

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO: BACHARELADO EM ODONTOLOGIA**

LUAN NICOLLAS JÁCOME VICTOR

**PROTOCOLOS DE TRATAMENTO EM CANDIDÍASE ORAL: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

**PATOS-PB
2018**

LUAN NICOLLAS JÁCOME VICTOR

**PROTOCOLOS DE TRATAMENTO EM CANDIDÍASE ORAL: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à coordenação de Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cyntia Helena Pereira de Carvalho

**PATOS-PB
2018**

V642p Victor, Luan Nicollas Jácome.
Protocolos de tratamento em candidíase oral : uma revisão de literatura / Luan Nicollas Jácome Victor. – Patos, 2018.
44 f.: il. color.

Monografia (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2018.
"Orientação: Prof.ª Dr.ª Cyntia Helena Pereira de Carvalho".
Referências.

1. Candidíase Oral. 2. Candida Albicans. 3. Antimicóticos. I. Carvalho, Cyntia Helena Pereira de. II. Título.

CDU 616.314(043)

LUAN NICOLLAS JÁCOME VICTOR

**PROTOCOLOS DE TRATAMENTO EM CANDIDÍASE ORAL: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à coordenação de Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cyntia Helena Pereira de Carvalho

Aprovado em 29/11/2018

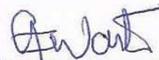
BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dra. Cyntia Helena Pereira de Carvalho – Orientadora
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)



Prof.^a Dra. Keila Martha Amorim Barroso – 1º Membro
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)



Prof. Dr. George João Ferreira do Nascimento – 2º Membro
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

Dedico esse trabalho a Deus que me guiou com sua mão poderosa até a finalização desse projeto. Aos meus pais que não pouparam esforços para que esse sonho fosse realizado e a minha orientadora que se dedicou junto comigo na elaboração deste trabalho e que esteve comigo até a sua completa conclusão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me fortalecido ao ponto de superar as dificuldades e também por toda saúde que me deu e que permitiu alcançar esta etapa tão importante da minha vida.

A esta universidade e a toda sua direção eu deixo uma palavra de agradecimento por todo ambiente inspirador e pela oportunidade de concluir este curso.

A minha orientadora eu deixo uma palavra de agradecimento pela oportunidade, paciência e confiança.

Aos professores eu agradeço a dedicação e o empenho que ajudaram a tornar possível este sonho tão especial.

À minha família e amigos que nunca desistiram de mim e sempre me ofereceram apoio eu deixo uma palavra e uma promessa de gratidão eterna.

A todas as pessoas que de alguma forma fizeram parte do meu percurso eu agradeço com todo meu coração.

“Que os vossos esforços desafiem
as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes
coisas do homem foram
conquistadas do que parecia
impossível” (Charles Chaplin)

RESUMO

A candidíase oral é a infecção fúngica humana mais comum e se manifesta numa variedade de aspectos clínicos. A principal razão para sua alta incidência está na multiplicidade de fatores predisponentes, que facilitam a conversão da *Cândida* oral comensal em uma existência parasitária. Apesar da disponibilidade de vários antimicóticos eficazes para o tratamento da candidíase oral, a falha na terapia não é incomum, devido ao ambiente único da cavidade oral, onde o efeito da descarga da saliva e a ação de limpeza da musculatura oral tendem a reduzir a concentração da droga para níveis sub-terapêuticos. Os tratamentos disponíveis incluem desde a higiene oral adequada, a terapêutica tópica e sistêmica, além de outras possibilidades como os colutórios à base de clorexidina, os fitoterápicos, a terapia fotodinâmica e a perspectiva de desenvolvimento de futuras vacinas. Sendo assim os dentistas devem estar preparados para o correto diagnóstico e tratamento da candidíase oral.

Palavras-chave: Candidíase oral; *Candida albicans*; Antimicóticos.

ABSTRACT

Oral candidiasis is the most common human fungal infection and manifests itself in a variety of clinical aspects. The main reason for its high incidence is the multiplicity of predisposing factors, which facilitate the conversion of the oral candida commensal into a parasitic existence. Despite the availability of various antifungal agents effective for the treatment of oral candidiasis, failure in therapy is not uncommon due to the unique environment of the oral cavity, where the salivary discharge effect and the oral musculature cleansing action tend to reduce concentration of the drug to subtherapeutic levels. Available treatments range from adequate oral hygiene, topical and systemic therapy, as well as other possibilities such as chlorhexidine-based mouthwashes, herbal remedies, photodynamic therapy and the prospect of future vaccine development. Therefore, dentists should be prepared for the correct diagnosis and treatment of oral candidiasis.

