



**FAPAC – FACULDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS PORTO
LTDA.**

**LOUISE ANTONIA VIEIRA VASCONCELOS
MÁGNA JOICE CARNEIRO SILVA**

**ESTUDO COMPARATIVO IN VITRO DA AÇÃO ANTIFÚNGICA DO ÓLEO DE
COCO COM FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS E ANTISSEPTICO CLOREXIDINA
SOBRE Candida albicans.**

**PORTO NACIONAL – TO
2019**

LOUISE ANTONIA VIEIRA VASCONCELOS
MÁGNA JOICE CARNEIRO SILVA

**ESTUDO COMPARATIVO *IN VITRO* DA AÇÃO ANTIFÚNGICA DO ÓLEO DE
COCO COM FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS E ANTISSEPTICO CLOREXIDINA
SOBRE *Candida albicans*.**

Projeto de Pesquisa submetido ao Curso de Odontologia da FAPAC / ITPAC PORTO NACIONAL, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Profa. Carina Scolari Gosch

PORTO NACIONAL – TO

2019

**LOUISE ANTONIA VIEIRA VASCONCELOS
MÁGNA JOICE CARNEIRO SILVA**

**ESTUDO COMPARATIVO *IN VITRO* DA AÇÃO ANTIFÚNGICA DO ÓLEO DE
COCO COM FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS E ANTISSEPTICO CLOREXIDINA
SOBRE *Candida albicans*.**

Projeto de Pesquisa submetido ao curso de Odontologia do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto – ITPAC PORTO NACIONAL, como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Odontologia.

BANCA EXAMINADORA

APROVADO EM: ____/____/____

Prof.^a Carina Scolari Gosch

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto

Prof. Luís Otávio Jonas

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto

Prof.^a Natércia Rezende da Silva

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto

**PORTO NACIONAL – TO
2019**

RESUMO

O óleo de coco se destaca dentre os demais óleos comestíveis, por possuir atividade antimicrobiana contra diversos microrganismos. *Candida albicans* é uma levedura que integra a microbiota oral de metade da população e é responsável pela grande maioria das infecções (90%), chamadas de candidíase oral. Normalmente, as infecções por *Candida spp.* são tratadas com antifúngicos de maneira tópica, quando apresentadas superficialmente, mas, em algumas situações, é necessário o uso sistêmico. O uso prolongado de antifúngicos é contraindicado por possibilidade de efeitos carcinogênicos e outros efeitos adversos. Nesse caso, o óleo de coco pode ser uma alternativa em relação aos fármacos antifúngicos por ser uma substância natural, de sabor agradável, com efeitos antimicrobianos e por promover benefícios generalizados. Assim, o trabalho objetiva avaliar os efeitos *in vitro* do óleo de coco sobre *C. albicans* e comparar sua ação com os fármacos antifúngicos poliênicos e azólicos, utilizados na terapêutica. A metodologia utilizada para estudo será o método de difusão em disco e turbidimetria em espectrofotômetro com comprimento de onda de 600nm. O óleo de coco será obtido de forma comercial Pindorama® e os discos de diferentes antifúngicos serão adquiridos da CECON®. Acredita-se que, o extrato de óleo de coco apresentará a capacidade de inibir o crescimento das leveduras *in vitro*, comprovando sua ação antimicrobiana, podendo ser indicado como uma alternativa terapêutica ou produto coadjuvante ao tratamento com fármacos antifúngicos comerciais nas infecções orais.

Palavras-chave: *Candida albicans*. Levedura. Óleo de coco.

ABSTRACT

Coconut oil distinguishes itself from other edible oils, for having antimicrobial activities against various microorganisms. *Candida albicans* is yeast that integrates an oral microbiota of half the population and is responsible for a great majority of infections (90%) known as oral candidiasis. In general, the *Candida spp* infections are treated with antifungus via topical use method when presented superficially, but in some cases there is the need of systemic use. The longer use of antifungus is not recommended since it could cause carcinogenic side effects and some other adverse side effects. In this case, the coconut oil could be an alternative in relation to the pharmaceutical antifungus for being a natural substance with a pleasant flavor, containing antimicrobial effects, and also for promoting generalized benefits. Therefore, the objective of the work is to evaluate the in vitro effect of the coconut oil over *C. albicans* and to compare its results to the pharmaceutical polyenics and azolic utilized in the therapeutic process. The methodology used in the studies is a method of diffusion in disc and turbometrics in spectrophotometer with a wave length of 600nm. The coconut oil will be obtained in its commercial form, Pindorama® and the discs of different antifungus will be acquired from CECON®. It is believed that the extract of coconut oil will present the capacity to inhibit the growth of the yeast *in vitro*, proving therefore, its antimicrobial action, being recommended as a therapeutic alternative or supporting product for the treatment of commercial pharmaceutical antifungus for oral infections.

Keywords: *Candida albicans*. Yeast. Coconut oil.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB - Anfotericina B 100 mcg

BHI - Brain Heart Infusion

CTR - Clotrimazol 50mcg

CEP - Conselho de Ética em Pesquisa

EC - Econazol 50mcg

EPM - Erro Padrão da Média

FAPAC - Faculdade Presidente Antônio Carlos

FLU - Fluconazol 25mcg

ICZ - Itraconazol 10mcg

ITPAC - Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos

KET - Ketoconazol 50mcg

MCZ - Miconazol 50mcg

MH - Ágar Mueller-Hinton

NY - Nistatina 100 U.L

TCM - Triglicerídeos de Cadeia Média

TO - Tocantins

UFC - Unidades Formadoras de Colônias

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Candidíase pseudomembranosa nas mucosas gengival e bucal.....	15
Figura 2 – Candidíase eritematosa	15
Figura 3 – Candidíase crônica ou hiperplásica na mucosa bucal.....	16
Figura 4 – Estomatite protética do tipo III hiperplasia papilar	17
Figura 5 – Queilite angular	18
Figura 6– Glossite romboide mediana.....	18
Figura 7 – Candidíase oral secundária ou mucocutânea crônica.....	19

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 PROBLEMA DE PESQUISA	11
1.2 HIPÓTESE	11
1.3 JUSTIFICATIVA	111
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1 CANDIDÍASE	13
3.2 CANDIDÍASE ORAL	13
3.2.1 C. albicans	13
3.3 FATORES DE RISCO	14
3.4 CLASSIFICAÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:	14
3.4.1 Candidíase oral primária	14
3.4.1.1 Agudas	14
3.4.1.2 Crônicas	16
3.4.1.3 As lesões associadas à Candida	16
3.4.2 Candidíase oral secundária	19
3.5 DIAGNÓSTICO	19
3.6 PREVENÇÃO	20
3.7 TRATAMENTO	20
3.7.1 Antifúngicos Poliênicos	21
3.7.2 Antifúngicos Azólicos	22
3.7.2.1 Imidazólicos	22
3.7.2.2 Triazólicos	23
3.8 EPIDEMIOLOGIA	25
3.9 ÓLEO DE COCO	25
4.0 CLOREXIDINA	26
4 METODOLOGIA	28
4.1 DESENHO DO ESTUDO	28
4.2 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA	28
4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	28
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	28
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
4.6 VARIÁVEIS	28

4.7 PROCEDIMENTOS	28
4.7.1 Óleo de Coco	28
4.7.2 Microrganismo	28
4.7.3 Teste de sensibilidade antimicrobiana <i>in vitro</i> - antifungigrama (Método de difusão com discos de Bawer e Kirby).....	29
4.7.4 Determinação do crescimento <i>in vitro</i> do <i>C. albicans</i>	30
4.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	30
5 DELINEAMENTO DA PESQUISA	31
6 ASPECTOS ÉTICOS	32
6.1 RISCOS.....	32
6.2 BENEFÍCIOS	32
7 DESFECHO	33
7.1 DESFECHO PRIMÁRIO	33
7.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS.....	33
8 CRONOGRAMA	34
9 ORÇAMENTO	35
REFERÊNCIAS.....	36
ANEXO - TABELA DE MEDICAMENTOS.....	40

1 INTRODUÇÃO

O Brasil possui uma diversificada e impressionante flora, da qual, grande parte da sua matéria prima é extraída e usada por pesquisadores com o intuito de aplicá-la na prevenção e tratamento de doenças. Como exemplo disso tem-se a espécie vegetal *Cocos nucifera* L. pertencente à família *Arecaceae* (*Palmae*), comumente conhecida como coco-da-praia ou coco-da-bahia que é uma planta de origem indiana que foi introduzida ao Brasil no período colonial no atual Estado da Bahia (SIQUEIRA; ARAGÃO; TUPINAMBÁ, 2002; PINHO; SOUZA, 2018).

