri Okamura. – Cuité: CES, 2019.

31 fl.

**Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) –
Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2019.**

Orientador: Egberto Santos Carmo.

Coorientadora: Júlia Beatriz Pereira de Souza

Coorientadora: Ana Laura de Cabral Sobreira

1. *Candida* spp. 2. Candidíase oral. 3. Própolis verde. 4.
Atividade antifúngica. I. Título.

LUANA SAYURI OKAMURA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DO EXTRATO DA PRÓPOLIS
VERDE CONTRA LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida* spp.**

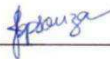
Trabalho de conclusão de curso apresentado a coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM 08/11/2019

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Egberto Santos Carmo
(Orientador)



Prof. Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza
(Examinador)



Prof. Ms. Ana Laura de Cabral Sobreira
(Examinador)

Dedico este trabalho a Deus, aos meus pais, meus irmãos, a família que Cuité me deu e a todos que sempre apoiarem este sonho, visto que apenas um sonho sonhado junto, torna-se realidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente a Deus, pois desde o dia em que houve todas essas mudanças em minha vida, pude sentir que Ele estava me colocando no meu lugar no mundo. Nunca pensei em fazer este curso, mas por alguma razão, um dia me deparei dentro de um laboratório do curso de Farmácia em certa instituição de São Paulo. E lá, eu me encontrei. Lá eu me apaixonei e lá foi amor à primeira vista. Após a época difícil do vestibular, me deparei em um momento de ansiedade e nervosismo, e perguntava a Deus porque eu não havia conseguido entrar na universidade da qual eu tanto quis, por tão pouco, mesmo após tanto esforço. E foi aí que Deus me ensinou a ser mais paciente. Um ano depois, mais uma vez, aquilo que eu tanto almejava não deu certo. E novamente questioneei a Deus porque as coisas não aconteciam como eu planejava. Foi aí que eu, quando estava no aeroporto, me preparando para passar uma temporada na Paraíba com minha irmã, recebi a notícia de que havia ingressado na Universidade Federal de Campina Grande, para o curso de Farmácia. E neste momento, eu percebi que talvez, meu lugar não era onde eu pensava que fosse. Quando conheci a cidade de Cuité, foi um espanto imenso, estava eu, sozinha, em uma cidade pequena, vivendo em um local do qual nunca havia ouvi falar anteriormente. Mas depois de tudo que Deus me mostrou, eu confiei. E hoje, reconheço e agradeço a Deus, por todos os seus ensinamentos e planos, apesar de serem diferentes dos meus, pois me colocaram no local do qual eu estava destinada a estar. Todas as dificuldades e as frustrações me ensinaram que era necessário que eu fosse paciente e fortalecesse minha fé. Pois apesar da distância dos meus familiares, o vínculo que nós tínhamos se tornou cada vez mais forte, e aqui encontrei outra família. Da qual tenho a certeza de que cada um foi escolhido por Deus para estarmos juntos nessa jornada.

Agradeço a minha mãe Teresa Yumiko Makiyama Okamura e ao meu pai Sérgio Liuti Okamura, pelos pais maravilhosos que são, pelos ensinamentos e pela dedicação, por estimularem a me tornar uma pessoa independente e por mostrarem o quanto o esforço e a determinação são essenciais para se correr atrás de um sonho. Foram suas lições que moldaram a pessoa que sou. E foram vocês a inspiração deste projeto.

Agradeço a minha irmã Miriam Midori Okamura, pela paciência de uma vida toda. A irmandade não é algo fácil, mas você se tornou minha melhor companheira e a pessoa da qual eu mais admiro na vida.

Agradeço ao meu anjo protetor Emerson Kazuo Okamura, pois em todos os momentos de aflição, ele era a luz que sempre me guiava e me trazia paz em minhas orações.

Agradeço a família que Cuité me proporcionou, aos integrantes do apartamento 489: Alison Lucas, Anny Caroline, Camila Soares e Maria das Graças, aos meus companheiros de Campina Grande: César Costa, Marcus Dutra, Fernando Emanuel, Matheus Merson, Maria Thaynara, Wilma Santos, Sabrina Alencar, Alison Lucas e Bruna Maia. E aos demais amigos que Cuité me proporcionou: Letícia Mireli, Ricardo Ígor, Ítalo Batista, Othon Luís, Raissa Gabriely e Victória Pessigty. Vocês foram a minha alegria durante esses 5 maravilhosos anos. Muito obrigada a todos!

Em especial, agradeço a Bruna Maia e a Camila Soares, vocês são um poço de luz e amor, obrigado por terem compartilhado essa alegria imensa que é emanada de vocês. A Sabrina Alencar por ter estado comigo desde o primeiro período. A Ítalo Batista por ser meu melhor amigo durante esses anos, e por seu bom humor matinal. A Maria Thaynara que se mostrou ser a minha dupla dinâmica, obrigada por ter estado comigo nesses últimos momentos de curso, conseguimos viver muitos altos e baixos. E essencialmente, a Maria, por ser a minha pessoa, e por se tornar uma irmã de coração e alma, te levarei comigo pra vida toda.

Agradeço ao meu orientador Egberto Santos Carmo e meu companheiro de pesquisa Matheus Merson de Araújo Silva, por toda a paciência e parceria durante este projeto.

Agradeço a Universidade Federal de Campina Grande, por ter me proporcionado 5 anos maravilhosos, e por todos os ensinamentos passados.

“Quando a gente anda sempre em frente, não pode ir muito longe.”

- Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

AValiação do potencial antifúngico do extrato da própolis verde contra leveduras do gênero *Candida*

As leveduras do gênero *Candida* residem na microbiota normal dos seres humanos e outros animais, porém alguns desequilíbrios podem proporcionar o desenvolvimento da infecção fúngica denominada de candidíase. Além disso, nos últimos anos, cepas resistentes vêm surgindo, limitando as opções terapêuticas para esta doença. Dessa forma, a busca por novas substâncias antifúngicas, a partir de produtos de origem natural vem crescendo, sendo a própolis um ótimo exemplo destes produtos, destacando seu uso em tratamentos de origem microbiana. Diante do exposto, objetivou-se verificar a atividade antifúngica da própolis verde contra cepas de *Candida* spp. Para tanto foi determinada a Concentração Inibitória Mínima (CIM), a partir da técnica de microdiluição, pela qual verificou-se a sensibilidade de cepas de *Candida* a concentrações do extrato de própolis numa variação de 15.000 µg/mL a 29,3 µg/mL. Os valores de CIM foram determinados pela análise visual da inibição do crescimento. Em seguida, adicionou-se cloreto de trifeniltetrazolio (TTC) para determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM). Ambos os ensaios foram realizados em triplicata. Os resultados de CIM variaram de 117,2 µg/mL a 468, 8 µg/mL. Os resultados da CFM são determinados ao visualizar a ausência da coloração rosa/vermelha de cada cavidade, dessa forma, as concentrações obtidas foram 117,2 µg/mL (*Candida albicans* HU-01); 468,8 µg/mL (*Candida albicans* ES-01); 468,8 µg/mL (*Candida haemulloni* SA-01); 937,5 µg/mL (*Candida parapsilosis* UR-01). Estes resultados atestam o potencial antimicrobiano do extrato de própolis verde, especialmente contra cepas do gênero *Candida*, colaborando assim, para sua utilização como antimicrobiana moderada, em especial, nas infecções causadas por esta levedura da cavidade oral.

Palavras-chave: *Candida* spp., candidíase oral, própolis verde, atividade antifúngica.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE POTENTIAL ANTIFUNGIC OF THE GREEN PROPOLIS EXTRACT AGAINST GENDER Yeast *Candida*

Candida yeasts reside in the normal microbiota of humans and other animals, but some imbalances can lead to the development of a fungal infection called candidiasis. Moreover, in recent years, resistant strains have been emerging, limiting the therapeutic options for this disease. Thus, the search for new antifungal substances from natural products has been growing, being propolis an excellent example of these products, highlighting their use in treatments of microbial origin. Given the above, the objective was to verify the antifungal activity of green propolis against strains of *Candida* spp. For this purpose, the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) was determined by the microdilution technique, by which the sensitivity of *Candida* strains to the concentrations of propolis extract in the range of 15,000 $\mu\text{g/mL}$ to 29,3 $\mu\text{g/mL}$ was verified. . MIC values were determined by visual analysis of growth inhibition. Then triphenyltetrazolium chloride (TTC) was added to determine the Minimum Fungicide Concentration (MFC). Both assays were performed in triplicate. MIC results ranged from 117,2 $\mu\text{g/mL}$ to 468,8 $\mu\text{g/mL}$. CFM results are determined by visualizing the absence of pink/red staining from each well, thus the concentrations obtained were 117,2 $\mu\text{g/mL}$ (*Candida albicans* HU-01); 468,8 $\mu\text{g / mL}$ (*Candida albicans* ES-01); 468,8 $\mu\text{g/mL}$ (*Candida haemulloni* SA-01); 937,5 $\mu\text{g/mL}$ (*Candida parapsilosis* UR-01). These results attest to the antimicrobial potential of green propolis extract, especially against strains of the genus *Candida*, contributing to its use as a moderate antimicrobial, especially in infections caused by this oral cavity yeast.