Keywords: Oral candidiasis; *Candida albicans*; Antimicóticos.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 TIPOS DE CANDIDÍASE ORAL	10
2.1.1 Candidíase oral primária (tríade primária)	10
2.1.2 Lesões associadas à Cândida	12
2.1.3 Candidíase oral secundária	13
2.1.4 Infecção oral por Cândida em recém-nascidos	13
2.2 PROTOCOLOS DE TRATAMENTO PARA A CANDIDÍASE ORAL	14
REFERÊNCIAS	21
3 ARTIGO	25
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
ANEXO A – Normas de Submissão da Revista	39

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que a candidíase ocorre em pessoas há mais de 2000 anos. Como mencionado pelo médico grego, Hipócrates em seus achados. Apresentando-se como infecções superficiais na pele, mucosa oral e genital. No entanto, foi em meados dos anos 1800 que a pesquisa documentada sobre a patogênese da candidíase foi instigada. A principal espécie do gênero, *Candida albicans*, foi identificado no século XIX. No início dos anos 1900, esta espécie foi encontrada na cavidade bucal de 54% das crianças de 2 a 6 semanas de idade, 46% de crianças com 1 ano de idade e em 39% das crianças de 1 a 6 anos de idade; (BARNETT, 2008). Foi somente mais tarde, que os estudos subseqüentes revelaram que o transporte oral normal de *C. albicans* é de 2,0-69,1% entre a população adulta saudável, dependendo da população e da técnica amostradas (SCULLY et al., 1994).

Nos últimos anos, uma notável escalada no estado patogênico deste fungo tem sido observada, como refletido no aumento da incidência das formas pouco comuns e infrequentes de candidíase (WILLIAMS; LEWIS, 2011). As explicações prováveis incluem mudanças na prática da medicina como a introdução de antibióticos de amplo espectro, agentes imunossupressores, transplantes, cateteres e condições mórbidas como diabetes, desnutrição e AIDS (LALLA et al., 2013). A candidíase oral é uma fonte significativa de morbidade, pois pode causar dor crônica ou desconforto na mastigação, limitando a ingestão de nutrientes principalmente em pacientes idosos e imunodeficientes. Existem múltiplas apresentações clínicas de candidíase orofaríngea e esofágica causada por *C. albicans*, isoladamente ou em infecção mista (SHERMAN et al., 2002). Assim, a presente revisão buscou terapias condizentes com o tratamento desse patógeno oportunista.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Nos seres humanos, a espécie mais comum de *Candida* spp. encontrada na mucosa oral saudável como também na candidíase oral é a *C. albicans*, devido às suas propriedades de aderência e maior nível de virulência. A *C. albicans* é um fungo dimórfico, que pode existir em forma de levedura ou como hifas dependendo do ambiente. Contudo, outras espécies orais que têm sido implicadas na candidíase oral como a *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* e *C. tropicalis*. As espécies de *Cândida* são membros comensais inofensivos da microbiota oral normal, assim como da pele, do trato gastrointestinal e da mucosa genital. Se o organismo permanece como um comensal, ou prolifera e causando doenças, é uma condição determinada por fatores de virulência do patógeno e fatores predisponentes do hospedeiro. A transição do comensalismo para a doença pode ser associado às características de virulência do microorganismo como aderência, formação de tubo germinativo, dimorfismo, troca fenotípica, toxinas e enzimas hidrolíticas. Uma variedade de fatores sistêmicos e locais pode causar um crescimento excessivo de espécies de *Candida* spp. na mucosa oral, originando a candidíase oral (DABAS, 2013).

Habitualmente considera-se que a origem da *C. albicans* causadora de infecções seja a microbiota do trato digestório humano. (TIRASCHI et al., 2007).

2.1 TIPOS DE CANDIDÍASE ORAL

As apresentações clínicas da candidíase oral podem ser divididas em candidíase oral primária e secundária. Na candidíase oral primária temos três grandes variantes, a candidíase pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica. Há também uma categoria denominada por “lesões associadas à *Candida* spp”.

2.1.1 Candidíase oral primária (tríade primária)

A Candidíase pseudomembranosa apresenta-se classicamente como uma infecção aguda, embora o termo candidíase pseudomembranosa crônica tenha sido

usado para denotar casos de recorrência crônica. É comumente visto em extremos de idade, pacientes imunocomprometidos, especialmente na AIDS, diabéticos, pacientes sob uso de corticosteroides, antibioticoterapia prolongada de amplo espectro, doenças hematológicas e outras malignidades (LALLA et al., 2013)..