Seu desempenho em terras brasileiras se mostrou benéfico, como meio terapêutico, ao ser notado por pesquisadores que, não apenas o endosperma sólido e líquido são importantes, mas também, o óleo. Este é extraído a partir da polpa por meio artesanal, mecânico ou por solventes orgânicos. Sua ação é justificada devido à elevada concentração de ácidos graxos saturados em sua composição, tais como, o ácido mirístico, ácido palmítico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido oleico e, em maior concentração o ácido láurico. O ácido láurico, igualmente presente no leite materno, é um importante elemento que atribui ao óleo de coco propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, tais como, ação antibacteriana, antiviral e antifúngica (PINHO; SOUZA, 2018; HIERHOLZER; KABARA, 1982; RIBEIRO, 2017).

A candidíase oral é uma infecção fúngica produzida por microrganismos *Candida spp.*, em destaque o *C. albicans* por ser a espécie mais comum e frequentemente relacionada à essa desordem. Naturalmente, os fungos do gênero *Candida* estão presentes na cavidade oral, não causando nenhum malefício ao seu hospedeiro, contudo, quando surgem condições favoráveis ao seu crescimento, como, por exemplo, deficiência nos mecanismos de defesa, a mesma comporta-se como microrganismo oportunista e altera a normalidade do tecido resultando em doença. As características clínicas bucais da candidíase podem se manifestar de diversas formas: como infecções agudas, crônicas ou lesões associadas à *Candida spp.* A aplicação do óleo de coco sobre o crescimento *in vitro* de culturas de *Candida albicans* se mostrou satisfatória (MANGUEIRA; MANGUEIRA; DINIZ, 2010; SHINO et al. 2016).

Portanto, avaliar a ação do óleo de coco e compará-la a diferentes fármacos com propriedades antifúngicas como os poliênicos e azólicos, assim como ao antisséptico clorexidina, são de grande valia para determinar se esse produto serve como uma opção alternativa ou coadjuvante na prevenção e/ou no tratamento da candidose.

1.1 PROBLEMA DE PESQUISA

A candidíase é uma infecção fúngica muito prevalente na população, tendo como principais grupos de risco, gestantes, lactantes, idosos, crianças e imunodeprimidos. O tratamento recomendado para essa infecção são os fármacos antifúngicos poliênicos ou azólicos. No entanto, para esses grupos específicos, essas drogas apresentam restrições como efeitos colaterais e eventos adversos. Dessa maneira, há necessidade de buscar alternativas para a prevenção e o tratamento dessa infecção nesses grupos.

1.2 HIPÓTESE

O óleo de coco possui ação similar aos fármacos antifúngicos e ao antisséptico clorexidina?

1.3 JUSTIFICATIVA

A eficiente ação antimicrobiana do óleo de coco já é comprovada cientificamente, dessa forma, é possível que seu potencial antifúngico seja significativo. Além disso, por se tratar de um produto de origem natural, probabilidade de gerar hipersensibilidade é baixa, consequentemente não haverá restrições aos grupos de risco para candidíase. Ademais, é um óleo de fácil obtenção e de baixo custo.

De acordo com pesquisa, a satisfatória ação antimicrobiana do óleo de coco está relacionada com a presença do ácido láurico, que é um triglicerídeo de cadeia média (TCM), também presente no leite materno (DAYRIT, 2015). Este ácido é de fácil absorção e não necessita de enzimas para o seu metabolismo. Nesse sentido, é o único tipo de lipídeo que ao ser metabolizado pelo corpo, não é estocado na forma de tecido gorduroso (ERK et al., 2008). Em virtude disso, a adição do óleo de coco no cotidiano pode servir como um meio adjuvante à saúde oral e sistêmica, semelhante a ação desempenhada pelo antisséptico clorexidina.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ação antifúngica do óleo de coco sobre o crescimento *in vitro* de *Candida albicans* e compará-la a ação de fármacos antifúngicos e do antisséptico clorexidina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito do óleo de coco sobre o crescimento *in vitro* de uma cepa de *C. albicans* pelo método de difusão em disco e por turbidimetria;
- Comparar a eficiência do óleo de coco em relação aos fármacos antifúngicos Poliênicos (Nistatina e anfotericina-B) e Azólicos (cetoconazol, miconazol, itraconazol, fluconazol, clotrimazol e econazol) sobre o crescimento *in vitro* de *C. albicans* pelo método de difusão em disco;
- Comparar a ação antifúngica *in vitro* do óleo de coco com a do antisséptico clorexidina.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CANDIDÍASE

A candidíase é definida como uma infecção micótica oportunista, causada por leveduras do gênero *Candida* que podem torna-se patológicas quando o indivíduo exprime um enfraquecimento no seu mecanismo de defesa, gerando assim, infecções localizadas ou sistêmicas que podem acometer a pele e a mucosa (JORGE, 2012). As regiões cutâneas preferencialmente acometidas são a região inframamária, perianal, inguinal e perineal (SOUTOR; HORDINSKY, 2015). Em relação à mucosa, as superfícies do trato geniturinário e gastrointestinal são os sítios anatômicos mais comuns, e a cavidade oral a que apresenta maior número de registros (JORGE, 2012).

3.2 CANDIDÍASE ORAL

Naturalmente as leveduras são partes expressivas da microbiota normal, e, se tratando da região bucal, o principal patógeno responsável pelo desenvolvimento é a espécie *C. albicans* (JORGE, 2012). Em recente estudo, constataram-se espécies isoladas da mucosa oral e, como resultado apontou *Candida albicans* com 70%, *Candida tropicalis* 11%, *Candida glabrata* 3% e 16% de outras espécies de *Candida* (ROCHA et al., 2010). Além disso, as lesões possuem aspecto de placa branca e cremosa e normalmente começa na língua, na parte interna das bochechas e pode se espalhar para o palato, gengivas, assoalho bucal e garganta (SILVA, 2013).

3.2.1 *C. albicans*

As espécies de *C. albicans*, são leveduras gram-positivas, sarpófitas, dimórfica, podendo ser oval com um broto simples ou pseudo-hifas, que, visualmente, são alongadas parecidas com hifas, porém não são verdadeiras. Por sua vez, a sua genética é caracterizada por ter o ciclo de vida assexuada e genoma diploide (LEVINSSON, 2016).

Dentre os fatores de virulência relacionados à espécie *C. albicans*, responsáveis pela sua infectividade, tem-se a capacidade de aderência aos tecidos epiteliais, adaptação a diferentes temperaturas e concentrações de pH do ambiente, mudança no padrão morfológico e fenotípicos de leveduras para filamentos, ou vice-versa e a liberação de proteases (CALDERONE; FONZI, 2001).

3.3 FATORES DE RISCO

Os fatores que predis põem o hospedeiro a desenvolver a candidíase oral estão relacionados a hábitos depreciativos como tabagismo, carência nutricional, (especialmente de ferro, vitamina B12 e ácido fólico), má higiene oral ou das próteses dentárias e uso crônico de próteses durante a noite; ou situações que causem imunossupressão, como as doenças crônicas, quimioterapia e infecção pelo vírus HIV; ou a fatores fisiológicos como idade avançada, recém-nascidos, crianças, alteração hormonal atribuída à gravidez e xerostomia causada pela Síndrome de Sjögren; ou fatores voltados a medicamentos como o uso indiscriminado de antibióticos, de corticosteroides orais e inalatórios (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009).

3.4 CLASSIFICAÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

A candidíase bucal é classificada em dois grandes grupos: candidíase oral primária e secundária. A primeira é quando a infecção tem início nos tecidos orais e se restringe a essa localidade, enquanto que a segunda o comprometimento oral é estendido para outras regiões como a pele e o couro cabeludo, devido à inabilidade de resposta pelo sistema imunológico do hospedeiro frente à infecção (HOLMSTRUP; AXELL, 1990).

