

ANÁLISE DO EFEITO ANTIFÚNGICO DA PRÓPOLIS SOBRE ESPÉCIES DE *Candida albicans* E NÃO-ALBICANS

ANALYSIS OF ANTIFUNGAL EFFECT OF PROPOLIS ON SPECIES OF *Candida albicans* AND NON-ALBICANS

JOSÉ KLIDENBERG DE OLIVEIRA-JÚNIOR^{1*}, LUIZ EDUARDO MARINHO VIEIRA², LUAN ÉVERTON GALDINO BARNABÉ³, MARISLEY LAYRTHA SANTOS⁴, VINÍCIUS SAMPAIO ALVES DE FIGUEIREDO⁵, DANIELE DE FIGUERÊDO SILVA⁶, EDELTRUDES DE OLIVEIRA LIMA⁷

1. Cirurgião-dentista, Mestrando em Ciências Odontológicas pelo Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal da Paraíba – UFPB; 2. Cirurgião-dentista, Aperfeiçoado em Cirurgia Oral Menor; 3. Mestrando em Clínicas Odontológicas pelo Programa de Pós-Graduação da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB; 4. Cirurgiã-dentista, Pós-Graduada em Implantodontia pelo Centro Odontológico de Estudo e Pesquisas – COESP; 5. Cirurgião-dentista, Aperfeiçoamento em Cirurgia Oral Menor; 6. Farmacêutica, Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba; 7. Doutora, Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal da Paraíba.

* Rua Sebastião Avelino da Rocha, 80, Jardim São Paulo, Ed. Corais do Sul, Apto 303, Bloco B, João Pessoa, Paraíba, Brasil. CEP: 58053-050. joseklidemberg@gmail.com

Recebido em 02/06/2017. Aceito para publicação em 14/06/2017

RESUMO

A ação da própolis sobre leveduras de diferentes espécies de *Candida* têm mostrado efeitos fungistático e fungicida satisfatórios, tanto em experiência *in vitro* quanto *in vivo*. Dessa forma, o presente trabalho teve o objetivo de realizar uma revisão integrativa da literatura para avaliar a atividade biológica (efeito antifúngico) da própolis sobre espécies de *Candida*. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, com abordagem indutiva, utilizando a técnica de documentação indireta. Foram revisados e analisados estudos científicos sobre o uso da própolis na prevenção e/ou tratamento da candidíase bucal disponíveis nas bases de pesquisa SciELO e PubMed de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos no estudo. Constatou-se 15 artigos abordaram o tema em questão. O potencial de ação da própolis foi avaliado em cepas de *C. albicans* (15), *C. tropicalis* (5), *C. glabrata* (5), *C. krusei* (4), e em menor proporção *C. dubliniensis* (3) e *C. parapsilosis* (3). De acordo com os resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que a própolis apresenta atividade antifúngica contra *Candida albicans* e não-albicans, demonstrado ser uma terapêutica viável para o tratamento das infecções fúngicas.

PALAVRAS-CHAVE: Candida, Candidíase bucal, própolis.

ABSTRACT

The action of propolis on yeasts of different *Candida* species has shown satisfactory fungistatic and fungicidal effects, both *in vitro* and *in vivo*. Thus, the present work had the objective of performing an integrative review of the literature to evaluate the biological activity (antifungal effect) of propolis on *Candida* species. An integrative literature review was conducted with an inductive approach using the indirect documentation technique. Scientific studies on the use of propolis in the prevention and / or treatment of oral candidiasis available in the SciELO and PubMed research

databases were reviewed and analyzed according to the inclusion criteria established in the study. It was verified that 15 articles dealt with the subject in question. The action potential of propolis was evaluated in strains of *C. albicans* (15), *C. tropicalis* (5), *C. glabrata* (5), *C. krusei* (4), and to a lesser extent *C. dubliniensis* (3) and *C. parapsilosis* (3). According to the results obtained in this study, it can be concluded that propolis has antifungal activity against *Candida albicans* and non-albicans, demonstrated to be a viable therapy for the treatment of fungal infections.

KEYWORDS: Candida; Candidiasis, Oral; Propolis

1. INTRODUÇÃO

Leveduras do gênero *Cândida* fazem parte da microbiota nativa do corpo humano, e são encontradas na pele e mucosas das vias aéreas, do trato gastrointestinal e genito-urinário. A candidose é uma doença causada pela infecção das membranas mucosas da cavidade oral por leveduras do gênero *Candida*¹.