Nas superfícies orais, o componente superficial apresenta-se como placas confluentes cremosas brancas a amarelo-esbranquiçadas, lembrando coalhada de leite ou requeijão. Essas placas consistem em células epiteliais descamadas, emaranhados de hifas fúngicas, fibrina e material necrótico . A pseudomembrana superficial pode ser removida limpando suavemente, deixando para trás uma superfície eritematosa subjacente e ocasionalmente sangrenta (ASHMAN; FARAH, 2005). As superfícies orais frequentemente envolvidas incluem mucosa labial e bucal, língua, palato duro e mole e orofaringe. O envolvimento da mucosa oral e esofágica é prevalente em pacientes com AIDS. Os sintomas da forma aguda são bastante leves e os pacientes podem se queixar apenas de leve sensação de formigamento ou gosto ruim, enquanto que as formas crônicas podem envolver a mucosa esofágica, levando a disfagia e dores no peito. As poucas lesões que simulam a candidíase pseudomembranosa são: língua branca, queimaduras térmicas e químicas, reações liquenoides, leucoplasia, sífilis secundária e difteria (LALLA et al., 2013).

A Candidíase eritematosa é relativamente rara e manifesta-se tanto nas formas agudas quanto crônicas (ASHMAN; FARAH, 2005). Anteriormente conhecida como "boca ferida por antibióticos", devido à sua associação com o uso prolongado de antibióticos de amplo espectro (FARAH et al., 2010). A forma crônica é geralmente observada em pacientes com HIV envolvendo o dorso da língua e do palato e ocasionalmente a mucosa bucal. Clinicamente, manifesta-se como área eritematosa localizada e dolorosa. É a única forma de candidíase associada à dor. As lesões são vistas no dorso da língua tipicamente apresentando áreas despapiladas. As lesões palatinas são mais comuns em pacientes com HIV. O diagnóstico diferencial pode incluir mucosite, estomatite protética, eritema migratório, queimaduras térmicas, eritroplasia e anemia (DODD et al., 1991).

A candidíase hiperplásica apresenta-se principalmente na forma crônica. Tem sido comumente referida por vários autores como "leucoplasia candidal" (HOLMSTRUP; BESSERMANN, 1983). Clinicamente, pode manifestar-se como uma

das duas variantes; homogêneo aderente tipo placa branca ou eritematosa múltipla nodular (SANKETH et al., 2015). As lesões geralmente ocorrem bilateralmente na região comissural da mucosa bucal e menos frequentemente na borda lateral da língua e palato. Ao contrário do tipo pseudomembranosa, as lesões de candidíase hiperplásica não são destacáveis. Parece haver uma associação positiva com o tabagismo e, além disso, pode apresentar graus variados de displasia (WILLIAMS; LEWIS, 2011). Uma associação confirmada entre cândida e câncer bucal ainda não foi reconhecida, embora estudos *in vitro* tenham mostrado que os microrganismos cândida podem gerar nitrosaminas cancerígenas. Uma pequena porcentagem de casos ocorre em associação com deficiências de ferro, ácido fólico e com imunidade mediada por células defeituosas (FARAH et al., 2010). O diagnóstico diferencial pode incluir leucoplasias, líquen plano, queilite angular e carcinoma de células escamosas (SANKETH et al., 2015).

2.1.2 Lesões associadas à cândida

A estomatite protética também é conhecida como “candidíase atrófica crônica”. Como o nome indica, é uma inflamação crônica da mucosa, normalmente restrita à área de suporte da prótese, vista em associação com a candidíase (LUND et al., 2010). É visto em 50% a 65% dos usuários de próteses dentárias (ASHMAN; FARAH, 2005). Clinicamente, as lesões podem ser vistas como hiperemia piramidal, tipo eritematosa difusa ou granular / papilar. Ocorre frequentemente com queilite angular e glossite romboide mediana. As lesões geralmente são assintomáticas, embora ocasionalmente os pacientes possam se queixar de sensação de queimação ou dor. Comumente afeta o palato, embora a mucosa mandibular também possa ser afetada (FARAH et al., 2010). Os fatores etiológicos associados incluem práticas inadequadas de higiene bucal, desgaste noturno da prótese, próteses mal adaptadas e fluxo limitado de saliva (WILLIAMS; LEWIS, 2011).

A Queilite angular geralmente se manifesta como fissuras eritematosas ou ulceradas, tipicamente afetando unilateralmente ou bilateralmente as comissuras do lábio (SHARON; FAZEL, 2010). Representa uma infecção oportunista de fungos e / ou bactérias, com múltiplos fatores predisponentes locais e sistêmicos envolvidos na iniciação e persistência da lesão (PARK et al., 2011). Os fatores associados incluem

idosos e usuários de próteses (devido à redução da dimensão vertical), deficiência de vitamina B12 e anemia por deficiência de ferro (JENKINS et al., 1977). Outros organismos causadores implicados são *Staphylococcus* e *Streptococcus* (FARAH et al., 2010).

