

UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS
NA ATENÇÃO BÁSICA

NAIRA NERI SANTANA

**COMBINAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cinnamomum cassia* E EXTRATO DE
Punica granatum COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA CANDIDÍASE ORAL**

Umuarama

2026

NAIRA NERI SANTANA

COMBINAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cinnamomum cassia* E EXTRATO DE *Punica granatum* COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA CANDIDÍASE ORAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica da Universidade Paranaense como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica com área de concentração em Sistemas Produtivos e de Utilização de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

Orientadora: Dra. Jaqueline Hoscheid

Umuarama
2026

Ficha Catalográfica

S232c Santana, Naira Neri.

Combinação do óleo essencial de *Cinnamomum cassia* e extrato de *Punica granatum* como estratégia terapêutica na candidíase oral / Naira Neri Santana. – Umuarama : Universidade Paranaense – UNIPAR, 2026.

85 f.

Orientadora: Dr^a. Jaqueline Hoscheid.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Paranaense – UNIPAR.

1. *Candida albicans*. 2. Canela. 3. Candidíase oral. 4. Prótese dentária. 5. Romã. I. Universidade Paranaense – UNIPAR. II. Título.

(21 ed.) CDD: 615.321

Bibliotecária Responsável Regiane Luiza Campaneli CRB 9/2194

O presente trabalho foi realizado nos Laboratórios de Pesquisa Pré-Clínica - UNIPAR, *campus* Umuarama-PR; no Laboratório de Farmacotécnica - UNIPAR, *campus* Toledo-PR; e Área Clínica Integrada – Umuarama-PR como requisito para a obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica, sob orientação da Profa. Dra. Jaqueline Hoscheid.

COMBINAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cinnamomum cassia* E EXTRATO DE *Punica granatum* COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA CANDIDÍASE ORAL

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos junto às agências e órgãos de fomento à pesquisa abaixo relacionadas:

1) COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU E PESQUISA, da Universidade Paranaense – UNIPAR.

NAIRA NERI SANTANA

COMBINAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cinnamomum cassia* E EXTRATO DE *Punica granatum* COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA CANDIDÍASE ORAL

Trabalho de conclusão do Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica aprovado como requisito para obtenção do título de Mestre em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica pela Universidade Paranaense – UNIPAR, pela seguinte banca examinadora:

Dra. Jaqueline Hoscheid

Universidade Paranaense - UNIPAR (orientador)

Dr. Geraldo Emílio Vicentini

Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE

Dra. Daniela de Cassia Fagioni Boleta Ceranto

Universidade Paranaense - UNIPAR

Umuarama, 27 de fevereiro de 2026

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar comigo em cada passo desta jornada, por me dar força quando mais precisei e por iluminar meu caminho mesmo nos momentos mais desafiadores.

À minha família, minha gratidão é infinita: pelo amor incondicional, pelos abraços nos dias difíceis, pelo incentivo silencioso e por acreditarem em mim mesmo quando eu duvidava de mim mesma. Vocês são minha raiz, meu refúgio e minha inspiração diária.

Ao meu noivo João, o amor da minha vida, agradeço pelo cuidado diário, pelo apoio constante e pelo carinho que me fortaleceu em todos os momentos.

À minha maravilhosa cachorrinha Iva, nosso esteio psicológico, que, com seu amor silencioso, trouxe conforto, alegria e leveza mesmo nos dias mais intensos

Às minhas amigas, meu muito obrigada por cada palavra de apoio, cada risada compartilhada e cada momento de cumplicidade que tornou esta trajetória mais leve e especial.

À minha orientadora, Dra. Jaqueline Hoscheid sou profundamente grata pelo cuidado, paciência e confiança. Sua orientação transformou este caminho em aprendizado, crescimento e realização.

Aos profissionais e pacientes que fizeram parte desta jornada, meu sincero agradecimento. Cada gesto, cada colaboração e cada ensinamento contribuíram para que este trabalho se tornasse possível.

Sou profundamente grata à UNIPAR por proporcionar um ambiente acolhedor, inspirador e tão dedicado à formação de seus alunos, e aos professores do mestrado, pelo carinho, paciência e generosidade em cada aula, orientação e palavra de incentivo. Levo comigo não apenas o conhecimento adquirido, mas também o exemplo de paixão pelo ensino, compromisso e cuidado com cada aluno, que fizeram desta jornada uma experiência verdadeiramente memorável e transformadora.

Que 2026 seja um ano único e transformador, cheio de conquistas, aprendizados e momentos especiais para todos nós.

*Santo Anjo do Senhor, meu zeloso guardador,
se a ti me confiou a piedade divina, sempre me
rege, me guarda, me governa e ilumina.
Amém.*

SANTANA, Naira Neri. **Combinação do óleo essencial de *Cinnamomum cassia* e extrato de *Punica granatum* como estratégia terapêutica na candidíase oral.** Orientadora: Jaqueline Hoscheid. 2026. 85f. Dissertação (Mestrado em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2026.

RESUMO

A candidíase é uma infecção fúngica frequentemente oportunista, provocada por inúmeras espécies do gênero *Candida*. Dentre essas espécies, destaca-se *C. albicans*, sendo o agente etiológico mais comum das infecções orais, especialmente em pacientes portadores de próteses dentárias, sejam elas removíveis ou totais. Entre os fatores que propiciam seu aparecimento, resalta-se condições endócrinas, nutricionais, fisiológicas, distúrbios sanguíneos e mudanças no sistema imunológico. Ademais, o tabagismo, a ausência de próteses adequadas e bem adaptadas, a falta de higiene oral e a insuficiência de ingestão de água, ocasionando a xerostomia, colaboram com para o desenvolvimento da infecção. Há várias opções terapêuticas para a candidíase, dentre elas a nistatina, o miconazol, o fluconazol, o itraconazol e a anfotericina B, sendo estas amplamente utilizadas na prática clínica. Outras formas naturais de tratamento estão sendo pesquisadas por apresentarem propriedades antifúngicas, visto que esse microrganismo se encontra cada vez mais resistente às formulações químicas, e observa-se uma demanda crescente por produtos naturais, impulsionada por um público que busca reduzir a utilização de fármacos sintéticos e adotar alternativas com perfis terapêuticos potencialmente mais compatíveis com abordagens integrativas. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão sobre a fisiopatologia da candidíase oral eritematosa e suas formas de tratamento, bem como desenvolver um gel mucoadesivo enriquecido com o extrato de romã (*Punica granatum*) e óleo essencial (OE) de canela (*Cinnamomum cassia*) para o tratamento de candidíase oral. A revisão foi baseada em referências de bancos de dados eletrônicos: PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Para o desenvolvimento experimental, a Concentração Inibitória Mínima (CIM) de cada componente foi determinada pela técnica de diluição seriada em microplacas de 96 poços, e a avaliação do efeito sinérgico entre o óleo e o extrato foi realizada pela técnica de *checkerboard*. O gel mucoadesivo foi desenvolvido com o *blend* de produtos naturais e avaliado durante 14 dias em pacientes portadores de candidíase oral em estudo piloto comparativo, tendo a nistatina sido utilizada como controle terapêutico. A revisão de literatura permitiu observar que os tratamentos convencionais, como a nistatina, são amplamente utilizados, mas estratégias terapêuticas adicionais, incluindo bioativos, mostraram-se promissoras. A CIM frente à *C. albicans* foi 0,1953 mg mL⁻¹ para ambos os materiais vegetais isolados. A combinação destes produtos, apresentou efeito sinérgico (FICI=0,250) o que possibilitou a redução das concentrações individuais e incentivou o desenvolvimento da formulação mucoadesiva. A avaliação *in vivo* demonstrou que pacientes tratados com a nistatina apresentaram resultado parcialmente satisfatório na redução dos sinais e sintomas observados durante o tratamento, entretanto, em alguns casos foi necessária uma terapia complementar. Já o grupo tratado com gel mucoadesivo apresentou melhora sintomática, embora não tenha ocorrido remissão total do quadro inflamatório no período avaliado. Ademais, os pacientes demonstraram aceitação quanto ao uso de produtos de origem natural, bem como satisfação em relação ao odor e à viscosidade da formulação. Conclui-se que o gel mucoadesivo desenvolvido apresenta potencial preliminar como alternativa tópica para o manejo da candidíase oral; contudo, estudos com maior número de participantes e acompanhamento em longo prazo são necessários para validação e determinação de sua eficácia clínica e segurança.

Palavras-chave: *Candida albicans*, canela, candidíase oral, prótese dentária, romã.

SANTANA, Naira Neri. **Combination of *Cinnamomum cassia* essential oil and *Punica granatum* extract as a therapeutic strategy in oral candidiasis**. 2026. 85f. Dissertação (Mestrado Profissional em Plantas Mediciniais e Fitoterápicos na Atenção Básica) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2026.

ABSTRACT

Candidiasis is a frequently opportunistic fungal infection caused by numerous species of the genus *Candida*. Among these species, *C. albicans* stands out as the most common etiological agent of oral infections, especially in patients with dental prostheses, whether removable or complete. Factors that contribute to its development include endocrine, nutritional, and physiological conditions, blood disorders, and changes in the immune system. Furthermore, smoking, the absence of adequate and well-fitting prostheses, poor oral hygiene, and insufficient water intake leading to xerostomia contribute to the development of the infection. There are several therapeutic options for candidiasis, including nystatin, miconazole, fluconazole, itraconazole, and amphotericin B, which are widely used in clinical practice. Other natural forms of treatment are being researched due to their antifungal properties, given that this microorganism is becoming increasingly resistant to chemical formulations, and there is a growing demand for natural products, driven by a public seeking to reduce the use of synthetic drugs and adopt alternatives with therapeutic profiles potentially more compatible with integrative approaches. The objective of this study was to conduct a review on the pathophysiology of erythematous oral candidiasis and its treatment methods, as well as to develop a mucoadhesive gel enriched with pomegranate extract (*Punica granatum*) and cinnamon essential oil (*Cinnamomum cassia*) for the treatment of oral candidiasis. The review was based on references from electronic databases: PubMed, SciELO, Virtual Health Library (BVS), and Google Scholar. For experimental development, the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of each component was determined by serial dilution in 96-well microplates, and the synergistic effect between the oil and the extract was evaluated using the checkerboard technique. The mucoadhesive gel was developed with a blend of natural products and evaluated for 14 days in patients with oral candidiasis in a comparative pilot study, with nystatin used as a therapeutic control. The literature review showed that conventional treatments, such as nystatin, are widely used, but additional therapeutic strategies, including bioactives, have shown promise. The MIC against *C. albicans* was 0.1953 mg mL⁻¹ for both isolated plant materials. The combination of these products showed a synergistic effect (FICI=0.250), which allowed for the reduction of individual concentrations and encouraged the development of the mucoadhesive formulation. In vivo evaluation demonstrated that patients treated with nystatin showed partially satisfactory results in reducing the signs and symptoms observed during treatment; however, in some cases, complementary therapy was necessary. The group treated with mucoadhesive gel showed symptomatic improvement, although there was no complete remission of the inflammatory condition during the evaluated period. Furthermore, patients demonstrated acceptance of the use of products of natural origin, as well as satisfaction with the odor and viscosity of the formulation. It is concluded that the developed mucoadhesive gel shows preliminary potential as a topical alternative for the management of oral candidiasis; however, studies with a larger number of participants and long-term follow-up are necessary for validation and determination of its clinical efficacy and safety.

Keywords: *Candidia albicans*, cinnamon, oral candidiasis, dental prosthesis, pomegranate.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Capítulo 1 - Candidíase oral: Fisiopatologia, terapêutica e potenciais fitomedicamentos

Figura 1. Frutos de *Punica granatum*25

Figura 2. Folhas da canela (*Cinnamomum cassia*)26

Capítulo 2 - Combinação do óleo essencial de *Cinnamomum cassia* e extrato de *Punica granatum* em sistema mucoadesivo

Figura 1. Reograma das formulações mucoadesivas isenta de ativo (branco) e enriquecida..49

Figura 2. Imagem da mucosa palatina de um paciente no início (A), após 7 (B) e 14 (C) dias do tratamento com a formulação mucoadesiva enriquecida com o blend de extrato de romã e OE de canela 50

Figura 3. Imagem da mucosa palatina de um paciente no início (A), após 7 (B) e 14 (C) dias do tratamento com suspensão de nistatina..... 52

LISTA DE TABELAS

Capítulo 2 - Combinação do óleo essencial de *Cinnamomum cassia* e extrato de *Punica granatum* em sistema mucoadesivo

Tabela 1. Avaliação da concentração inibitória mínima (CIM), Índice de Concentração	46
Tabela 2. Identificação fitoquímica do extrato de romã por CLAE-EM.....	47
Tabela 3. Identificação fitoquímica do óleo essencial de canela por CG-EM	48
Tabela 4. Aparência, pH, densidade e viscosidade das formulações mucoadesivas isenta dos ativos (branco), e enriquecidas com o blend de extrato de romã e OE de canela.	49
Tabela 5. Caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes.....	50
Tabela 6. Evolução da percepção dos sintomas de candidíase oral (Questões 1–8).....	53
Tabela 7. Avaliação da aceitabilidade e satisfação com o tratamento após 14 dias (Questões 9–18	55

LISTA DE SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CIM – Concentração Inibitória Mínima

FICI – Índice de Concentração Inibitória Fracionada (Fractional Inhibitory Concentration Index)

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

NLCs – Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (Nanostructured Lipid Carriers)

OE – Óleo Essencial

OMS – Organização Mundial da Saúde

RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

UNIPAR – Universidade Paranaense

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	16
1.1 Introdução	18
1.2 Revisão da literatura	19
1.2.1 Candidíase oral: aspectos clínicos e fisiopatológicos	19
1.2.2 Resistência antifúngica e limitações terapêuticas	21
1.2.3 Potencial fitoterápico no tratamento da candidíase oral	21
1.2.4 Ação antifúngicas da romã (<i>Punica granatum</i>) e do óleo essencial de Canela (<i>Cinnamomum cassia</i>).....	24
1.3 Referências	28
1.4 Objetivo	33
CAPÍTULO 2	34
ARTIGO.....	34
RESUMO.....	36
ABSTRACT	36
1 Introdução	37
2 Material e métodos	39
2.1 Materiais vegetais	39
2.1.1 Obtenção do óleo essencial de <i>Cinnamomum cassia</i>	39
2.1.2 Preparo do extrato de <i>Punica granatum</i>	39
2.1.3 Caracterização química por cromatografia	40
2.2 Ensaio antimicrobiano	41
2.2.1 Avaliação da concentração inibitória mínima (CIM)	41
2.2.2 Técnica de <i>Checkerboards</i>	41
2.2.3 Índice de Concentração Inibitória Fracionada (FICI).....	42
2.3 Desenvolvimento do sistema mucoadesivo	42
2.4 Caracterização físico-química do sistema mucoadesivo	42
2.4.1 Características organolépticas	42
2.4.2 Determinação do pH.....	43
2.4.3 Densidade relativa	43
2.4.4 Viscosidade.....	43
2.5 Delineamento do teste clínico.....	44
2.6 Análise estatística.....	46
3 Resultados	46

3.1 Caracterização química e determinação da atividade antifúngica do óleo essencial de <i>C. cassia</i> e do extrato de <i>P. granatum</i>.....	46
3.2 Caracterização físico-química da formulação	48
3.3 Avaliação clínica da formulação mucoadesiva e comparação ao tratamento convencional.....	49
4 Discussão	56
Referências	61
3 CONCLUSÃO.....	66
4 APÊNDICES	67
APÊNDICE A - Questionário - percepção dos pacientes voluntários - questionário de avaliação utilizado para determinar a percepção ou a experiência do paciente com relação à condição de candidíase oral.	67
5 ANEXOS	69
ANEXO 1 - Normas da Revista Advances in Traditional Medicine.....	69
ANEXO 2 - Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEPEH).....	81
ANEXO 3 - Resultados clínicos / gel	84
ANEXO 4 - Resultados clínicos / nistatina.....	86

CAPÍTULO 1

REVISÃO DA LITERATURA

CANDIDÍASE ORAL: FISIOPATOLOGIA, TERAPÊUTICA E POTENCIAIS FITOMEDICAMENTOS

1.1 Introdução

A candidíase oral é uma infecção fúngica causada por leveduras do gênero *Candida*, especialmente *Candida albicans*, sendo altamente prevalente (Javed; Samaranayake; Romanos, 2014; Núñez; Ribeiro; Garcez, 2019). Geralmente considerada uma condição comum, destaca-se por sua natureza oportunista, sobretudo em hospedeiros com comprometimento da resposta imunológica

Assim, é mais frequente em indivíduos imunocomprometidos, como neonatos, pessoas idosas usuárias de próteses dentárias e indivíduos portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV) (Cavassani *et al.*, 2002; Falcão; Santos; Sampaio, 2004; Javed; Samaranayake; Romanos, 2014), configurando-se como um relevante problema de saúde pública, uma vez que afeta a qualidade de vida e dificulta a alimentação devido à sensação de queimação, dor, halitose, gosto desagradável e boca seca.

Farah, Lynch e McCullough (2010) afirmam que o diagnóstico da candidíase oral é, em geral, de caráter clínico, baseado na análise e no reconhecimento das lesões pelo profissional de saúde. A eficácia do tratamento está diretamente associada à identificação e à correção dos fatores predisponentes, tanto locais quanto sistêmicos, e à abordagem terapêutica adequada.

Apesar da ampla utilização de antifúngicos convencionais, seu uso apresenta importantes limitações, como efeitos adversos, interações medicamentosas, toxicidade em tratamentos prolongados, surgimento de cepas resistentes e altas taxas de recorrência, o que compromete a eficácia terapêutica e a adesão ao tratamento. Essas limitações reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas alternativas, mais seguras, acessíveis e eficazes (Contaldo *et al.*, 2023).

Nesse contexto, o uso de plantas medicinais emerge como uma abordagem promissora, uma vez que diversas espécies apresentam atividade antifúngica já consolidada na literatura científica. A ação antifúngica de substâncias derivadas de plantas medicinais tem sido comprovada cientificamente e está relacionada à presença de diferentes compostos bioativos, como óleos essenciais, extratos, amidas, flavonoides, terpenos, imidas, alcaloides e cumarinas, os quais contribuem para a inibição do crescimento e da proliferação de microrganismos fúngicos (Dantas *et al.*, 2025a; Raimundo; Toledo, 2017). Muitas dessas plantas estão incluídas

68 na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde
69 (RENISUS), evidenciando seu potencial terapêutico e aplicabilidade clínica.

70 Ademais, essa proposta está em consonância com a Política Nacional de Plantas
71 Medicinais e Fitoterápicos, que incentiva o uso racional, seguro e baseado em evidências desses
72 recursos no âmbito do SUS, promovendo inovação, ampliação do acesso e fortalecimento das
73 práticas integrativas e complementares em saúde (Almeida *et al.*, 2020).

74 Apesar das evidências isoladas, ainda são escassos estudos clínicos que associando
75 sistemas mucoadesivos fitoterápicos com potencial sinérgico no tratamento da candidíase
76 oral.