A *Candida albicans* apresenta maior patogenicidade e é principalmente encontrada nas lesões de candidose da mucosa oral, apesar de que outras espécies como *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii*, aumentam durante a evolução da doença². Esta patologia é frequentemente encontrada em idosos, principalmente em portadores de prótese, crianças na primeira infância, pacientes que fizeram uso prolongado de antibióticos, diabéticos e imunossuprimidos, especialmente os acometidos pelo HIV/AIDS^{2,3,4}.

Os antifúngicos sintéticos disponíveis no comércio, podem apresentar algumas limitações como os efeitos indesejados pelos pacientes, assim como o aumento da quantidade de patógenos resistentes, causado pelo uso indiscriminado destes medicamentos, ocasionando

quadros de recidiva³. Desta forma torna-se evidente a necessidade da inserção de antimicrobianos alternativos no mercado².

A fitoterapia, juntamente a outras práticas, foi inserida no Sistema Único de Saúde (SUS) através da portaria nº 971/2006, onde o Conselho Nacional de Saúde regulamentou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC)⁵. A inserção da fitoterapia no SUS trouxe a carência de investigações a respeito desta área com o objetivo de enriquecer o conhecimento dos profissionais da saúde, além de evidenciar a sua segurança e a eficácia^{5,6}. A importância da fitoterapia vem sendo evidenciada por estudos etnobotânicos realizados nos mais diversos biomas brasileiros⁶.

O uso de plantas medicinais vem sendo empregado com sucesso no campo da odontologia, uma vez que diminui as reações adversas, apresenta eficácia e é economicamente viável, tornando-se, portanto, um meio terapêutico promissor^{3,6}.

A própolis é uma substância resinosa natural produzida por abelhas (*Apis mellifera*) a partir de suas ceras e secreções salivares, além de exudatos provenientes de gemas, brotos, flocos de seiva e pecíolos de folhas de plantas diferentes^{7,8,9}. Para se evitar contaminação da colmeia por agentes bacterianos e fúngicos, as abelhas utilizam este conteúdo¹⁰.

Desta forma, o estudo das propriedades benéficas da própolis para a saúde humana vem sendo realizado há algumas décadas, apesar de esta já ser usada na medicina tradicional há séculos¹. Sua composição química varia qualitativamente e quantitativamente de acordo com o clima, flora, região geográfica e espécie de abelha coletora, o que ocasiona sua variada atividade biológica^{11,12}. A análise bioquímica mostra que a própolis apresenta mais de 160 componentes ativos, sendo alguns deles álcoois, aldeídos, fenólicos, ésteres de aminoácidos e ácidos graxos, valiosos na indústria farmacêutica^{4,7}. Dentre os vários empregos da própolis, pode-se citar sua ação hepatoprotetora, antitumoral, imunomodulatória, regenerativa, cicatrizante, anestésica, antioxidante e antimicrobiana¹¹.

Vários estudos a respeito da ação da própolis sobre leveduras de diferentes espécies de *Candida* têm mostrado efeitos fungistático e fungicida satisfatórios, tanto em experiência *in vitro* quanto *in vivo*⁹.

À face do exposto, o presente trabalho teve o objetivo de realizar uma revisão integrativa da literatura para avaliar a atividade biológica (efeito antifúngico) da própolis sobre espécies de *Candida*.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, com abordagem indutiva, utilizando a técnica de documentação indireta. Foram revisados e analisados estudos científicos sobre o uso da própolis na prevenção e/ou tratamento da candidíase bucal disponíveis nas bases de pesquisa SciELO e PubMed.

Para realização da pesquisa, utilizou a seguinte chave de busca: ("propolis"[MeSH Terms] OR "propolis"[All Fields]) AND ("antifungal agents"[Pharmacological Action] OR "antifungal agents"[MeSH Terms] OR ("antifungal"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antifungal agents"[All Fields] OR "antifungal"[All Fields]) AND ("motor activity"[MeSH Terms] OR ("motor"[All Fields] AND "activity"[All Fields]) OR "motor activity"[All Fields] OR "activity"[All Fields]) AND ("candida"[MeSH Terms] OR "candida"[All Fields]).