Keywords: *Candida* spp., oral candidiasis, green propolis, antifungal activity.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Apresentação dos dados epidemiológicos das espécies de <i>Candida</i> utilizadas no estudo	16
Quadro 2. Apresentação dos fármacos azóis de escolha para cada tipo de candidíase, incluindo a forma farmacêutica e a via de administração do antifúngico.	19
Quadro 3. Apresentação dos fármacos poliênicos de escolha para cada tipo de candidíase, incluindo a forma farmacêutica e a via de administração do antifúngico.	20
Quadro 4. Apresentação dos grupos de própolis, de acordo com sua coloração e região de origem	23
Tabela 1. Determinação da Concentração Inibitória Mínima do Extrato Etanólico da Própolis Verde e cetoconazol, frente a cepas de <i>Candida</i> de origem clínica	27
Tabela 2. Resultado da Concentração Fungicida Mínima do Extrato Etanólico da Própolis verde com concentrações variando entre 15.000 µg/mL a 29,30 µg/mL.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\mu\text{g/mL}$	Micrograma por mililitro
μL	Microlitro
ASD	Ágar Sabouraud Dextrose
<i>Candida albicans</i> ES-01	<i>Candida albicans</i> isolada em amostra de escarro, número 01
<i>Candida albicans</i> HU-01	<i>Candida albicans</i> isolada no Hospital Universitário, número 01
<i>Candida haemulloni</i> SA-01	<i>Candida albicans</i> isolada em amostra de sangue, número 01
<i>Candida parapsilosis</i> UR-01	<i>Candida albicans</i> isolada em amostra de urina, número 01
CES	Centro de Educação e Saúde
CFM	Concentração fungicida mínima
CIM	Concentração inibitória mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DMSO	Dimetilsulfóxido
KOH	Hidróxido de Potássio
NaCl	Cloreto de sódio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAS	Ácido Periódico-Schiff
TTC	Cloreto de Trifeniltetrazolio
UDPglicose	Glicose-uridina-difosfato
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UFMG	Universidade Federal de Campina Grande

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVO	13
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivos Específicos	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 Infecções Fúngicas	14
3.2 <i>Candida spp</i>	14
3.3 Candidíase	15
3.4 Epidemiologia	15
3.5 Diagnóstico	16
3.5.1 Diagnóstico Clínico.....	16
3.5.2 Diagnóstico Laboratorial	17
3.5.2.1 Exame Direto	17
3.5.3 Meios de Cultura.....	17
3.5.4 Identificação.....	18
3.6 Tratamento da Candidíase	18
3.7 Efeitos Adversos dos Antifúngicos	20
3.8 Mecanismo de Resistência	21
3.9 Produtos Naturais	22
3.9.1 Própolis.....	22
4. METODOLOGIA	24
4.1 Local de Trabalho	24
4.2 Matéria Prima	24
4.3 Fungos	24
4.4 Meio de Cultura	24
4.5 Inóculo	25
4.6 Determinações da Concentração Inibitória Mínima (CIM)	25
4.7 Determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM)	26
4.8 Cadastro no Sisgen	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
REFERÊNCIAS	
ANEXO	

1. INTRODUÇÃO

Os fungos são microrganismos eucariontes, heterotróficos, e podem ser classificados como leveduras (mononuclear) ou fungos filamentosos (vários núcleos), podendo apresentar potencial patogênico, dependendo dos tecidos ou órgãos afetados. São responsáveis por causar infecções fúngicas de superficiais até sistêmicas, como é o caso do gênero *Candida* (BERGOLD; GEORGIADIAS, 2004).

As leveduras do gênero *Candida* residem na microbiota normal dos seres humanos e outros animais, como comensais, sem causar quaisquer danos ao hospedeiro, porém alguns desequilíbrios predispõe o desenvolvimento dos fatores de virulência destas leveduras tornando-as patogênicas, o que permite seu oportunismo no hospedeiro, por isso são classificadas como fungos oportunistas, causando a infecção fúngica denominada de candidíase (SENEVIRATNE; SAMARANAYAKE, 2008; JOVITO, 2016; SHIOZAWA et al., 2018).

A origem da candidíase pode ser tanto endógena como exógena, sendo a primeira a mais frequente, devido ao fato de habitarem a microbiota normal do hospedeiro, como o trato gastrointestinal em cerca de 80%, e o trato geniturinário em cerca de 20 a 30% das mulheres. Em ambientes hospitalares, onde os pacientes apresentam-se imunocomprometidos, o gênero *Candida* representa cerca de 80% das infecções fúngicas, destacando as que acometem a corrente sanguínea (BARBEDO; SGARBI, 2010; SORENDINO et al., 2018).

A candidíase é causada, frequentemente, pela espécie *Candida albicans*, porém o perfil epidemiológico desta doença tem-se invertido, visto que se observou uma incidência de casos de candidíase causada por espécies de *Candida* não *albicans*, como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. Tais dados são preocupantes, visto que tal incidência esta associada com o aumento na taxa de mortalidade (GUINEA, 2014; SORENDINO et al. 2018).

Diversos antifúngicos são utilizados para o tratamento da candidíase, sendo o fluconazol o medicamento de escolha para tratamento sistêmico (via oral), e o uso de butoconazol, clotrimazol, miconazol, nistatina, tioconazol e terconazol, indicados para tratamento tópico. Entretanto, os problemas com o surgimento de cepas resistentes limitam ainda mais as opções terapêuticas para esta doença, principalmente quando se torna sistêmica, visto que os antifúngicos sistêmicos apresentam efeitos adversos preocupantes, devido a sua elevada hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Dessa forma, a busca por novas substâncias antifúngicas a partir de produtos de origem natural vem crescendo, o que pode possibilitar o

desenvolvimento de novos antifúngicos (MACÊDO, 2011; FEYAERTS et al., 2018; MASSA et al., 2018; AL-QERTANI; MOHAMMED, 2018).

O uso de produtos naturais tem sido empregado a milênios como alternativa pra diversos tipo de tratamentos convencionais, sendo a própolis um ótimo exemplo destes produtos, destacando seu uso em tratamentos de origem microbiana. A própolis é uma substância resinosa de origem natural, produzida a partir de ceras e secreções salivares das abelhas, contendo diversos compostos naturais, sendo os flavonoides o principal grupo de constituinte, que ao sofrerem modificações estruturais sintéticas, podem resultar em novas moléculas de interesse terapêutico, sendo utilizadas em estudos *in vitro* contra cepas, por exemplo, do gênero *Candida* spp. Apesar de existir 13 tipos diferentes de própolis no Brasil, a própolis verde é uma das classificações que mais apresentam destaque no mercado mundial. Dessa forma, nessa pesquisa objetiva verificar a atividade antifúngica da própolis verde contra cepas de *Candida* (REIDEL, 2014; GRUNWALD, 2016; FREITAS, 2018).

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Averiguar a atividade antifúngica do extrato etanólico da própolis verde contra espécies de *Candida* spp.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar a concentração inibitória mínima (CIM) do extrato etanólico da própolis verde e
- verificar a concentração fungicida mínima (CFM) do referido extrato.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Infecções Fúngicas

Nos últimos anos, houve uma incidência significativa dos casos de infecção fúngica, devido ao aumento da sua frequência, assim como sua gravidade. Tais dados estão proporcionalmente ligados ao aumento da taxa de mortalidade, tornando os fungos cada vez mais reconhecidos como importantes agentes infecciosos, principalmente em pacientes imunocomprometidos (RABINOW et al., 2007; SORENDINO et al. 2018).

3.2 *Candida* spp.

Taxonomicamente esta levedura pertence ao reino Fungi, filo Ascomycota, classe Saccharomycetes, ordem Saccharomycetales, família Saccharomycetaceae, sendo o gênero *Candida* spp. o principal entre as leveduras patogênicas, compreendendo 200 espécies, aproximadamente (BARBEDO; SGARBI, 2010; GIOLO; SVIDZINSKI, 2010).