77

78 **1.2 Revisão da literatura**

79

80 **1.2.1 Candidíase oral: aspectos clínicos e fisiopatológicos**

81

82 Compreender a biologia da *Candida albicans* é fundamental para reconhecer seu
83 potencial infeccioso. Esse fungo pertence à família *Saccharomycetaceae*, é unicelular e
84 apresenta dimorfismo morfológico, podendo dispor-se em arranjos filamentosos conhecidos
85 como micélio ou formas filamentosas. Apresenta morfologia predominantemente oval ou
86 arredondada e, durante seu desenvolvimento, pode formar hifas e pseudo-hifas, geradas pelo
87 crescimento por conta própria das células que brotam, formando sequências celulares de
88 comprimento variável, conforme o padrão de divisão celular (Silva; Cook; Bruschi, 2020).

89 Embora o gênero apresente entre 150 a 200 espécies, apenas algumas podem causar
90 infecções oportunistas em humanos. Essas espécies podem ser encontradas no trato
91 gastrointestinal, no sistema urogenital, na pele e nas mucosas humanas (Vieira; Santos, 2016).
92 A presença ou ausência de infecção depende, provavelmente, de três fatores gerais: o estado
93 imunológico do hospedeiro; o ambiente da mucosa bucal e a virulência da *Candida albicans*.
94 Contudo, seu comportamento oportunista se manifesta frequentemente em períodos de
95 desequilíbrio na microbiota oral.

96 Questões de saúde preexistentes, como a síndrome da imunodeficiência adquirida
97 (AIDS) e o diabetes mellitus, em decorrência do aumento dos níveis de glicose salivar, além de
98 fatores que elevam a probabilidade, como o uso de dentaduras, a diminuição da produção
99 salivar, a utilização de antibióticos de amplo espectro (que podem alterar a microbiota e
100 favorecer a colonização fúngica), a falta de higiene adequada e o hábito de fumar, podem atuar
101 como indicadores clínicos associados ao desenvolvimento dessa patologia (Patil *et al.*, 2015).

102 As manifestações clínicas variam, destacando-se três formas principais: a candidíase
103 eritematosa, que se caracteriza por áreas avermelhadas e sensíveis na mucosa oral; a candidíase
104 pseudomembranosa, caracterizada pela presença de placas brancas que podem ser removidas e
105 cobrem a mucosa; e a queilite angular, se manifesta por fissuras e inflamação nas comissuras
106 labiais (Viana, 2010).

107 A candidíase eritematosa é uma condição identificada por áreas avermelhadas no
108 palato, na mucosa das bochechas ou na parte superior da língua, onde pode ou não provocar
109 uma sensação de ardência ou coceira nessas regiões. Essa sensação de queimação está associada
110 à atrofia das papilas filiformes no dorso lingual, deixando-a com aspecto avermelhado (Martins
111 *et al.*, 2011; Mima *et al.*, 2010). Segundo Peracini (2010), a manifestação clínica desta forma
112 de candidíase, caracterizada por inflamação e eritema nas mucosas orais, está associada ao
113 desequilíbrio da microbiota local, favorecendo a proliferação de microrganismos oportunistas.

114 Diversas características das próteses dentárias contribuem para o crescimento de
115 colônias fúngicas em sua superfície. Entre essas propriedades destacam-se: a energia livre de
116 superfície, o grau de hidrofobicidade, a rugosidade do material, o pH ácido do ambiente, bem
117 como fatores relacionados à higiene da mucosa bucal e da própria prótese, ao seu tempo de uso
118 e condições de conservação do dispositivo protético. Quando combinadas, essas condições
119 tornam a cavidade oral um ambiente propício à colonização microbiana (D'Avila, 2006;
120 Pereira-Cenci, 2008).

121 Além disso, é essencial ressaltar a importância da saliva na manutenção do ecossistema
122 bucal, atua na limpeza mecânica, exerce atividade antimicrobiana, contribui para a
123 neutralização do pH e facilita a deglutição e a lubrificação da cavidade oral (Aranha, 2002;
124 Elguezabal *et al.*, 2008; Oliveira, 2009).

125 Quando há uma alteração no fluxo salivar, caracterizada por hipossalivação ou
126 xerostomia, essas funções sofrem um impacto direto. Essa situação é frequente em pacientes
127 que possuem próteses. Nesse contexto, a candidíase em usuários de próteses ocorre pela
128 concentração de fungos entre o acrílico da prótese e o palato, reduzindo o fluxo salivar local e
129 comprometendo a umidade e proteção da mucosa. Associada à higiene inadequada, essa
130 situação cria um ambiente ácido com baixa oxigenação propício à proliferação fúngica
131 (D'Avila, 2006; Pereira-Cenci, 2008).

132

133

134

135 **1.2.2 Resistência antifúngica e limitações terapêuticas**

136

137 Atualmente, os antifúngicos são a base para o tratamento da candidíase oral, podendo
138 ser encontrados no mercado em diversas versões. Os mais utilizados nas manifestações leves
139 são os de aplicação tópica, como o Miconazol gel a 2%, onde a medicação é aplicada
140 diretamente na lesão, ou em forma de enxaguatório. A suspensão oral de nistatina 100.000 UI
141 mL⁻¹ também é indicada, com orientação para bochechar de 4 a 10 mL, 4 vezes ao dia, por 7 a
142 14 dias, e cuspir (Rosa *et al.*, 2021).

143 Entretanto, um estudo clínico conduzido por Aguiar (2016) demonstrou maior eficácia
144 da nistatina quando incorporada a géis mucoadesivos se comparado à sua forma convencional.
145 Tal abordagem permite um aumento da solubilidade e, conseqüentemente, uma maior
146 disponibilidade do produto na cavidade oral para o controle da candidíase.

147 Segundo Peixoto *et al.* (2014), nas situações moderadas ou graves, onde não houve
148 remissão à terapêutica tópica, o tratamento é indicado por via oral pelo uso do Fluconazol,
149 Cetoconazol e/ou Itraconazol. Um aumento nas defesas das leveduras do gênero *Candida* em
150 relação aos medicamentos antifúngicos existentes está sendo observado (Campos *et al.*, 2020).
151 Isso resulta na necessidade de investigar as propriedades antifúngicas de plantas (Raimundo;
152 Toledo, 2017).

153 Sabe-se que os antifúngicos disponíveis no mercado frequentemente têm restrições
154 devido às reações adversas relatadas pelos usuários, bem como ao aumento da resistência dos
155 microrganismos, causado pelo uso excessivo de antimicrobianos no tratamento de doenças
156 infecciosas, resultando em uma elevada taxa de recaída (Araújo *et al.*, 2024). Além disso, a
157 Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece que o uso indevido e excessivo de
158 antimicrobianos é um dos principais fatores que impulsionam o desenvolvimento de infecções
159 resistentes a medicamentos (Brasil, 2020).

160

161 **1.2.3 Potencial fitoterápico no tratamento da candidíase oral**

162

163 Diante do crescimento das infecções fúngicas e das restrições nas opções de tratamento
164 existentes, é fundamental buscar novas abordagens terapêuticas (Fu-Juan *et al.*, 2021; Toledo,
165 2020). Nesse cenário, os produtos naturais originados de plantas medicinais emergem como
166 alternativas promissoras para a criação de novos medicamentos, especialmente ao considerar a
167 vasta biodiversidade das plantas no Brasil e o potencial econômico relacionado ao seu uso
168 (Hasenclever *et al.*, 2017; Mattos *et al.*, 2018).

169 Ademais, emergem como uma alternativa para atender a uma demanda crescente da
170 população que busca produtos naturais em detrimento de fármacos sintéticos (Meier; Lappas
171 2016; Scott; Rozin; Small 2020).

172 Nos últimos anos, diversos produtos naturais têm ganhado destaque na odontologia por
173 seus efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios e terapêuticos, representando alternativas
174 promissoras aos antissépticos convencionais.

175 Nesse contexto, um estudo clínico preliminar conduzido por Komchornrit et al. (2025)
176 demonstrou que o uso de enxaguante bucal à base de *Aloe vera* esteve associado à redução
177 significativa dos níveis salivares de *Candida* em adultos com cárie dentária após 7 dias de uso.
178 Esses resultados destacam o potencial terapêutico do enxaguante como alternativa natural no
179 manejo da microbiota oral, justificando investigações adicionais sobre seus efeitos clínicos a
180 longo prazo na manutenção da saúde bucal.

181 Em crianças, os extratos naturais também têm sido investigados como alternativas
182 terapêuticas seguras e eficazes para a promoção da saúde bucal. Estudos por Kamath *et al.*
183 (2020) o uso de enxaguantes bucais à base de Aloe vera e óleo da árvore do chá (*Melaleuca*
184 *alternifolia*) pode diminuir a placa bacteriana, a gengivite e a presença de *Streptococcus mutans*
185 na cavidade oral de crianças, com eficácia comparável à da clorexidina, o padrão-ouro dos
186 antissépticos bucais.

187 De forma semelhante o cravo-da-Índia (*Syzygium aromaticum*) tem se mostrado eficaz
188 no controle de microrganismos cariogênicos. Segundo trabalho desenvolvido por Yavagal *et al.*
189 (2024) o uso de enxaguantes bucais com extrato de cravo promovem redução significativa de
190 *S. mutans* na saliva, sendo um recurso natural, seguro e culturalmente aceito para prevenção e
191 controle da cárie dentária. O principal componente bioativo, o eugenol, também confere
192 propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, ampliando o potencial do cravo para aplicações
193 odontológicas, inclusive em formulações de géis, pastas e enxaguantes.

194 Guedes *et al.* (2025) demonstraram uma estratégia promissora para o desenvolvimento
195 de novos agentes sanitizantes voltados à higiene de próteses dentárias, permitindo maior
196 estabilidade e liberação controlada do composto ativo. Em seu estudo o eugenol apresentou
197 uma eficácia contra a *Candida* spp., microrganismo altamente prevalente em usuários de
198 próteses dentárias. Com base nesses achados, foi desenvolvida uma dispersão sanitizante
199 baseada em carreadores lipídicos contendo eugenol visando oferecer uma alternativa segura e
200 eficiente para o controle de microrganismos em próteses dentárias nanoestruturados (NLCs).

201 Em estudo comparativo de extratos naturais, Khounganian *et al.* (2023) demonstraram
202 que extratos de alho, cebola e limão possuem atividade antifúngica significativa contra *Candida*
203 *albicans*, evidenciando o potencial terapêutico desses compostos naturais.

204 Análises recentes sobre a atividade antifúngica revelam que os óleos essenciais de
205 plantas também se propõem como alternativa para a prevenção e o tratamento da candidíase
206 oral, se referindo ao contexto o trabalho desenvolvido por Sisopa *et al.* (2025) que
207 desenvolveram um enxaguante em pó contendo óleo de capim-limão e extrato de galanga
208 utilizando um sistema auto-nanoemulsionante, demonstrando potencial para o tratamento da
209 candidíase oral.

210 De acordo com os achados de Jayasankar *et al.* (2024), os óleos essenciais de orégano
211 (*Origanum vulgare*) e cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*), quando combinados apresentam
212 um efeito sinérgico, permitindo alcançar atividade antifúngica eficaz em concentrações mais
213 baixas, o que é vantajoso para reduzir possíveis efeitos colaterais e minimizar o risco de
214 desenvolvimento de resistência. Ambos reconhecidos por suas propriedades antifúngicas,
215 foram utilizados como base para a formulação de um gel antifúngico tópico. Os resultados
216 indicam que esse gel à base de óleos essenciais representa uma opção inovadora e segura para
217 o controle de candidíase oral, especialmente em casos associados à resistência à antifúngicos.

218 Dentre essas novas abordagens, um estudo conduzido por Dantas *et al.* (2025b)
219 desenvolveu um gel *in situ* contendo *Lippia sidoides* (LSEO), conhecido popularmente como
220 alecrim-pimenta, devido às suas propriedades antifúngicas, antibacterianas, anti-inflamatórias
221 e antioxidantes. O gel, composto por poloxamer e quitosana, demonstrou que a incorporação
222 do óleo essencial em um sistema gelificável termossensível melhora sua atividade
223 antimicrobiana *in vitro* contra *Candida albicans* e outros microrganismos relevantes da
224 cavidade oral. Além disso, a formulação proporciona maior tempo de contato mucoadesivo e
225 liberação controlada na mucosa bucal, características que a tornam promissora para aplicações
226 odontológicas em infecções orais e sítios cirúrgico.

227 Os óleos essenciais (OEs) têm se destacado como alternativas promissoras no
228 desenvolvimento de terapias antimicrobianas, especialmente no enfrentamento da resistência
229 microbiana. Suas características hidrofóbicas, aliadas à diversidade de compostos presentes em
230 sua composição química, contribuem para a redução do surgimento de microrganismos
231 resistentes, uma vez que atuam por meio de múltiplos mecanismos de ação (Ni *et al.*, 2021;
232 Silva *et al.*, 2021).

233 Nesse contexto, ensaios clínicos envolvendo o uso de óleos essenciais em formulações
234 potencialmente terapêuticas para candidíase oral têm se tornado cada vez mais viáveis,

235 evidenciando amplo espectro de atividade antimicrobiana contra diversos fungos
236 leveduriformes. Dentre os recursos naturais investigados, destacam-se tanto extratos vegetais
237 quanto óleos essenciais provenientes de espécies tradicionalmente utilizadas na medicina
238 popular, os quais vêm demonstrando relevante potencial antifúngico e despertando interesse
239 científico e tecnológico para aplicação no manejo das infecções fúngicas orais.

240

241 **1.2.4 Ação antifúngicas da romã (*Punica granatum*) e do óleo essencial de Canela** 242 **(*Cinnamomum cassia*)**

243

244 No contexto das infecções fúngicas, o manejo clínico ainda se fundamenta
245 predominantemente no emprego de fármacos antifúngicos sintéticos, os quais podem apresentar
246 efeitos adversos, interações medicamentosas e favorecer o desenvolvimento de resistência
247 microbiana. Nesse cenário, a busca por novas estratégias terapêuticas tem impulsionado a
248 investigação de compostos naturais com potencial antifúngico.

249 Entre esses recursos, o extrato de *Punica granatum* Linn, comumente conhecido como
250 romã, tem se mostrado particularmente promissor no combate a fungos, como *Candida*
251 *albicans*, despertando interesse inclusive da indústria farmacêutica e cosmética. A romã é rica
252 em compostos bioativos, especialmente polifenóis e ácidos fenólicos, que apresentam
253 reconhecida atividade antimicrobiana em diversas investigações científicas (Pai *et al.*, 2010;
254 Silva; Cook; Bruschi, 2020), reforçando seu potencial como alternativa terapêutica no manejo
255 das infecções fúngicas orais.

256 Em estudo conduzido por Duarte *et al.* (2020) o extrato etanólico da casca de romã (*P.*
257 *granatum*), formulado como enxaguante bucal, demonstrou relevante atividade antimicrobiana
258 *in vitro* frente a microrganismos de interesse odontológico, evidenciando eficácia na inibição
259 do biofilme dental e potencial aplicação como fitoterápico na prática odontológica.

260 A utilização do extrato de romã em estudos realizados por Pereira *et al.* (2007)
261 demonstrou resultados promissores, uma vez que os autores avaliaram a atividade
262 antimicrobiana do extrato tanto *in vitro* quanto *in vivo*. O estudo incluiu uma avaliação clínica
263 de um dentifrício formulado à base do extrato de *P. granatum*, na qual foi observada redução
264 significativa de *Streptococcus mutans*, além de melhora no índice de sangramento gengival.
265 Esses achados evidenciam o potencial terapêutico do extrato de romã para aplicação na
266 odontologia, especialmente no controle da microbiota patogênica oral.

267 Esses resultados tornam a planta uma candidata relevante no desenvolvimento de
268 fitoterápicos voltados ao tratamento de infecções fúngicas orais. Sua atuação abrange atividades

269 antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória e cicatrizante, características que, segundo
270 Medeiros *et al.* (2020), a tornam uma fonte relevante de tratamento na odontologia. Trata-se de
271 um arbusto lenhoso, de folhas pequenas, flores em tons vermelho-alaranjado e frutos
272 arredondados com numerosas sementes (Figura 1).

273 De acordo com Werkman *et al.* (2008), diferentes partes da romãzeira apresentam
274 propriedades medicinais, especialmente relacionadas ao trato gastrointestinal. O suco é
275 recomendado para úlceras bucais e genitais, alívio de dor de ouvido e disenteria, enquanto as
276 flores auxiliam na prevenção da perda dentária quando aplicadas no tratamento gengival.
277 Quando secos, brotos e flores podem ser empregados no manejo da bronquite e em outras
278 enfermidades.

279 Além disso, Vasconcelos *et al.* (2003) demonstraram a atividade antifúngica de um gel
280 contendo extrato de *P. granatum* no tratamento de candidíase associada à estomatite protética,
281 confirmada por exames clínicos e microbiológicos.

282



283

284

285

286

Figura 1. Frutos de *Punica granatum*

Fonte: A autora

287 A romã possui significativo potencial terapêutico como adjuvante em tratamentos
288 odontológicos. É indicada como anti-inflamatório para casos de inflamações e infecções na
289 mucosa bucal. Sua ação antioxidante pode ser aplicada no tratamento de periodontite e como
290 antisséptico em estomatites. Nos casos de dentalgia, gengivite, aftas, abscesso dentário, ferida
291 e erupção dentária, a romã pode agir como cicatrizante. Quando utilizada na forma de

292 enxaguante bucal, também contribui para a redução do sangramento gengival associado à
293 doença periodontal (Medeiros *et al.*, 2020).

294 Conforme estudos relacionados às propriedades fitoterápicas da romã, Degáspari e
295 Dutra (2011) indicam pesquisadores que investigaram a ação do chá das folhas da romã como
296 possível auxiliar no controle químico do biofilme dental em usuários de aparelhos ortodônticos,
297 bem como, a possibilidade da utilização de extratos de romã em cremes dentários e
298 enxaguatórios bucais.

299 Além do extrato da Romã, diversos OEs naturais mostraram eficácia na inibição da
300 formação de biofilmes de *Candida* e outros microrganismos bucais, conforme evidenciado em
301 pesquisas de laboratório e em algumas investigações clínicas, indicando seu potencial como
302 complementos em produtos para a higiene dental, dentre ele podemos evidenciar o óleo da
303 Canela (*Cinnamomum cassia*), popularmente conhecida, suas cascas e as folhas exalam cheiro
304 característico. Trata-se de uma árvore com média de 10 a 15 m de altura, tem folhas ovaladas e
305 as flores possuem coloração esverdeada e apresentam-se em maços (Figura 2). É uma planta
306 que apresenta muitas espécies, algumas delas exploradas com fins econômicos, terapêuticos e
307 farmacológicos, disseminada na medicina tradicional (Brasil, 2010).

308



309

310

311

312

Figura 2. Folhas da canela (*Cinnamomum cassia*)

Fonte: A autora

313

314

315

O óleo essencial de *Cinnamomum cassia* é rico em compostos bioativos, especialmente o cinamaldeído, considerado seu principal constituinte ativo, além de eugenol e outros fenóis. Esses compostos apresentam atividade antifúngica significativa, atuando por meio da

316 desorganização da membrana celular fúngica, alteração da permeabilidade e interferência na
317 síntese de ergosterol, componente essencial da membrana das leveduras. Estudos experimentais
318 têm demonstrado que o óleo essencial de canela é capaz de inibir o crescimento de *Candida*
319 *albicans*, reduzir a formação de biofilme e potencializar a ação de antifúngicos convencionais,
320 sugerindo possível efeito sinérgico.