A glossite romboide mediana aparece como uma atrofia papilar central da língua e é tipicamente localizada ao redor da linha média do dorso da língua. Ocorre como uma área despilada, demarcada, anterior às papilas circunvaladas. A superfície da lesão pode ser lisa ou lobulada (JOSEPH; SAVAGE, 2000). Enquanto a maioria dos casos é assintomática, alguns pacientes se queixam de dor persistente, irritação ou prurido. Acredita-se que a lesão seja uma infecção crônica localizada por *C. albicans*. É comumente vista em fumantes de tabaco e usuários de esteroides inalatórios (LAGO et al., 2005).

O Eritema gengival linear foi anteriormente referido como “gengivite do HIV”, uma vez que a sua ocorrência típica era em doenças periodontais associadas à AIDS. Ela se manifesta como uma faixa eritematosa linear de 2 a 3 mm na gengiva marginal, juntamente com lesões eritematosas petequiais ou difusas na gengiva adjacente. As lesões podem apresentar sangramento. Além de *C. albicans*, o *C. dubliniensis* tem sido relatado como um patógeno emergente nessa forma de candidíase (WILLIAMS; LEWIS, 2011).

2.1.3 Candidíase oral secundária

Esse grupo é caracterizado por ser uma candidíase mucocutânea crônica, que consiste de distúrbios heterogêneos, apresentando-se como infecções superficiais persistentes ou recorrentes da boca, pele, leito ungueal e ocasionalmente produzindo massas granulomatosas na face e no couro cabeludo (ASHMAN; FARAH, 2005). As principais características clínicas incluem candidíase oral, cutânea e vulvovaginal crônica. O envolvimento da cavidade oral é relatado em mais de 90% dos casos e as lesões podem ocasionalmente se espalhar para a laringe, faringe ou esôfago, mas o envolvimento adicional é pouco frequente. (WILLIAMS; LEWIS, 2011).

2.1.4 Infecção oral por cândida em recém-nascidos

É relatada com predominância de 0,5 a 20%, dependendo dos vários estudos (YILMAZ et al., 2011). A forma mais comum de candidíase que afeta essa faixa etária é a candidíase pseudomembranosa aguda (BERDICEVSKY et al., 1984). Espécies de *Cândida* isoladas dessas lesões incluem *C. albicans*, seguida por *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei* (TINOCO et al., 2013). A maioria das lesões é assintomática. Apresentam-se principalmente como lesões pseudomembranosas brancas e descartáveis. Os principais fatores predisponentes são o baixo peso ao nascer, internação prolongada e aumento do risco de exposição a fatores ambientais. A participação do cirurgião-dentista é essencial no diagnóstico precoce dos sinais e sintomas orais dessa infecção oportunista, a fim de prevenir a candidíase disseminada e a mortalidade subsequente (2-20%) (SITHEEQUE; SAMARANAYAKE, 2003).

2.2 PROTOCOLOS DE TRATAMENTO PARA A CANDIDÍASE ORAL

Atualmente, a terapia para a candidíase orofaríngea baseia-se em fármacos como os azóis, que inibem a síntese de ergosterol, fármacos como os poliênicos, que se ligam ao ergosterol provocando distúrbios estruturais e funcionais na membrana plasmática, e fármacos como as equinocandinas, que inibem a síntese de β (1,3)-D-glucano, um componente essencial da parede celular do fungo (HUBER; TERÉZHALMY, 2011).

Os dois poliênicos, a nistatina e a anfotericina B são frequentemente utilizados no tratamento da candidíase oral. Embora a resistência a estes antifúngicos seja rara, há uma resistência significativa da *C. albicans* que tem sido relatada em pacientes com câncer e neutropenia prolongada (JIN et al., 2009). A nistatina é o agente mais popular no tratamento de infecções fúngicas superficiais causada por *C. albicans*. A sua atividade é tanto fungicida como fungistática, dependendo da concentração administrada. A nistatina não é absorvida quando é administrada oralmente e é demasiadamente tóxica para uso parental, ao contrário da anfotericina B, que é utilizada sistematicamente no tratamento de variadas infecções fúngicas. (JIN et al., 2009).