As leveduras do gênero *Candida* medem aproximadamente 2 a 6 μm , reproduzindo-se por brotamento, formando hifas nos tecidos e em sua maioria, pseudo-hifas. As colônias apresentam característica semelhante a um creme, devido a sua coloração branca, podendo ser brilhosa, pastosa ou opaca, com superfície lisa ou rugosa (SUDBERY; GOW; BERMAN, 2004; NETO; DANESI; UNFER, 2005).

Candida spp. são fungos que apresentam morfologia diploide, além de ser polimórfica, tornando-a um dos principais responsáveis pelo desenvolvimento de variadas patologias. Sendo que em condições adequadas estes microrganismos apresentam-se como comensais, não provocando quaisquer prejuízos à saúde, habitando primeiramente o trato gastrointestinal, a microbiota vaginal, a uretra, os pulmões, a cavidade oral, podendo chegar à circulação sanguínea. No entanto, quando há desequilíbrios entre este organismo comensal e o hospedeiro, esta levedura pode tornar-se patogênica, por isso são classificadas como fungos oportunistas (LIMA et al., 2004; GIOLO; SVIDZINSKI, 2010; ROSSI et al., 2011).

Estes desequilíbrios podem ser oriundos de alguns fatores predisponentes reconhecidos, tais como diabetes, gravidez, desnutrição, deficiência de certas vitaminas no organismo, neoplasias, imunodeficiência, uso prolongado de antibacterianos, corticosteroides e fármacos citostáticos (ZIMMERMANN et al., 2009).

O comprometimento do mecanismo de defesa do hospedeiro, como a idade, doenças de base e imunossupressão, acometendo principalmente pacientes hospitalizados, está relacionado diretamente com estes desequilíbrios. Como também estão relacionados aos

fatores de virulência do fungo, que realçam a capacidade de adesão, formação dos tubos germinativos e produção de proteases extracelulares, podendo causar invasão tecidual por produção de toxinas ou hipersensibilidade induzida (SIMÕES; FONSECA; FIGUEIRAL, 2013).

Dentre tantas espécies, a principal é *Candida albicans*, devido a sua elevada frequência. No entanto, o aumento na detecção de isolados de *Candida* não-*albicans* como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* e *C. dubliniensis*, tem mostrado uma mudança neste perfil epidemiológico (PFALLER; DIEKEMA, 2007).

3.3 Candidíase

Infecções por *Candida* spp. acometem pacientes expostos a uma grande diversidade de fatores de risco, visto que envolvem um espectro amplo de doenças superficiais e invasivas oportunistas. As infecções superficiais que acometem a pele, cabelo, unha e mucosas, apresentam pequenas alterações locais no sítio da infecção. Por outro lado, as infecções sistêmicas podem comprometer vísceras, devido à disseminação hematogênica, gerando complicações infecciosas (PEIXOTO et al., 2014).

3.4 Epidemiologia

A candidíase pode se manifestar em diversos órgãos, sendo a candidíase oral uma das mais evidentes, visto que as infecções na mucosa bucal apresentam-se como um dos processos micóticos de maior prevalência, principalmente no período neonatal (BARBOSA, 2009; SKUPIEN et al., 2013).

Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil, em pacientes neonatos, mostraram que dentre 159 espécies isoladas, 51,6% apresentaram cultura positiva para *Candida albicans*, seguida pelas espécies de *Candida* não *albicans* (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei.*, *C. guilliermondii*, *C. famata* e *C. lusitaniae*) 45,3% (COUTO; CARLOS; MACHADO, 2015).

Neste estudo, foram utilizadas cepas de *Candida albicans* e *Candida* não-*albicans*, sendo apresentado os dados epidemiológicos das amostras utilizadas no quadro 1.

Quadro 1. Apresentação dos dados epidemiológicos das espécies de *Candida* utilizadas no estudo.

Espécie de <i>Candida</i>	Dados Epidemiológicos
<i>Candida parapsilosis</i>	Respondem por 17 a 50% dos casos de candidemias que acometem recém-nascidos prematuros e crianças (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).
<i>Candida albicans</i>	Apresentam etiologia predominante, correspondendo a 50% dos casos de candidíase (QUINDÓS, 2014).
<i>Candida haemulonii</i>	A partir de 2012, houve a reclassificação desta espécie, sendo dividida em 2 espécies (<i>C. haemulonii</i> e <i>C. duobushaemulonii</i>) e 1 variedade (<i>C. haemulonii</i> var. <i>vulnera</i>). De acordo com os estudos de ALMEIDA (2016), a espécie <i>C. haemulonii</i> apresentou predominância entre os isolados, seguidos da espécie <i>C. duobushaemulonii</i> , frequentemente associados a pacientes com Diabetes mellitus (ALMEIDA, 2016).

3.5 Diagnóstico

3.5.1 Diagnóstico Clínico

É realizado a partir da observação das manifestações clínicas, sendo as formas clínicas divididas em cutâneo-mucosas, sistêmicas e alérgicas (MENEZES et al., 2004).

O sinal mais frequente apresentado pelo paciente são manchas brancas, na maioria dos casos. No entanto, apenas o diagnóstico clínico não é suficiente, visto que o mesmo não é definitivo e satisfatório, pois os sinais e sintomas são pouco específicos. A febre e a leucocitose são os principais indicadores de infecção fúngica, todavia apenas 80% dos pacientes apresentam hipertermia e 50% dos pacientes não apresentam leucocitose. Além disso, uma candidemia é facilmente confundida por uma bacteremia, devido as suas manifestações serem semelhantes (GIOLO; SVIDZINSKI, 2010; PEIXOTO et al., 2014).

3.5.2 Diagnóstico Laboratorial

A diversidade de espécies de *Candida* e as manifestações clínicas variáveis que elas produzem, faz com que a etapa de isolamento e identificação seja fundamental para iniciar o tratamento correto. Visto isso, a identificação da espécie é estritamente importante para prevenir o uso indiscriminado de medicamentos, minimizando o surgimento de novas cepas resistentes (ABRANTES et al., 2013).

As amostras a serem coletadas, como pedaços de pele e unhas, raspados de mucosa oral, vaginal ou anal, secreção do trato respiratório, sangue, líquor, urina e fezes, são estabelecidas de acordo com a manifestação clínica (BARBEDO; SGARBI, 2010).

Para se alcançar um diagnóstico satisfatório e específico, é importante que o tipo e a qualidade da amostra biológica estejam adequados. Sendo a assepsia antes da coleta e a quantidade da amostra, fatores primordiais para o sucesso do diagnóstico de leveduras do gênero *Candida* (BARBEDO; SGARBI, 2010).

3.5.2.1 Exame Direto

Consiste em um exame rápido e fácil, que utiliza amostras de pele, unha, tecidos obtidos por biópsia, exsudatos espessos e outros materiais densos, em que se adiciona uma gota de KOH (aquoso a 20%) em uma lâmina de microscopia. Para intensificar a clarificação, aquece-se rapidamente a lâmina, sobre a chama de um bico de Bunsen, e após 20 minutos em microscópio óptico comum, é possível observar os blastoconídios e as pseudo-hifas. Em alguns casos, recomenda-se usar as colorações de Gram, Giemsa ou Ácido Periódico-Schiff (PAS) (BRASIL, 2004).

3.5.3 Meios de Cultura

Ágar Sabouraud

Indicado para o isolamento do agente etiológico e observação da macromorfologia, a partir da semeadura da superfície do meio de cultura sólido, em tubos ou placas de Petri, apresentando colônias leveduriformes homogêneas de textura cremosa, superfície lisa e coloração branca ou creme, quando identificados espécies do gênero *Candida* PAS (BRASIL, 2004).

Chromagar® *Candida*

Tem como princípio a produção de coloração específica das colônias, devido a reações enzimáticas específicas com um substrato cromogênico presente no meio, possibilitando a

identificação presuntiva das espécies *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, gerando, respectivamente, colônias de coloração verde, azul e rosa rugosa, e as demais, coloração branca a rosa, além de ser empregado no reconhecimento de culturas mistas (BARBEDO; SGARBI, 2010).

3.5.4 Identificação

I) Identificação Morfológica: Avalia-se a presença de tubo germinativo e filamentação no cultivo em lâmina. Havendo a formação de hifas hialinas ramificadas sem fragmentação, é indicativo de *Candida spp.*, se caso houver a formação de clamidósporos, é indicativo de *Candida albicans* (BRASIL, 2004).