321 Essas propriedades tornam o óleo essencial de canela candidato promissor para
322 formulações tópicas voltadas ao tratamento da candidíase oral, especialmente quando associado
323 a sistemas de liberação controlada ou formulações mucoadesivas, que favorecem maior tempo
324 de contato com a mucosa e potencializam sua eficácia terapêutica.

325 Na pesquisa desenvolvida por Silva *et al.* (2023), a atividade antimicrobiana do óleo
326 essencial (OE) de *C. cassia* foi avaliada experimentalmente, demonstrando elevada
327 suscetibilidade das cepas testadas à sua ação antimicrobiana. “No que diz respeito à capacidade
328 antifúngica, o óleo essencial de *C. cassia* demonstrou notável eficácia contra as cepas de *C.*
329 *albicans*, [...]” (Silva *et al.*, 2023, p. 2).

330 Araújo *et al.* (2021) avaliaram a eficácia clínica de um colutório e de um spray contendo
331 OE extraído das folhas de *Cinnamomum zeylanicum* Blume no tratamento da candidíase bucal
332 associada ao uso de próteses dentárias removíveis. O estudo demonstrou que ambas as
333 formulações promoveram melhora significativa dos sinais e sintomas clínicos, como redução
334 do eritema e do desconforto relatado pelos pacientes, evidenciando potencial eficácia clínica do
335 óleo essencial de canela no manejo da candidíase associada à estomatite protética.

336 Ferrão (2020) destacou a alta prevalência de *Candida* spp. em usuários de próteses
337 dentárias removíveis e a variabilidade na suscetibilidade aos antifúngicos convencionais,
338 reforçando a importância da identificação microbiológica para a escolha terapêutica. Os OEs
339 essenciais de canela e cravo-da-índia mostraram-se promissores, apresentando capacidade
340 significativa de inibir o crescimento de *Candida* spp. e reduzir a formação de biofilmes, fatores
341 diretamente relacionados à patogenicidade e persistência da candidíase oral, evidenciando seu
342 potencial como alternativa terapêutica.

343 Em estudo clínico realizado recente por Choonharaungdej, Srithavaj e Thummawanit
344 (2021) mostram que os OEs de canela e capim-limão possuem ação fungicida e inibem a
345 formação de biofilmes de *C. albicans* em superfícies de resina acrílica, reduzindo o risco de
346 colonização desses dispositivos por seus usuários.

347 Nesse contexto, as plantas medicinais constituem uma importante fonte de prospecção
348 para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos com potencial terapêutico. A crescente
349 resistência aos fármacos convencionais, associada aos seus possíveis efeitos adversos, tem

350 impulsionado a investigação de abordagens mais seguras, eficazes e sustentáveis. Entre essas
 351 alternativas, destacam-se o extrato de *P. granatum* e o óleo essencial de *C. cassia*, que
 352 apresentam composição rica em compostos bioativos e demonstram relevante atividade
 353 antifúngica, incluindo ação frente a espécies do gênero *Candida*.

354 Assim, a exploração desses recursos naturais representa uma estratégia promissora para
 355 o desenvolvimento de novas formulações fitoterápicas voltadas ao manejo da candidíase oral,
 356 especialmente quando associadas a sistemas de liberação que favoreçam maior tempo de
 357 contato com a mucosa e potencializem sua eficácia clínica.

358

359 1.3 Referências

360

361 AGUIAR, M. M. G. B. **Obtenção de gel mucoadesivo de nistatina para o tratamento da**
 362 **candidíase oral: desenvolvimento e caracterização de dispersões sólidas de nistatina.** 2016.
 363 211f. Tese (Doutorado em Produção e Controle Farmacêuticos) – Faculdade de Ciências
 364 Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

365

366 ALMEIDA, E. M. *et al.* Therapeutic potential of medicinal plants indicated by the Brazilian
 367 public health system in treating the collateral effects induced by chemotherapy, radiotherapy,
 368 and chemoradiotherapy: a systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 49,
 369 p. 102293, 2020.

370

371 ARANHA, F. L. **Bioquímica odontológica.** 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

372

373 ARAÚJO, M. R. C. *et al.* Efficacy of a mouthwash and spray containing *Cinnamomum*
 374 *zeylanicum* essential oil in the treatment of denture-related oral candidiasis. **Brazilian Dental**
 375 **Journal**, v. 32, n. 1, p. 86–95, 2021.

376

377 ARAÚJO, T. C. *et al.* Mecanismos de resistência antifúngica: exploração dos aspectos
 378 moleculares e genéticos. **Revista Foco**, v. 17, n. 9, e5810, 2024.

379

380 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia brasileira.** 5.ed. Brasília:
 381 2010. 718-723p.

382

383 BRASIL. Ministério da Saúde. **Resistência microbiana: saiba o que é e como evitar.** Brasília,
 384 DF: ANVISA, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-o-que-e-e-como-evitar>. Acesso em: 18 nov. 2025.

385

386 CAMPOS, T. *et al.* Avaliação do comportamento de leveduras do gênero *Candida* a fármacos
 387 antifúngicos. **Ciência & Inovação – FAM**, v. 5, n. 1, p-17-24, 2020.

388

389 CAVASSANI, V. G. S. *et al.* Candidíase oral como marcador de prognóstico em pacientes
 390 portadores do HIV. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 68, n. 5, p. 630–634, 2002.

391

392 CHOONHARAUNGDEJ, S.; SRITHAVAJ, T.; THUMMAWANIT, S. Fungicidal and
 393 inhibitory efficacy of cinnamon and lemongrass essential oils on *Candida albicans* biofilm
 394

- 395 established on acrylic resin: an *in vitro* study. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 125, n.
396 4, p. 707.e1–707.e6, 2021.
- 397
- 398 CONTALDO, M. *et al.* Oral candidiasis and novel therapeutic strategies: antifungals,
399 phytotherapy, probiotics, and photodynamic therapy. **Current Drug Delivery**, v. 20, n. 5, p.
400 441–456, 2023.
- 401
- 402 DANTAS, M. V. O. *et al.* Gel in situ contendo *Lippia sidoides* Cham. óleo essencial para
403 controle microbiano na cavidade oral. **Microorganisms**, v. 13, p. 2585, 2025b.
- 404
- 405 DANTAS, T. S. *et al.* Bioactive plant compounds as alternatives against antifungal resistance
406 in *Candida* strains. **Pharmaceutics**, v. 17, n. 6, p. 687, 2025a.
- 407
- 408 D'ÁVILA, S. **Avaliação clínica e laboratorial da estomatite por prótese**. 2006. 153f. Tese
409 (Doutorado em Reabilitação Oral - Área de Prótese) – Faculdade de Odontologia, Universidade
410 Estadual Paulista, Araraquara, 2006.
- 411
- 412 DEGASPARI, C. H.; DUTRA, A. P. C. Propriedades fitoterápicas da romã (*Punica granatum*
413 L.). **Visão Acadêmica**, v. 12, n. 1, 2011.
- 414
- 415 DUARTE, N. G. A. *et al.* Fitoterápicos na odontologia: estudo da *Punica granatum* Linn (romã)
416 acerca do efeito antimicrobiano sobre a microbiota patógena na cavidade oral. **Arquivos em**
417 **Odontologia**, v. 56, p. 203-209, 2020.
- 418
- 419 ELGUEZABAL, N. *et al.* Whole saliva has a dual role in the adherence of *Candida albicans* to
420 polymethylmetacrylate. **The Open Dentistry Journal**, v. 2, n. 1, p. 1–4, 2008.
- 421
- 422 FALCÃO, A. F. P.; SANTOS, L. B.; SAMPAIO, N. M. Candidíase associada a próteses
423 dentárias. **Sitientibus**, v. 30, n. 1, p. 135–146, 2004.
- 424
- 425 FARAH, C. S.; LYNCH, N.; MCCULLOUGH, M. J. Oral fungal infections: an update for the
426 general practitioner. **Australian Dental Journal**, v. 55, supl. 1, p. 48–54, 2010.
- 427
- 428 FERRÃO, S. K. **Prospecção antifúngica de óleos essenciais de plantas medicinais frente a**
429 **isolados clínicos de Candida spp. diagnosticados em pacientes do Hospital de Odontologia**
430 **da UFRGS**. 2020. 213f. Tese (Doutorado em Ciências farmacêuticas) – Universidade Federal
431 do Rio Grande do Sul, 2020.
- 432
- 433 FU-JUAN, S. U. N. *et al.* Recent progress on anti-Candida natural products. **Chinese Journal**
434 **of Natural Medicines**, v. 19, n. 8, p. 561–579, 2021.
- 435
- 436 GUEDES, I. L. *et al.* Lipid nanocarrier containing eugenol for denture hygiene: evaluation of
437 efficacy against Candida biofilms. **Journal of Applied Oral Science**, v. 33, e20240455, 2025.
- 438
- 439 KOMCHORNTRIT, A. *et al.* Antimicrobial Effects of Aloe Vera Mouthwash in Adults with
440 Dental Caries: A Preliminary Clinical Trial. **Journal of International Society of Preventive**
441 **and Community Dentistry**, v. 15, n. 4, p. 340-347, 2025.
- 442
- 443 HASENCLEVER, L. *et al.* A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades.
444 **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2559–2569, 2017.

- 445
446 JAVED, F.; SAMARANAYAKE, L. P.; ROMANOS, G. E. Treatment of oral fungal infections
447 using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence.
448 **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 13, n. 5, p. 726–734, 2014.
449
- 450 JAYASANKAR, P. et al. Formulation and Development of a Herbal Antifungal Gel *Containing*
451 *Origanum vulgare* and *Syzygium aromaticum* Essential Oils Against Oral *Candida albicans*.
452 **Cureus**, v. 16, n. 2, e54348, 2024.
453
- 454 KAMATH, N. P. et al. The effect of aloe vera and tea tree oil mouthwashes on the oral health
455 of school children. **European Archives of Paediatric Dentistry**, v. 21, n. 1, p. 61–66, 2020.
456
- 457 KHOUNGANIAN, R. M. et al. The antifungal efficacy of pure garlic, onion, and lemon extracts
458 against *Candida albicans*. **Cureus**, v. 15, n. 5, e38637, 2023.
459
- 460 MARTINS, J. S. et al. Antimicrobial photodynamic therapy in rat experimental candidiasis.
461 **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v.
462 111, n. 1, p. 71–77, 2011.
463
- 464 MATTOS, G. et al. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde. **Ciência**
465 **& Saúde Coletiva**, v. 23, n. 11, p. 3735–3744, 2018.
466
- 467 MEDEIROS, F. L. S. et al. Aplicação da romã na odontologia e seu potencial fitoterápico.
468 **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 5, n. 3, p. 163–173, 2020.
469
- 470 MEIER, B. P.; LAPPAS, C. M. The influence of safety, efficacy, and medical condition severity
471 on natural versus synthetic drug preference. **Medical Decision Making**, v. 36, n. 8, p. 1011–
472 1019, 2016.
473
- 474 MIMA, E. G. O. et al. Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy. **Oral**
475 **Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 109, n.
476 3, p. 392–401, 2010.
477
- 478 NI, Z. J. et al. Recent updates on the chemistry, bioactivities, mode of action, and industrial
479 applications of plant essential oils. **Trends in Food Science & Technology**, v. 110, p. 78–89,
480 2021.
481
- 482 NÚÑEZ, S. C.; RIBEIRO, M. S.; GARCEZ, A. S. **PDT: terapia fotodinâmica antimicrobiana**
483 **na odontologia**. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2019. Disponível
484 em: <https://books.google.com.br/books?id=fKoCCwAAQBAJ>. Acesso em: 22 jan. 2026.
485
- 486 OLIVEIRA, C. E. ***Candida albicans* e estomatite por dentadura: avaliação da presença do**
487 **fungo na lesão, na prótese total superior e no sangue**. 2009. 79 f. Dissertação (Mestrado em
488 Odontologia – área de Patologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, 2009.
489
- 490 PAI, M. B. et al. Antifungal efficacy of *Punica granatum*, *Acacia nilotica*, *Cuminum cyminum*
491 and *Foeniculum vulgare* on *Candida albicans*: an in vitro study. **Indian Journal of Dental**
492 **Research**, v. 21, n. 3, p. 334–336, 2010.
493

- 494 PATIL, S. *et al.* Aspecto clínico da infecção oral por *Candida* e estratégias terapêuticas.
495 **Frontiers in Microbiology**, v. 6, e. 1391, 2015.
496
- 497 PEIXOTO, J. V. *et al.* Candidíase: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of**
498 **Cardiovascular Surgery**, v. 8, n. 2, p. 75–82, 2014.
499
- 500 PERACINI, A. *et al.* Effect of denture cleansers on physical properties of heat-polymerized
501 acrylic resin. **Journal of Prosthodontic Research**, v. 54, n. 2, p. 79–83, 2010.
502
- 503 PEREIRA, J. V. *et al.* Estudos com o extrato da *Punica granatum* Linn. (romã): efeito
504 antimicrobiano in vitro e avaliação clínica de um dentifrício sobre microrganismos do biofilme
505 dental. **Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre**, v. 48, n. 1/3, p. 12–17, 2007.
506
- 507 PEREIRA-CENCI, T. **Avaliação da formação de biofilme de espécies de *Candida* sobre a**
508 **superfície de resinas acrílicas para base e reembasamento de próteses removíveis.** 2008.
509 101 f. Tese (Doutorado em Clínica Odontológica) – Faculdade de Odontologia, Universidade
510 Estadual de Campinas, Piracicaba, 2008.
511
- 512 RAIMUNDO, J. S.; TOLEDO, C. E. M. Plantas com atividade antifúngica no tratamento da
513 candidíase: uma revisão bibliográfica. **Revista UNINGÁ**, v. 29, n. 2, p. 75–80, 2017.
514
- 515 ROSA, C. *et al.* Candidíase bucal: aspecto clínico e tratamento. **Revista FAIPE**, v. 11, n. 1, p.
516 155–163, 2021.
517
- 518 SCOTT, S. E.; ROZIN, P.; SMALL, D. A. Consumidores preferem o “natural” mais para
519 preventivos do que para curativos. **Journal of Consumer Research**, v. 47, n. 3, p. 454–471,
520 2020.
521
- 522 SILVA, A. R. M. *et al.* Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial de
523 *Cinnamomum cassia*. **Revista foco**, v. 16, n. 11, p. e3640, 2023.
524
- 525 SILVA, G. C. *et al.* Chemical composition, antimicrobial activity and synergistic effects with
526 conventional antibiotics under clinical isolates by essential oil of *Hymenaea rubriflora* Ducke
527 (Fabaceae). **Natural Product Research**, v. 35, n. 22, p. 4828–4832, 2021.
528
- 529 SILVA, J. B.; COOK, M. T.; BRUSCHI, M. L. Thermoresponsive systems composed of
530 poloxamer 407 and HPMC or NaCMC: mechanical, rheological and sol–gel transition analysis.
531 **Carbohydrate Polymers**, v. 240, e.116268, 2020.
532
- 533 SISOPA, P. *et al.* Development of herbal mouthwash powder using a self-nanoemulsifying drug
534 delivery system containing galangal extract and lemongrass oil for oral candidiasis treatment.
535 **Pharmaceutics**, v. 17, n. 5, e546, 2025.
536
- 537 TOLEDO, L. G. ***Cymbopogon nardus* (L.) Rendle (citronela): prospecção químico-biológica**
538 **do óleo essencial com destaque no estudo de biofilme e controle da candidíase**
539 **vulvovaginal.** 2020. 150f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de
540 Farmácia, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2020.
541
- 542 VASCONCELOS, L. C. *et al.* Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against
543 candidosis associated with denture stomatitis. **Mycoses**, v. 46, n. 5–6, p. 192–196, 2003.

544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590

VIANA, R. S. **Candidíase em idosos portadores de prótese oral e procedimentos de tratamento**: revisão de literatura. 2010. 48 f. Monografia (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. dos. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 3, 2016.

WERKMAN, C. *et al.* Aplicações terapêuticas da *Punica granatum* L. (romã). **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 10, n. 4, p. 1–8, 2008.

YAVAGAL, P. C. *et al.* Efeito antibacteriano do enxágue bucal com solução contendo 1,6% de extrato de *Syzygium aromaticum* contra *Streptococcus mutans*: ensaio clínico randomizado *in vivo*. **Revista da Associação Indiana de Odontologia em Saúde Pública**, v. 22, n. 2, p. 191–194, 2024.

591 **1.4 Objetivo**

592

593 Bioprospectar um gel mucoadesivo para o tratamento da candidíase oral enriquecido
594 com óleo essencial de *C. cassia* e extrato de *P. granatum*, e avaliar o efeito do produto em
595 pacientes com próteses dentárias, bem como os aspectos de aceitabilidade e palatabilidade, para
596 garantir a adesão do paciente ao tratamento.

CAPÍTULO 2

ARTIGO

34 **COMBINAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cinnamomum cassia* E EXTRATO DE**
35 ***Punica granatum* EM SISTEMA MUCOADESIVO: UM ESTUDO PILOTO SOBRE O**
36 **SINERGISMO VEGETAL COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NA CANDIDÍASE**
37 **ORAL**

38
39 **RESUMO**

40 A candidíase oral é uma das alterações de maior prevalência em pacientes portadores de
41 próteses dentárias. Consequentemente, fontes naturais antifúngicas, como os extratos de casca
42 de Romã (*Punica granatum*) e o óleo essencial (OE) de Canela (*Cinnamomum cassia*), estão
43 sob investigação para o controle e a otimização terapêutica da candidíase oral. O objetivo foi
44 desenvolver e avaliar um gel mucoadesivo para o tratamento da candidíase oral, otimizando a
45 permanência e a liberação do fármaco na mucosa bucal. O efeito sinérgico do OE e extrato foi
46 avaliado pela técnica de checkerboard frente a *C. albicans*, e a concentração inibitória mínima
47 (CIM) foi utilizada para o desenvolvimento de uma formulação mucoadesiva, que foi
48 caracterizada e avaliada em pacientes portadores de próteses dentárias, com manifestação de
49 candidíase, durante 14 dias. Os resultados foram comparados à nistatina. A concentração
50 inibitória para ambos os materiais isolados foi de 0,1953 mg mL⁻¹, e a combinação demonstrou
51 efeito sinérgico (FICI=0,250). A avaliação *in vivo* demonstrou que pacientes tratados com o gel
52 mucoadesivo não apresentou queixas ao término do tratamento, evidenciando resposta clínica
53 satisfatória. Observou-se elevado grau de satisfação em relação às características organolépticas
54 da formulação, especialmente quanto ao odor, o qual foi avaliado de forma positiva pelos
55 participantes. Além disso, o gel apresentou elevada aceitabilidade, com vantagens
56 estatisticamente significativas quanto à facilidade de aplicação, ausência de irritação e menor
57 impacto sobre a fala e a deglutição. A superioridade observada em parâmetros subjetivos
58 reforça a importância das propriedades mucoadesivas e reológicas na experiência do paciente e
59 na adesão terapêutica. Assim, o sistema desenvolvido demonstrou potencial como estratégia
60 tópica promissora para melhorar o conforto oral e favorecer a continuidade do tratamento em
61 indivíduos usuários de próteses dentárias. Já os pacientes tratados com nistatina apresentaram
62 redução parcial dos sinais e sintomas observados durante o tratamento; sendo que em alguns
63 casos, foi necessária a instituição de terapia complementar. Embora tenha havido melhora
64 clínica, os resultados indicam resposta menos satisfatória quando comparada ao grupo gel.
65 Destaca-se, contudo, a necessidade de avaliações por um tempo mais prologado para
66 confirmação dos achados e consolidação das evidências.