A anfotericina B é um fármaco importante no tratamento de infecções sistêmicas por *Candida spp.* e é o fármaco eleito para o tratamento de infecções fúngicas

severas durante a gravidez (HUBER; TERÉZHALMY, 2011). A anfotericina B em formulação tópica pode ser útil na candidíase oral primária, mas também pode ser usada em terapêutica parentérica na candidíase oral secundária, que tem tanto manifestações sistêmicas, como locais nas superfícies mucosas orais (JIN et al., 2009).

Os agentes antifúngicos azóis são classificados em dois grupos, os imidazóis e os triazóis. O clotrimazol, o miconazol e o cetoconazol, são exemplos de imidazóis (JIN et al., 2009).

O clotrimazol em pastilhas pode ser eficaz no tratamento de candidíase orofaríngea ligeira que recidivou após a utilização da nistatina. Este agente tem um amplo espectro de atividade antifúngica e antiestafilocócica. É utilizado principalmente no tratamento da candidíase superficial na cavidade oral, na mucosa genital e na pele. Não pode ser administrado por via parentérica. Em forma de creme é particularmente útil no tratamento da queilite angular, devido à sua ação dupla contra as leveduras e os estafilococos (JIN et al., 2009).

O miconazol é um antifúngico sintético que tem sido usado por quase 40 anos para tratar infecções fúngicas superficiais de forma eficaz e segura. Apresenta um potente e amplo espectro de atividade contra muitas espécies de *Candida spp.*, incluindo *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*. Além disso, é eficaz contra várias espécies de *Candida spp.* que são resistentes ao fluconazol. O miconazol também é eficaz contra algumas bactérias gram positivas tais como, estafilococos, portanto, é útil no tratamento de queilite angular, onde infecção bacteriana e fúngica concomitante podem estar presente. É eficaz em todos os tipos de candidíase oral, incluindo a candidíase mucocutânea crônica. No entanto, o uso de miconazol sistemicamente tem sido amplamente substituído pela disponibilidade de outros fármacos menos tóxicos, tais como o cetoconazol e o fluconazol (JIN et al., 2009).

O gel de miconazol administrado topicamente na mucosa oral também é adequado para o tratamento de infecções leves em pacientes geralmente saudáveis (BENSADOUN et al., 2008). Também deve ser usado por uma semana após a resolução dos sintomas. O gel inibe a ação da síntese de ergosterol fúngico; interage com a enzima citocromo P450 14-alfa desmetilase; inibe o crescimento de leveduras patogênicas alterando a permeabilidade da membrana celular. O uso

repetido de miconazol, no entanto, pode causar um risco de desenvolvimento de cepas resistentes aos azóis (RAUTEMAA et al., 2008).

O cetoconazol é eficaz contra um amplo espectro de fungos e leveduras, incluindo a *Candida* spp. Ao contrário de outros imidazóis, é prontamente absorvido após administração oral, que é favorecido por um pH ácido. Durante alguns anos, tem sido utilizado no tratamento cutâneo, oral, genital e esofágico de infecções por *Candida* spp. A sua principal indicação é a candidíase oral secundária (JIN et al., 2009).

O fluconazol, o itraconazol, o voriconazol e o posaconazol, e o mais recente, isavuconazol são triazóis, demonstrando atividade semelhante contra a maioria das espécies de *Candida* spp (ANDES et al., 2015).

O fluconazol é recomendado para o tratamento da candidíase orofaríngea de moderada a severa. A sua atividade clínica é bem estabelecida contra a maioria das espécies *Candida* spp., entretanto a *C. krusei* é resistente e a *C. glabrata* está a aumentar a sua resistência (HUBER; TERÉZHALMY, 2011). Em pacientes com estomatite protética associada à *Candida* spp., o fluconazol é eficaz, especialmente quando administrado concomitantemente com antissépticos orais como a clorhexidina. Contudo, os polienos devem ser a primeira escolha de fármaco para estomatite protética, e não os azóis (JIN et al., 2009).

O itraconazol tem um amplo espectro de atividade, incluindo *Candida* spp. É eficaz na candidíase oral causada por *C. albicans*, bem como por *C. krusei* e por *C. glabrata*. Como estes últimos são intrinsecamente resistentes ao fluconazol, o itraconazol é uma alternativa ideal no tratamento de pacientes infectados por *Candida* spp. resistente ao fluconazol (JIN et al., 2009).

O voriconazol demonstrou eficácia tanto para a candidíase mucosa como para a invasiva. Seu uso clínico tem sido principalmente para terapia oral, em pacientes com infecções por *C. krusei* que se demonstravam resistentes ao fluconazol. (ANDES et al., 2015).