A candidíase oral primária pode se manifestar clinicamente como infecções agudas, crônicas ou lesões associadas à *Candida spp.* E a candidíase oral secundária como mucocutânea sistêmica (HOLMSTRUP; AXELL, 1990).

3.4.1 Candidíase oral primária

3.4.1.1 Agudas

As infecções agudas podem ser pseudomembranosas (Figura 1) e eritematosas. As pseudomembranosas são a forma mais comum de candidíase e geralmente apresentam lesões com aspecto de placas moles, brancas, difusas e levemente elevadas que podem até se dissipar por toda a mucosa oral. As placas são análogas a leite coalhado e podem ser facilmente removidas com gaze revelando uma mucosa ligeiramente eritematosa (SAMARANAYAKE, 1991; JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009).

Em contrapartida, as infecções eritematosas se instalam como consequência da anterior ou estão geralmente associadas ao uso de antibióticos de largo espectro,

de corticosteroides e por infecção pelo vírus HIV (SAMARANAYAKE; HOLMSTRUP, 1989). Clinicamente, a mucosa se expõe seca e brilhante e as lesões se exibem na forma de uma ou várias manchas avermelhadas, mais frequentemente no dorso da língua, com pequenas placas superficiais e dolorosas devido à perda das papilas filiformes, conforme a Figura 2 (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009).

Figura 1 - Candidíase pseudomembranosa nas mucosas gengival e bucal



Fonte: (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009.)

Figura 2 - Candidíase eritematosa

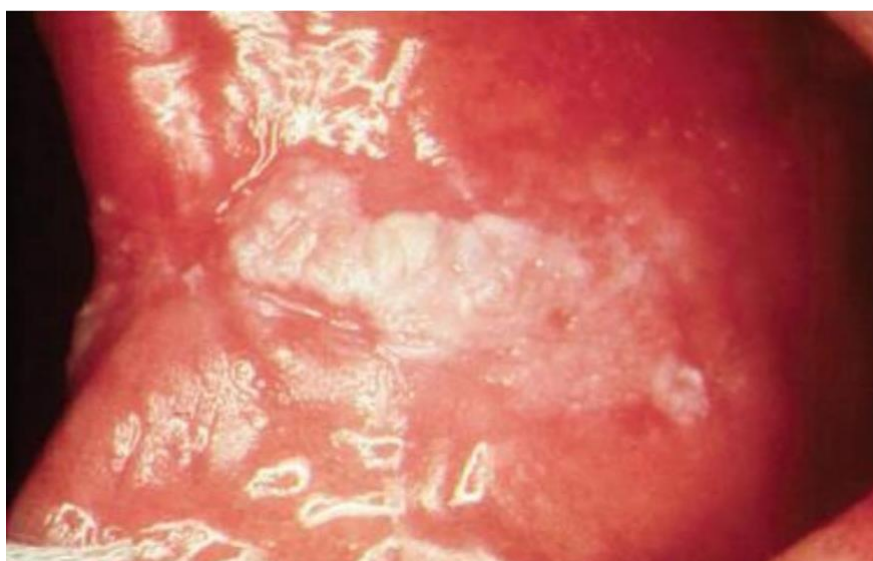


Fonte: (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009.)

3.4.1.2 Crônicas

A candidíase crônica também chamada como hiperplásica ou em placas ou nodular, apresenta-se como uma manifestação menos comum diante das outras citadas. As lesões são reconhecidas pela sua aderência, uma vez que, com o tempo há infiltrações profundas no epitélio podendo persistir por muito tempo, e, por essa razão, tem risco de apresentar potencial maligno. Além disso, é caracterizada por possuírem lesões esbranquiçadas, com presença de nódulos e placas que não são retiradas com o ato da raspagem. Geralmente, desenvolve-se na língua, na comissura labial e mucosa jugal (Figura 3). Por fim, se as lesões não regredirem com medicação antifúngica é recomendado fazer uma biópsia e analisá-la para diagnóstico diferencial de outras patologias oral (NEVILLE et al., 2009).

Figura 3 - Candidíase crônica ou hiperplásia na mucosa bucal



Fonte: (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009.)

3.4.1.3 As lesões associadas à *Candida*

- Estomatite protética

É um persistente eritema e edema da mucosa por baixo de uma prótese dentária removível parcial ou total. Sua causa está relacionada a casos de infecção bacteriana, reação alérgica ao material de base da prótese dentária e principalmente a excessiva proliferação da *Candida spp.*, entre a superfície da prótese dentária e o palato onde o fluxo salivar fica comprometido. Localiza-se com mais frequência no

palato e geralmente é assintomática (NEVES, 2015; JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009). A classificação de estomatite protética (EP) mais utilizada é a de Newton (1962) e aborda o grau de severidade da lesão apresentando três subtipos:

Tipo I: Inflamação localizada ou hiperemia.

Tipo II: Eritema mais difuso envolvendo parte ou toda a mucosa que é coberta pela prótese dentária.

Tipo III: Hiperplasia papilar normalmente na área central do palato duro com presença de placas ou nódulos (Figura 4).

Figura 4 - Estomatite protética do tipo III hiperplasia papilar



Fonte: (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009.)

- Queilite angular

É descrita como uma lesão que acomete as comissuras labiais devido a fatores predisponentes como higiene oral deficiente, com imunidade comprometida, desnutrição, diminuição da altura facial e infecção pelo HIV (REZNIK, 2005). Como resultado, na sintomatologia a região se exhibe com edema, fissuras, eritematosa e dolorida, como mostra a Figura 5 (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009).

Figura 5 - Queilite angular

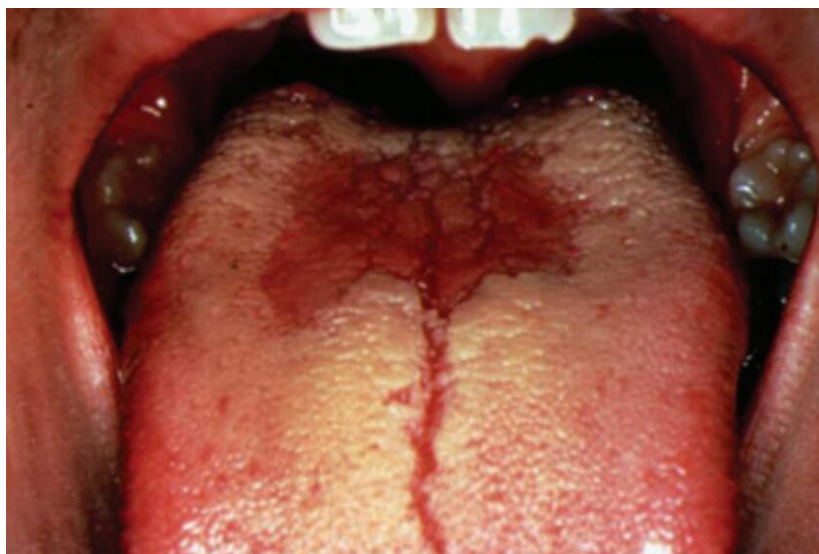


Fonte: (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009.)

- Glossite romboide mediana

É também reconhecida como atrofia papilar, que se desenvolve de modo bem demarcado no dorso da linha média da língua e anteriormente as papilas circunvaladas. Clinicamente demonstra uma zona eritematosa, simétrica, de aspecto liso ou lobulado e assintomático, conforme a Figura 6 (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009).

Figura 6 - Glossite romboide mediana



Fonte: (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009.)

3.4.2 Candidíase oral secundária

Candidíase oral secundária é reconhecida por mucocutânea crônica, pertencente ao grupo relativamente raro das classificações da cândida. As lesões mostram-se similares às da eritematosa crônica, porém, estabelecendo de modo preocupante com envolvimento sistêmico, envolvendo couro cabeludo, face e extensa área da pele (Figura 7). Além do mais, essa patologia não responde ao tratamento tópico rotineiro, contudo, podem responder aos antifúngicos sistêmicos do grupo dos azólicos. Entretanto, devido à deficiência do sistema imunológico dos indivíduos, quando retira a medicação, acontecem as recaídas (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009).

Figura 7 - Candidíase oral secundária ou mucocutânea crônica



Fonte: (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009.)