67
68 **Palavras-chave:** Canela; *Candida albicans*; Gel mucoadesivo; Romã; Sinergismo.

69
70 **ABSTRACT**

71 Oral candidiasis is one of the most prevalent conditions in patients with dentures. Consequently,
72 natural antifungal sources, such as pomegranate peel extract (*Punica granatum*) and cinnamon
73 essential oil (*Cinnamomum cassia*), are under investigation for the control and therapeutic
74 optimization of oral candidiasis. The objective was to develop and evaluate a mucoadhesive gel
75 for the treatment of oral candidiasis, optimizing the retention and release of the drug in the oral
76 mucosa. The synergistic effect of the essential oil and extract was evaluated using the
77 checkerboard technique against *C. albicans*, and the minimum inhibitory concentration (MIC)
78 was used to develop a mucoadhesive formulation, which was characterized and evaluated in
79 patients with dentures and manifestations of candidiasis for 14 days. The results were compared
80 to nystatin. The inhibitory concentration for both isolated materials was 0.1953 mg mL⁻¹, and

81 the combination demonstrated a synergistic effect (FICI=0.250). In vivo evaluation showed that
82 patients treated with the mucoadhesive gel did not present any complaints at the end of
83 treatment, demonstrating a satisfactory clinical response. A high degree of satisfaction was
84 observed regarding the organoleptic characteristics of the formulation, especially regarding
85 odor, which was positively evaluated by the participants. In addition, the gel showed high
86 acceptability, with statistically significant advantages regarding ease of application, absence of
87 irritation, and less impact on speech and swallowing. The superiority observed in subjective
88 parameters reinforces the importance of mucoadhesive and rheological properties in the patient
89 experience and therapeutic adherence. Thus, the developed system demonstrated potential as a
90 promising topical strategy to improve oral comfort and promote the continuity of treatment in
91 individuals using dental prostheses. On the other hand, patients treated with nystatin showed a
92 partial reduction in the signs and symptoms observed during treatment; However, in some
93 cases, complementary therapy was necessary. Although there was clinical improvement, the
94 results indicate a less satisfactory response when compared to the gel group. It is important to
95 highlight, however, the need for evaluations over a longer period to confirm the findings and
96 consolidate the evidence.

97

98 Keywords: Cinnamon; *Candida albicans*; Mucoadhesive gel; Pomegranate; Synergism.

99

100 **1 Introdução**

101 A candidíase oral é uma infecção da mucosa bucal causada, usualmente, por *Candida*
102 *albicans*. Essa condição ocorre, na maioria dos casos, em decorrência ao desequilíbrio entre os
103 mecanismos de defesa do hospedeiro e sua microbiota, sendo constantemente observada em
104 portadores de próteses dentárias, bem como em indivíduos imunodeprimidos e portadores de
105 doenças crônicas como o diabetes (Pereira-Cenci et al. 2008; Martorano-Fernandes et al. 2020).

106 Os fatores mais frequentemente associados a esse tipo de problema incluem o uso
107 prolongado de próteses mal ajustadas, higiene oral inadequada, xerostomia, uso de antibióticos
108 de amplo espectro e imunossupressão (Ramage et al. 2004; Taylor 2023).

109 Os tratamentos disponíveis incluem antifúngicos tópicos, como nistatina e miconazol, e
110 antifúngicos sistêmicos, como fluconazol, indicados para casos mais extensos ou recidivantes
111 (Rai et al. 2022; Taylor 2023). No entanto, a efetividade desses fármacos depende da adesão do
112 paciente e da eliminação dos fatores predisponentes locais.

113 A literatura aponta que as falhas associadas aos antifúngicos mais amplamente
114 utilizados estão relacionadas principalmente à ausência da erradicação completa da infecção
115 e/ou à sua capacidade de evitar reincidência da doença, seja pela formação de um biofilme mais
116 maduro, presença de espécies não *albicans*, menos suscetíveis aos antifúngicos azólicos, e pela
117 falta de habilidade em combinar o controle dos fatores do hospedeiro a terapias prolongadas
118 (Naskar et al. 2025). Dessa forma, é imprescindível buscar novas estratégias terapêuticas que
119 contemplem sistemas de liberação prolongada de antifúngicos, fármacos com ação antibiofilme
120 e que haja protocolo que una o manejo clínico e protético do paciente. A busca por substâncias

121 com potencial antifúngico tem intensificado o interesse científico por produtos de origem
122 natural. O emprego desses recursos no manejo de diversas enfermidades constitui objeto de
123 investigações que visam explorar o potencial terapêutico da flora, oferecendo alternativas
124 compatíveis com as diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS). Na odontologia, entretanto,
125 trata-se de um campo ainda pouco explorado, o que reforça a necessidade e relevância de novos
126 estudos, considerando-se a ampla diversidade de plantas com atividade medicinal (Oliveira et
127 al. 2024).

128 A canela (*Cinnamomum cassia*) é nativa da Índia e do Sri Lanka, embora também seja
129 cultivada em outras regiões, como Madagascar, Caribe e Brasil. Trata-se de uma árvore de
130 pequeno porte, cujo óleo essencial (OE) pode ser obtido tanto das cascas quanto das folhas.
131 Além de ser amplamente empregada como especiaria, possui aplicações medicinais e
132 industriais. Na indústria de alimentos, pode atuar como aditivo natural, apresentando atividade
133 antibacteriana capaz de inibir o desenvolvimento de microrganismos patogênicos e
134 deteriorantes, bem como propriedades antioxidantes e antifúngicas (Lopes 2021). Sua
135 composição química é caracterizada pela presença de cinamaldeído, acetato de cinamila,
136 eugenol, taninos e açúcares.

137 Outra planta amplamente estudada é a romã (*Punica granatum* L.), um recurso
138 medicinal, consumido de diversas formas, como chás, sucos, snacks, saladas, molhos, pratos
139 principais, doces e *in natura*. Trata-se de um arbusto lenhoso, de folhas pequenas e flores em
140 tons vermelho-alaranjados, cujos frutos são arredondados e apresentam numerosas sementes,
141 sendo originário da Ásia Ocidental. Entre seus principais metabólitos secundários destacam-se
142 taninos, alcaloides, açúcares, terpenoides, resinas, ácidos orgânicos, flavonoides e polifenóis
143 (Saad et al. 2021). A romã possui expressivo potencial como adjuvante em tratamentos
144 odontológicos, sendo indicada como agente anti-inflamatório em afecções da mucosa bucal.
145 Apresenta atividades antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória e cicatrizante,
146 características que, conforme Medeiros et al. (2020), a tornam um recurso relevante para a
147 prática odontológica. Seu efeito antifúngico frente à *C. albicans* já é documentado (Moura et
148 al. 2020; Moreno et al. 2023), e sua ação antioxidante pode ser utilizada no manejo da
149 periodontite e como antisséptico em estomatites. Em quadros de odontalgia, gengivite, aftas,
150 abscessos dentários, feridas e erupção dentária, a romã pode atuar como cicatrizante. Além
151 disso, seu uso como enxaguante bucal pode reduzir o sangramento gengival decorrente de
152 doença periodontal (Medeiros et al. 2020).

153 Assim, este estudo piloto propõe avaliar o potencial terapêutico de plantas medicinais
154 no manejo da candidíase oral, considerando sua capacidade de atuar como agentes coadjuvantes

155 no controle e combate dessa infecção bucal, com destaque para o OE de canela e o extrato de
156 romã, espécies reconhecidas por suas atividades antifúngicas, contribuindo para o avanço do
157 tratamento dessa patologia de alta prevalência e impacto clínico especialmente frente à
158 formação de biofilme de *Candida*.

159 Apesar das evidências isoladas sobre a atividade antifúngica dessas espécies, ainda são
160 escassos estudos que investiguem sua associação sinérgica incorporada a sistemas
161 farmacotécnicos capazes de prolongar o tempo de contato com a mucosa oral.

162 Nesse sentido, a incorporação desses compostos em um sistema mucoadesivo representa
163 uma estratégia inovadora, uma vez que pode potencializar a biodisponibilidade local, favorecer
164 a ação prolongada dos ativos e reduzir a recorrência associada à colonização protética.

165 Dessa forma, o presente estudo busca preencher essa lacuna ao desenvolver e avaliar
166 uma formulação tópica baseada na combinação sinérgica de extrato de *Punica granatum* e óleo
167 essencial de *Cinnamomum cassia*, contribuindo para o avanço de abordagens terapêuticas mais
168 eficazes, seguras e potencialmente aplicáveis à prática clínica odontológica.

169

170

171 **2 Material e métodos**

172

173 **2.1 Materiais vegetais**

174

175 **2.1.1 Obtenção do óleo essencial de *Cinnamomum cassia***

176

177 O óleo essencial (OE) de canela (*Cinnamomum cassia*) foi obtido comercialmente da
178 empresa WNF Indústria e Comércio Ltda., com procedência da China, sendo extraído do caule,
179 folhas e talos.

180

181 **2.1.2 Preparo do extrato de *Punica granatum***

182

183 Os frutos de *P. granatum* foram coletados em uma propriedade localizada no município
184 de Quatro Pontes - PR, Brasil, no mês de julho de 2024, nas coordenadas geográficas -
185 24,594095; -53,962983. Uma exsicata foi encaminhada para identificação e se encontra
186 depositada no Herbário na Universidade Paranaense (n° 02). Os frutos foram despolpados e as
187 cascas secas em estufa de ar circulante a 45 °C até peso constante, posteriormente foram
188 trituradas em moinho de facas e armazenados até sua utilização.

189 A extração foi conduzida conforme Lima et al. (2024) com adaptações. O extrato foi
190 preparado por decocção em água fervente, durante trinta minutos, utilizando proporção
191 amostra: solvente de 1:10 (p/v). Transcorrido o período, o decocto foi filtrado em papel filtro,
192 congelado e liofilizado.

194 2.1.3 Caracterização química por cromatografia

195
196 O OE foi caracterizado por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
197 (CG-EM) (Thermo Electron Corporation DSQ II; TLC, Thermo Fisher Scientific Inc.,
198 Waltham, MA, USA), equipado com uma coluna capilar HP-5 (30 m × 0,25 mm). A amostra
199 (10 µL) foi solubilizada em 1000 µL de diclorometano, e uma alíquota de 1 µL de amostra foi
200 injetada, com razão de split de 1:20. A temperatura da coluna foi programada inicialmente em
201 40 °C, aquecendo a 6 °C min⁻¹ até atingir a temperatura final de 300 °C; As temperaturas do
202 injetor e da interface CG-EM foram mantidas em 250 °C. O hélio foi utilizado como gás de
203 arraste (0,7 bar; 1 mL min⁻¹). Os espectros de massa foram registrados a 70 eV com faixa de
204 massa de m/z 50 a 550 amu.

205 O extrato de romã foi caracterizado por um cromatógrafo líquido de ultra alta pressão
206 (UHPLC) munido de uma coluna BEH C-18 (150 mm x 2,1 mm x 1,7 µm), com taxa de fluxo
207 de 560 µL min⁻¹, e temperatura de coluna de 60 °C. As fases móveis utilizadas foram: (A) água
208 com 0,05% de ácido fórmico e (B) acetonitrila. O gradiente inicial consistiu de uma proporção
209 (v/v) de 95:5 (A:B) e foi aumentado linearmente para 30:70, ao longo de 30 min. O gradiente
210 foi então aumentado linearmente para 5:95 em 0,1 min (de 36,00 min para 36,10 min) e mantido
211 em 5:95 por 4 min. Posteriormente, o gradiente foi imediatamente retornado à condição inicial
212 (95:5) para reequilíbrio, por 4 min. Para a análise espectrométrica de massa, utilizou-se o
213 sistema quadrupolo-tempo de voo (BRUKER, Q-TOFII® Billerica – EUA), definido com os
214 seguintes parâmetros: tensão eletroprato (ESI): 4500 eV, fluxo de gás de nebulização 3 L min⁻¹,
215 fluxo de gás de secagem 15 L min⁻¹ e temperatura da interface: 250 °C. Nitrogênio foi usado
216 como nebulizador e gás de colisão. As análises foram realizadas em modos positivos e
217 negativos. Os cromatogramas obtidos foram carregados no *software* *MetaboScope* (Bruker-
218 USA®) onde os espectros obtidos foram comparados com bancos de dados como *Bruker*
219 *MetaboBASE® Personal Library 3.0*, *Bruker HMDB Metabolite Library 2.0* e, *Bruker*
220 *MetaboBASE® Plant Library*. Foram observados picos com pelo menos 1000 de intensidade,
221 mSigma fixado em 20 e, além disso, possíveis adutos de sódio, amônio, cloro e água.

223 2.2 Ensaio antimicrobiano

224

225 Para o ensaio antimicrobiano, foi utilizado o microrganismo *Candida albicans* (ATCC
226 10231). O fungo foi ressuspendido em caldo BHI (*Brain Heart Infusion*) e incubado a 25°C na
227 BOD (oxigênio dissolvido) por 48h. Após esse período, foi realizada a transferência para placas
228 de ágar, as quais foram novamente incubadas por 48h a 25 °C. Posteriormente, foi preparada
229 uma suspensão padrão da *C. albicans* em solução salina 0,9% estéril, com concentração de 0,5
230 da escala de McFarland ($1,5 \times 10^6$ UFC mL⁻¹), para utilização nos ensaios.

231

232 2.2.1 Avaliação da concentração inibitória mínima (CIM)

233

234 A avaliação para determinação CIM foi realizada pelo método de microdiluição seriada,
235 na placa de 96 poços e em triplicata (Endo 2007). O resultado foi definido pela menor
236 concentração da amostra que inibiu visivelmente a multiplicação fúngica após o período de
237 incubação (48h), sendo a turvação do meio de cultura nos poços o parâmetro determinante.

238

239 2.2.2 Técnica de *Checkerboard*

240

241 A avaliação da combinação de substâncias foi realizada pelo método checkerboard,
242 baseado no método para avaliação de CIM, em triplicata (Endo 2007). As concentrações iniciais
243 para cada amostra foram de 25 mg mL para *C. cassia* e 12,5 mg mL para *P. granatum*.

244 Foram colocados 100 µL de caldo BHI em todos os 96 poços das microplacas. Em
245 seguida, 100 µL de *C. cassia* foi adicionada em cada poço da coluna 12. Posteriormente
246 transferiu-se 100 µL da coluna 12 para 11 e assim sucessivamente, até a coluna 2.
247 Posteriormente 100 µL a suspensão de *P. granatum* foi distribuída nos poços da linha A (de 1A
248 a 12A). A partir dessa linha, 100 µL de cada poço foram sucessivamente transferidos para as
249 linhas seguintes até a linha G. A coluna 1 ficou como controle contendo unicamente a amostra
250 de *P. granatum*, enquanto a linha H foi reservada para a amostra de *C. cassia*, utilizadas
251 isoladamente como controle (Dalmagro et al. 2023).

252 Em cada poço foram adicionados 5 µL da suspensão de *C. albicans* ($7,5 \times 10^4$ UFC)
253 onde o poço 1H foi utilizado como controle de crescimento. As placas foram incubadas em
254 estufa, a 25 °C por um período de 48h. Para analisar o indicativo de crescimento fúngico, foi
255 observado a turvação do meio de cultura em cada poço. Por fim, para analisar o resultado foi
256 utilizado o cálculo de Índice de Concentração Inibitória Fracionada (FICI).

257

258 **2.2.3 Índice de Concentração Inibitória Fracionada (FICI)**

259

260 Após o período de incubação, a CIM de cada óleo e extrato foi determinada
 261 individualmente e em combinação, por observação visual da multiplicação fúngica. Com
 262 base nos valores obtidos nas combinações, foi calculado o FICI, utilizando a seguinte
 263 fórmula:

264

265

266

$$FICI = FIC_A + FIC_B = \frac{CIM_A \text{ em combinação}}{CIM_A \text{ isolado}} + \frac{CIM_B \text{ em combinação}}{CIM_B \text{ isolado}}$$

267

268

269

270

De acordo com Odds (2003), valores de FICI inferiores a 0,5 indicam interação
 sinérgica entre os compostos, enquanto valores superiores a 4 indicam antagonismo.
 Valores de FICI entre 0,5 e 4 são interpretados como ausência de interação significativa.

271 **2.3 Desenvolvimento do sistema mucoadesivo**

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282 **2.4 Caracterização físico-química do sistema mucoadesivo**

283

284

284 **2.4.1 Características Organoléticas**

285

286

287

288

289

290

A análise foi realizada com o objetivo de avaliar as características sensoriais da
 formulação, considerando os parâmetros de cor e turvação. A avaliação foi conduzida em
 temperatura ambiente (~25 °C), sob iluminação natural indireta, em recipiente transparente e
 limpo. A coloração das formulações foi avaliada por observação visual, enquanto a turvação
 foi analisada por inspeção direta, verificando-se a passagem de luz através da amostra e

291 classificando-a qualitativamente quanto ao grau de limpidez (transparente, ligeiramente turva,
292 turva ou opaca). O aspecto do gel foi igualmente examinado visualmente, considerando a
293 homogeneidade da preparação, presença de grumos, bolhas, pontos, manchas ou eventual
294 separação de fases. Como parâmetros ideais, foram adotadas consistência de média a leve,
295 aparência uniforme e ausência de sedimentação, sem alterações físicas capazes de comprometer
296 a integridade da formulação (Anvisa 2008).

297

298 **2.4.2 Determinação do pH**

299

300 O pH da formulação foi determinado utilizando o medidor de potenciômetro digital
301 (ION®, pHB 500) previamente calibrado, onde a sonda foi imersa na solução e realizada a
302 leitura a 25 °C.

303

304 **2.4.3 Densidade relativa**

305

306 Para a determinação da densidade utilizou-se um picnômetro previamente calibrado de
307 10 mL. O valor de massa obtido foi aplicado na equação:

308

$$d = m/v$$

309 Onde:

310 d: corresponde a densidade à 20 °C;

311 m: corresponde a massa em gramas;

312 v: corresponde ao volume do picnômetro utilizado, em mL.

313

314 **2.4.4 Viscosidade**

315

316 A formulação enriquecida com o blend de produtos naturais, e a formulação controle, isenta
317 de bioativos, foram avaliadas quanto a viscosidade utilizando um viscosímetro tipo Brookfield
318 digital (MVD-8, Marte®), com precisão de leituras de $\pm 1,0\%$ e faixa de medição de 100 a 2.000.000
319 mPa.s, a 25 °C. Foram utilizadas as velocidades entre 0,3 e 60 RPM, com spindle cilíndricos de
320 número 2 de acordo com o limite de leitura na velocidade máxima. Após imersão do spindle na
321 formulação, a amostra foi mantida em repouso durante 5 min., e posteriormente foram iniciadas as
322 medições.