A coleta foi realizada por dois examinadores no período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2017, os critérios de inclusão e exclusão adotados no estudo foram os seguintes:

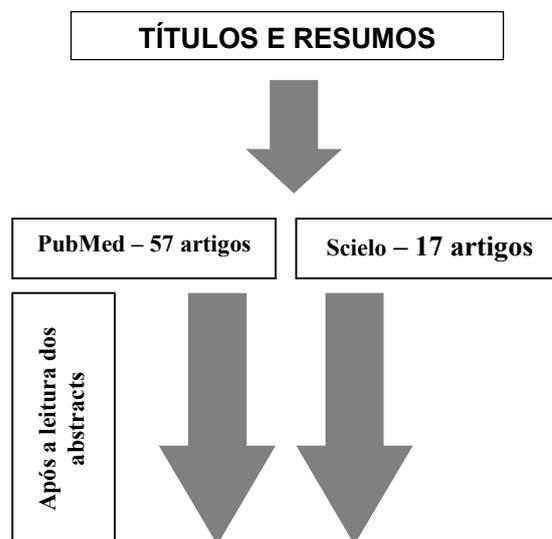
Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Período e linguagem da publicação: Estudos publicados entre janeiro de 2007 e 2017 em Português e Inglês.	Estudos publicados antes do ano de 2007 e após janeiro de 2017
Desenho dos estudos analisados: Ensaio clínico e ensaios laboratoriais (<i>in vivo</i> , <i>in situ</i> e <i>in vitro</i> e ensaios clínicos randomizados)	Todos os estudos que não corresponderam aos critérios das pesquisas
Produto experimental: Própolis	Estudos de avaliação dos produtos sintéticos
Interesse principal: Utilização para tratamento da candidíase oral	Estudos cujos objetivos não contemplaram o contexto de interesse do presente estudo

Fonte: Próprio autor

Os resumos que preencheram os critérios de inclusão foram pré-selecionados, em seguida uma análise da qualidade metodológica dos textos completos foi realizada. Posteriormente, acessou-se a revista onde o periódico foi publicado com intuito de acessar o artigo na íntegra (Figura 1). Foram excluídos os artigos de revisão, as cartas, os relatos de casos clínicos e os estudos duplicados.

Figura 1. Fluxograma metodológico para seleção dos artigos. João Pessoa/PB, 2017.

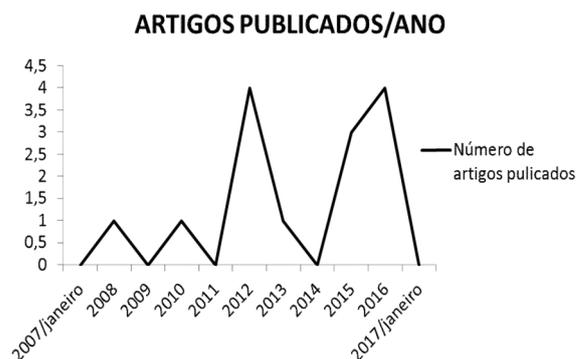




Fonte: Próprio autor

3. DESENVOLVIMENTO

De acordo com a análise do gráfico 1, referente à produção científica nos últimos 10 anos, foi possível constatar que 15 artigos abordaram o tema em questão, foram publicados dentro do período considerado e se tratavam de ensaios clínicos e ensaios laboratoriais. A maior produção científica da década pode ser observada nos anos de 2012 (4) e 2016 (4), seguida dos anos de 2015 (3), 2008 (1), 2010 (1), 2011 (1) e 2013 (1). Ainda em tempo, pode ser notada a ausência de produção científica, quanto ao tema, nos demais anos.



Na tabela 1, referente aos estudos sobre o potencial antifúngico da própolis sobre espécies do gênero *Candida*, é notado que a porção majoritária dos estudos publicados tratam-se de testes *in vitro* (13), seguida de um teste exclusivamente do tipo *ex-vivo*, e de um envolvendo ambos os tipos.