II) Auxonograma: A levedura é semeada sobre a placa de Petri contendo fontes de carbono e nitrogênio dispostas em alíquotas, para ser posteriormente incubada, sob temperatura ambiente ou 25°C, pelo período de 1 semana. Após este período, a levedura irá assimilar, podendo crescer ou não em volta de determinadas fontes, esse crescimento depende do metabolismo característico de cada espécie. A leitura é feita pelo halo de turvação resultante do crescimento, indicando prova de assimilação positiva para a respectiva fonte (BARBEDO; SGARBI, 2010).

III) Zimograma: A levedura é semeada em respectivos tubos, contendo diversas fontes de carboidratos, durante um período de, no máximo, 15 dias sob temperatura de 25°C. A fermentação é revelada por formação de bolhas de gás, observadas dentro de tubos de Durhan (BARBEDO; SGARBI, 2010).

Os resultados de ambos os testes são comparados a tabelas encontradas na bibliografia, baseados na distinção dos perfis de assimilação e fermentação de diferentes espécies (SIDRIM; ROCHA, 2004; BRASIL, 2004).

3.6 Tratamento da Candidíase

O tratamento da candidíase se baseia em quatro grupos principais: triazólicos, poliênicos e equinocandinas.

No entanto, na maioria dos casos, o uso de fármacos azóis (triazol e imidazol) é o tratamento de escolha para a candidíase (PEIXOTO et al., 2014; COSTA, 2016). Este grupo inclui fármacos como cetoconazol, tioconazol fluconazol, voriconazol, clotrimazol e terconazol (RAIMUNDO; TOLEDO, 2017), sendo indicado para tipos específicos de candidíase, como podemos observar no quadro 2.

Quadro 2. Apresentação dos fármacos azóis de escolha para cada tipo de candidíase, incluindo a forma farmacêutica e a via de administração do antifúngico.

Candidíase	Fármaco/ Forma Farmacêutica	Via de administração
Oral	Fluconazol ou Itraconazol (comprimido)	Oral
Oral	Cetoconazol (pomada)	Tópico
Vulvovaginal	Fluconazol ou Cetoconazol (comprimido)	Oral
Vulvovaginal	Clotrimazol (comprimido vaginal) ou Terconazol (creme)	Intravaginal
Unha e paroníquia	Clotrimazol (solução)	Tópico
Cutânea	Clotrimazol (creme)	Tópico

Fonte: GONÇALVES, 2010; PEIXOTO et al., 2014.

O mecanismo de ação destes fármacos tende a comprometer a biossíntese do ergosterol da membrana plasmática, devido à inibição do esteroide 14- α -desmetilase, prejudicando as funções de alguns sistemas enzimáticos que, conseqüentemente, inibe o crescimento dos fungos (RAIMUNDO; TODELO, 2017).

O grupo dos poliênicos, inclui a nistatina e a anfotericina B, sendo esta última indicada principalmente em casos de candidemia, cujas indicações apresentam-se descritas no quadro 3 (DA COSTA; GENARO, 2016; RAIMUNDO; TOLEDO, 2017).

O mecanismo de ação dessa classe baseia-se na ligação do fármaco com o ergosterol dos fungos sensíveis, fazendo com que os agentes polietilênicos formem poros ou canais que permitem o aumento da permeabilidade da membrana, causando o extravasamento de constituintes celulares, e assim, morte celular (RAIMUNDO; TODELO, 2017).

Quadro 3. Apresentação dos fármacos poliênicos de escolha para cada tipo de candidíase, incluindo a forma farmacêutica e a via de administração do antifúngico.

Candidíase	Fármaco	Via de Administração
Oral	Nistatina (suspensão)	Tópico
Balanite	Nistatina (pomada)	Tópico
Cutânea	Nistatina (pomada)	Tópico
Sistêmico	Anfotericina B	Intravenosa

Fonte: PEIXOTO, 2014.

As equinocandinas representam uma classe de antifúngicos composta por caspofungina, micafungina e anidulafungina. São indicadas no tratamento de candidíase esofágica, candidemia, candidíase invasiva, além de apresentarem atividade antifúngica contra cepas resistentes ao fluconazol (SUCHER et al., 2009). Seu mecanismo de ação baseia-se em uma inibição não competitiva da enzima β -1,3-glicano sintase, responsável por catalisar a polimerização da glicose-uridina-difosfato (UDPglicose) em β -1,3-glicano. Ao inibir este polímero, inibe-se também a síntese da parede celular do fungo, levando ao extravasamento de componentes da célula, devido ao um aumento na pressão osmótica sob uma membrana enfraquecida (PIGATTO; UCHOA; COSTA, 2009).

3.7 Efeitos Adversos dos Antifúngicos

Os fármacos azóis são a classe que apresenta os principais efeitos adversos, sendo estes: sensação de queimação, irritação e prurido local, leves e transitórios (RAIMUNDO; TODELO, 2017). Além desses efeitos, estes fármacos também apresentam efeitos adversos tóxicos, como por exemplo, o fluconazol, em que foram relatados raros casos de hepatotoxicidade, além de ser teratogênico em animais (RAIMUNDO; TOLEDO, 2017).

É importante ressaltar que os fármacos do grupo dos azóis podem apresentar interações com outros medicamentos, como antiácidos, sucralfate, fenobarbital, isoniazida, fenitoína, rifampicina, varfarina, terfenadina e astemizol (SIMÕES; FONSECA; FIGUEIRAL, 2013).

Os poliênicos causam efeitos adversos mais comumente apresentados pela anfotericina B são: náusea, vômito, febre, hipertensão ou hipotensão, e hipóxia. Podendo apresentar também outros eventos mais graves, como: lesão renal aguda, devido a sua nefrotoxicidade induzida, sendo este efeito muito frequente, devido ao mecanismo de acúmulo de medicamentos nos túbulos renais (SCHLOTTFELDT et al., 2015). De modo geral, a nistatina e a anfotericina B apresentam comumente distúrbios gastrintestinais semelhantes, como: náuseas e vômito. Os

efeitos adversos distintos são erupções cutâneas e urticaria, devido à administração da nistatina, que apresenta elevada toxicidade por via sistêmica (RAIMUNDO; TOLEDO, 2017).

As equinocandinas apresentam alguns efeitos adversos, como: cefaleia, febre, efeitos tóxicos hepáticos, flebite, reações de liberação de histamina e hemólise, no entanto, estes apresentam-se em uma porcentagem baixa, tornando o perfil de segurança deste grupo de antifúngicos favorável. Desta forma, as equinocandinas apresentam-se como uma boa alternativa para pacientes que apresentam insuficiência renal prévia ou desencadeada devido ao uso da anfotericina B (DIOMEDI, 2018).

3.8 Mecanismo de Resistência

A resistência dos antifúngicos azóis ocorre a partir de dois mecanismos distintos. O primeiro ocorre devido à superexpressão ou mutação no gene ERG11, por meio de alterações na enzima alvo citocromo P-450 lanosterol 14-desmetilase. Essas alterações nos aminoácidos da proteína citocromo P-450 14- α -desmetilase, irão reduzir a afinidade aos antifúngicos azóis. O segundo mecanismo é por meio de bomba de efluxo, que diminui a quantidade de fármacos em seu interior (COSTA, 2016).

A resistência fúngica aos poliênicos se dá principalmente à anfotericina B, devido a alterações na composição da membrana plasmática fúngica, como alterações na quantidade de esfingolipídeos junto de uma diminuição na produção de ergosterol, sendo estes de grande importância na modulação da resistência à anfotericina B, devido a diminuição na afinidade de ligação. Outros mecanismos de resistência seriam: funcionamento incorreto de bombas de efluxo e mutação do gene ERG3. A diminuição da sensibilidade, devido a resposta adaptativa a anfotericina B, ocasionada pelo estresse oxidativo induzido, também é um dos mecanismos de resistência existentes (REN et al., 2014; SHARMA et al., 2014; JENSEN et al., 2015; VIEIRA; SANTOS, 2017).

A resistência dos fungos as equinocandinas é progressiva, estando associada ao aumento do seu uso, assim como a alta incidência de infecções pelo gênero *Candida* e a correlação entre os fármacos azólicos e as equinocandinas (PFALLER et al., 2012). Tal fato é resultado de dois tipos de mecanismos de resistência distintos, sendo o primeiro causado pelo aumento do conteúdo de quitina na parede celular do fungo, devido a uma resposta adaptativa ao estresse, que ao administrar altas doses de equinocandinas, gera um crescimento paradoxal. O segundo mecanismo é gerado devido às mutações nos genes FKS intrínsecos, sendo este, gene relacionado com a codificação da β -1,3-d-glucan sintase (BEYDA; LEWIS; GAREY, 2012).