323

324 2.5 Delineamento do teste clínico

325

326 Foram selecionados 12 pacientes mediante exame clínico e confirmação de candidíase
327 oral realizada por cirurgião-dentista. Os participantes eram usuários de prótese total ou prótese
328 removível e apresentavam sinais e/ou sintomas compatíveis com infecção fúngica oral, tais
329 como ardência, sensibilidade aumentada, dor na cavidade bucal e presença de áreas
330 eritematosas em gengivas, palato ou língua. Os voluntários foram recrutados entre pacientes
331 atendidos nas unidades de saúde do Município de Umuarama, localizado no noroeste do Paraná,
332 Brasil, após aprovação do projeto pelo comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos
333 da UNIPAR sob parecer número 7.487.137.

334 Todos receberam informações detalhadas sobre os procedimentos a serem realizados,
335 garantindo pleno conhecimento da natureza do estudo, liberdade de decisão e ausência de
336 qualquer forma de coação. Aqueles que aceitaram participar assinaram o Termo de
337 Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, posteriormente, foram divididos em dois grupos,
338 sendo o grupo nistatina composto por 6 participantes e o grupo gel mucoadesivo 6 participantes.
339 Foram considerados como critérios de exclusão: alergia a algum componente da formulação,
340 uso concomitante de outro antifúngico por via oral ou tópica e ausência de assinatura do TCLE.

341 Antes do início do tratamento, foi realizada uma avaliação clínica minuciosa e
342 individualizada de todos os pacientes. Essa avaliação incluiu o exame da mucosa bucal, a
343 identificação de lesões fúngicas, a análise dos sinais e sintomas relatados e observados, bem
344 como a verificação das condições de higiene das próteses, de modo a assegurar a eficácia do
345 tratamento e a segurança dos participantes. A alocação dos pacientes nos grupos de tratamento
346 foi realizada de forma aleatória, a fim de minimizar vieses.

347 Os participantes foram randomizados em dois grupos (n = 6 por grupo):

348 Os grupos receberam os seguintes tratamentos:

- 349 • Grupo gel: aplicação do gel mucoadesivo contendo o blend de extrato de romã e OE de
350 canela.
- 351 • Grupo nistatina: aplicação de suspensão oral de nistatina (100.000 IU mL⁻¹), seguindo
352 o tratamento padrão usualmente empregado na candidíase oral e estomatite (Procópio
353 et al. 2019).

354 Foram adotados como critérios de exclusão: alergia conhecida a qualquer componente
355 das formulações, uso concomitante de antifúngicos tópicos ou sistêmicos e não assinatura do
356 TCLE.

357 Antes do início do tratamento, todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica
358 individualizada, incluindo exame da mucosa bucal, identificação e caracterização das lesões,
359 análise dos sinais e sintomas relatados e avaliação das condições de higiene das próteses.

360 A alocação dos participantes foi realizada por randomização simples, utilizando método
361 previamente definido para minimizar vieses de seleção. Os pacientes foram orientados a
362 remover a prótese antes da aplicação do gel ou da suspensão, permitindo acesso direto às áreas
363 afetadas pela infecção (mucosa gengival, palato ou língua). A medicação foi aplicada três vezes
364 ao dia, diretamente sobre as lesões, em um intervalo de 08/08 horas, utilizando dedo limpo ou
365 gaze, durante 14 dias. Também foram instruídos a aguardar 30 minutos após a aplicação antes
366 de recolocar a prótese, assegurando o tempo de ação do medicamento.

367 Ao longo de todo o período de tratamento, os participantes receberam orientações
368 contínuas quanto à importância da manutenção de uma higiene bucal adequada, reforçando a
369 necessidade desses cuidados para o sucesso terapêutico. A higienização das próteses e dos
370 dentes remanescentes foi orientada por meio do método mecânico, utilizando escovação com
371 escova dental convencional associada a dentifrício (creme dental) ou apenas água. Essa
372 abordagem foi escolhida por se tratar de um método simples, de fácil execução, eficaz e
373 acessível, além de apresentar baixo custo. Também foi recomendada a não utilização de agentes
374 químicos, como gluconato de clorexidina, hipoclorito de sódio e peróxidos alcalinos, durante o
375 protocolo de higiene.

376 Foram agendadas consultas no 7º e no 14º dias de tratamento para monitoramento da
377 evolução clínica. Nessas consultas, foram realizados registro fotográfico das lesões e avaliação
378 da progressão do quadro, verificando-se melhora ou agravamento, além da redução da dor,
379 inflamação e extensão das lesões.

380 No momento inicial e no 14º dia, os pacientes foram submetidos a uma entrevista clínica
381 utilizando escala de Likert, com o objetivo de avaliar suas percepções subjetivas relacionadas
382 aos sintomas (Anexo 2). A avaliação realizada antes do tratamento permitiu identificar quais
383 sintomas eram percebidos como mais significativos, enquanto a avaliação pós-tratamento
384 buscou verificar possíveis mudanças na intensidade, frequência ou natureza desses sintomas. O
385 questionário também incluiu itens referentes à aceitabilidade do tratamento/formulação
386 utilizada.

387

388

389

390 2.6 Análise estatística

391

392 Os dados experimentais obtidos a partir dos dois grupos de voluntários foram
 393 organizados e analisados no programa Excel. Os resultados foram expressos por meio de média
 394 e erro padrão, e a comparação entre os grupos foi realizada utilizando o teste t pareado e não
 395 pareado, adotando-se nível de significância de 5%.

396

397 3 Resultados

398 Este estudo caracterizou e avalliou o efeito sinérgico do OE de *Cinnamomum cassia*
 399 e do extrato de *Punica granatum*, frente a *Candida albicans*, e objetivou desenvolver e avaliar,
 400 por meio de um estudo piloto, um sistema mucoadesivo enriquecido com o blend de produtos
 401 naturais, com potencial para aplicação em pacientes portadores de candidíase oral.

402

403 3.1 Caracterização química e determinação da atividade antifúngica do óleo essencial de

404 *C. cassia* e do extrato de *P. granatum*

405

406 A atividade antifúngica frente aos materiais vegetais isolados demonstrou atividade
 407 inibitória satisfatória, e a combinação dos materiais demonstra uma redução acentuada na
 408 concentração necessária para inibição da multiplicação fúngica (Tabela 1). O valor do FICI
 409 indicou efeito sinérgico na combinação, apontando que a associação das plantas
 410 potencializou a atividade antifúngica.

411

412 **Tabela 1.** Avaliação da concentração inibitória mínima (CIM), Índice de Concentração

	CIM (mg mL ⁻¹)
Romã	1,562
Canela	1,562
Romã + Canela	0,195 + 0,195
FICI	0,250

413 Nota: Resultados expressos pela média ± erro padrão (n=3)

414 Fonte: Dados da pesquisa (2025)

415

416 A concentração encontrada para a combinação, serviu como base para o
 417 desenvolvimento da formulação mucoadesiva com potencial efeito antifúngico destinada à
 418 aplicação oral. O efeito antifúngico pode ser atribuído aos bioativos no extrato de romã (Tabela
 419 2) e OE de canela (Tabela 3).

420

421 **Tabela 2.** Identificação fitoquímica do extrato de romã por UHPLC-EM

Pico	RT (min)	Composição	Molecular formula	Positivo (m/z)			Negativo (m/z)			Classe
				Teórico m/z	Experimenta l m/z	Área (%)	Teórico m/z	Experimenta l m/z	Área (%)	
1	1,23	Manitol	C ₆ H ₁₄ O ₆	-	-	-	181,071	181,0714	25,73	Açucar
2	1,66	Ácido málico	C ₄ H ₆ O ₅	-	-	-	133,0137	133,0139	7,36	Ácido orgânico
3	2,25	Ácido cítrico	C ₆ H ₈ O ₇	193,0342	193,0336	4,91	191,0194	191,0192	8,21	Ácido orgânico
4	2,54	Punicalina	C ₃₄ H ₂₂ O ₂₂	-	-	-	781,0518	781,0514	6,54	Tanino
5	2,68	Ácido gálico	C ₇ H ₆ O ₅	171,0287	171,0284	3,50	169,0142	169,0137	3,93	Ácido fenólico
6	3,49	Epigallocatequina	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	307,0812	307,0808	39,12	305,0674	305,0661	7,89	Flavonoide
7	4,15	Punicalagina	C ₄₈ H ₂₈ O ₃₀	-	-	-	1083,0581	1083,0633	19,69	Tanino
8	4,41	Procianidina B2	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	-	-	-	577,1359	577,1342	1,32	Proantocianidin a
9	5,13	Epicatequina	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	291,0870	291,0857	29,12	289,0717	289,0715	5,69	Flavonoide
10	8,94	Rutina	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	-	-	-	609,1461	609,1444	0,23	Flavonoide
11	9,07	Isoquercitrina	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	465,1034	465,1040	2,46	463,0882	463,0879	0,48	Flavonoide
12	9,35	Ácido elágico	C ₁₄ H ₆ O ₈	303,0135	303,0134	20,89	300,9990	300,9983	11,86	Polifenol
13	9,66	Nicotiforina	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	-	-	-	593,1511	593,1501	0,46	Flavonoide
14	9,72	Kaempferol-3-O-glicosídeo	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	-	-	-	447,0934	447,0931	0,64	Flavonoide

422 Fonte: Dados da pesquisa (2025)

423

424

425

426

427 **Tabela 3.** Identificação fitoquímica do óleo essencial de canela por CG-EM

Tempo de retenção (min)	Composto	Área relativa (%)
8,219	Estireno	0,139
10,373	Canfeno	0,027
12,858	γ-Terpineno	0,004
13,440	o-Cimeno	0,045
13,617	D-Limoneno	0,032
13,738	Eucaliptol	0,020
15,141	Acetofenona	0,129
15,964	Carbonilato de cinamil	0,005
17,683	α-Camfonelal	0,010
19,825	Terpinen-4-ol	0,040
24,260	Cinamaldeído	74,579
26,393	Ácido hidrocínâmico	0,173
27,054	Eugenol	0,040
27,729	Copaeno	0,877
28,874	Cariofileno	0,029
30,047	Cumarina	3,846
30,296	Éster cinâmílico	4,720
31,368	γ-Muuroleno	0,276
32,195	α-Muuroleno	0,169
32,458	β-Bisabolona	0,226
33,528	2-Metoxicinamaldeido	14,535
34,053	14-Hidroxicariofileno	0,039
35,604	Epóxido de humuleno	0,026
38,542	Oxido de cariofileno	0,013

428 Fonte: Dados da pesquisa (2025)

429

430 **3.2 Caracterização físico-química da formulação**

431

432 A Tabela 4 permite observar uma variação na coloração das formulações, o que se
433 deve a presença do extrato de romã, que apresenta com marrom derivada da casca do fruto. Já
434 a formulação isenta de ativos, a coloração manteve-se levemente amarelada. Não foram
435 observadas alterações expressivas no pH e densidade, entretanto, ocorreu um incremento de
436 aproximadamente quatro vezes na viscosidade inicial (à 0,3 RPM) com a adição do
437 *blend* à formulação. As formulações apresentaram um comportamento de fluxo
438 pseudoplástico (Figura 1).

439

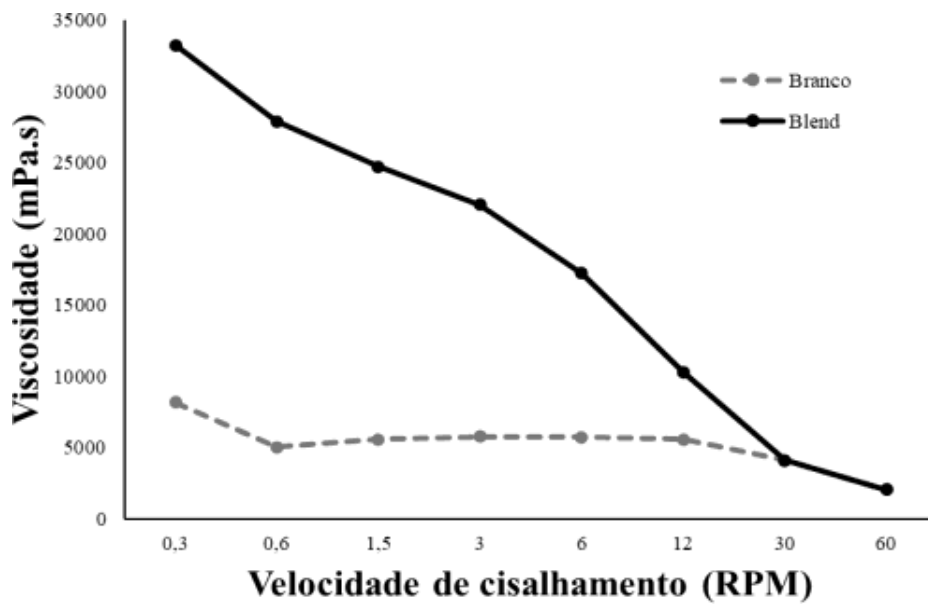
440 **Tabela 4.** Aparência, pH, densidade e viscosidade das formulações mucoadesivas isenta dos ativos (branco), e
 441 enriquecidas com o blend de extrato de romã e OE de canela.
 442

Parâmetro	Formulação Branco	Formulação + <i>blend</i>
Cor	Amarelo	Marrom
Aspecto	Opaco	Opaco
pH	5,13 ± 0,03	5,30 ± 0,02
Densidade (g mL ⁻¹)	1,05 ± 0,01	1,02 ± 0,01
Viscosidade à 0,3 RPM (mPa s ⁻¹)	8.178,2	33.262,7

443 Nota: Resultados apresentados pela média ± desvio padrão (n=3)
 444 Fonte: Dados da pesquisa (2025)

445

446



447

448

449

450

Figura 1. Reograma das formulações mucoadesivas isenta de ativo (branco) e enriquecida
 Fonte: Dados da pesquisa (2025)

451 3.3 Avaliação clínica da formulação mucoadesiva e comparação ao tratamento 452 convencional

453

454

455

456

457

458

459

460

461

Observa-se na tabela 5 a caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes, a amostra, foi composta por 12 voluntários, distribuídos igualmente entre dois grupos (n=6). Em ambos os grupos se observou predominância do gênero feminino (83,3%). No grupo tratado com gel, a média de idade foi de 65,5 anos, enquanto no grupo tratado com nistatina a média foi de 62,3 anos, demonstrando perfil etário semelhante entre os grupos, com discreta maior média no grupo gel.

Em relação às comorbidades, verificou-se maior frequência de hipertensão arterial e *Diabetes Mellitus* entre os voluntários do grupo tratado com o gel. Quanto ao tabagismo, não

462 houve fumantes no grupo gel, enquanto no grupo nistatina foi identificado 1 participante
463 fumante.

464

465 **Tabela 5.** Caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes.

466

Variáveis	Grupo Gel (n=6)	Grupo Nistatina (n=6)
Gênero:		
Feminino	5	5
Masculino	1	1
Idade média (anos) ± Desvio padrão	65,6 ± 9,53	62,3 ± 7,97
Comorbidades:		
Hipertensão arterial	5	3
<i>Diabetes Mellitus</i>	3	2
Sem comorbidades	1	2
Tabagismo	0	1

467

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

468

469

470

471

472

473

Em relação aos resultados clínicos observados com a formulação à base do gel mucoadesivo enriquecido com o *blend* do extrato de romã e OE de canela, a Figura 2 registra de forma sequencial a condição da mucosa palatina de um paciente em três momentos distintos (1°, 7° e 14° dias) após o início do tratamento para candidíase oral.



474

475

476

477

478

Figura 2. Imagem da mucosa palatina de um paciente no início (A), após 7 (B) e 14 (C) dias do tratamento com a formulação mucoadesiva enriquecida com o blend de extrato de romã e OE de canela

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

479

480

481

482

483

484

485

A análise dos registros clínicos evidência de forma clara a evolução da mucosa palatina acometida por candidíase eritematosa associada ao uso de prótese total. No exame inicial, observou-se uma mucosa palatina superior em área edêntula com eritema intenso e difuso, predominantemente na região de contato direto da prótese. Destacava-se, ainda, a presença de múltiplas pápulas e nódulos congestos, agrupados principalmente na porção central e posterior do palato duro, conferindo à lesão um aspecto granular e hiperplásico característico dessa forma clínica da candidíase protética.

486 No sétimo dia de acompanhamento constatou-se uma condição clínica mais favorável.
487 O eritema generalizado apresentou redução notável, aproximando-se da coloração rosa pálido
488 habitual da mucosa saudável. As pápulas centrais, embora ainda identificáveis, mostraram-se
489 menos edemaciadas e menos intensamente avermelhadas. Além disso, o padrão de agrupamento
490 tornou-se menos evidente, com superfície mais regular, indicando uma resposta favorável à
491 terapia instituída, tanto na diminuição da carga fúngica quanto na modulação da resposta
492 inflamatória.

493 No décimo quarto dia, o registro clínico final revelou um quadro mais leve das
494 alterações. O eritema encontrava-se limitado à pequenas áreas residuais, e as formações
495 nodulares e papilares previamente observadas apresentavam acentuado achatamento,
496 resultando em uma mucosa mais lisa, homogênea e mais próxima da normalidade.

497 De forma geral, a evolução clínica ao longo das duas semanas demonstra a resolução
498 incompleta do processo inflamatório. Nos casos em que a candidíase se apresentou de uma
499 forma mais superficial ao final da abordagem proposta, não houve necessidade de adoção de
500 outra medida terapêutica. Tal conduta foi sustentada pelo relato do paciente, que se manteve
501 assintomático, sem queixas de prurido, dor ou irritabilidade no local acometido.

502 Os pacientes foram orientados quanto à importância da observação contínua da área
503 afetada, bem como à realização adequada da higienização local. Foi enfatizado que, diante de
504 qualquer alteração local ou surgimento de novos sintomas, o paciente deveria retornar para
505 reavaliação clínica. Esses achados reforçam a importância do diagnóstico precoce, da terapia
506 adequada e da eliminação dos fatores predisponentes para o controle da candidíase associada a
507 próteses.

508 Os resultados do tratamento com nistatina são apresentados sequencialmente a partir do
509 acompanhamento fotográfico (Figura 3) e clínico que foi realizado nos dias 1, 7 e 14 para
510 monitorar a resposta da lesão e documentar a evolução da candidíase oral, conforme detalhado
511 nas subseções seguintes.

512 A imagem se alinha com a descrição do início de tratamento onde a mucosa palatina
513 superior, em área desdentada total, exibe um quadro caracterizado por um eritema intenso e
514 difuso restrito à área de contato da base protética. O aspecto mais significativo é a presença de
515 múltiplas pápulas e nódulos congestos e sésseis na região central do palato duro, conferindo
516 uma textura granular e hiperplásica. Esta manifestação clínica reflete o estágio inicial de uma
517 infecção fúngica crônica ativa e é o ponto de partida para a avaliação da eficácia terapêutica ou
518 não com o uso da nistatina.