Dos 15 artigos incluídos, o potencial de ação da própolis foi avaliado em cepas de *C. albicans* (15), *C. tropicalis* (5), *C. glabrata* (5), *C. krusei* (4), e em menor proporção *C. dubliniensis* (3) e *C. parapsilosis* (3). Destes, apenas um artigo, que avaliou extrato da própolis produzido na região Andina Colombiana, não demonstrou atividade antifúngica para pelo menos um tipo de cepa estudada.

Tabela 2. Estudo do potencial antifúngico da própolis sobre o gênero *Candida*

Gráfico 1. Produção científica referente aos últimos 10 anos

Referência do estudo	Objetivo	Tipo do estudo	Espécie analisada	Conclusão
Quintero-Mora, (2008) ⁷	Comparar a atividade antifúngica de oito extratos etanólicos da própolis, sendo quatro deles obtidos a partir de três regiões diferentes do México e os outros quatro extratos já são comercializados em nível nacional	In vitro	<i>Candida albicans</i>	Atividade antifúngica comprovada contra 36 cepas de origem clínica e uma cepa ATCC (10231)
Herrera et al. (2010) ¹	Avaliar o potencial antifúngico de seis extratos da própolis sobre cepas clínicas	In vitro	<i>Candida</i> spp.	Todos os extratos de própolis avaliados são capazes de inibir o desenvolvimento de <i>Candida</i> spp. No entanto, mostraram-se diferenças significativas na relação da concentração de polifenóis presentes/atividade antifúngica
Bastos; Tello; Scoari, (2011) ¹¹	Caracterizar as amostras da própolis da região Andina Colombiana sobre seu perfil antimicrobiano e físico-químico	In vitro	<i>Candida albicans</i>	O extrato da própolis produzido na região Andina Colombiana não demonstrou atividade antifúngica para as cepas estudadas.

Bonvehí et al. (2012) ⁹	Avaliar a atividade antifúngica de 19 amostras da própolis coletadas de apiários localizados em áreas naturalmente preservadas do País Basco e preparados com etanol e propileno glicol	In vitro	Candida albicans	Todas as amostras da própolis demonstraram forte atividade antifúngica, também foi possível evidenciar uma correlação positiva entre a quantidade de flavonoides presente no composto com a atividade antimicrobiana
AL-Waili et al. (2012) ⁸	Avaliar a atividade antimicrobiana do extrato de própolis coletadas na Arábia Saudita comparado com a do Egito, assim como seu efeito sinérgico com o mel	In vitro	Candida albicans	- A propriedade antimicrobiana da própolis varia com a origem geográfica - Efeito antimicrobiano comprovado - Efeito sinérgico da própolis quando utilizada com mel ou álcool etílico
Dantur et al. (2012) ¹³	Avaliou o efeito da sazonalidade sobre a própolis argentina coletada durante um ano em diferentes estações do ano sobre seu conteúdo fenólico e de flavonoide, com a finalidade de determinar o perfil antimicrobiano desse extrato	In vitro	Candida albicans	Os resultados revelam que as amostras da própolis coletadas por raspagem em quatro estações, especialmente no verão, podem ser utilizadas para obter tinturas e hidrogéis com potencial antimicótico para uso tópico
Almeida et al. (2012) ²	Avaliar a ação antifúngica de tinturas de própolis (<i>Apis mellifera</i>)	In vitro	Candida albicans Candida tropicalis Candida krusei	Atividade antifúngica sobre <i>Candida tropicalis</i> e <i>krusei</i> .
Mejía, (2014) ¹⁴	Avaliar a eficácia do hidróxido de cálcio (Ca [OH] 2), clorexidina 2% (CHX), e própolis utilizando modelos de dentina infectados em duas profundidades (100 e 200 µm) após 14 dias de aplicação.	Ex-vivo e In vitro	Candida albicans	Apenas a CHX apresentou a maior atividade antifúngica em <i>C. albicans</i> na dentina
Chua et al. (2014) ¹⁵	Atividade antifúngica da própolis, pasta antibiótica tripla (TAP), gel de clorexidina a 2%, hidróxido de cálcio com propileno glicol em túbulos dentinários do canal radicular infectados por <i>Candida albicans</i> em profundidades diferentes (200 µm e 400 µm) em diferentes intervalos de tempo (dia 1 e 7).	Ex-vivo	Candida albicans	A própolis foi o produto menos efetivo em relação aos outros
Siqueira et al. (2015) ¹⁶	Avaliação do efeito fungistático e fungicida do extrato alcoólico de própolis vermelha sobre microrganismos isolados de casos de periodontite crônica comparada com a Clorexidina (CHX)	In vitro	Candida albicans Candida tropicalis Candida glabrata	Efeito fungistático e fungicida satisfatório na maioria das cepas estudadas, sugerindo futuras aplicações clínicas para o tratamento da periodontite