3.9 Produtos Naturais

O aumento de casos de resistência aos antifúngicos está relacionado ao seu uso indiscriminado, agravando os quadros de recidiva, desta forma, a necessidade de outras alternativas, como produtos naturais, tem sido extremamente incentivada (ALMEIDA et al., 2012).

A fitoterapia tem sido uma ferramenta muito importante, devido ao incentivo dos estudos etnobotânicos, que estão sendo realizados nos mais diversos biomas brasileiros. A partir disso, foram descobertas diversas plantas que apresentavam atividade antifúngica contra a candidíase, sendo a maioria de conhecimento popular, como: canela (*Cinnamomum zeylanicum*), romã (*Punica granatum*), alecrim (*Rosmarinus officinalis L*), boldo do chile (*Peumus boldus Benth*), goiabeira (*Psidium guajava*), manjerição (*Ocimum basilicum*), orégano (*Origanum vulgare L*), limão siciliano (*Citrus limon*), bardana (*Arctium lappa L*), calêndula (*Calêndula officinalis*), própolis (*Apis mellifera*) e aroeira (*Schinus terebinthifolia raddi*) (BETTEGA et al., 2011; RAIMUNDO; TOLEDO, 2017).

Os óleos essenciais também apresentam atividade antifúngica, sendo estes, compostos químicos oriundos do metabolismo secundário das espécies vegetais, constituindo uma rica fonte de compostos biologicamente ativos (CASTRO, 2010).

3.9.1 Própolis

A própolis é um produto opoterápico, apresenta característica resinosa produzida pelas abelhas a partir das suas ceras e secreções salivares, ou exsudatos provenientes de gemas, brotos, flocos de seiva e pecíolos de folhas de diferentes plantas (BRASIL, 2011; PORTILHO, 2013; BONVEHÍ; GUTIÉRREZ, 2012).

A finalidade medicinal da própolis é reconhecida desde as civilizações antigas, permanecendo até os dias atuais, devido à amplitude de finalidades terapêuticas deste produto natural (REIDEL, 2014), como por exemplo sua atividade antibacteriana, antifúngica, antiinflamatória, cicatrizante e antitumoral (PORTILHO, 2013).

A própolis é composta quimicamente por: flavonóides (como a galangina, quercetina, pinocembrina e kaempferol), fenilpropanóides (como os ácidos caféico e clorogênico), esteróides, aminoácidos, polissacarídeos, hidrocarbonetos, ácidos graxos e outros compostos, em porções menores, e ácidos aromáticos, ésteres, aldeídos, cetonas, terpenóides (LUSTOSA et al., 2008).

A coloração da própolis depende de sua procedência (quadro 4), como sua origem botânica e a área geográfica que fora coletada, assim como suas propriedades físicas, podendo variar

da tonalidade marrom escuro ao marrom avermelhado, até uma tonalidade esverdeada, sendo a própolis verde a mais consumida no Brasil. Esta é produzida nas várias regiões sul, leste e centro, assim como na zona da mata de Minas Gerais, São Paulo, Paraná e em regiões serranas do Espírito Santo e Rio de Janeiro. Este produto é obtido a partir do arbusto alecrim-do-campo, especificamente nos ápices vegetativos da planta *Baccharis dracunculifolia* (*Asteraceae*) (NASCIMENTO et al., 2008; LUSTOSA et al., 2008; DE-MELO, 2014).

Quadro 4. Apresentação dos grupos de própolis, de acordo com sua coloração e região de origem.

Grupos	Coloração	Região De Origem
Grupo 1	Amarelo	Sul
Grupo 2	Castanho Claro	Sul
Grupo 3	Castanho Escuro	Sul
Grupo 4	Castanho Claro	Sul
Grupo 5	Marrom Esverdeado	Sul
Grupo 6	Marrom Avermelhado	Nordeste
Grupo 7	Marrom Esverdeado	Nordeste
Grupo 8	Castanho Escuro	Nordeste
Grupo 9	Amarelo	Nordeste
Grupo 10	Amarelo Escuro	Nordeste
Grupo 11	Amarelo	Nordeste
Grupo 12	Verde Ou Marrom Esverdeado	Sudeste
Grupo 13	Vermelho	Nordeste

Fonte: DAUGSCH, 2006; COSTA, 2013.

4. METODOLOGIA

4.1 Local de Trabalho

Os testes de atividade antifúngica foram realizados no Laboratório de Microbiologia do Centro de Educação e Saúde-CES, da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus Cuité/PB.

4.2 Matéria Prima

A própolis escolhida para este estudo foi a própolis verde, classificada como grupo 12, sendo adquirida em uma farmácia comunitária no Município de Cuité - PB, a partir de recursos próprios para a realização dos ensaios microbiológicos. O extrato etanólico da própolis verde usado neste estudo foi produzido da região de Bambuí – MG.

A concentração do extrato etanólico da própolis verde utilizada neste estudo foi de 30%, porém, apenas 10% da concentração da própolis foi utilizada, equivalente a 30.000 µg/mL.

O fabricante informa que os ingredientes presentes são própolis e álcool de cereais, como líquido extrator, contendo 11% do extrato seco para a produção deste extrato etanólico.

4.3 Fungos

As leveduras utilizadas nos ensaios de atividade biológica e fases da própolis verde são provenientes de isolados clínicos, cedidas pelo laboratório de Microbiologia (J11) do Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Este estudo consistiu em quatro espécies de *Candida*:

- *Candida albicans* HU-01;
- *Candida albicans* ES-01;
- *Candida haemulonii* SA-01;
- *Candida parapsilosis* UR-01.

4.4 Meio de Cultura

Ágar Sabouraud Dextrose (ASD) foi o meio de cultura utilizado para manutenção das cepas de *Candida* e para os ensaios microbiológicos, foi utilizado o caldo Sabouraud Dextrose. Ambos preparados de acordo com as instruções do fabricante, com uma exceção para o segundo, em que foi utilizado o dobro da massa para que fique duplamente concentrado, tendo em vista a diluição subsequente que seria feita nos testes de sensibilidade

antifúngica. Ambos foram solubilizados em água destilada e esterilizados em autoclave, a 121 °C por 15 minutos.

4.5 Inóculo

Para o preparo dos inóculos das leveduras, os isolados foram cultivados em meio ASD inclinado a 37°C durante um período de 24 horas.

Após este período foram preparadas as suspensões dos microrganismos colocando de 3 a 5 colônias da levedura em tubos contendo 5 mL de solução estéril (NaCl a 0,9%). Posteriormente, essas suspensões sofreram agitação, durante 2 minutos, a partir do uso de um aparelho Vortex. Ao término da agitação os tubos passaram pelo aparelho espectrofotômetro, com absorvância de 530 nm, atingindo valores de transmitância de aproximadamente 70%, a qual corresponde a um inóculo de 10^6 unidades formadoras de colônias/mL – UFC/mL. A análise visual da turbidez das soluções presentes nos tubos também facilitou o ajuste de cada solução.

4.6 Determinações da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A técnica de microdiluição foi a utilizada para determinação da CIM, a partir de placas de microdiluição contendo 96 cavidades com fundo em forma de “U” (SOUZA et al., 2007; MOREIRA et al., 2010).

Tal técnica foi determinada seguindo as normas recomendadas da M27-A2, do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), publicada no ano de 2002, no intuito de avaliar o perfil de suscetibilidade *in vitro* (BRASIL, 2002).

Primeiramente foram adicionados 100 µL do ASD em cada orifício da placa de microdiluição. Sendo que na primeira cavidade, foram adicionados 100µL do extrato da própolis verde, para em seguida, serem realizadas diluições seriadas sucessivas, no intuito de alcançar concentrações entre 15.000 µg/mL a 29,30 µg/mL. Por fim, em cada orifício da placa contendo o ASD com o extrato de própolis verde, foram adicionados 10 µL da suspensão fúngica cuja concentração na placa ficou em torno de $0,4 \times 10^5$ a 5×10^5 UFC/mL.