519

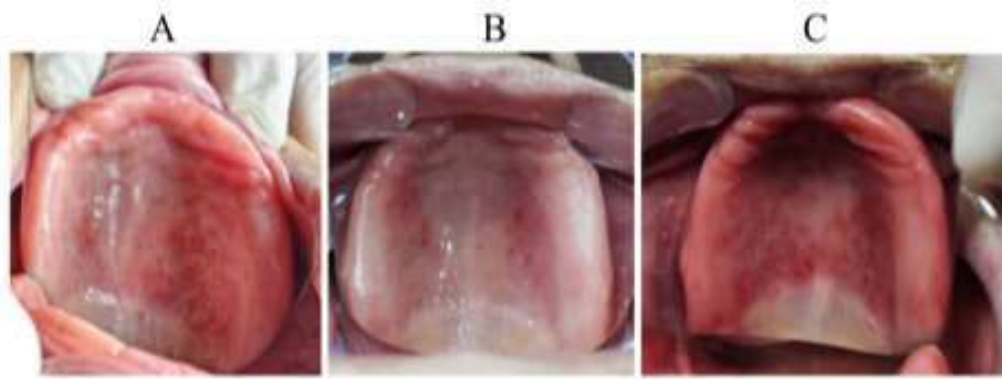


Figura 3. Imagem da mucosa palatina de um paciente no início (A), após 7 (B) e 14 (C) dias do tratamento com suspensão de nistatina
 Fonte: Dados da pesquisa (2025)

A partir do 7 dia, é notável a melhora do quadro inflamatório. O eritema difuso demonstra regressão substancial, com a mucosa recuperando um tom róseo mais pálido, o que comprova o sucesso na redução da hiperemia e na diminuição da carga fúngica. O ponto focal da melhora reside na involução das pápulas hiperplásicas centrais: estas estruturas aparecem significativamente menos edemaciadas e mais achatadas, perdendo a proeminência e a congestão observadas. Apesar da resposta terapêutica efetiva, observada no período intermediário, observa-se um reaparecimento do eritema intenso e difuso na área de contato da prótese. Além disso a região central do palato exibe novamente um padrão de pontilhado vermelho e aglomerado (áreas de congestão vascular e provável reativação das pápulas hiperplásicas). De forma geral, a evolução clínica ao longo das duas semanas demonstrou a resolução incompleta e um quadro recorrente do processo inflamatório.

Observou-se que, em três dos seis pacientes, houve persistência significativa das lesões orais e dos sintomas associados, como ardência e dificuldade para deglutição, tornando-se necessária a introdução de terapia sistêmica complementar. No início e no final do tratamento, a avaliação dos sintomas foi realizada por meio de um questionário composto por oito perguntas, cada uma com cinco opções de resposta, baseadas em uma escala ordinal de 1 a 5, na qual os valores representam a frequência e intensidade dos sintomas, variando de “nada” (1) a “muito” (5), incluindo manifestações clínicas como pápulas hiperplásicas. Essa metodologia permitiu uma análise padronizada da percepção dos sintomas pelos pacientes, favorecendo a comparação entre os grupos avaliados (Tabela 6), no início e ao final do acompanhamento.

Tabela 6. Evolução da percepção dos sintomas de candidíase oral (Questões 1–8)

Item	Sintoma avaliado	Nistatina (n=6)		Gel(n=6)		Teste t-pareado
		Basal (média ± EP)	14º dia (média ± EP)	Basal (média ± DP)	14º dia (média ± DP)	
Q1	Sensibilidade a alimentos ácidos/quentes	1,67 ± 0,67	1,67 ± 0,67	2,33 ± 0,49	1,68 ± 0,33	NS
Q2	Dor ou ardor ao falar/comer	1,68 ± 0,49	1,33 ± 0,33	1,17 ± 0,17	1,17 ± 0,17	NS
Q3	Vermelhidão/inflamação oral	1,83 ± 0,40	2,33 ± 0,42	2,83 ± 0,65	1,33 ± 0,33	NS
Q4	Ardência ou queimação oral	1,33 ± 0,33	1,68 ± 0,42	2,17 ± 0,75	1,83 ± 0,54	NS
Q5	Boca seca	3,00 ± 0,52	3,33 ± 0,58	2,50 ± 0,81	2,33 ± 0,71	NS
Q6	Dificuldade para engolir	2,17 ± 0,65	2,17 ± 0,65	1,17 ± 0,49	1,33 ± 0,33	NS
Q7	Gosto estranho/metálico	1,33 ± 0,21	1,67 ± 0,49	1,50 ± 0,50	1,50 ± 0,50	NS
Q8	Sensibilidade oral geral	1,50 ± 0,50	1,67 ± 0,67	2,68 ± 0,58	2,17 ± 0,48	NS

556 * Teste t-pareado

557 Nota: Os valores correspondem a média ± erro padrão dos pacientes pertencentes a cada grupo.

558 Como escore de pontuação, para cada questão, foi considerado: (1) Nada; (2) Pouco; (3) Moderado; (4) Bastante; (5) Muito.

559 NS = Não significativo

560 Fonte: Dados da pesquisa (2025).

561 De maneira geral, os dados apresentados na Tabela 6 demonstram que, embora tenham
562 ocorrido variações nos escores médios dos sintomas de candidíase oral ao longo dos 14 dias de
563 tratamento, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos
564 itens avaliados entre os momentos basal e final, em ambos os grupos ($p > 0,05$). Esses achados
565 indicam que, do ponto de vista estatístico, nenhuma das intervenções promoveu redução
566 significativa dos sintomas autorreferidos no período analisado. Entretanto, observa-se tendência
567 descritiva de melhora clínica mais consistente no grupo tratado com o gel mucosadesivo,
568 especialmente em sintomas inflamatórios como vermelhidão/inflamação oral (Q3), além de
569 discreta redução em boca seca (Q5) e sensibilidade oral geral (Q8). Já o grupo nistatina
570 apresentou maior estabilidade dos escores, com pequenas oscilações e leve aumento em alguns
571 sintomas inflamatórios.

572 Considerando o reduzido tamanho amostral ($n = 6$ por grupo), é possível que o estudo
573 não tenha apresentado poder estatístico suficiente para detectar diferenças intergrupos ou
574 intragrupos, caracterizando-o como exploratório/piloto. Assim, os resultados devem ser
575 interpretados com cautela, sendo indicativos de tendência clínica, mas não conclusivos.

576 Outro fator relevante refere-se à aceitabilidade dos pacientes ao tratamento. Para tal
577 avaliação, um questionário foi aplicado ao 14º dia de tratamento, composto de dez questões,
578 cada uma com cinco opções de resposta, baseadas em uma escala ordinal de 1 a 5, na qual os
579 valores representam a satisfação e aceitabilidade, variando de “insatisfeito” (1) a “totalmente
580 satisfeito” (5) e os resultados encontram-se apresentados na Tabela 7.

581

582

Tabela 7. Avaliação da aceitabilidade e satisfação com o tratamento após 14 dias (Questões 9–18)

Item	Aspecto avaliado	Nistatina (n=6)	Gel (n=6)	p-valor
		Média ± EP	Média ± EP	
Q9	Facilidade de aplicação e embalagem	4,00 ± 0,00	4,50 ± 0,22	0,049
Q10	Palatabilidade	3,68 ± 0,42	2,83 ± 0,48	NS
Q11	Ausência de irritação	3,33 ± 0,42	4,83 ± 0,17	0,008
Q12	Adesão ao muco oral	3,50 ± 0,34	4,33 ± 0,33	NS
Q13	Facilidade de remoção	3,67 ± 0,21	4,50 ± 0,50	NS
Q14	Sensação de fixação	3,67 ± 0,21	4,00 ± 0,52	NS
Q15	Não interferência nas funções orais	3,67 ± 0,33	5,00 ± 0,00	0,003
Q16	Uso futuro	4,17 ± 0,41	4,83 ± 0,17	0,018
Q17	Recomendação a terceiros	4,17 ± 0,41	4,80 ± 0,45	NS
Q18	Satisfação geral	4,33 ± 0,21	4,67 ± 0,21	NS

584 Nota: Os valores correspondem a média ± erro padrão dos pacientes pertencentes a cada grupo. Como escore de pontuação, para cada questão, foi considerado: (1)

585 Insatisfeito; (2) Pouco satisfeito; (3) Neutro; (4) Satisfeito; (5) Totalmente satisfeito.

586 NS = São significativo

587 Fonte: Dados da pesquisa (2025).

588

589

590

591

592

593

594

595

596

597

598 Os resultados apresentados na Tabela 7 indicam avaliação positiva de ambos os
599 tratamentos quanto à aceitabilidade e satisfação após 14 dias de uso. Observou-se diferença
600 estatisticamente significativa a favor do gel nos seguintes itens: facilidade de aplicação (Q9;
601 $p=0,049$), na ausência de irritação (Q11; $p=0,008$) e na não interferência nas funções orais (Q15;
602 $p=0,003$), demonstrando superior tolerabilidade e maior conforto funcional em comparação
603 com a nistatina. Além disso, o gel apresentou médias superiores, ainda que sem significância
604 estatística, em adesão ao muco oral, facilidade de remoção, sensação de fixação, recomendação
605 a terceiros e satisfação geral. Quanto à intenção de uso futuro (Q16), ambos os tratamentos
606 apresentaram médias elevadas e semelhantes.

607 Assim, embora ambos os tratamentos tenham demonstrado eficácia clínica semelhante
608 na redução dos sintomas, o gel destacou-se quanto à aceitabilidade, conforto e experiência do
609 paciente, o que pode representar vantagem terapêutica relevante do ponto de vista funcional e
610 potencialmente favorecer maior adesão ao tratamento em estudos com maior amostra.

611

612 **4 Discussão**

613

614 A crescente adesão da população brasileira às práticas fitoterápicas, inseridas no
615 contexto da Medicina Complementar e Alternativa, tem sido documentada. Dados
616 epidemiológicos nacionais indicam aumento expressivo na utilização de plantas medicinais e
617 fitoterápicos, refletindo tanto a consolidação dessas práticas nas políticas públicas de saúde
618 quanto o avanço científico voltado ao desenvolvimento de formulações mais eficazes,
619 padronizadas e seguras (Boccolini et al. 2022). Além disso, a Política Nacional de Práticas
620 Integrativas e Complementares (PNPIC) tem contribuído para a incorporação racional desses
621 recursos no Sistema Único de Saúde, ampliando o interesse por evidências clínicas que
622 sustentem sua utilização.

623 Nesse contexto, justifica-se a investigação de produtos naturais como alternativas
624 adjuvantes aos tratamentos convencionais, especialmente em condições clínicas recorrentes,
625 como a candidíase oral, caracterizada por elevada taxa de recidiva, resistência antifúngica
626 emergente e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, particularmente usuários de
627 próteses removíveis.

628 No presente estudo, a avaliação antifúngica do OE de *C. cassia* e do extrato aquoso de
629 *P. granatum* demonstrou efeito sinérgico frente a *C. albicans*, evidenciado pela maior inibição
630 da multiplicação fúngica quando utilizados em combinação, em comparação ao emprego
631 isolado de cada componente. Esse achado reforça a hipótese de que a associação de compostos

632 bioativos com diferentes mecanismos de ação pode resultar em potencialização terapêutica,
633 reduzindo concentrações efetivas individuais e, possivelmente, minimizando efeitos adversos.

634 O efeito observado para o extrato de *P. granatum* pode ser atribuído à elevada
635 concentração de taninos presentes nas cascas do fruto, especialmente taninos hidrolisáveis,
636 como a punicalagina e outros derivados fenólicos. Esses metabólitos secundários apresentam
637 atividade antifúngica associada à capacidade de interagir com proteínas e polissacarídeos da
638 parede celular fúngica, promovendo precipitação de macromoléculas, alterações na
639 permeabilidade de membrana e inibição de enzimas essenciais ao metabolismo microbiano,
640 resultando em efeitos fungistáticos ou fungicidas (Brighenti et al. 2021; Cho et al. 2026).

641 No que se refere ao óleo essencial de *C. cassia*, sua atividade antifúngica relacionada
642 está majoritariamente relacionada à presença de cinamaldeído, composto fenólico com
643 reconhecida ação sobre a integridade da membrana celular fúngica, promovendo
644 desorganização estrutural, extravasamento de constituintes intracelulares e disfunção
645 mitocondrial. Assim, a atuação em múltiplos alvos celulares, incluindo desorganização de
646 membranas e inativação enzimática, explica o efeito sinérgico observado entre os dois produtos
647 naturais, configurando uma estratégia promissora para aumentar a eficácia antifúngica e reduzir
648 o risco de desenvolvimento de resistência (Shahina et al. 2022; Saracino et al. 2022; Pootong;
649 Narrapong; Cowawintaweewat 2017).

650 A candidíase oral está fortemente associada a fatores predisponentes, como
651 imunossupressão, uso prolongado de antibióticos, terapias oncológicas e condições sistêmicas
652 debilitantes (Nunes; Aquino 2023). Em usuários de próteses, aspectos estruturais do dispositivo,
653 práticas de higiene, formação de biofilmes e possibilidade de autoinoculação favorecem a
654 colonização microbiana persistente (Perić et al. 2024). Estudos demonstram ainda que
655 microrganismos podem aderir às superfícies protéticas e formar biofilmes mistos bacteriano-
656 fúngicos, contribuindo para a manutenção e recorrência da infecção (Coco et al. 2008; Campos
657 et al. 2008).

658 Além disso, hábitos e condições sistêmicas influenciam diretamente a saúde bucal. O
659 tabagismo pode comprometer a cicatrização tecidual, favorecer hipossalivação e aumentar o
660 risco de complicações associadas a próteses (Reibel 2003; Patel et al. 2012). De forma
661 semelhante, o uso de determinados medicamentos é considerado importante fator de risco para
662 xerostomia, condição que reduz os mecanismos naturais de limpeza oral, altera o pH e favorece
663 a proliferação de microrganismos, incluindo *Candida* spp. (Plemons; Al-Hashimi; Marek 2014;
664 Talha; Swarnkar 2020; López-López; Jané-Salas; Chimenos-Küstner 2013). Soma-se a esse
665 cenário a crescente resistência antifúngica observada em espécies do gênero *Candida*, associada

666 ao envelhecimento populacional e ao uso prolongado de antifúngicos (Casu; Orrù; Scano 2022;
667 Cernáková; Rodrigues 2020).

668 O tratamento convencional da candidíase oral envolve antifúngicos tópicos e sistêmicos,
669 sendo a nistatina amplamente utilizada devido ao seu amplo espectro, segurança e baixo custo
670 (Taudorf et al. 2019; Samaranayake; Leung; Jin 2009). Trata-se de um macrolídeo polieno que
671 atua diretamente na membrana fúngica, promovendo sua desestabilização e morte celular
672 (Hoare; Marsh; Diaz 2017). Apesar de seu perfil favorável, a nistatina pode não promover
673 remissão completa em todos os casos, especialmente diante de infecções persistentes ou baixa
674 sensibilidade fúngica, o que pode demandar terapias complementares (Patel 2022; Oliveira et
675 al. 2018). Nesse contexto, a busca por produtos naturais como adjuvantes terapêuticos tem se
676 intensificado, acompanhando a crescente demanda populacional por alternativas de origem
677 natural (Meier; Lappas, 2016; Scott; Rozin; Small, 2020). Além da aceitabilidade cultural, tais
678 produtos podem oferecer vantagens farmacodinâmicas, como ação multifatorial, menor risco
679 de resistência e potencial atividade anti-inflamatória associada, características particularmente
680 relevantes em infecções mucosas recorrentes.

681 A mucosa oral apresenta características favoráveis à administração local de fármacos,
682 como fácil acesso, intensa vascularização, ausência de metabolismo hepático de primeira
683 passagem e boa capacidade regenerativa (Hearnden et al. 2012). Sistemas mucoadesivos
684 destacam-se nesse contexto por sua capacidade de aderir ao tecido mucoso, promovendo
685 liberação dos agentes terapêuticos diretamente no sítio de ação (Sharma et al. 2024; He et al.
686 2021). Essa estratégia permite aumento do tempo de residência do fármaco, maior
687 biodisponibilidade local e potencial redução da frequência de reaplicações, fatores relevantes
688 para adesão terapêutica. Embora o pH do gel apresentar valor inferior ao fisiológico da mucosa
689 oral, não foram observados sinais de irritação ou desconforto nos pacientes, sugerindo boa
690 biocompatibilidade da formulação. Este achado é particularmente relevante, uma vez que
691 variações acentuadas de pH poderiam comprometer a integridade epitelial ou intensificar a
692 sintomatologia inflamatória. A ausência de efeitos adversos pode ser explicada pela capacidade
693 tamponante da saliva e pela tolerância fisiológica da mucosa oral a variações moderadas de pH,
694 especialmente em formulações tópicas de curta permanência (Bechir et al. 2021).

695 A análise reológica evidenciou alta viscosidade em repouso e comportamento
696 pseudoplástico, características desejáveis para sistemas mucoadesivos. A elevada viscosidade
697 em repouso favorece a estabilidade estrutural e retenção no local de aplicação, enquanto o fluxo
698 pseudoplástico permite redução da viscosidade sob cisalhamento, facilitando a aplicação e
699 espalhabilidade do produto, além de contribuir para maior adesão à mucosa (Dalmagro et al.

700 2023). Esse perfil reológico sugere equilíbrio adequado entre resistência ao escoamento e
701 facilidade de aplicação, aspecto essencial para formulações destinadas à cavidade oral, onde há
702 constante movimentação muscular e fluxo salivar.

703 Essas propriedades, associadas ao caráter mucoadesivo, tornam o sistema promissor
704 para administração tópica controlada na cavidade oral (Garcia et al. 2025; Kulkarni et al. 2025).
705 especialmente em situações que demandam contato prolongado do agente antifúngico com a
706 mucosa colonizada por biofilme.

707 No estudo piloto, ambos os tratamentos demonstraram eficácia clínica semelhante na
708 redução dos sintomas de candidíase ao longo de 14 dias, sem diferenças estatisticamente
709 significativas entre os grupos, o que é compatível com o perfil terapêutico esperado para agentes
710 antifúngicos tópicos em quadros leves a moderados. Em relação as características demográficas
711 e clínicas os grupos são relativamente semelhantes com discreta maior prevalência de
712 comorbidades sistêmicas no grupo gel. Estudos recentes indicam que terapias tópicas, quando
713 corretamente aplicadas e mantidas por tempo adequado, tendem a promover melhora clínica
714 progressiva, porém nem sempre resultam em resolução completa dos sintomas em curto
715 período, especialmente em pacientes usuários de prótese dentária, nos quais fatores locais,
716 como biofilme e retenção microbiana, favorecem a persistência do processo inflamatório
717 (Roomaney; Holmes; Engel 2021; Perić et al. 2024).

718 Apesar da ausência de diferença estatística, observou-se tendência de melhora mais
719 consistente no grupo tratado com o gel, particularmente em sintomas inflamatórios, como
720 vermelhidão e desconforto local, além de redução discreta de boca seca e sensibilidade oral.
721 Embora esses achados devam ser interpretados com cautela devido ao tamanho amostral
722 reduzido, o padrão observado sugere possível benefício adicional da formulação mucoadesiva
723 além da atividade antifúngica isolada.

724 Esse efeito pode estar relacionado à ação multifatorial do sistema desenvolvido, que
725 associa atividade antifúngica direta à formação de uma película protetora mucoadesiva, capaz
726 de reduzir atrito mecânico entre prótese e mucosa, minimizar microtraumas e favorecer a
727 manutenção da hidratação local (Giannini et al. 2023). Trabalhos recentes demonstram que
728 sistemas mucoadesivos tópicos podem atuar não apenas na liberação de agentes terapêuticos,
729 mas também na proteção da mucosa inflamada, contribuindo para redução de dor, melhora do
730 conforto e aceleração do processo de reparo tecidual (Wahyuni et al. 2024; Parveen et al. 2025).
731 Essa combinação de efeito antifúngico e efeito físico-protetor pode representar diferencial
732 terapêutico relevante em pacientes usuários de prótese, grupo particularmente suscetível à
733 recorrência da candidíase.