3.5 DIAGNÓSTICO

Geralmente, o diagnóstico para candidíase oral é fundada na sintomatologia do paciente. Relatos de dor moderada ou severa, sensação de queimação, halitose, dificuldade de deglutição, alteração do paladar, lesões eritematosas e/ou massas brancas na superfície da mucosa. Porém, em alguns casos, é necessário o uso de testes laboratoriais para a confirmação ou classificação da doença e identificação da

espécie de *Candida* responsável pela lesão, pois, o tratamento pode variar conforme o microrganismo encontrado (COLOMBO et al., 2013).

Dentre os testes laboratoriais, a biópsia é o método mais indicado em casos de candidíase oral resistente ao tratamento ou atípica ou envolvendo uma possível malignização (COLOMBO et al., 2013). Outra técnica utilizada no diagnóstico é a citologia esfoliativa que consiste na obtenção de material por meio da raspagem da área afetada (SCALERCIO et al., 2007). E por fim, também pode ser solicitada a cultura fúngica para a investigação microbiológica das lesões, dessa maneira, identificará o outro tipo de espécie além da *C.albicans* (COSTA et al., 2007).

3.6 PREVENÇÃO

A prevenção da candidíase oral se estabelece através de uma higienização da boca ou do aparelho protético assim como a limpeza mecânica e a utilização de agentes químicos, além da manutenção da prótese (TELLES et al., 2004).

Em casos onde o indivíduo utiliza prótese oral é recomendável que se faça a combinação entre a higienização mecânica (por escovação) e a higienização de maneira química (com a prótese mergulhada em uma solução de hipoclorito de sódio de concentração 2% em um copo com cerca de 300ml de água durante a noite toda), pois, a *C. albicans* costuma se instalar na rugosidade superficial da prótese (BORAKS, 1999; TELLES et al., 2004).

E a higienização total da boca ou parcialmente edentada também é relevante na prevenção da candidíase. Recomenda-se utilizar uma escova dental com cerdas macias para eliminar a placa bacteriana e os restos alimentares presentes na língua, gengiva e palato duro e, ainda, pode reforçar a assepsia bucal com produtos para enxágue bucal (TELLES et al., 2004).

3.7 TRATAMENTO

Antes de começar o tratamento medicamentoso, é importante que o profissional realize uma boa anamnese com o paciente portador dessa enfermidade, para possível investigação sobre o que o levou a adquirir a candidíase, podendo assim tratar a causa principal.

3.7.1 Antifúngicos Poliênicos

Segundo Terézhalmy e Huber (2011), os poliênicos são um grupo de medicamentos antifúngicos, utilizados no tratamento da candidíase oral. Têm como exemplos a nistatina e a anfotericina B, ambas apresentando o mesmo mecanismo de ação, onde se predomina a ligação do mesmo com um esteroide da membrana plasmática do fungo, o ergosterol, fazendo com que a permeabilidade aumente devido à criação de poros, consequentemente funcionando como uma barreira seletiva promovendo a liberação de conteúdo citoplasmático, ocasionando morte celular, ação microbida.

- Para a utilização da nistatina é recomendado fazer uma higiene oral correta, incluindo a limpeza da prótese, se o paciente fizer uso desse aparato. A solução deve ser bochechada e mantida na cavidade oral o máximo de tempo possível e depois expelida, repetir quatro vezes ao dia. As doses variam de acordo ao grupo utilizado, crianças e adultos é recomendado de 1ml a 6mL, lactente varia de 1ml a 2ml e prematuros e crianças de baixo peso 1mL. Para prevenir o reaparecimento da doença é necessário fazer a continuação do tratamento por 48h posteriormente à ausência de todos os sinais e sintomas (BRASIL, 2002).

Algumas das reações adversas são associadas a grandes doses na qual incluem: náuseas, vômitos, diarreia, distúrbios gastrintestinais, erupções cutâneas, incluindo urticária Síndrome de Stevens-Johnson que raramente foram relatadas (TERÉZHALMY; HUBER, 2011).

- A anfotericina B é utilizada em infecções fúngicas sistêmicas, onde já se apresenta muito disseminada, caracterizando como de amplo espectro. Ademais é um medicamento preferível para o tratamento dessa infecção durante a gravidez (TERÉZHALMY; HUBER, 2011).

A sua forma de apresentação é caracterizada por frascos contendo 50mg de anfotericina B em pó, fazendo-se necessário à dissolução em desoxicolato de sódio para administração. O tratamento se inicia com uma dose diária de 0,25mg/kg através de uma infusão lenta endovenosa por um intervalo de aproximadamente 2h a 6h (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

As possíveis reações adversas que esse medicamento pode ocasionar são: perda de peso, distúrbios gastrointestinais, febre, calafrio, hepatotoxicidade,

nefrotoxicidade, neurotoxicidade, hipotensão, isquemia renal, e anemia secundária (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009).

3.7.2 Antifúngicos Azólicos

De acordo com Jin, Leung e Samaranayake (2009), os fármacos antifúngicos azólicos são divididos em duas categorias, os imidazólicos (clotrimazol, miconazol, cetoconazol e econazol) e os triazólicos (fluconazol e Itraconazol).

3.7.2.1 Imidazólicos:

Os Imidazólicos são medicamentos antifúngicos usados no tratamento da candidíase oral e possui ação inibitória da síntese do ergosterol e alterações lipídicas na membrana do fungo, ocasionando danos estruturais, consequentemente levando à lise celular (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009; TERÉZHALMY; HUBER, 2011). O Clotrimazol 50mcg, se apresenta em diferentes formas, uma delas é o creme, sendo benéfico no tratamento de queilite angular, que é aplicado na área comprometida duas a três vezes por dia, ao longo de 3 a 4 semanas, na forma de solução é preciso tomar 5ml, 3 a 4 vezes por dia no mínimo por 2 semanas. E, por fim, pode se apresentar também em forma de pastilha 10mg, sendo à maneira de utilização mais comum, pois possui um gosto mais agradável comparado à nistatina, e, além disso, é caracterizada por uma dissolução lenta na boca onde vai ser liberado aos poucos, no entanto, contém sacarose e a sua utilização por muito tempo, e sem uma higiene bucal adequada, pode ser um fator de risco para o aparecimento de cáries. Os efeitos adversos mais comuns inclui a sensação de queimação e prurido (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009; TERÉZHALMY; HUBER, 2011).

- Segundo Hua et al. (2016), o miconazol 50mcg, manifesta-se como um medicamento de espectro amplo, atingindo espécies de *Candida spp.*, incluindo *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*. Além do mais, também é eficaz contra algumas bactérias gram-positivas. O miconazol apresenta-se em variadas formas, sendo elas em creme, comprimidos e por via intravenosa ou intratecal. Na cavidade oral predomina o uso tópico onde é necessário aplicar na região afetada três a quatro vezes por dia (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009).

No entanto, alguns efeitos adversos podem se manifestar: como sensação de queimadura, coceira, náuseas, incluindo anafilaxia, cardiotoxicidade, raramente

apresentadas, e devem evitar o uso deste na gravidez (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009; HUA et al., 2016).

Atualmente, foi declarado que o uso simultâneo de miconazol na forma de gel, aplicado oralmente e de varfarina, pode resultar em um desequilíbrio da ação anticoagulante da varfarina (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009).

- O Cetoconazol é eficiente contra um amplo espectro de fungos e leveduras, assim como em *Candida spp.* É direcionado ao tratamento de candidíase oral secundária, entretanto, também se faz uso em casos de candidíase cutânea, vaginal e esofágica. Diferente dos outros imidazólicos, este é absorvido diretamente após sua administração oral, que é favorecido por um pH baixo. Ele se mostra na forma de creme, comprimido e suspensão (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009). Na forma de creme 2% pode ser aplicado nas comissuras labiais 3 vezes ao dia para tratar de candidíase crônica. Quanto à forma de comprimidos, a dose e o período de tratamento dependem do tipo de fungo e do local da infecção. É indicado comprimidos de 200mg ou 400mg, geralmente a dose se aplica uma vez ao dia, junto com uma refeição. Quando a resposta clínica for insatisfatória, poderá ser aumentada para dois comprimidos sempre uma vez ao dia (GREENSPAN, 1994).