Para o controle de viabilidade do microrganismo, foi necessário adicionar 100 µL do meio em determinadas cavidades, sem os produtos teste com microrganismos. Simultaneamente, foi realizado o mesmo experimento com o antifúngico cetoconazol, utilizando como solvente o dimetilsulfóxido (DMSO), para então ser diluído no meio ASD até atingir 0,03 a 16 µg/mL. Para o controle da viabilidade do meio de cultura, foi dissolvido o DMSO no meio ASD, no

intuito de confirmar que o DMSO não apresentaria qualquer efeito inibitório. Ao final, todas as placas foram seladas e incubadas 37°C por um período de 24 e, posteriormente, 48 horas.

A determinação dos valores de CIM define-se a partir da menor concentração capaz de inibir 100% do crescimento fúngico, sendo avaliada pela visualização da inibição do crescimento em cada cavidade, comparando com o controle (ausente de drogas). Os ensaios foram realizados em triplicata e o resultado expresso pela média geométrica.

4.7 Determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM)

Nesta última etapa, foram adicionados 10 µL de cloreto de trifeniltetrazólio (TTC) em cada cavidade, sendo a placa então incubada em estufa sob temperatura de 37°C durante um período de tempo de 2 horas, aproximadamente, possibilitando observar a presença ou ausência da coloração rosa/avermelhada deste composto nas cavidades. Em seguida, todo o sistema foi incubado novamente à 37°. Estes ensaios foram realizados em triplicata.

A determinação da CFM foi realizada a partir da observação da menor concentração dos produtos testados para impedir a capacidade de crescimento destas cepas, quando inoculada em meio de cultura isento de antifúngicos (RASOOLI; ABYANEH, 2004).

4.8 Cadastro no Sisgen

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético foi cadastrada no Sisgen em atendimento a Lei nº 13.123/2015 sob número de cadastro A0D09C9.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos após as microdiluições do extrato etanólico da própolis verde para avaliação da concentração inibitória mínima, assim como para o cetoconazol encontram-se na tabela 1. Pode-se perceber que as cepas de *Candida* spp. foram inibidas por concentrações que variaram entre 117,2 e 468,8 µg/mL, quando confrontadas com o extrato e no ensaio com cetoconazol verificou-se uma variação de CIM de 0,125 a 4 µg/mL.

Tabela 1. Determinação da Concentração Inibitória Mínima do Extrato Etanólico da Própolis Verde e cetoconazol, frente a cepas de *Candida* spp. de origem clínica (n=3).

Amostras	[] Extrato Etanólico da Própolis Verde (15.000 µg/mL a 29,30 µg/mL)	[] do Cetoconazol (0,03 µg/mL a 16 µg/mL)
<i>Candida albicans</i> HU-01	117,2	0,25
<i>Candida albicans</i> ES-01	468, 8	0,125
<i>Candida haemulonii</i> SA-01	234,4	4
<i>Candida parapsilosis</i> UR-01	468, 8	2

Fonte: Arquivo pessoal.

As amostras de *Candida albicans* apresentaram sensibilidade tanto ao antifúngico Cetoconazol, quanto ao extrato etanólico da própolis verde, em destaque a amostra *Candida albicans* HU-01, que apresentou a menor CIM do extrato etanólico da própolis verde neste estudo. Este fator é de extrema importância, visto que de acordo com os estudos epidemiológicos, há uma predominância nos casos de candidíase ocasionada por *Candida albicans*, por acometerem, principalmente, pacientes imunocomprometidos, sendo estes suscetíveis a desenvolverem a candidíase oral (DE MOURA, 2019).

O estudo de Vargas Neto (2004) apresentou resultados semelhantes, sendo que o mesmo comprovou que a própolis verde, em comparação a outros produtos naturais, foi a que apresentou melhor resposta inibitória, principalmente contra cepas *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*, assim como neste estudo.

Contudo, segundo estudo publicado por Morales et al. (2008), valores de CIM para extratos vegetais entre 100 e 500 µg/mL, situação apresentada no presente estudo, configuram atividade antimicrobiana moderada.

Percebe-se ainda, em tempos de resistência antifúngica crescente, que os resultados obtidos sobre a inibição das cepas selvagens de *Candida* pelo antifúngico comercial cetoconazol foram satisfatórios, tendo em vista os baixos valores de CIM observados.

Para obtenção da CFM foi utilizado o composto cloreto de trifeniltetrazolio (TTC) que produz uma coloração rosa/avermelhada, nas cavidades da placa de microdiluição (figura 1), devido a atividade das enzimas desidrogenases envolvidas no processo de respiração celular dos fungos, sendo possível distinguir quais cavidades apresentaram crescimento fúngico, das cavidades em que houve inibição do crescimento, devido a presença do extrato etanólico da própolis verde (DIAS et al., 2018).

Figura 1. Determinação da Concentração Fungicida Mínima do Extrato Etanólico da Própolis Verde frente a cepas de *Candida* de origem clínica em presença de cloreto de trifeniltetrazólio (TTC).



Concentração Fungicida Mínima: I – 15.000 $\mu\text{g/mL}$; II – 7.500 $\mu\text{g/mL}$; III – 3.750 $\mu\text{g/mL}$; IV – 1.875 $\mu\text{g/mL}$; V – 937,5 $\mu\text{g/mL}$; VI – 468,8 $\mu\text{g/mL}$; VII – 234,4 $\mu\text{g/mL}$; VIII – 117,2 $\mu\text{g/mL}$; IX – 58,6 $\mu\text{g/mL}$; X – 26,3 $\mu\text{g/mL}$.

Fonte: Arquivo pessoal.

Como resultado da análise visual da CFM do extrato etanólico da própolis verde, obteve-se as seguintes concentrações presentes na tabela 2.

Tabela 2. Resultado da Concentração Fungicida Mínima do extrato etanólico da própolis verde (n=3).

Amostras	[] Extrato Etanólico da Própolis Verde (µg/mL)
<i>Candida albicans</i> HU-01	117,2
<i>Candida albicans</i> ES-01	468, 8
<i>Candida haemulonii</i> SA-01	468, 8
<i>Candida parapsilosis</i> UR-01	937,5

Fonte: Arquivo pessoal.

Confrontando-se os resultados de CIM e CFM neste estudo, percebe-se que os valores de ambos os parâmetros verificados para o extrato etanólico da própolis verde foram os mesmos para as amostras de *Candida albicans* (HU-01 e ES-01), enquanto que o valor de CFM foi o dobro das amostras *Candida haemulonii* SA-01 e *Candida parapsilosis* UR-01.

Quanto a um possível mecanismo de ação da própolis contra *Candida spp.*, de acordo com estudo realizado por Pippi et al. (2015), sugere-se que o composto atue sobre a parede celular do fungo.

Apesar do mecanismo de ação do extrato etanólico da própolis verde ainda não ter sido bem elucidado, sendo alvo de diversas pesquisas, vários estudos sugerem que os flavonóides, particularmente o flavonoide chrisina presente no extrato da própolis verde, é o composto responsável pela ação antifúngico deste produto (FERNANDES et al., 2007; BARBOSA et al., 2009; TORETI et al., 2013. FREITAS, 2018).

No entanto, sabe-se que as propriedades da própolis dependem de alguns fatores, principalmente, a sazonalidade e o método de extração (DE MELO, 2014), que acaba dificultando a determinação de um mecanismo de ação específico, assim como a determinação da concentração dos compostos que apresentam atividade antifúngica presente na amostra de própolis extraída (LUSTOSA, 2008). Desta forma, vários estudos também tem sido realizados, no intuito de otimizar o processo de extração da própolis, sob condições variadas, como o estudo de Longhini (2007).

A própolis tem-se mostrado uma alternativa terapêutica eficaz por apresentar inúmeras propriedades farmacêuticas, além de auxiliar na prevenção de diversas doenças, como por exemplo, prevenção da candidíase oral, por auxiliar a manutenção da saúde bucal da população em geral. Outras vantagens da própolis seriam sua viabilidade econômica,

acessibilidade e segurança (BORGUI et al., 2005; SOARES et al., 2006; TAVARES et al., 2006, LUSTOSA et al., 2008).

Alguns estudos indicam que a própolis verde apresenta baixa toxicidade inata, este fato, é justificado pela presença dos flavonoides, que também apresentam baixa toxicidade, sendo estes seu principal grupo constituinte. Os estudos de toxicidade, até o momento, foram realizados apenas em animais, porém pode-se inferir que 70 mg/dia^{-1} , aproximadamente, é seguro para o consumo humano. No entanto, é necessário cautela, visto que pessoas que apresentam reação alérgica a abelhas, também podem apresentar hipersensibilidade a própolis. O estudo de Cho et al. (2000), indica que a incidência de casos de dermatite de contato está relacionada paralelamente a incidência do consumo da própolis (LACERDA; TIVERON, DE ALENCAR, 2011; PINTO; DO PRADO, DE CARVALHO, 2011).