O posaconazol é um antifúngico triazol de segunda geração, com amplo espectro, propriedades farmacocinéticas favoráveis, eventos adversos limitados e eficácia clínica preventiva e terapêutica em adultos documentada (LEHRNBECHER; GROLL, 2008). Em 2006, foi aprovado no tratamento da candidíase orofaríngea e no

tratamento da candidíase orofaríngea refratária ao itraconazol. (SCHEETZ; WIECZORKIEWICZ, 2008).

O isavuconazol é um triazol que foi recentemente aprovado, com excelente atividade *in vitro* contra espécies *Candida spp.* Porém, numa análise preliminar de um estudo internacional de larga escala duplamente cego, comparou-se o isavuconazol a uma equinocandina para doença invasiva sugerindo que o isavuconazol não satisfaz os critérios para uma maior eficácia (ANDES et al., 2015).

As equinocandinas são ativas contra a maioria das espécies de *Candida spp.*, incluindo as resistentes aos azóis. As três equinocandinas são similares na sua eficácia. A caspofungina possui eficácia comparável à de uma dose padrão de anfotericina B no tratamento de candidíase orofaríngea esofágica e pode ser uma alternativa melhor tolerada do que à convencional anfotericina B em pacientes com infecções refratárias que necessitam de terapia parentérica (JIN et al., 2009).

A flucitosina é geralmente administrada em combinação com outro agente antifúngico devido a uma elevada taxa de resistência durante a monoterapia. O uso mais comum da flucitosina na infecção por *Candida spp.* acontece em combinação com a anfotericina B (ANDES et al., 2015).

A escolha do tratamento antifúngico depende da natureza da lesão e do estado imunológico do paciente. Existem três alvos principais de drogas antifúngicas em *Cândida*: a membrana celular, a parede celular e os ácidos nucleicos (CANNON et al., 2007).

A candidíase oral superficial em pacientes geralmente saudáveis pode ser tratada topicamente e em pacientes imunocomprometidos deve ser tratada sistemicamente e também topicamente (SOYSA et al., 2008). Pacientes com fatores de risco persistentes e candidíase recidivante devem ser tratados com antifúngicos com o menor risco de desenvolvimento ou seleção de cepas resistentes (RAUTEMAA; RAMAGE, 2011).

As plantas medicinais são uma fonte para a descoberta de novos fármacos, com ação antisséptica, antifúngica e antibacteriana, além de ser mais acessível ao paciente por ser de menor custo (RIBEIRO et al., 2007). Dentre os produtos naturais, já estudados e relatados na literatura, para o tratamento de candidíase bucal estão: própolis, capim-limão, a planta erva do diabo (*Plumbagoscandens*), *Aloe vera* (babosa), calêndula, *Schinus terebinthifolius* (Aroeira), óleos essenciais obtidos a

partir das partes aéreas de diversas plantas, tais como, erva-cidreira-brasileira (*Lippia alba*), hortelã-japonesa (*Mentha arvensis*), guaco (*Mikania glomerata*), cidrão (*Aloysia triphyll*), camomila-romana (*Anthemis nobilis*), orelha-de-lebre (*Stachys byzantina*), arnica-brasileira (*Solidago chilensis*) palmarosa (*Cymbopogonmartini*), citronela (*Cymbopogon winterianus*), citronela-de-java (*Cyperus articulatus*), tiririca-do-brejo (*Cyperus rotundus*) e hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), hortelã (*Mentha sp.*) (CASTILHO et al., 2007).

Os colutórios que contêm clorhexidina têm sido propostos como adjuvantes, ou como alternativa, aos antifúngicos convencionais no combate à candidíase oral. O gluconato de clorhexidina (0,2%) elixir oral é útil no tratamento de estomatite protética associada à *Candida* spp. e da candidíase pseudomembranosa, enquanto uma suspensão a 2% é utilizada como um desinfetante da prótese durante a noite. No entanto, é de salientar que a clorhexidina não deve ser utilizada simultaneamente com a nistatina porque ocorre uma interação, formando-se complexos de clorhexidina-nistatina, tornando ambos os agentes ineficazes contra a *Candida* spp. (JIN et al., 2009).

Alguns estudos mostram que terapias alternativas tópicas tradicionais, tais como o violeta de genciana, são eficazes para o tratamento candidíase oral. Um estudo não cego randomizado comparou a eficácia do antisséptico bucal violeta de genciana (1,5 ml de uma solução aquosa a 0,5% duas vezes por dia) com colutórios de cetoconazol e de nistatina. Após 14 dias, as lesões de *Candida* spp. desapareceram em semelhante proporção de doentes tratados com genciana violeta (42%) e com cetoconazol (43%) e numa menor proporção de doentes tratados com nistatina (9%) (JIN et al., 2009).