As reações adversas mais comuns do cetoconazol são a intolerância gastrointestinal, náuseas e vômitos. Também apresentam relatos de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Em situações que envolvam terapia prolongada é indispensável a realização de testes quanto às funções do fígado. Por fim, este medicamento deve possuir uma meticulosa atenção a partir da sua prescrição, pois sucedem a muitas interações medicamentosas (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009; ODDS et al., 1988).

- Por fim, o econazol um antifúngico imidazólico voltado para terapia tópica está disponível na forma de creme. É indicado para candidíase vulvovaginal (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

3.7.2.2 Triazólicos

Os triazólicos, bem como os imidazólicos, realizam em seu mecanismo de defesa a síntese do ergosterol, porém, dispõem de menos efeitos sobre a formação de ergosterol em humanos. Estes se metabolizam mais vagorosamente, exibem ação fungistática e amplo espectro sobre *Candida spp* (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

O Fluconazol está disponível tanto na forma de cápsula quanto em formulações intravenosas. Ele é ativo contra *C. albicans*, no entanto, é menos ativa contra outras espécies, em destaque a *C. krusei* e a *C. glabrata* (SAMARANAYAKE, 1997; WHITE; MARR; BOWDEN; 1998). Diferencia-se dos demais antifúngicos por possuir excelente penetração na maioria dos locais do corpo devido à capacidade de realizar fracas ligações com as proteínas plasmáticas (ELLEPOLA; SAMARANAYAKE, 2000).

Seu uso é recomendado para o tratamento da candidíase orofaríngea com posologia para adultos variando entre 100mg/dia e 200mg/dia e para crianças de 3 a 12 mg/kg/dia com duração total de 2 semanas e, em caso de comprometimento esofágico é indicado com duração de 3 semanas (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Este medicamento é considerado como o fármaco de eleição para pacientes infectados pelo HIV, em virtude, da alta absorção sistêmica. Além disso, tem um papel útil na manutenção destes pacientes, pois eles têm risco de candidíase oral recorrente (DUPONT; DROUHET, 1988; LUCATORTO et al., 1991).

Como Fluconazol solução para infusão intravenosa deve ter seu plano de tratamento orientado por um médico devido ao medicamento ser restrito ao uso em hospitais. Dependendo do estado clínico do paciente, será feita a adequada escolha da via de administração e a mesma deve ser a uma velocidade máxima de 200mg/hora. Em crianças, a infusão dura no mínimo 2h. Pacientes portadores do vírus HIV ou candidíase orofaríngea recorrente demandam terapia de manutenção frequente para a prevenção de reaparecimentos (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Dentre os triazólicos, o fluconazol é um antifúngico que alcança elevadas concentrações no líquido cefalorraquidiano e humor vítreo, justificando sua aplicabilidade para tratamento de candidíases intraoculares e no sistema nervoso central (meningite fúngica). Assim como alcança também boas concentrações na saliva, unhas e tecido vaginal (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Os efeitos adversos comuns em ambas às apresentações do Fluconazol são as náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e dores abdominais (FRANKLIN; ELIAS; HIRSCH, 1990).

O Itraconazol é um derivado triazólico sintético, que está disposto nas formas de cápsulas, comprimido e solução oral. Também é bem absorvido após sua administração oral e possui amplo espectro de atividade, inclusive sobre a *Candida*

spp. É indicada para infecções fúngicas superficiais e sistêmicas, como na candidíase oral causada pela *C. albicans*, bem como pela *C. krusei* e *C. glabrata*, isto é, o itraconazol é uma alternativa de tratamento para pacientes com resistência ao fluconazol, pois, estas últimas espécies são intrinsecamente resistentes a este medicamento (SAMARANAYAKE, 1997; ANDRIOLE, 1999).

A ingestão do itraconazol em cápsula para adultos em tratamento para candidíase oral é de 200mg uma vez por dia após as refeições e com duração média de 2 semanas, enquanto que a dose pediátrica é de 5mg/kg. Em contrapartida, a dose de 100mg a 200mg é orientada para candidíase esofágica, com duração de 3 semanas e uma cápsula por dia. Em caso da doença for invasiva ou se disseminar é necessário aumentar a dose para 200mg (duas cápsulas) duas vezes ao dia (FUCHS; WANNMACHER, 2017). Em solução oral a dose recomendada é 10mg/ml. Para pacientes infectados por candidíase orofaríngea é mais confortável dispor de itraconazol em solução oral pelo fato de que seria mais fácil para deglutir líquidos (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009).

As reações adversas geralmente são distúrbios gastrointestinais, dor de cabeça e tonturas (FINCH; SNYDER, 1994).

3.8 EPIDEMIOLOGIA

A candidíase pseudomembranosa é a forma mais comum de candidíase e afeta aproximadamente 5% dos recém-nascidos e 10% de idosos em condição frágil, em destaque os que possuem doenças terminais e graves (JIN; LEUNG; SAMARANAYAKE, 2009). Pessoas que utilizam próteses removíveis estão entre 50% e 65% (LUCAS, 1993). A candidíase é a infecção oportunista mais frequente de pacientes HIV positivos. Quase todos esses pacientes são colonizados com *Candida* e uma grande maioria, de 90% a 95%, desenvolverá lesões clínicas à medida que a doença viral progredir (DUPONT et al., 1992).

3.9 ÓLEO DE COCO

Dentre as variadas opções de óleos comestíveis comumente disponíveis no mercado, o óleo de coco se destaca dentre os demais, por possuir atividade antimicrobiana contra diversos microrganismos como *Escherichia vulneris*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. krusei* ressalta sua ação efetiva também contra *Streptococcus*

mutans e *Candida albicans* (SHINO et al., 2016).

Em alguns estudos *in vitro* verificou-se um desempenho significativo do óleo de coco contra *C. albicans* em tecidos orais, pois esta espécie é uma levedura comum que integra sobremaneira na microbiota oral cerca da metade da população é responsável pela grande maioria das infecções chamadas de candidíase ou candidose oral (NEVILLE et al., 2004).

Esse desempenho é explicado pelo seu diferencial em sua composição, isto é, diferente dos outros óleos comestíveis, o óleo de coco apresenta alta concentração de triglicerídeos de cadeia média (TCM) ou ácidos graxos saturados de cadeia média (92%), tais como o ácido místico, ácido palmítico, ácido acrílico, ácido capricho, ácido oleico e em maior concentração o ácido láurico. Sendo este, o responsável por muitas das propriedades benéficas do óleo de coco (DAYRIT, 2014).

Além de ser encontrado no leite materno, o ácido láurico compõe aproximadamente metade dos ácidos graxos presentes no óleo de coco, bem como possui propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, auxilia na prevenção da cárie e é benéfico à saúde bucal e sistêmica (DAYRIT, 2015).

4.0 CLOREXIDINA

A clorexidina é um potente antisséptico com amplo espectro de atividade antimicrobiana apontado como padrão ouro na redução de patógenos orais. Também é usada como um complemento terapêutico tópico (BRECX, et al., 1992; HENNESSEY, 1973).

Segundo Peedikayil et al.(2016), devido aos seus efeitos antibacterianos tanto a clorexidina quanto o óleo de coco podem ser utilizados na prevenção da cárie, pois o microrganismo predominantemente encontrado nesta lesão é o *Streptococcus mutans* e, ambas as substâncias reduzem a contagem dessas bactérias na cavidade oral.

Ademais, em casos de candidíase oral a clorexidina também pode ser utilizada como forma de tratamento já que foi realizado um estudo pelos autores (MAEKAWA et al., 2010; MOORE et al., 2017) comprovaram a sua ação sobre o *Candida albicans*.

Apesar disso, o seu uso crônico como enxaguante bucal pode causar alteração na coloração dos elementos dentários, assim como altera a sensação de sabor, provoca lesões descamativas e gosto residual desagradável na boca (ALBANDAR; GJERMO; PREUS, 1994).

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo, quantitativo e qualitativo sobre a comparação “*in vitro*” da ação antifúngica do óleo de coco e de fármacos antifúngicos azólicos e poliênicos sobre *Candida albicans*.