6. CONCLUSÃO

Diante dos resultados apresentados, conclui-se que o extrato etanólico da própolis verde apresentou ação inibitória frente as quatro cepas de *Candida* spp. nas seguintes concentrações: 117,2 µg/mL (*Candida albicans* HU-01); 468,8 µg/mL (*Candida albicans* ES-01); 234,4 µg/mL (*Candida haemulloni* SA-01); 468,8 µg/mL (*Candida parapsilosis* UR-01), porém uma atividade menor se comparada ao Cetoconazol a 2%. E que foi fungicida nas mesmas concentrações versus cepas de *Candida albicans* e fungicida em concentração duas vezes maior para as cepas não-*albicans*, sendo estas, *Candida haemulloni* SA-01 (468,8 µg/mL) e *Candida parapsilosis* UR-0 (937,5 µg/mL).

Tal fato corrobora o uso medicinal deste opoterápico como agente antimicrobiano, em especial contra infecções orais por espécies de *Candida*. Vale salientar que a apresentação comercial deste própolis encontra-se na concentração de 30.000 µg/mL, bem superior a necessária para matar a levedura em questão, possibilitando a discussão da possibilidade de diluição deste composto, após estudos clínicos, quando para a finalidade de tratamento de Candidíases Oraís.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, M. R., et al. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre leveduras *Candida não albicans*. **Revista Brasileira de Farmácia**. 2013.

ALMEIDA JR, J. N., et al. *Candida haemulonii* complex species. **Emerging Infectious Diseases**. v 22, n. 3, p. 561, 2016.

ALMEIDA L.F.D., CAVALCANTI Y.W., LIRA-JÚNIOR R., LIMA E.O., CASTRO R.D. Efeito antifúngico de tinturas de própolis e romã sobre espécies de *Candida*. **Revista Cubana de Estomatologia**. v. 26, n. 2, p. 99-106, 2012.

AL-QERTANI, Y. M., MOHAMMED, S. M. Antifungal Activity of Acetonic Extracts of *Syzygium aromaticum*' Flowers and *Mentha longifolia*'s Leaves Against Clinical Isolates of *Candida albicans*. **Diyala Journal for Pure Science**, v. 14, n. 2, p. 290-299, 2018.

BARBEDO, LS.; SGARBI, DBG. Candidíase. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. v. 22, n.1, p. 22-38, 2010.

BARBOSA, M.H. et al. Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. **Acta Paulista de Enfermagem**. v. 22, n. 3, p. 318-22, 2009.

BERGOLD, A. M., GEORGIADIS, S. Novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. **Visão acadêmica**, v. 5, n. 2, 2004.

BETTEGA, P. V. C. et al. Fitoterapia: dos canteiros ao balcão da farmácia. **Archives of Oral Research**, v. 7, n. 1, p. 89-97, 2011.

BEYDA N.D., LEWIS R.E., GAREY K.W. Echinochandin resistance in *Candida* species: Mechanisms of reduced susceptibility and therapeutic approaches. **Annals of Pharmacotherapy**. v. 46, n. 7-8, p. 1086-96, 2012.

BONVEHÍ, J. S., GUTIÉRREZ, A. L. The antimicrobial effects of propolis collected in different regions in the Basque Country (Northern Spain). **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 28, n. 4, p. 1351-1358, 2012.

BORGHI, W. M. M. C.; MOIMAZ, S. A. S.; SALIBA, N. A. Métodos alternativos para higienização bucal e terapêutica odontológica. **Revista do Instituto de Ciência e Saúde**, v. 23, n. 4, p. 309-14, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Descrição dos Meios de Cultura Empregados nos Exames Microbiológicos. **Módulo IV**. 2004. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/microbiologia/mod_4_2004.pdf. Acesso em: 20 out 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica. **Módulo VII**. 2004. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_7_2004.pdf. Acesso em: 20 out 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. DIRETORIA COLEGIADA RESOLUÇÃO - **RDC No - 24, DE 14 DE JUNHO DE 2011**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2957213/RDC+2411+-+atualizada.pdf/592f6198-85c5-4c95-b0af-0e6a05a36122>>. Acesso em: 07 set 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica: Norma Aprovada – Segunda Edição**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/clsi/clsi_OPAS1M27-A2.pdf>. Acesso 07 set 2019.

CASTRO RD. **Atividade antifúngica do óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Canela) e de sua associação com antifúngicos sintéticos sobre espécies de *Candida***. Tese. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. P. 169, 2010.

CHO, E., LEE, J., CHO, S. Systemic Contact Dermatitis from Propolis Ingestion. **Annals of Dermatology**. v. 23, n. 1, p. 85-8, 2011.

COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. "Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida spp.*" **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 36, n. 5, p. 599-607, 2003.

COSTA, K. R. A.; GENARO, A. "*Candida albicans*: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Faculdade Alfredo Nasser-Instituto de Ciências da Saúde**, 2016.

COSTA, A. S., et al. "Levantamento dos estudos com a própolis produzida no estado da Bahia." **Sitientibus série Ciências Biológicas**. v. 13, p. 1-7, 2013.

COUTO, E. M. P.; CARLOS, D.; MACHADO, E. R. Candidíase em neonatos: uma revisão epidemiológica. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 15, n. 4, 2015.

DAUGSCH, Aa, et al. "Própolis vermelha e sua origem botânica." *Mensagem Doce*. v. 89, p. 2-15, 2006.

DE MOURA, V. S. et al. *Candida albicans*: Fungo da *candida* mais comum e mais patológico. **Jornada Odontológica da Liga de Diagnóstico Oral e Maxilofacial**, v. 2, 2019.

DE-MELO, A. A. M. et al. Capacidade antioxidante da própolis. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 44, n. 3, p. 341-348, 2014.

DIAS, I. J. et al. "Antifungal activity of linalool in cases of *Candida* spp. isolated from individuals with oral candidiasis." *Brazilian Journal of Biology* 78.2 (2018): 368-374.

DIOMEDI P. A., Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas. **Revista Chilena de Infectologia**, Santiago , v. 21, n. 2, p. 89-101, 2004 .

FERNANDES, F.F. et al. The in vitro antifungal activity evaluation of propolis G12 ethanol extract on *Cryptococcus neoformans*. **Revista de Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 49, n. 2, p. 93-5, 2007.

FEYAERTS, A. F. et al. Essential oils and their components are a class of antifungals with potent vapour-phase-mediated anti-*Candida* activity. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 3958, 2018.

FREITAS, M. C. D. D. Própolis verde e vermelha: atividade antifúngica. **Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto**. Escola de Nutrição. Programa de Pós-graduação em Saúde e Nutrição. 2018.

GIOLO, M. P., SVIDZINSKIZ, T. I. E. Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 3, p. 225-234, 2010.

GONÇALVES, MIMCM. Azóis: farmacologia e interações medicamentosas. **Trabalho apresentado á Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de licenciatura em Ciências Farmacêuticas**. Porto, 2010.

GRUNWALD, B. R. "Atividade antifúngica de compostos isolados de amostras de própolis nativa do RS e seus derivados." Laboratório de Farmacognosia, Faculdade de Farmácia – **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2016.

GUINEA, J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, p. 5-10, 2014.

JENSEN, R. H. et al. Stepwise emergence of azole, echinocandin and amphotericin B multidrug resistance in vivo in *Candida albicans* orchestrated by multiple genetic alterations. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 9, p. 2551-2555, 2015.

JOVITO, V. C. Atividades anti-*Candida* e análise da citotoxicidade do extrato da folha da *Schinopsis brasiliensis* Engl. 2016. Programa de Pós-graduação em Odontologia – Centro de Ciências da Saúde, **Universidade Federal da Paraíba**, João Pessoa. 2016.

LACERDA, R. C. C., TIVERON, A. P., DE ALENCAR, S. M. Própolis e segurança alimentar. **Segurança Alimentar e Nutricional**. v. 18, n. 2, p. 99-106, 2011.

LIMA, T. D. et al. *Candida albicans* de mucosa vaginal: morfotipagem e produção de proteinase. **Revista de Patologia Tropical**, v. 33, n. 1, p. 65- 70, 2004.

LONGHINI, R. et al. Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 3, p. 388-95, 2007.

LUSTOSA, S. R., et al. "Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia." **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 18, n. 3, p. 447, 2008.