Boisard <i>et al.</i> (2015) ¹⁷	Avaliar o efeito antifúngico de 24 lotes de própolis recolhidos por dois anos em diferentes locais da França	In vitro	<i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i>	Efeito antifúngico significativo da própolis sobre as espécies estudadas
Gavanji e Larki, (2015) ⁴	Avaliar a efeito antifúngico do extrato de própolis e comparar os resultados com os antifúngicos padrões para tratamento da candidíase	In vitro	<i>Candida albicans</i>	Atividade antifúngica positiva para <i>Candida albicans</i>
Neves <i>et al.</i> (2016) ¹⁶	Determinar os componentes da própolis vermelha responsáveis pela sua atividade antimicrobiana	In vitro	<i>Candida spp.</i>	Isoflavona formononetina é o componente da própolis vermelha que apresentou maior índice de inibição contra <i>Candida spp.</i>
Freires <i>et al.</i> (2016) ¹²	Determinar a atividade antifúngica da própolis brasileira (tipo 3 e 13) e seus efeitos sobre a morfologia de biofilmes de <i>Candida</i> pré-formados e maduros	In vitro	<i>C. albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. tropicalis</i> e <i>C. parapsilosis</i>	Os extratos da própolis 3 e 13 tem atividade anti- <i>Candida</i> e deve ser considerado como forte promissor para o tratamento da infecção fúngica
Karakis <i>et al.</i> (2016) ¹⁸	Comparar o efeito de alguns desinfetantes, incluindo o extrato etílico de própolis na adesão de <i>Candida albicans</i> na resina acrílica das bases de próteses	In vitro	<i>Candida albicans</i>	Atividade antifúngica de limitada do extrato de própolis limitada quando comparado às outras soluções desinfetantes

Fonte: Próprio autor

4. DISCUSSÃO

Á própolis é fabricada pelas abelhas com diversas finalidades na colmeia¹⁹. Resulta de uma complexa mistura de substâncias que as abelhas coletam de várias plantas, processam e depositam em seus ninhos, com o objetivo de vedar a colmeia²⁰. Dentre as principais funções, destaca-se a de cobrir as partes internas das paredes da colmeia e o interior das células com o objetivo de criar uma barreira contra os microrganismos^{11,13}.

A composição química da própolis depende da ecologia da flora à qual é visitada pelas abelhas, bem como sua coloração que também depende de sua procedência, podendo variar de marrom escuro passando a uma tonalidade esverdeada até o marrom avermelhado¹⁰. Seu odor é característico podendo variar de um grupo para outro²¹.

Os flavonoides são considerados um dos componentes da própolis, o qual é indicado como responsável pelos efeitos antitumoral, anestésica, antiviral, antiinflamatório, antimicrobiano, e em especial, antifúngico²².

A propriedade antimicrobiana da própolis é amplamente divulgada em vários estudos na literatura, sendo destacada sua ação antifúngica sobre *Candida spp.*^{7,12,17,23,24}. Tal propriedade pode ser justificada pela alta quantidade de flavonoides, juntamente com ácidos fenólicos e ésteres, aldeídos fenólicos e cetonas caracterizando a própolis como um forte composto

antifúngico^{15,22}.

Bonvehí *et al.* (2012)⁹ em seus experimentos, comprovou positivamente que a quantidade de flavonoides presente na própolis influenciou na atividade antifúngica contra cepas de *Candida albicans*.

Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de Herrera *et al.* (2010)¹, o qual demonstrou que todos os compostos de própolis analisados demonstrou ótima atividade antifúngica, variando apenas o valor da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de um produto para outro, pois quando observado os compostos com melhor atividade, percebeu-se, após a análise da substância, que essas possuíam alto concentração de flavonoides, comprovando a relação positiva da concentração dessa molécula com sua atividade antifúngica.