4.2 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA

Será realizado no laboratório de microbiologia da FAPAC-ITPAC/Porto Nacional entre o período de fevereiro a março de 2020.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população analisada será composta por leveduras da espécie *C. albicans*, sendo a amostra *C. albicans* 0031NEWProv.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todas as leveduras da espécie de *C. albicans* pertencentes à cepa 0031 comercializada pela empresa NEWProv – Brasil.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Todas as outras cepas de leveduras da espécie de *C. albicans* ou de qualquer outras espécies de microrganismos existentes.

4.6 VARIÁVEIS

Serão utilizadas como variáveis para a realização do estudo o óleo de coco, os antifúngicos das classes azólicos e poliênicos e o antisséptico clorexidina.

4.7 PROCEDIMENTOS

4.7.1 Óleo de Coco

Utilizar-se-á o óleo de coco extraído de modo mecânico, Pindorama®.

4.7.2 Microrganismo

Será utilizada uma cepa fúngica de referência, utilizada como padrão para controle de qualidade em laboratórios de Microbiologia e testes de suscetibilidade a antimicrobianos, comercializada pela NEWProv. O microrganismo encontra-se estabilizado em discos liofilizados numa concentração acima de 100.000UFC/mL. Serão utilizadas leveduras da espécie *Candida albicans* (NEWProv - 0031).

O disco contendo os microrganismos será revitalizado através dos seguintes procedimentos: Com uma pinça flambada e resfriada, o disco será removido assepticamente do seu frasco de origem e colocado em 3mL de caldo nutritivo BHI (Brain Heart Infusion). O tubo será identificado e incubado a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ até turvação visível (2h – 3h). Após, com auxílio de uma alça calibrada de 100 microlitros, serão inoculados os microrganismos em placa de meio nutritivo não seletivo (Ágar Sabouraud) pela técnica de esgotamento e novamente serão incubados a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24h.

4.7.3 Teste de sensibilidade antimicrobiana *in vitro* - antifungigrama (Método de difusão com discos de Bawer e Kirby).

Preparação de placas e meios de cultura: o meio de Ágar Mueller-Hinton (MH) deve ser preparado previamente fundido, esterilizado e resfriado a $45\text{-}50^{\circ}\text{C}$. Em seguida, deve ser derramada em placa de petri de 150mm de diâmetro até atingir uma espessura de aproximadamente 4mm.

Preparação do inóculo: As culturas puras de fungos *C. albicans* (NEWProv – 0031) serão cultivadas em caldo nutritivo a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24h após a revitalização, tempo suficiente para que a suspensão fúngica apresente turbidez moderada. A densidade do inóculo a partir de então, será controlada por diluição com soro fisiológico para se obter uma densidade de turbidez equivalente àquela obtida pela adição de 0,5mL de solução de $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,048M) em 99,5mL de H_2SO_4 0,36N – Escala de McFarland.

Discos impregnados por antifúngicos, óleo de coco ou clorexidina: A sensibilidade da cepa de *C. albicans* frente ao antifungigrama será realizada utilizando discos com antifúngicos da marca CECON, sendo de papel absorvente de 5mm de diâmetro impregnados com: nistatina 100U.I., anfotericina-B 100mcg, cetoconazol 50mcg, miconazol 50mcg, itraconazol 10mcg, fluconazol 25mcg, clotrimazol 50mcg e econazol 50mcg ou realizado com discos de papel absorvente estéril de 5mm de diâmetro, impregnados com óleo de coco, Pindorama® e clorexidina.

Inoculação das placas: Swabs estéreis de algodão serão mergulhados na suspensão fúngica e o excesso será removido pressionando o algodão contra a parede do tubo. A suspensão fúngica será semeada de maneira uniforme sobre a

superfície estéril do Ágar MH e os discos de antifúngicos ou impregnados com óleo de coco ou clorexidina serão distribuídos espaçadamente sobre o inóculo.

Incubação: As placas de antifungigrama serão incubadas sob condições aeróbicas, numa temperatura constante na faixa de $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24h.

Resultados: Os halos de inibição do crescimento serão mensurados com o auxílio de paquímetro e comparados, classificando então, os microrganismos como resistente ou sensível aos diferentes produtos avaliados. Para a análise da sensibilidade aos antifúngicos, será usada a tabela padrão fornecida pelos discos com antifúngicos da marca CECON, os halos de inibição provenientes do óleo de coco serão comparados aos dos fármacos antifúngicos e a clorexidina que apresentarem ação de inibição do crescimento da *C. albicans*.

4.7.4 Determinação do crescimento *in vitro* do *C. albicans*

A determinação do crescimento de *C. albicans* na presença e na ausência de óleo de coco será estimada através da avaliação da densidade óptica, em espectrofotômetro, com comprimento de onda de 600nm (TORTORA, 2005) e a determinação do número de unidades formadoras de colônias (UFC), será estimada através da realização de diluições seriadas em solução salina a 0,95% (10^{-1} a 10^{-9}), (KONEMAN et al., 2001). Culturas de *C. albicans* na concentração de 0,5mL de solução serão incubadas a 37°C por 24h em meio Sabouraud e em óleo de coco, após esse período, será realizada a contagem de UFC/mL e determinação da densidade óptica.

4.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados serão apresentados como média $\pm$ EPM. Os resultados serão expressos em gráficos ou tabelas, após serem avaliados estatisticamente por meio de: teste pareado de Wilcoxon ou por ANOVA Kruskal-Wallis, seguido de teste de Dunn ou por One-Way ANOVA/Bonferroni ou por Two-Way ANOVA. O nível de significância será estabelecido em $p < 0,05$. As análises serão feitas utilizando o GraphPadPrism 4.0 Softwar.

5 DELINEAMENTO DA PESQUISA

A pesquisa será realizada através de experimentos *in vitro*, utilizando o método de difusão em disco e turbidimetria no laboratório de microbiologia da FAPAC-ITPAC/Porto Nacional. A população analisada será composta por leveduras da espécie *C. albicans*, a partir da amostra 0031 NEWProv, sobre a ação antifúngica do óleo de coco será comparada a dos fármacos antifúngicos azólicos e poliênicos e ao antisséptico clorexidina. Serão feitas análises dos testes referentes ao período de fevereiro a março de 2020. Os dados serão coletados de acordo com os objetivos descritos no projeto, e após essa realização estes serão transcritos para o programa Microsoft Office Excel 2016, no qual se utilizará de suas ferramentas para serem analisados e interpretados conforme objetivo, para fins de exposição durante a confecção de artigo científico.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Esse projeto de pesquisa não será necessário ser submetido ao Conselho de Ética em Pesquisa (CEP), pois o estudo será realizado em espécies fúngicas obtidas de linhagem comercial pela NEWProv.

6.1 RISCOS

Os riscos pertinentes à pesquisa são poucos. O de maior relevância se refere à possível contaminação durante a manipulação e o cultivo do microrganismo, podendo adquirir uma infecção por *Candida*. No entanto, os responsáveis pelo projeto de pesquisa asseguram que será feito o necessário para manter a biossegurança e a realização dos testes com um extremo cuidado, preservando assim a segurança de todos os envolvidos.

6.2 BENEFÍCIOS

Após apurar os resultados obtidos pelos testes, essa pesquisa irá analisar a ação antifúngica do óleo de coco em relação às outras variáveis, com o propósito de obter uma opção alternativa ou coadjuvante na prevenção e/ou no tratamento da candidose. A fim de, beneficiar a todos os profissionais da área da saúde que queira aprimorar seus conhecimentos a respeito do tema e demais cidadãos interessados.

7 DESFECHO

7.1 DESFECHO PRIMÁRIO

Anseia-se que o estudo avalie o efeito do óleo de coco sobre o crescimento *in vitro* de uma cepa de *C. albicans* pelo método de difusão em disco e por turbidimetria;

Espera-se comparar a eficiência do óleo de coco em relação aos fármacos antifúngicos Poliênicos (Nistatina e anfotericina-B) e Azólicos (cetoconazol, miconazol, itraconazol, fluconazol, clotrimazol e econazol) sobre o crescimento *in vitro* de *C. albicans* pelo método de difusão em disco.

Espera-se comparar a ação antifúngica *in vitro* do óleo de coco com a do antisséptico clorexidina.