734 Além disso, a discreta redução de sintomas como xerostomia e sensibilidade oral
735 observada no grupo gel pode ser explicada pela capacidade desses sistemas de formar uma
736 camada bioadesiva sobre a mucosa, reduzindo a perda de umidade e promovendo sensação
737 lubrificante. Evidências indicam que formulações mucoadesivas com propriedades
738 viscoelásticas podem melhorar significativamente parâmetros subjetivos relacionados ao
739 conforto oral, incluindo sensação de secura, ardência e irritação, especialmente em indivíduos
740 com fluxo salivar reduzido ou usuários de próteses (Mizunashi; Koide; Toya 2021). Esse
741 mecanismo é particularmente relevante em pacientes com candidíase associada à prótese, nos
742 quais microtraumas e inflamação crônica contribuem para exacerbação sintomatológica.

743 No que se refere à aceitabilidade, o gel apresentou vantagens estatisticamente
744 significativas em facilidade de aplicação, ausência de irritação e menor interferência nas
745 funções orais, refletindo maior conforto e tolerabilidade. Esses resultados são consistentes com
746 propriedades reológicas desta forma farmacêutica que desempenha papel decisivo na
747 experiência do paciente, influenciando diretamente a adesão ao tratamento. Sistemas com
748 comportamento pseudoplástico e elevada mucoadesividade tendem a apresentar melhor
749 espalhabilidade, permanência prolongada no sítio de aplicação e menor impacto em funções
750 (Dalmagro et al. 2023; Garcia et al. 2023) como fala e deglutição.

751 A superioridade observada em parâmetros subjetivos como adesão ao muco, sensação
752 de fixação e satisfação geral reforça a importância da aceitabilidade como componente essencial
753 da eficácia terapêutica. Tratamentos tópicos bem tolerados e confortáveis apresentam maior
754 probabilidade de uso correto e contínuo, o que impacta positivamente nos desfechos clínicos,
755 sobretudo em terapias antifúngicas, nas quais a adesão inadequada constitui uma das principais
756 causas de falha terapêutica e recorrência da infecção (Williams; Lewis 2011; Fang; Huang;
757 Ding 2021). Assim, a vantagem observada nos parâmetros de aceitabilidade pode representar
758 diferencial clínico relevante da formulação mucoadesiva desenvolvida.

759 Adicionalmente, destaca-se que nenhum paciente tratado com o gel necessitou de terapia
760 complementar durante o período avaliado. Embora o número de participantes seja reduzido,
761 esse achado sugere potencial benefício clínico adicional do sistema mucoadesivo,
762 possivelmente relacionado à combinação entre ação antifúngica, efeito protetor da mucosa e
763 maior tempo de residência no local de aplicação. Estudos recentes ressaltam que sistemas de
764 liberação local prolongada podem aumentar a eficácia terapêutica ao manter concentrações
765 adequadas do agente ativo no sítio infectado, reduzindo a necessidade de intervenções
766 adicionais (He et al., 2021; Sharma et al. 2024). Essa característica é particularmente relevante

767 em infecções associadas a biofilme, nas quais a exposição sustentada ao antifúngico pode
768 favorecer maior controle microbiológico.

769 Em conjunto, esses resultados indicam que, embora ambos os tratamentos tenham
770 demonstrado eficácia clínica comparável na redução dos sintomas de candidíase oral, o gel
771 mucoadesivo apresentou vantagens relevantes do ponto de vista funcional, de tolerabilidade e
772 de experiência do paciente. Tais fatores são atualmente reconhecidos como determinantes para
773 adesão terapêutica e manutenção do regime de uso, especialmente em terapias tópicas que
774 exigem múltiplas aplicações diárias, especialmente em se tratando de pacientes idosos. Assim,
775 a formulação desenvolvida pode representar alternativa adjuvante promissora no manejo da
776 candidíase oral, particularmente em usuários de prótese dentária.

777 Do ponto de vista econômico, os insumos empregados apresentam baixo custo,
778 evidenciando a viabilidade da formulação como alternativa terapêutica adjuvante, o que sugere
779 viabilidade de produção em escala e potencial aplicabilidade em serviços públicos de saúde.
780 Ressalta-se que o objetivo deste estudo não foi substituir terapias antifúngicas convencionais,
781 mas desenvolver uma opção complementar, eficaz, segura e acessível para o manejo da
782 candidíase oral. Nesse sentido, a proposta está alinhada às estratégias de incorporação racional
783 de fitoterápicos no contexto da saúde pública, respeitando critérios de evidência científica e
784 segurança.

785 De forma geral, os resultados indicam que o gel mucoadesivo contendo o *blend* natural
786 apresenta propriedades físico-químicas adequadas, boa tolerabilidade clínica, aceitabilidade
787 superior e potencial antifúngico promissor. Entretanto, o estudo apresenta limitações
788 importantes, incluindo o número reduzido de participantes, o curto período de acompanhamento
789 e o diagnóstico baseado predominantemente em critérios clínicos. Dessa forma, estudos futuros
790 com amostras maiores, confirmação microbiológica e avaliação de longo prazo são necessários
791 para consolidar as evidências e definir com maior robustez o papel dessa formulação como
792 terapia adjuvante no tratamento da candidíase oral associada ao uso de próteses.

793

794 **Referências**

795

796 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2008) Guia de controle de qualidade de
797 produtos cosméticos: uma abordagem sobre ensaios físicos e químicos. Brasília: ANVISA

798

799 Bechir F, Pacurar M, Tohati A, Bataga SM (2021) Comparative study of salivary pH, buffer
800 capacity, and flow in patients with and without gastroesophageal reflux disease. Int J Environ
801 Res Public Health 19(1):201. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010201>

802

- 803 Boccolini PMM, Boclin KLS, Sousa IMC, Boccolini CS (2022) Prevalence of complementary
804 and alternative medicine use in Brazil: results of the National Health Survey, 2019. BMC
805 Complement Med Ther 22:205. <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03687-x>
806
- 807 Brighenti V, Iseppi R, Pinzi L, Mincuzzi A, Ippolito A, Messi P et al (2021) Antifungal
808 activity and DNA topoisomerase inhibition of hydrolysable tannins from *Punica granatum* L.
809 Int J Mol Sci 22(8):4175. <https://doi.org/10.3390/ijms22084175>
810
- 811 Campos MS, Marchini L, Bernardes LAS, Paulino LC, Nóbrega FG (2008) *Candida* spp.
812 carriage in patients with removable partial dentures. J Oral Rehabil 35:897–903
813
- 814 Casu C, Orrù G, Scano A (2022) Curcumin/H₂O₂ photodynamically activated: an in vitro
815 evaluation of the antimicrobial activity over time against a MDR strain of *Candida albicans*.
816 Eur Rev Med Pharmacol Sci 26(23):8841–8851.
817 https://doi.org/10.26355/eurrev_202212_30556
818
- 819 Cernáková L, Rodrigues CF (2020) Microbial interactions and immune response in oral
820 *Candida* species. Future Microbiol 15:1653–1677. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0113>
821
- 822 Cho E, Acosta K, Henkin J, Abzalimov R, Raskin I (2026) Synergistic antifungal effects of
823 botanical extracts against *Candida albicans*. PLoS One 21:e0340665.
824 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0340665>
825
- 826 Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G (2008) Mixed *Candida albicans* and
827 *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. Oral
828 Microbiol Immunol 23:377–383. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2008.00439.x>
829
- 830 Dalmagro M, Pinc MM, Donadel G, Tominc GC, Jacomassi E, Lourenço ELB et al (2023)
831 Bioprospecção de um sistema formador de filme carregado com extratos de folhas de *Eugenia*
832 *uniflora* L. e *Tropaeolum majus* L. para aplicação tópica no tratamento de lesões cutâneas.
833 Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 16(8): 1068. <https://doi.org/10.3390/ph16081068>
834
- 835 Endo EH (2007) Efeito Antifúngico de Extrato Bruto e Frações de *Punica granatum* Contra
836 *Candida albicans* e Sinergismo com Fluconazol. Dissertação, Universidade Estadual de
837 Maringá
838
- 839 Fang J, Huang B, Ding Z (2021) Efficacy of antifungal drugs in the treatment of oral
840 candidiasis: a Bayesian network meta-analysis. J Prosthet Dent 125(2):257–265.
841 <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.12.025>
842
- 843 Garcia AAMN, Sugio CYC, Ferrari PC, Urban VM, Soares S, Porto VC et al (2023)
844 Avaliação da atividade antifúngica de mucoadesivos contendo fármacos puros ou
845 complexados com β-ciclodextrina. Braz Oral Res 37:426.
846
- 847 Garcia MTJ, Freitas CP, Graciano TB et al (2017) Chitosan-based mucoadhesive gel for oral
848 mucosal toluidine blue O delivery: The influence of a non-ionic surfactant. Photodiagnosis
849 and Photodynamic Therapy 20:48–54
850

- 851 Giannini G, Ragusa I, Nardone GN, Soldi S, Elli M, Valenti P et al (2023) Tau-Marin
852 mucoadhesive gel for prevention and treatment of gum diseases. Gels 9(8):607.
853 <https://doi.org/10.3390/gels9080607>
854
- 855 Hearnden V, Sankar V, Hull K, Juras DV, Greenberg M, Kerr AR et al (2012) New
856 developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease.
857 Adv Drug Deliv Rev 64(1):16–28. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.02.008>
858
- 859 He M, Zhu L, Yang N, Li H, Yang Q (2021) Recent advances of oral film as platform for drug
860 delivery. Int J Pharm 604:120759. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120759>
861
- 862 Hoare A, Marsh PD, Diaz PI (2017) Ecological therapeutic opportunities for oral diseases.
863 Microbiol Spectr 5
864
- 865 Kulkarni R, Fanse S, Lalla RV, Morales D, Burgess DJ (2025) Mucoadhesive in situ forming
866 gels: bridging formulation design and physiological realities. Int J Pharm 681:125834.
867 <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125834>
868
- 869 Lima JS, Silva Filho JR, Senado RM, Freitas IB, Souza GSR, Vilar LB et al (2024) Atividade
870 antifúngica de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) e unha-de-gato (*Uncaria*
871 *tomentosa*) sobre *Candida albicans*. Observatório de la economía latino-americana 22(5):
872 e4463
873
- 874 Lopes JS (2021) Aplicação de técnicas espectroscópicas e métodos quimiométricos na
875 diferenciação de canela verdadeira e canela falsa. Universidade do Sudoeste da Bahia
876
- 877 López-López J, Jané-Salas E, Chimenos-Küstner E (2013) Pronóstico y tratamiento de la boca
878 seca: revisión sistemática. Medicina Clínica 142(3)
879
- 880 Martorano-Fernandes L, Dornelas-Figueira LM, Marcello-Machado RM, Silva R.B, Magno
881 MB, Maia LC, Del Bel Cury, AA (2020) Oral candidiasis and denture stomatitis in diabetic
882 patients: Systematic review and meta-analysis. Brazilian Oral Research 34:e113.
883 <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0113>
884
- 885 Medeiros FLS et al (2020) Aplicação da romã na odontologia e seu potencial fitoterápico.
886 Journal of Medicine and Health Promotion 5(3):163–173
887
- 888 Meier BP, Lappas CM (2016) The influence of safety, efficacy, and medical condition
889 severity on natural versus synthetic drug preference. Med Decis Making 36(8):1011–1019.
890 <https://doi.org/10.1177/0272989X15621877>
891
- 892 Mizuhashi F, Koide K, Toya S (2021) Effectiveness of oral moisturizing gel and flavor on
893 oral moisture and saliva volume: A clinical study. Research and Education 125(5):767-771
894
- 895 Moreno TJC, Pinto JAF, Lopes BRS, Souza LF (2023) Potencial antifúngico do extrato de
896 *Punica granatum* e alterações morfológicas sobre *Candida albicans*. Anais do 13º Encontro de
897 Iniciação à Docência
898

- 899 Moura LS, Oliveira DB, Araújo PB, Mangueira AMB, Pereira BAS, Silva ED (2020) Uma
900 combinação da natureza para Odontologia: extrato de alecrim e romã apresentam efeito
901 aditivo contra *Candida albicans*. Rev Odontol UNESP 49:47
902
- 903 Naskar S, Prajapati A, Kaur R (2025) Antifungal drug resistance in *Candida glabrata*: role of
904 cellular signaling and gene regulatory networks. FEMS yeast research, 25, foaf025.
905 <https://doi.org/10.1093/femsyr/foaf025>
906
- 907 Nunes AFS, Aquino RL (2023) Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos.
908 Saberes Plurais Educação na Saúde 7(2): e132554
909
- 910 Odds FC (2003) Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them. Journal
911 of Antimicrobial Chemotherapy 52(1)
912
- 913 Oliveira AV, Pereira EA, Leles PGCC et al (2024) Potencial antifúngico de plantas do cerrado
914 no tratamento de candidíase oral: um estudo bibliográfico. Revista CPAQV - Centro De
915 Pesquisas Avançadas Em Qualidade De Vida 16(2). <https://doi.org/10.36692/apczsq97>
916
- 917 Oliveira MD, Corpas MAS, Hayassy A, Torres ET (2018) Candidíase eritematosa associada à
918 prótese dentária. Ciênc Atual Rev Cient Multidiscip Fac São José 11(1)
919
- 920 Parveen MD, Meghana K, Ramya Krishna D, Nasreen SK, Sruthi A (2025) Articulation &
921 evaluation of mucoadhesive gel for oral yeast infection. Nat J Pharm Sci 5(1):27-30
922
- 923 Patel M (2022) Oral cavity and *Candida albicans*: colonisation to the development of
924 infection. Pathogens 11(3):335. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030335>
925
- 926 Pereira-Cenci T, Cardoso PG, Candotto FB, Pavesi L, Marinho MBC, Fachin LG (2008)
927 Development of *Candida*-associated denture stomatitis: new insights. J Appl Oral Sci 16:86–
928 94. <https://doi.org/10.1590/s1678-77572008000200002>
929
- 930 Perić M, Miličić B, Kuzmanović Pfićer J, Živković R, Arsić Arsenijević V (2024) A
931 systematic review of denture stomatitis: predisposing factors, clinical features, etiology, and
932 global *Candida* spp. distribution. J Fungi 10:328. <https://doi.org/10.3390/jof10050328>
933
- 934 Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL (2014) Managing xerostomia and salivary gland
935 hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council
936 on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc 145(8):867–873.
937 <https://doi.org/10.14219/jada.2014.44>
938
- 939 Pootong A, Norrapong B, Cowawintaweewat S (2017) Antifungal activity of cinnamaldehyde
940 against *Candida albicans*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 48(1):150-158.
941
- 942 Procópio ALF, Sugio CYC, Gomes ACG, Lara VS, Neppelenbroek KH (2019) Tratamento da
943 estomatite protética com nistatina: suspensão convencional ou sistema de liberação sustentada
944 do fármaco? Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo
945
- 946 Rai A, Al-Jaafari Y, Althomali Y, Alharbi R, Khan A, Hassan B (2022) Nystatin effectiveness
947 in oral candidiasis treatment: a systematic review. BMC Oral Health 22:104
948

- 949 Ramage G, Samaranayake LP, Wickes B, Kokas V (2004) Denture stomatitis: a role for
950 Candida biofilms. *J Dent Res* 83:494–498
951
- 952 Reibel J (2003) Tobacco and oral diseases. Update on the evidence, with recommendations.
953 *Med Princ Pract* 12:22–32. <https://doi.org/10.1159/000069845>
954
- 955 Roomaney IA, Holmes HK, Engel ME. Treatment of oral fungal infections using
956 photodynamic therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental dental*
957 *research* 7(3): 354–364. <https://doi.org/10.1002/cre2.408>
958
- 959 Saad GAS et al. (2021) Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática clínica.
960 Guanabara Koogan
961
- 962 Saracino IM, Foschi C, Pavoni M, Spigarelli R, Valerii MC, Spisni E (2022) Antifungal
963 activity of natural compounds vs. candida spp.: a mixture of cinnamaldehyde and eugenol
964 shows promising in vitro results. *Antibiotics* 11(1): 73.
965 <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010073>
966
- 967 Samaranayake LP, Leung WK, Jin L (2009) Fungal infections of the oral mucosa. *Periodontol*
968 *2000* 49:39–59
969
- 970 Scott SE, Rozin P, Small DA (2020) Consumers prefer “natural” more for preventive than for
971 curative purposes. *J Consum Res* 47:454–471
972
- 973 Shahina Z, Molaeitabari A, Sultana T, Dahms TES (2022) Essential oils from cinnamon and
974 clove leaves are potent inhibitors of *Candida albicans* virulence traits. *Microorganisms*
975 *10(10):1989*. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101989>
976
- 977 Sharma R, Kumar S, Malviya R, Prajapati BG, Puri D, Limmatvapirat S et al (2024) Recent
978 advances in biopolymer-based mucoadhesive drug delivery systems for oral application. *J*
979 *Drug Deliv Sci Technol* 91:105227
980
- 981 Talha B, Swarnkar SA. Xerostomia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls
982 Publishing; 2020 Jun 7 [updated 2021 Jan]. Disponível em:
983 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545287/>
984
- 985 Taudorf E, Mosslein E, Trumstedt S, Aalbo A (2019) Cutaneous candidiasis: evidence-based
986 review of topical and systemic treatments to guide clinical practice. *J Eur Acad Dermatol*
987 *Venereol* 33(10):1863–1873. <https://doi.org/10.1111/jdv.15782>
988
- 989 Taylor ML (2023) Oral candidiasis. StatPearls Publishing
990
- 991 Wahyuni IS, Sufiawati I, Shafuria A, Nittayananta W, Levita J (2024) Formulation and
992 evaluation of mucoadhesive oral care gel containing *Kaempferia galanga* extract.
993 *Pharmaceutics* 16(3):421
994
- 995 Williams D, Lewis M (2011) Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *J Oral Microbiol*
996 *3*. <https://doi.org/10.3402/jom.v3i0.5771>
997
998

999 3 CONCLUSÃO

1000

1001 A candidíase oral é mais frequente em usuários de próteses dentárias, devido à alteração
1002 da microbiota e ao acúmulo de biofilme, que favorecem a colonização por *Candida*. A nistatina
1003 continua sendo uma opção segura e eficaz, embora infecções extensas ou recorrentes possam
1004 exigir abordagens complementares. Alternativas terapêuticas inovadoras, como formulações
1005 mucoadesivas, permitem maior adesão do fármaco à mucosa e liberação prolongada,
1006 aumentando a eficácia do tratamento. Além disso, estudos demonstram que produtos naturais,
1007 como o óleo essencial de *Cinnamomum cassia* e extrato de *Punica granatum*, possuem atividade
1008 antifúngica e podem atuar sobre fatores de virulência de espécies de *Candida*, representando
1009 estratégias complementares promissoras.