Longhini *et al.* (2007)²⁵ mostraram em seus experimentos resultados promissores em relação à utilização da própolis como agente antifúngico sobre 67 leveduras de interesse médico isoladas de casos clínicos e uma cepa padrão ATCC 90028 (American Culture Types Collection).

D'auria *et al.*, (2007)²⁶, afirmaram que a própolis teve um resultado significativo na inibição dos fatores de virulência, tais como, formação de fosfolipase celular, hifas e tubo germinativo caracterizando o composto como um agente promissor para o tratamento

da candidíase bucal.

Almeida *et al.*, (2012)², constatou-se o efeito antifúngico do extrato própolis sobre *Candida tropicalis* (ATCC 13803), *Candida krusei* (ATCC 6538) exceto para uma cepa de *Candida albicans* (ATCC 76618), os autores justificam essa resistência pela presença dos variados fatores de virulência distintos, já que variam de uma espécie para outra ou até mesmo a variação fenotípica entre as espécies.

Por fim, Quintero-Mora *et al.* (2008)⁷, comprovou que existe uma grande variação na atividade biológica da própolis e que essa pode variar de acordo com a região e condições na qual foi coletada, neste trabalho os autores coletaram oitos extratos de própolis de diferentes regiões do México contra 36 cepas clínicas e uma cepa referência (ATCC 10231), e de acordo com os resultados, evidenciou-se diferentes concentrações de inibição de crescimento fúngico para os diferentes tipos de própolis coletados.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que, que o uso da própolis na atividade biológica contra *Candida* spp., tem resultados promissores devido a sua eficácia.

No entanto, tendo em vista a variabilidade de extratos de própolis existentes, acredita-se que uma padronização sobre localização geográfica e as formas e solventes utilizados possam contribuir positivamente no controle de qualidade assegurando melhores resultados.

Sugere-se que mais estudos *in vivo* e ensaios clínicos sejam realizados, objetivando aumentar as evidências científicas, e assim subsidiar novas formas terapêuticas para o tratamento ao cliente portador das infecções fúngicas bucais, proporcionando um cuidado seguro e de qualidade.

REFERÊNCIAS

[1] Herrera CL, Alvear M, Barrientos L, Montenegro G, Salazar LA. The antifungal effect of six commercial extracts of Chilean propolis on *Candida* spp. *Cienc e Inv. Agra*, 2010; 37(1): 75-84.

[2] Almeida LFD, Cavalcanti YW, Lira-Júnior R, Lima EO, Castro RD. Efeito antifúngico de tinturas de própolis e romã sobre espécies de *Candida*. *Rev Cubana de Estomatol* 2012; 26(2): 99-106.

[3] Abílio F, Maria V, Silva BM, Silva ED, Carvalho FVQ, Macêdo A, Dias RD. Actividad antifúngica de productos naturales indicados por vendedores de hierbas (raizeiros) para el tratamiento de la candidiasis oral. *Rev Cubana de Estomatol* 2014; 51(3):259-269.

[4] Gavanji S, Larki B. Comparative effect of propolis of honey bee and some herbal extracts on *Candida Albicans*. 2015; *Chin. Journal Integr Med*: 23(3):1-7.

Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Brasília. DF. 2006. Disponível em: <[ca_nacional_fitoterapicos.pdf > Acesso em: 28/05/2017.

\[6\] Bettega PVC, Czulniak GR, Piva R, Namba EL, Ribas CR, Grégio AMT, Rosa EAR. Fitoterapia: dos canteiros ao balcão da farmácia. *Arch. Oral Research* 2011;7\(1\):89-97.

\[7\] Quintero-Mora ML, Londoño-Orozco A, Hernández-Hernández F, Manzano-Gayosso P, López-Martínez R, Soto-Zárate, CI, Cruz-Sánchez, TA. Efecto de extractos de propóleos mexicanos de *Apis mellifera* sobre el crecimiento *in vitro* de *Candida albicans*. *Rev Iberoam de Micol* 2008; 25\(1\): 22-26.

\[8\] AL-Waili N, Al-Ghamdi A, Ansari MJ, Al-Attal Y, Salom K. Synergistic effects of honey and propolis toward drug multi-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* isolates in single and polymicrobial cultures. *Int J Med Sci* 2012; 9\(9\):793-800.