7.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Acredita-se que ao final desta pesquisa será possível visualizar que há ação antifúngica significativa do óleo de coco onde poderá ser usado como opção alternativa ou coadjuvante no tratamento/ou prevenção da candidíase. O presente estudo terá por finalidade apresentar os resultados obtidos sob a forma de publicação e, os dados servirão para orientar a instituição e toda a sociedade para os benefícios do óleo de coco na candidíase oral.

8 CRONOGRAMA

Quadro 1: Cronograma da realização do Projeto de Pesquisa

2019					2020				
ETAPAS	Ago.	Set.	Out.	Nov.	Jan.	Fev.	Mar.	Abr.	Maio
Escolha do tema	X								
Pesquisa bibliográfica	X	x							
Elaboração do Projeto	X	x	x	X					
Encontros com o orientador (a)	X	x	x	X		x	x	x	X
Levantamento dos dados						x	X		
Análise dos Resultados							x	x	
Escrita do Artigo Científico						x	x	x	X
Revisão final									X
Defesa do Artigo									X
Submissão do Artigo									X

Fonte: (VASCONCELOS; SILVA, 2019.)

9 ORÇAMENTO

Quadro 2: Orçamento da pesquisa

CATEGORIA: Gastos com recursos materiais			
ITENS	QUANTIDADE	VALOR UNITÁRIO (R\$)	VALOR TOTAL (R\$)
Resma de Folha A4 Chamex	01	R\$ 18,00	R\$ 18,00
Xerox / Impressão	100	R\$ 0,25	R\$ 25,00
Encadernação	03	R\$ 5,50	R\$ 16,50
Caneta	03	R\$ 1,70	R\$ 5,10
SUBTOTAL			R\$ 64,6

CATEGORIA: Gastos com Recursos Humanos			
ITENS	QUANTIDADE	VALOR UNITÁRIO (R\$)	VALOR TOTAL (R\$)
Combustível	30 litros	R\$ 3,99	R\$ 119,7
Alimentação	45	R\$ 15,00	R\$ 675,00
SUBTOTAL			R\$ 794,7

FINANCIAMENTO TOTAL DA PESQUISA	
CATEGORIAS	VALOR TOTAL (R\$)
Gastos com Recursos Materiais	R\$ 64,6
Gastos com Recursos Humanos	R\$ 794,7
TOTAL GERAL DO INVESTIMENTO	R\$ 859,3

Fonte: (VASCONCELOS; SILVA, 2019.)

Os valores serão custeados pelos pesquisadores.

REFERÊNCIAS

- ALBANDAR, JasimM .; GJERMO, Per; PREUS, Hans R. Uso de clorexidina após duas décadas de disponibilidade sem receita. **Revista de Periodontologia** , v. 65, n. 2, p. 109-112, [S.I.], 1994.
- ANDRIOLE, Vincent T. Terapia antifúngica atual e futura: novos alvos para agentes antifúngicos. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** , v. 44, n. 2, p. 151-162, 1999.
- BORAKS, S. Diagnóstico bucal 2. ed. São Paulo, SP: **Artes Médicas**, 1999:347-97.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Dermatologia na Atenção Básica de Saúde, **Cadernos de Atenção Básica nº 9, Série A - Normas de Manuais Técnicos**; nº 174 – Brasília, 2002. 142 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guiafinal9.pdf>. Acesso em: 29 setemb. De 2019.
- BREX, M. et al. Eficácia dos enxaguatórios bucais Listerine®, Meridol® e clorexidina como suplementos às medidas regulares de limpeza dos dentes. **Journal of Clinical Periodontology** , v. 19, n. 3, p. 202-207, [S.I.], 1992.
- CALDERONE, Richard A.; FONZI, William A. Virulence factors of *Candida albicans*. **Trends in microbiology**, Cambridge, v. 9, n. 7, p. 327-335, 2001.
- COLOMBO, Arnaldo Lopes et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis-a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, p. 283-312, [S.I.], 2013.
- COSTA, K.R.C., CANDIDO RC. Diagnóstico laboratorial da candidíase oral. **NewsLab**. 2007(83):138-45
- DAYRIT, Fabian M. As propriedades do ácido láurico e seu significado no óleo de coco. **Jornal da Sociedade Americana de Químicos de Petróleo** , v. 92, n. 1, p. 1-15, [S.I.], 2015.
- DAYRIT, Fabian M. O ácido láurico é um ácido graxo de cadeia média, o óleo de coco é um triglicérido de cadeia média. **Philippine Journal of Science** , v. 143, n. 2, p. 157-166, [S.I.], 2014.
- DUPONT, B. et al. Fungal infections in AIDS patients. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v. 30, n. sup1, p. 19-28, [S.I.], 1992.
- DUPONT B.; Drouhet. Fluconazol no tratamento da candidose orofaríngea em um grupo de pacientes predominantemente HIV positivo para anticorpos, **Journal of Medical and Veterinary Mycology** , v 26, Edição 1, janeiro de 1988, Páginas 67–71
- ELLEPOLA, ANB; SAMARANAYAKE, LP. Infecções por candidíase oral e antimicóticos. **Revisões críticas em Biologia Oral e Medicina** , v. 11, n. 2, p. 172-198, [S.I.], 2000.

ERK, MJ *et al.* A intervenção a curto prazo com ácidos graxos provoca respostas diferenciais à expressão gênica no tecido adiposo de homens magros e com sobrepeso. **Genes Nutr** 3, p. 127–137. 26 nov.2008.

FILLIPIN, Fabíola Branco. SOUZA, Liliete Canes. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 2, p. 167-194, abr./jun., [S.l.], 2006.

FINCH RG, Snyder IS. **Farmacologia Moderna**. 2. ed. rev. e ampl. Boston: Little Brown, 1994

FRANKLIN IM *et al.* Icterícia Fluconazol-induzida. **Lanceta** 1990: 336: 565.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia clínica e terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GREENSPAN, Deborah. Tratamento da candidíase orofaríngea em pacientes HIV positivos. **Jornal da Academia Americana de Dermatologia** , v. 31, n. 3, p. S51-S55, [S.l.], 1994.

HENNESSEY, TD. Algumas propriedades antibacterianas da clorexidina. **Journal of periodontal Research** , v. 8, p. 61-67, [S.l.], 1973.

HIERHOLZER, John C.; KABARA, Jon J. Efeitos In Vitro De Compostos De Monolaurina Em Vírus De Rna E Dna Desenvolvidos 1. **Journal of Food Safety** , v. 4, n. 1, p. 1-12, [S.l.], 1982.

HOLMSTRUP, Palle; AXÉLL, Tony. Classificação e manifestações clínicas de infecções fúngicas orais. **Acta Odontologica Scandinavica** , v. 48, n. 1, p. 57-59, [S.l.], 1990.

HUA, H. *et al.* **Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis**. *Oral Diseases*, 22, pp. 185-195, 2016.

JIN, L.; LEUNG, W; SAMARANAYAKE, L. Oral mucosal fungal infections. **Periodontology** 2000, 49, pp. 39-59, [S.l.], 2009.

JORGE, Antonio Olavo Cardoso. **Microbiologia e Imunologia Oral**. 1. ed. rev. e ampl. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2012. ISBN: 9788535259445.

KONEMAN, E.W.; ALLEN, S.D.; JANDA, W.M. *et al.* **Diagnóstico microbiológico**. 5.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. 1465p.

LEVINSSON,Warre. **Microbiologia médica e imunologia**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016. P.400 -402.

LUCAS, Victoria S. Association of psychotropic drugs, prevalence of denture-related stomatitis and oral candidosis. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 21, n. 5, p. 313-316, [S.l.], 1993.

LUCATORTO, Frank M. *et al.* Tratamento da candidíase oral refratária com fluconazol: relato de caso. **Cirurgia oral, medicina oral, patologia oral** , v. 71, n. 1, p. 42-44, [S.l.], 1991.

MAEKAWA, L.E *et al.* Antimicrobial activity of alcohol-free chlorhexidine mouthwashes on *Candida albicans*. **Rev. Odontol UNESP**. 39(1): 15-19, [S.l.], 2010.

MANGUEIRA, Dayane F.B.; MANGUEIRA, Liane F.B.; DINIZ, Margareth de F.F.M. Candidose oral. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v.14, n. 2, p. 69-72, [S.I.], 2010.