1010 O gel mucoadesivo enriquecido com o extrato de *C. cassia* e *P. granatum*, apresentou-
1011 se como uma abordagem alternativa promissora como tratamento coadjuvante na candidíase
1012 oral em pacientes com prótese. Porém, apesar dos resultados, ainda são necessários estudos
1013 adicionais para definir parâmetros mais amplos de toxicidade e investigar o perfil de liberação
1014 do sistema. Além disso, um número maior de voluntários seria ideal para uma avaliação mais
1015 robusta dos resultados. Ainda assim, os resultados obtidos reforçam a importância de novas
1016 pesquisas voltadas ao desenvolvimento de formulações inovadoras e naturais.

1017

1018

1019

1020

1021

1022

1023

1024

1025

1026

1027

1028

1029

1030

1031

1032

1033 **4 APÊNDICES**

1034

1035 APÊNDICE A - Questionário - percepção dos pacientes voluntários - questionário de avaliação
1036 utilizado para determinar a percepção ou a experiência do paciente com relação à condição de
1037 candidíase oral.

1038

1039 Questões (1 à 8) a serem respondidas no início e ao final do tratamento:

1040 Por favor, avalie cada aspecto abaixo e escolha uma alternativa que melhor represente a sua
1041 opinião sobre o assunto. A escala vai de 1 a 5, onde cada número representa a frequência ou
1042 intensidade de um sintoma.

1043

1044 **1) Eu percebo uma sensação de sensibilidade aumentada na minha boca ao consumir**
1045 **alimentos ácidos ou quentes.**

1046 1= Nada 2 = Pouco 3 = Moderadamente 4 = Bastante 5 = Muito

1047

1048

1049 **2) Sinto dor ou ardor na boca, especialmente ao comer ou falar.**

1050 1 = Nada 2 = Pouco 3 = Moderadamente 4 = Bastante 5 = Muito

1051

1052 **3) Minha boca apresenta vermelhidão ou inflamação, especialmente nas gengivas, palato**
1053 **ou língua.**

1054 1= Nunca 2 = Raramente 3 = Às vezes 4 = Frequentemente 5 = Sempre

1055

1056 **4) Tenho sensação de ardência ou queimação na língua ou no céu da boca.**

1057 1= Nada 2 = Pouco 3 = Moderadamente 4 = Bastante 5 = Muito

1058

1059 **5) A sensação de boca seca ocorre com frequência.**

1060 1= Nada 2 = Pouco 3 = Moderadamente 4 = Bastante 5= Muito

1061

1062 **6) Sinto dificuldade ao engolir devido à sensação de irritação na boca ou na garganta.**

1063 1= Nada 2 = Pouco 3 = Moderadamente 4 = Bastante 5 = Muito

1064

1065 **7) Minha boca tem um gosto estranho ou metálico constante.**

1066 1= Nada 2 = Pouco 3 = Moderadamente 4 = Bastante 5= Muito

1067

1068 **8) Eu percebo uma sensação de sensibilidade aumentada na minha boca ao consumir**
1069 **alimentos ácidos ou quentes.**

1070 1= Nada 2 = Pouco 3 = Moderadamente 4 = Bastante 5= Muito

1071

1072 Para cada participante, calcula-se a média das respostas para os itens da escala. Essa média
1073 reflete a intensidade geral da experiência ou opinião sobre o que está sendo avaliado.

1074 Pontuação baixa (1-2): O paciente apresenta sintomas leves ou raros de candidíase eritematosa.

1075 Pontuação média (3): O paciente tem sintomas moderados, o que pode indicar uma condição
1076 que requer atenção, mas não necessariamente um tratamento urgente.

1077 Pontuação alta (4-5): Os sintomas são graves ou frequentes, sugerindo uma necessidade de
1078 intervenção imediata ou um acompanhamento mais próximo.

1079

1080

1081

- 1082 Questões (9 à 18) a serem respondidas somente ao final do tratamento:
 1083 Por favor, avalie cada aspecto abaixo com base em sua experiência com a formulação. Escolha
 1084 a alternativa que melhor representa sua satisfação.
 1085
- 1086 **9) Sobre a percepção em relação a aplicação da formulação, a formulação é facilmente**
 1087 **aplicada e a embalagem é adequada.**
 1088 1= Insatisfeito 2= Pouco satisfeito 3= Neutro 4= Satisfeito 5=Totalmente satisfeito
 1089
- 1090 **10) A formulação apresenta boa palatabilidade, ou seja: sabor, textura, e a sensação na**
 1091 **boca são agradáveis.**
 1092 1= Insatisfeito 2= Pouco satisfeito 3= Neutro 4= Satisfeito 5=Totalmente satisfeito.
 1093
- 1094 **11) A formulação não causou irritação ou desconforto no decorrer do tratamento.**
 1095 1= Insatisfeito 2= Pouco satisfeito 3= Neutro 4= Satisfeito 5=Totalmente satisfeito
 1096
- 1097 **12) A formulação aderiu bem ao muco oral e não escorreu pela cavidade bucal.**
 1098 1= Insatisfeito 2= Pouco satisfeito 3= Neutro 4= Satisfeito 5=Totalmente satisfeito
 1099
- 1100 **13) No momento da higienização, consegui remover com facilidade os resíduos da**
 1101 **formulação aplicada anteriormente.**
 1102 1= Insatisfeito 2= Pouco satisfeito 3= Neutro 4=Satisfeito 5=Totalmente
 1103 satisfeito 6= não houve resíduo na troca
 1104
- 1105 **14) A formulação passou a sensação de fixação na área de aplicação.**
 1106 1= Insatisfeito 2= Pouco satisfeito 3= Neutro 4= Satisfeito 5=Totalmente satisfeito
 1107
 1108
 1109
 1110
 1111
 1112
 1113
 1114
 1115
 1116
 1117
 1118
 1119
 1120
 1121
 1122
 1123
 1124
 1125
 1126
 1127
 1128
 1129

1130 **5 ANEXOS**

1131

1132 ANEXO 1 - Normas da Revista Advances in Traditional Medicine

1133

Manuscript Submission**Manuscript Submission**

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit manuscript” and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Source Files

Please ensure you provide all relevant editable source files at every submission and revision. Failing to submit a complete set of editable source files will result in your article not being considered for review. For your manuscript text please always submit in common word processing formats such as .docx or LaTeX.

1134

1135

1136

1137

1138

1139

1140

1141

1142

1143

1144

1145
1146

Publication Ethics

Studies Involving Humans and Animals

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in your paper. Where there is an unavoidable risk of breach of privacy - e.g., in a clinical photograph or in case details the patient's written consent, or that of the next of kin, to publication must be obtained. We will ask you to send a signed consent from before publication.

Consent must be obtained for all Case Reports and Clinical Pictures. All experiments on live vertebrates or higher invertebrates must be performed in accordance with relevant institutional and national guidelines and regulations. In the manuscript, a statement identifying the committee approving the experiments and confirming that all experiments conform to the relevant regulatory standards must be included in the Experimental Procedures section. The editors reserve the right to seek comments from reviewers of additional information from authors on any cases in which concern arise.

1147
1148
1149

Title

The title should be concise and informative.

Author information

- The name(s) of the author(s)
- The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country
- A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author
- If available, the 16-digit [ORCID](#) of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Large Language Models (LLMs), such as [ChatGPT](#), do not currently satisfy our [authorship criteria](#). Notably an attribution of authorship carries with it accountability for the work, which cannot be effectively applied to LLMs. Use of an LLM should be properly documented in the Methods section (and if a Methods section is not available, in a suitable alternative part) of the manuscript. The use of an LLM (or other AI-tool) for "AI assisted copy editing" purposes does not need to be declared. In this context, we define the term "AI assisted copy editing" as AI-assisted improvements to human-generated texts for readability and style, and to ensure that the texts are free of errors in grammar, spelling, punctuation and tone. These AI-assisted improvements may include wording and formatting changes to the texts, but do not include generative editorial work and autonomous content creation. In all cases, there must be human accountability for the final version of the text and agreement from the authors that the edits reflect their original work.

Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

For life science journals only (when applicable)

- Trial registration number and date of registration for prospectively registered trials
- Trial registration number and date of registration, followed by “retrospectively registered”, for retrospectively registered trials

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Statements and Declarations

The following statements should be included under the heading "Statements and Declarations" for inclusion in the published paper. Please note that submissions that do not include relevant declarations will be returned as incomplete.

- **Competing Interests:** Authors are required to disclose financial or non-financial interests that are directly or indirectly related to the work submitted for publication. Please refer to “Competing Interests and Funding” below for more information on how to complete this section.

Please see the relevant sections in the submission guidelines for further information as well as various examples of wording. Please revise/customize the sample statements according to your own needs.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX. We recommend using [Springer Nature's LaTeX template](#).

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

References

Citation

Cite references in the text by name and year in parentheses. Some examples:

- Negotiation research spans many disciplines (Thompson 1990).
- This result was later contradicted by Becker and Seligman (1996).
- This effect has been widely studied (Abbott 1991; Barakat et al. 1995a, b; Kelso and Smith 1998; Medvec et al. 1999, 2000).

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

Reference list entries should be alphabetized by the last names of the first author of each work. Please alphabetize according to the following rules: 1) For one author, by name of author, then chronologically; 2) For two authors, by name of author, then name of coauthor, then chronologically; 3) For more than two authors, by name of first author, then chronologically.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. “<https://doi.org/abc>”).

- Journal article
Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

- Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

- Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

- Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230–257

- Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

- Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

ISSN LTWA

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

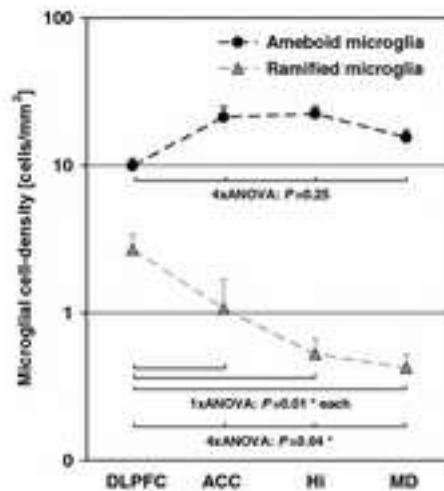
[Back to top](#) ↑

Artwork and Illustrations Guidelines

Electronic Figure Submission

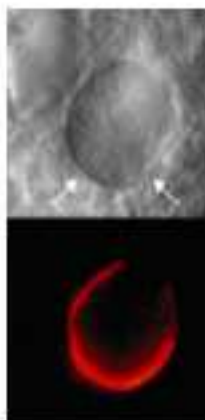
- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art



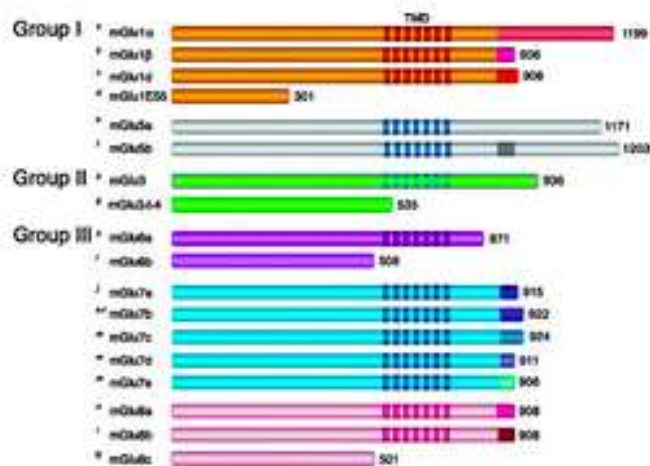
- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art



- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art



- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a xerographic copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices [Supplementary Information (SI)] should, however, be numbered separately.

Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term **Fig.** in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

- Figures should be submitted within the body of the text. Only if the file size of the manuscript causes problems in uploading it, the large figures should be submitted separately from the text.
- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For large-sized journals the figures should be 84 mm (for double-column text areas), or 174 mm (for single-column text areas) wide and not higher than 234 mm.
- For small-sized journals, the figures should be 119 mm wide and not higher than 195 mm.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Generative AI Images

Please check [Springer's policy on generative AI images](#) and make sure your work adheres to the principles described therein.

ANEXO 2 - Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEPEH)

UNIVERSIDADE PARANAENSE
- UNIPAR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Bioprospecção de gel mucoadesivo termorresponsivo para tratamento de candidíase oral

Pesquisador: JAQUELINE HOSCHIED

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 86603725.0.0000.0109

Instituição Proponente: Universidade Paranaense

Patrocinador Principal: ASSOCIACAO PARANAENSE DE ENSINO E CULTURA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.487.137

Apresentação do Projeto:

O estudo tem como objetivo desenvolver um gel mucoadesivo termorresponsivo para tratar a candidíase oral, utilizando extratos de plantas medicinais. Em particular, contendo os extratos ou óleos essenciais de alecrim, barbatimão, canela e romã, que demonstram propriedades antifúngicas eficazes contra a *C. albicans*. A avaliação do efeito sinérgico dos óleos e/ou extratos será realizada por meio da técnica de checkerboard. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) será determinada pela técnica de diluição seriada em microplacas de 96 poços, em triplicata, seguindo metodologia previamente descrita (CLSI, 2012). O gel mucoadesivo termorresponsivo será desenvolvido e enriquecido com o blend de produtos naturais que desempenhar melhor atividade frente a cepa fúngica. O produto será caracterizado físico-quimicamente e posteriormente um estudo piloto em humanos será realizado. De acordo com os autores, espera-se ao final do estudo, desenvolva-se uma alternativa natural eficaz para tratamento de candidíase oral.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com a autora o objetivo primário é:

- Bioprospectar um gel mucoadesivo termorresponsivo para o tratamento de candidíase oral.

E os objetivo Secundários são:

- Realizar a determinação da concentração inibitória mínima de extratos ou óleos essenciais de

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 8482, Coord. de pós-graduação- COPG nível A sala 01 / RAMAL 1219

Bairro: Centro

CEP: 87.502-210

UF: PR

Município: UMUARAMA

Telefone: (44)3621-2828

E-mail: cep@unipar.br

Continuação do Parecer: 7.487.137

plantas medicinais (alecrim, barbatimão, canela e romã) com propriedades antifúngicas comprovadas contra a *Candida albicans*;

- Avaliar o efeito sinérgico dos óleos e/ou extratos, por técnica de checkerboard, frente à *C. albicans*, para determinar a combinação e concentração a ser incorporada na formulação;
- Desenvolver uma formulação em gel, mucoadesiva e termorresponsiva, que maximize a eficácia dos princípios ativos das plantas medicinais citadas e selecionadas, garantindo sua liberação controlada na mucosa bucal;
- Caracterizar físico-quimicamente a formulação desenvolvida;
- Avaliar o efeito do produto no tratamento de candidíase oral em pacientes com prótese dentária, bem como os aspectos de aceitabilidade e palatabilidade, para garantir a adesão do paciente ao tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com a autora os riscos são:

Alergia a alguns componentes da fórmula e tempo de aplicação do gel pode gerar algum desconforto. Neste caso, o voluntário deverá retornar ao dentista para avaliação e, será orientado e encaminhado para as atitudes necessárias no intuito de solucionar o quadro de desconforto ou alergia, sob acompanhamento do profissional dentista da unidade de saúde (UBS). Os questionários também podem trazer consigo desconforto, em virtude do tempo demandado para responder a pesquisa, bem como a compreensão e assinatura do termo de consentimento livre esclarecido.

E o benefícios são:

O voluntário será diretamente beneficiado pelos resultados do experimento, caso sejam positivos na remissão da candidíase oral, com a melhora da qualidade de vida do indivíduo, bem como a comunidade científica também será beneficiada com novos estudos e possibilidades de tratamentos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa se apresenta de forma conclusiva e pode ser executada, uma vez que os pesquisadores contemplaram todos os requisitos éticos para a sua realização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE - Este documento contém as informações para o bom entendimento e anuência dos participantes da pesquisa, devendo ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa e a outra arquivada pelo pesquisador.

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 8482, Coord. de pós-graduação- COPG nível A sala 01 / RAMAL 1219
Bairro: Centro **CEP:** 87.502-210
UF: PR **Município:** UMUARAMA
Telefone: (44)3621-2828 **E-mail:** cepeh@unipar.br

Continuação do Parecer: 7.487.137

TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL - Este documento se apresenta de forma satisfatória (nome completo, função e carimbo) com a autorização pelo responsável da Instituição onde a pesquisa será realizada.

FOLHA DE ROSTO - Informações prestadas compatíveis com as do protocolo apresentado.

Recomendações:

De acordo com a Resolução 466/12. III - Dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos.

III.1. A eticidade da pesquisa implica em:

i) Prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros;

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Prezado pesquisador, vosso projeto foi aprovado sem restrições.

De acordo com o Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/2012:

O termo de consentimento livre esclarecido deve ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa, ou por seu representante legal, e uma arquivada pelo pesquisador.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2488109.pdf	25/03/2025 17:26:00		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto_marco2025.pdf	25/03/2025 17:25:18	JAQUELINE HOSCHEID	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2_marco2025.pdf	25/03/2025 17:06:30	JAQUELINE HOSCHEID	Aceito
Outros	ANEXO_1_percepcao_paciente_cand	20/01/2025	JAQUELINE	Aceito

Endereço: Praça Mascarenhas de Moraes, 8482, Coord. de pós-graduação- COPG nível A sala 01 / RAMAL 1219.

Bairro: Centro **CEP:** 87.502-210

UF: PR **Município:** UMUARAMA

Telefone: (44)3621-2828

E-mail: cep@unipar.br

ANEXO 3 - Resultados clínicos / gel

A-Início do tratamento (Dia 0)

B-Reavaliação com 7 dias

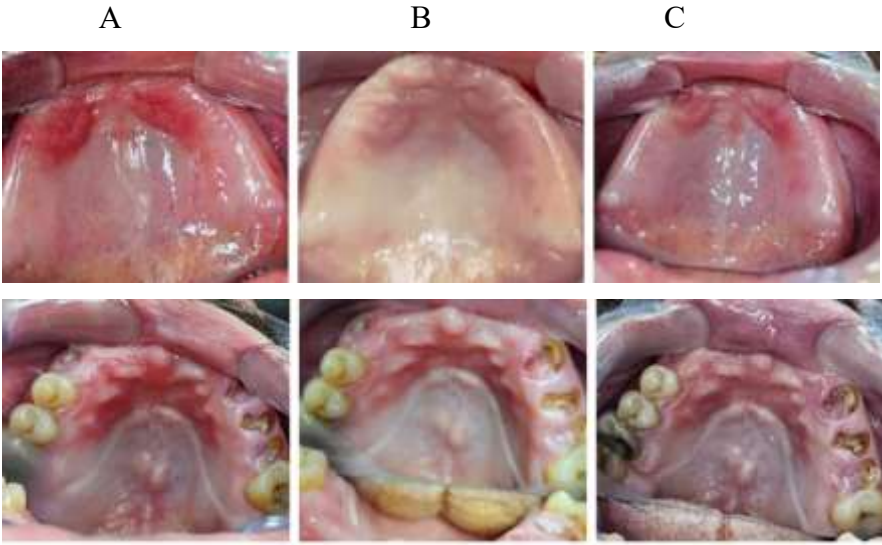
C-Reavaliação com 14 dias

A

B

C





ANEXO 4 - Resultados clínicos / nistatina

A-Início do tratamento (Dia 0)

B-Reavaliação com 7 dias

C-Reavaliação com 14 dias

A

B

C



A

B

C