A terapia fotodinâmica (PDT, do inglês, Photodynamic Therapy) é uma estratégia terapêutica moderna que envolve interações entre uma fonte de luz num determinado comprimento de onda e um fotossensibilizador (FS) na presença de oxigênio. Esta fototoxicidade e esta reação química causam danos oxidativos para as células-alvo, incluindo as células microbianas e células tumorais. As vantagens desta terapia são as seguintes: alta especificidade no alvo, biocompatibilidade com células humanas saudáveis, risco improvável de efeitos adversos com produto químico e / ou térmicos e risco improvável de desenvolver resistência contra a terapia fotodinâmica por parte dos microrganismos. Como a *Candida* spp. tem

demonstrado resistência aos medicamentos antifúngicos tradicionais, especula-se que esta é uma opção terapêutica mais prometedora em comparação com os fármacos antifúngico tradicionais para o tratamento de infecções fúngicas orais. Os resultados de praticamente 93% dos estudos demonstram que a terapia fotodinâmica antimicrobiana é uma estratégia terapêutica eficaz no tratamento de infecções fúngicas orais. No entanto observou-se uma inconsistência nos parâmetros do laser e na concentração e no tipo de fotossensibilizadores utilizados nestes estudos (JAVED et al., 2014).

A literatura apresenta inúmeros FS atuando de maneira eficaz na PDT. Os corantes fenotiazínicos são os mais comumente utilizados na Odontologia. FS dessa classe apresentam fototoxicidade tanto ao núcleo quanto às membranas celulares. O mais conhecido deles é o Azul de Metileno (AM), cuja máxima absorção ocorre em 664 nm, ou seja, a PDT com o AM deve utilizar fontes de luz emitindo fótons na faixa do vermelho visível, como os lasers vermelhos de baixa potência e os LEDs vermelhos (HARRIS et al., 2005).

A característica hidrofílica do AM, seu baixo peso molecular e sua carga positiva permitem sua passagem através dos microrganismos, inclusive através dos canais compostos pela proteína porina nas membranas externas de bactérias gram-negativas (USACHEVA et al., 2003). Seu caráter catiônico permite que este interaja com grupos aniônicos presentes na superfície das células microbianas. Para que este processo ocorra de forma efetiva, o clínico deve aguardar alguns minutos para realizar a irradiação após a inserção do FS. Esse tempo é chamado “Tempo Pré-Irradiação”. Ele garantirá que o FS alcançou seu alvo e que as espécies reativas de oxigênio serão liberadas no sítio desejado. O tempo pré-irradiação pode variar. Em casos onde não haja fluidos ou exsudatos, três minutos são suficientes. Infecções periodontais ou fúngicas necessitam de tempo pré-irradiação de 5 e 30 minutos, respectivamente. Outro fator importante com relação ao FS é a sua concentração. O mercado odontológico comercializa duas concentrações de azul de metileno (AM), 0,005% e 0,01%. A primeira é indicada em casos onde não haja exsudato, sangue, fluido gengival, saliva ou qualquer outro tipo de diluente ou conteúdo proteico, como canais radiculares e superfície dental (após o preparo protético ou cavitário). Na presença destas substâncias, opta-se pelo AM a 0,01%, mais concentrado, portanto (RIBEIRO et al., 2007).

Para além do escasso arsenal de antifúngicos, também o aparecimento de resistências por parte de *Candida* spp., cada vez mais tem-se tornado uma preocupação. Por isso mesmo, têm sido efetuados estudos que possibilitam o desenvolvimento de novas moléculas antifúngicas capazes de combater estirpes de *Cândida* resistentes, principalmente, aos azóis e às equinocandinas (JIN et al., 2009).

Como este tipo de infecção tem uma taxa de mortalidade elevada, mais que um tratamento, o ideal será encontrar um método de prevenção tal como a utilização de vacinas. Porém, o desenvolvimento de vacinas anti-*Cândida* é de extrema dificuldade devido a vários fatores tais como, encontrar um animal-modelo que se assemelhe ao ser humano no que diz respeito à flora comensal ou criar uma vacina que, num indivíduo imunocomprometido, não acabe por o infectar ao invés de o prevenir. Neste momento encontram-se cinco vacinas em desenvolvimento, porém, ainda nenhuma é comercializada. No entanto, essas vacinas são principalmente direccionadas para a prevenção de candidose vulvovaginal recorrente e não contra candidemia ou candidíase invasiva que, acima de tudo, é atualmente, a principal preocupação (EDWARDS, 2012).