MOORE, G. et al., Atividade yeasticida de desinfetantes químicos e anti-sépticos contra Candida auris. **Jornal de Infecção Hospitalar** , v. 97, n. 4, p. 371-375, [S.I.], 2017.

NEVES, Ivone Mariana dos Santos Mota. **Abordagem do paciente com estomatite protética**. [S.I.], 2015. Tese de Doutorado.

NEVILLE, B.W.; ALLEN, C.M.; DAMM, D.D. et al. **Patologia: Oral & Maxilofacial**. 2ª Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004

NEVILLE, Brad W et al. **Oral & Maxillofacial Pathology**. 3rd ed. Editor. Saunders; [S.I.], 2009. p.217-218.

ODDS, Frank C. et al. **Candida e candidose: uma revisão e bibliografia** BailliereTindall, [S.I.], 1988.

PEEDIKAYIL, Faizal C. et al. Comparison of antibacterial efficacy of coconut oil and chlorhexidine on Streptococcus mutans: An in vivo study. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v. 6, n. 5, p. 447, [S.I.], 2016.

PINHO, A.P.S.; & SOUZA, A.F.; Extração e caracterização do óleo de coco (cocos nucifera L.). **Perspectivas Online: Biológicas & Saúde**. v. 8, n 26, p.9-18, [S.I.], 2018.

REZNIK, DA. Manifestações orais da doença pelo HIV. **Tópicos em medicina contra o HIV: uma publicação da International AIDS Society, USA** , v. 13, n. 5, p. 143-148, [S.I.], 2005.

RIBEIRO, Lair G.T. A verdade científica sobre um superalimento funcional denominado óleo de coco. **Brazilian Journal os Surgery and Clinical Research**, 20 abr. [S.I.], 2017. V. 18, n. 3, pp.109-117.

ROCHA, K.C.P.; BAPTISTA C.C.H.M.; LUZ, L.N.M.; SILVA, A.C.A; KHOURI, S.; CANETTIERI, A.C.V. ANÁLISE **MICROBIOLÓGICA EM ESTOMATITES POR PRÓTESE**. In: XIV Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e X Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba, 2010, Paraíba. Pesquisa.

SAMARANAYAKE, Lakshman P .; HOLMSTRUP, Palle. Candidíase oral e infecção por vírus da imunodeficiência humana. **Jornal de Patologia Oral e Medicina** , v. 18, n. 10, p. 554-564, [S.I.], 1989.

SAMARANAYAKE, L. P. Candida krusei infections and fluconazole therapy. **Hong Kong Medical Journal**, v. 3, p. 312-314, [S.I.], 1997.

SAMARANAYAKE, LP Infecções fúngicas orais superficiais. **Opinião atual em odontologia** , v. 1, n. 4, p. 415-422, [S.I.], 1991.

SCALERCIO, Michelle et al., **Estomatite protética versus candidíase: diagnóstico e tratamento**. [S.I.], 2007.

SHINO, B., Peedikayil, FC, Jaiprakash, SR, Ahmed Bijapur, G., Kottayi, S. e Jose, D. (2016). Comparação da atividade antimicrobiana de clorexidina, óleo de coco, probióticos e cetoconazol em *Candida albicans* isoladas em crianças com cárie na primeira infância: um estudo in vitro. **Scientifica**, 2016, 7061587. doi: 10.1155 / 2016/7061587.

SILVA, G. M. da. Candidíase Oral: Sintomas, Diagnósticos E Tratamentos. 2013. 33f. Tese (Monografia em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Roraima, 2013.

SIQUEIRA, L.A., ARAGÃO, W.M., TUPINAMBÁ, E.A. A Introdução do coqueiro no Brasil, importância histórica e agrônômica, 24p, 2002. (**Embrapa Tabuleiros Costeiros**. Documentos, 47). Disponível em <http://www.cpatc.embrapa.br>

SOUTOR, Carol, HORDINSKY, Maria. **Dermatologia Clínica (Lange)**. 1. ed. rev. e ampl. Porto Alegre: AMGH, 2015. ISBN 978-85-8055-380-2.

TELLES, D; HOLLWEG, H.; CASTELLUCCI, L. **Protese Total Convencional e Sobre Implantes**. 2.ed. São Paulo, Livraria Editora Santos, 2004.

TERÉZHALMY, Géza T.; HUBER, Michael A. Oropharyngeal candidiasis: Etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. **Crest Oral-B at dentalcare. comContinEduc Course**, p. 1-16, 2011. Disponível em: <<http://www.dentalcare.com>>. Acesso em: 29 set. 2019

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 894p.

WHITE, Theodore C .; MARR, Kieren A .; BOWDEN, Raleigh A. Fatores clínicos, celulares e moleculares que contribuem para a resistência a medicamentos antifúngicos. **Clinical microbiology reviews**, v. 11, n. 2, p. 382-402, [S.l.], 1998.

ANEXO – TABELA DE MEDIMENTOS ANTIFÚNGICOS

MEDICAMENTO	INDICAÇÃO	POSOLOGIA
NISTATINA • (suspensão 100.000 UI/mL) oral	• Pacientes imunodeprimidos ou que fazem uso de próteses dentárias.	• Criança e adulto - realizar bochecho de 1 a 6 ml por vários minutos, por 4 vezes ao dia e depois expelir. • Lactante – 1 a 2 mL por 4 vezes ao dia. • Prematuro e criança com baixo peso – 1 ml por 4 vezes ao dia
ANFOTERICINA-B (pó liófilo injetável 50mg)	• Infecções fúngicas progressivas potencialmente graves e sistêmicas	• Uso restrito a hospitais ou ambulatorios especializados. Infusão intravenosa com concentração de 0,4 a 0,6 mg/kg/ dia durante 4 semanas ou mais, depende de como o paciente vai reagir ao tratamento. Paciente pediátrico varia entre 0,5 a 1 mg/kg uma vez ao dia.
CETONONAZOL • (comprimido 200 mg)	• Candidíase oral secundária e esofágica	• 1 comprimido uma vez ao dia junto com uma refeição. Importante ressaltar que a dose e o tempo de tratamento dependem do tipo de fungo e do local da infecção pode variar de 6 meses ate a cura da infecção.
MICONAZOL • (infusão intravenosa)	• Candidíase	• Administração de 600mg a 1,8g durante 1 a mais de 20 semanas. • A infusão intravenosa deve ser administrada na velocidade de 200 mg em 2 horas.

• (comprimido)	• Candidíase oral	• Até 2 anos de idade: via oral, 62,5 mg 2 vezes/dia; • De 2 a 6 anos: via oral, 125 mg 2 vezes/dia; • Acima de 6 anos: via oral, 125 mg 4 vezes/dia.
ITRACONAZOL	• Candidíase oral	• 1 cápsula 1 vez ao dia por 15 dias
• (cápsulas 100mg)		
• (solução oral 10mg/mL)	• Candidíase orofaríngea	• Deglutir 10 a 20 mL 2 vezes por dia durante 2 semanas
FLUCONAZOL	• Infecção fúngica grave	• Uso restrito a hospitais; deve ser administrada na velocidade que não exceda dos 10 mL/min e na concentração de 50 a 100 mg diários durante 14 a 30 dias.
• (solução para infusão intravenosa 2 mg/mL)		
• (cápsula 150 mg)	• Tratamento de candidíase orofaríngea de leve a moderada	• Administrada 1 dose oral única e a duração geralmente é de 2 a 4 semanas.
CLOTRIMAZOL	• Queilite angular	• Aplicar uma camada fina do creme nas áreas afetadas 2 a 3 vezes por dia, friccionando ligeiramente em seguida. O período requerido de tratamento pode variar de 3 a 4 semanas.
• (creme vaginal de 10 mg/g)		
• (solução oral 1%)	• dermatofitose,	• É preciso ingerir 5 ml, 3 a 4 vezes por dia no mínimo por 2 semanas.

	candidíase ou pitiríase.	
• (pastilhas 10 mg)	• Candidíase oral	• Dissolve-se lentamente na boca e possui gosto mais agradável.
ECONAZOL	• Este medicamento não é aplicado para tratamento de candidíase oral, suas diversas apresentações são voltadas para dermatomicoses e vulvovaginite.	
• (creme 45g)		
• (loção cremosa 60 mL)		
• (óvulos 150 mg)		