Bonvehí JS, Gutiérrez AL. The antimicrobial effects of propolis collected in different regions in the Basque Country \(Northern Spain\). *World J. Microbiol. Biotechnol* 2012; 28\(8\): 1351-1358.

\[10\] Neves MVM, Silva TMS, Lima EO, Cunha EVL., Oliveira EJ. Isoflavone formononetin from red propolis acts as a fungicide against *Candida* sp. *Braz J of Microbiol* 2016; 47\(1\):159-166.

\[11\] Bastos EM, Guzmán D, Figueroa J, Tello J, & Scoaris DOC. Caracterización antimicrobiana y fisicoquímica de propóleos de *Apis mellifera* L.\(Hymenoptera: Apidae\) de la región andina colombiana, *Acta Biol. Colomb* 2011; 16\(1\):175-184.

\[12\] Freires IA, Queiroz VCPP, Furletti VF, Ikegaki M, Alencar SM, Duarte MCT. Rosalen, PL. Chemical composition and antifungal potential of Brazilian propolis against *Candida* spp. *Journal Mycol. Med* 2016; 26\(2\):122-132.

\[13\] Dantur Y, Isla MI, Salas ADC, Zampini C, Arias M, Nieva MM. Effect of seasonality on chemical composition and antibacterial and anticandida activities of Argentine propolis. Design of a topical formulation. *Natural prod communic* 2012; 7\(10\):1315-1318.

\[14\] Mejía JBC. Antimicrobial effects of calcium hydroxide, chlorhexidine, and propolis on *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*. *Journal of investigative and clinical dentistry* 2014; 5\(3\): 194-200.

\[15\] Chua EG, Parolia A, Ahlawat P, Pau A, Amalraj FD. Antifungal effectiveness of various intracanal medicaments against *Candida albicans*: an ex-vivo study. *BMC Oral health* 2014; 14\(1\):2-8.

\[16\] Siqueira ABS, Rodriguez LRNDA, Santos RKB, Marinho RRB, Abreu S, Peixoto RF, Gurgel BCV. Antifungal activity of propolis against *Candida* species isolated from cases of chronic periodontitis. *Braz. Oral Res* 2015; 29\(1\): 1-6.

Boisard S, Le Ray AM, Landreau A, Kempf M., Cassisa V, Flurin C, Richomme P. Antifungal and antibacterial metabolites from a French poplar type propolis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015\(1\):1-10.

\[18\] Karakis D, Akay C, Oncul B, Rad AY, Dogan A. Effectiveness of disinfectants on the adherence of *Candida albicans* to denture base resins with different surface textures. *J. of Oral Sci* 2016; 58\(3\): 431-437.

\[19\] Pereira AS, Seixas FRMS, Aquino-Neto, FR. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Quim. Nova* 2002; 25\(2\): 321-326.

\[20\] Marcucci MC, Ferreres F, García-Viguera C, Bankova](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politi</p>
</div>
<div data-bbox=)

- VS, Castro, SL, Dantas, AP, Valente, PHM, Paulino, N. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J Ethnopharmacol.* 2001; 74:105-112.
- [21] Park YK, Alencar SM, Scamparini ARP, Aguiar CL. Própolis produzida no sul do Brasil, Argentina e Uruguai: Evidências fitoquímicas de sua origem vegetal. *Cienc. Rural.* 2002; 32(6): 997-1003.
- [22] Cabral ISR, Oldoni TLC, Prado A, Bezerra RMN, Alencar SMD, Ikegaki M, Rosalen PL. Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. *Quim. Nova.* 2009;32(6):1523-1527.
- [23] Sforcin JM. *et al.* Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *J Ethnopharmacol* 2000; 73(1-2):43- 249.
- [24] Stepanovic S. *et al.* In vitro antimicrobial activity of própolis and synergism between própolis and antimicrobial drugs. *Microbiol Research* 2003; 158(4): 353-357.
- [25] Longhini R, Raksa SM, Oliveira ACP, Svidzinski TIE, Franco SL. Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica. *Revis Bras Farmacogn* 2007;17(3):388-395.
- [26] D'auria FD, Tecca M, Scazzocchio F, Renzini V, Strippoli V. Effect of propolis on virulence factors of *Candida albicans*. *J Chemother* 2003;15(5):454-460.