MACÊDO, D. P. C. Etiologia da candidíase esofágica e avaliação do efeito antifúngico do extrato de própolis *in vitro* e *in vivo*. Departamento de Micologia. Programa de Pós-graduação em Biologia de Fungos – Universidade Federal de Pernambuco. **Centro de Ciências Biológicas**, 2011.

MASSA, N. et al. Antifungal activity of essential oils against azole-resistant and azole-susceptible vaginal *Candida glabrata* strains. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 64, n. 10, p. 647-663, 2018.

MATTA, D. A. da et al. Antifungal susceptibility of 1,000 *Candida* bloodstream isolates to 5 antifungal drugs: results of a multicenter study conducted in São Paulo, Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 57, n. 4, p. 399-404, 2007.

MENEZES, E. A. et al. Isolamento de *Candida spp.* no mamilo de lactantes do banco de leite humano da Universidade Federal do Ceará e teste de suscetibilidade a antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 5, p. 299-305, 2004.

MORALES, G. et al. Antimicrobial activity of three *Baccharis* species used in the traditional medicine of Northern Chile. **Molecules**, v. 13, n. 4, p. 790-794, 2008.

MOREIRA, A.C.P. et al. Chemical composition and antifungal activity of *Hyptis suaveolens* (L.) poit leaves essential oil against *Aspergillus* species. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, n. 1, p. 28-33, 2010.

MÜLLER, S. S. Análise preliminar da eficiência de sabonetes em barra frente a *Candida spp.* potencialmente patogênica ao organismo humano. **Faculdade de Ciências Farmacêuticas**, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Campus Araraquara/SP, 2011.

NASCIMENTO, E. A. et al. Um marcador químico de fácil detecção para a própolis de Alecrim-do-Campo (*Baccharis dracunculifolia*). **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 18, n. 3, p. 379-86, 2008.

NETO M. M., DANESI C.C., UNFER D.T. Candidíase bucal: Revisão de literatura. **Revista de Saúde (Santa Maria)**, Santa Maria. v. 31, p. 16-26, 2005.

PEIXOTO, J. V. et al. "Candidíase: uma revisão de literatura." **Brazilian Journal of Surgery Clinical Research**. v. 8, p. 75-82, 2014.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, 2007.

PFALLER, M. A. et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 50, n. 4, p. 1199-203, 2012.

PIGATTO, M. C.; UCHOA F. T.; COSTA, T. D. "Farmacocinética dos novos antifúngicos de uso sistêmico utilizados em pacientes imunocomprometidos." **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 90, p. 86-94, 2009.

PINTO, L. M. A., DO PRADO, N. R. T., DE CARVALHO, L. B. Propriedades, Usos E Aplicações Da Própolis. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 8, n. 3, p. 25-25, 2011.

PIPPI, B. et al. In vitro evaluation of the acquisition of resistance, antifungal activity and synergism of Brazilian red propolis with antifungal drugs on *Candida spp.* **Journal of Applied Microbiology**. v. 11, n. 4, p. 839–850, 2015.

PORTILHO, D. R. et al. Avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica da própolis produzida no estado do Tocantins. **Revista Científica. ITPAC**, v. 6, p. 1-8, 2013.

QUINDÓS, G. "Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face." **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 31, n. 1, p. 42-48, 2014.

RABINOW, B. et al. Itraconazole IV nanosuspension enhances efficacy through altered pharmacokinetics in the rat. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 339, n. 1-2, p. 251-260, 2007.

RAIMUNDO, J. S., & De TOLEDO, C. E. M. "Plantas Com Atividade Antifúngica No Tratamento Da Candidíase: Uma Revisão Bibliográfica." **Revista Uningá Review**, v. 29, n. 2, 2017.

RASOOLI, I.; ABYANEH, M. R. Inhibitory effects of thyme oils on growth and aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus*. **Food Control**, v. 15, n. 6, p. 479-483, 2004.

REIDEL, R. V. B. "Potencial antifúngico e antibiofilme de diferentes tipos de própolis brasileiras sobre isolados patogênicos de espécies de *Candida não-albicans*." **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2014.

REN, B. et al. ABC transporters coupled with the elevated ergosterol contents contribute to the azole resistance and amphotericin B susceptibility. **Applied Microbiology Biotechnology**, v. 98, n. 6, p. 2609-16. 17, 2014.

ROSSI, T., et al. Interações entre *Candida albicans* e hospedeiro. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 32, n. 1, p. 15-28, 2011.

SCHLOTTFELDT, F. S., et al. "Prevenção da nefrotoxicidade da anfotericina B por meio do uso de fitomedicamentos." **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, p. 74-79, 2015.

SENEVIRATNE, C. J. L., SAMARANAYAKE, L. Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review . **Oral Bio-Sciences**. Faculty of Dentistry, The University of Hong Kong, Hong Kong, v. 14, n. 7, p. 582-590, 2008.

SHARMA, S. et al. Sphingolipid Biosynthetic Pathway Genes FEN1 and SUR4 Modulate Amphotericin B Resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 4, p. 2409-14, 2014.

SHIOZAWA, P. et al. Tratamento da candidíase vaginal recorrente: revisão atualizada. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 52, n. 2, p. 48-50, 2018.

SIDRIM JJC, R. M. F. G. Micologia médica à luz de autores contemporâneos. Rio de Janeiro: **Editora Guanabara Koogan**, 2004.

SIMOES, R. J., FONSECA, P., FIGUEIRAL, M. H. Infecções por *Candida* spp. na cavidade oral. **Odontologia Clínico-científica (online)**, Recife, v. 12, n. 1, mar. 2013. Disponível em <http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S16773888201300010004&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 28 out 2019.

SKUPIEN, J.A. et al. Prevention and treatment of *Candida* colonization on denture liners: a systematic review. **The Journal of prosthetic dentistry**, v. 110, n. 5, p. 356-362, 2013.

SOARES, A. K. A. et al. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo *Mikania glomerata*, *Grindelia robusta*, *Copaifera officinalis*, *Myroxylon toluifera*, *Nasturtium officinale*, própolis e mel em voluntários saudáveis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 447-454, 2006.

SORENDINO, G. et al. Incidência de *Candida Spp.* em Hemoculturas de Pacientes Atendidos em Hospital Oncológico no Sul Do Brasil. **Anais do EVINCI-UniBrasil**, v. 3, n. 2, p. 16-25, 2018.

SOUZA, E.L. et al. Effectiveness of *Origanum vulgare* L. essential oil to inhibit the growth of food spoiling yeasts. **Food Control.**, v. 18 n. 5, p. 409–413, 2007.

SUCHER, A. J., et al. “Echinocandins: The Newest Class of Antifungals.” **Annals of Pharmacotherapy**, v. 43, n. 10, p. 1647–1657, 2009.

SUDBERY, P., GOW, N., BERMAN, J. The distinct morphogenic states of *Candida albicans*. **Trends in Microbiology**. v. 12, n. 7, p. 313-324, 2004.

TAVARES J. P. et al. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico a base de associações de plantas, mel e própolis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 350-356, 2006.

TORETI, V. C. et al. Recent Progress of Propolis for Its Biological and Chemical Compositions and Its Botanical Origin. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : eCAM**, v. 2013, 2013.

VARGAS NETO, P. et al. Ação antifúngica de plantas medicinais e da própolis frente a leveduras do gênero *Candida* isoladas da cavidade bucal. **Universidade Federal de Ponta Grossa**. Programa de Pós-graduação em Odontologia, 2004.

VIEIRA, A. J. H., SANTOS, J. I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **RBAC**, v. 49, n. 3, p. 235-9, 2017.

ZIMMERMANN, J. B. et al. "Validade do diagnóstico clínico de candidíase vulvovaginal." **Hu revista**, v. 35, n. 1, 2009.

ANEXO 1 - COMPROVANTE DE CADASTRO DE ACESSO



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso

Cadastro nº A0D09C9

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: A0D09C9
 Usuário: UFCG
 CPF/CNPJ: 05.055.128/0001-76
 Objeto do Acesso: Patrimônio Genético
 Finalidade do Acesso: Pesquisa

Espécie

Candida albicans
 Candida haemulonii
 Candida famata

Título da Atividade: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE DOIS TIPOS DE PRÓPOLIS
 CONTRA CEPAS DE CANDIDA DE ORIGEM CLÍNICA

Equipe

Egberto Santos Carmo UFCG

Data do Cadastro: 26/05/2019 09:28:08

Situação do Cadastro: Concluído



Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em 9:30 de 26/05/2019.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
 DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
 E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
 ASSOCIADO - SISGEN