São vários os benefícios e razões para o desenvolvimento de vacinas antifúngicas tais como, a disponibilidade de antígenos fúngicos seguros, o aumento dos fatores de risco, a diminuição dos recursos médicos, a elevada mortalidade e morbilidade especialmente em casos de candidemia, o potencial de mercado, o progresso científico imunológico, entres outros (CASSONE; CASADEVALL, 2012).

REFERÊNCIAS

- ANDES, D. et al. (2015). **Diretriz de prática clínica para o tratamento da candidíase: atualização de 2016 pela sociedade de doenças infecciosas da América.** Doenças Infecciosas Clínicas.
- ASHMAN R. B., Farah C. S. (2005). **“Candidíase oral: manifestações clínicas e respostas adaptativas do hospedeiro celular”**, em Fungal Immunology, editores Fidel P. L., Huffnagle G. B. (Nova Iorque, NY: Springer;), 59-83.
- BARNETT J. A. (2008). **Uma história de pesquisas sobre leveduras 12: leveduras médicas parte 1, Candida albicans.** Fermento 25 385-417. 10.1002 / yea.1595.
- BENSADOUN R.J., Daoud J., El Gueddari B., Bastit L., Gourmet R., Rosikon A. (2008). **Comparação da eficácia e segurança dos comprimidos bucais mucoadesivos de miconazol 50 mg com miconazol gel de 500 mg no tratamento da candidíase orofaríngea: um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, comparativo, de fase III em pacientes tratados com radioterapia para cabeça e câncer de pescoço.** Câncer 112 204-211.
- BERDICEVSKY I., Ben-Arye H., Szargel R., Gutman D. (1984). **Candida Oral em crianças.** Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 57 37-40. 10.1016 / 0030-4220 (84) 90257-3.
- CANNON R. D., Lamping E., Holmes A.R., Niimi K., Tanabe K., Niimi M., et al. (2007). **Candida albicans droga resistência outra maneira de lidar com o estresse.** Microbiologia 153 3211-3217. 10.1099 / mic.0.2007 / 010405-0.
- CASSONE, A. e Casadevall, A. (2012). **Progresso recente em vacinas contra fungos.** Current Opinion in Microbiology, 15 (4), 427-433.doi: 10.1016 / j.mib.2012.04.004.
- CASTILHO, A.R.; Murata, R.M.; Pardi, V. **Produtos naturais em odontologia.** Revista saúde-UNG. 2007; 1(1);11-9.
- DABAS P. (2013). **Uma abordagem para etiologia, diagnóstico e tratamento de diferentes tipos de candidíase.** Academic Journal, 4 (6), pp. 63-74.
- DODD C. L., Greenspan D., Katz M.H., Westenhous J.L., Feigal D.W., Greenspan J. S. (1991). **Candidíase oral na infecção pelo HIV: candidíase pseudomembranosa e eritematosa mostram taxas similares de progressão para a AIDS.** AIDS 5 1339-1343. 10.1097 / 00002030-199111000-00009.
- EDWARDS J. E. (2012). **Vacinas em parede celular de fungos: uma atualização.** Jornal de Microbiologia Médica. 61 (PARTE 7), 895-903. Doi: 10.1099 / jmm.0.041665-0.

FARAH C.S., Lynch N., Mccullough M. J. (2010). **Infecções fúngicas orais: uma atualização para o clínico geral.** Aust. Dente. J. 55 (Supl. 1), 48-54. 10.1111 / j.1834-7819.2010.01198.

HARRIS F, Chatfield LK, Phoenix DA. **Fotossensibilizadores à base de fenotiazínio - agentes fotodinâmicos com multiplicidade de alvos celulares e aplicações clínicas.** Curr Drug Targets 2005; 6 (5): 615-627.

HOLMSTRUP P., Bessermann M. (1983). **Aspectos clínicos, terapêuticos e patogênicos da candidíase multifocal oral crônica.** Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 56 388-395. 10.1016 / 0030-4220 (83) 90349-3.

HUBER, M. e Terézhalmy, G. (2011). **Candidíase orofaríngea: etiologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.** Crest Oral-B.

JAVED S., Bukhari S. A., Ashraf M. Y., Mahmood S., Iftikhar T. (2014). **Efeito da salinidade no crescimento, parâmetros bioquímicos e composição de ácidos graxos no cártamo (*Carthamus tinctorius* L.).** Jornal de Botânica do Paquistão. 46 (4): 1153-158.

JENKINS W. M., Macfarlane T. W., Ferguson M. M., Mason D. K. (1977). **Deficiência nutricional na candidose oral.** Int. J. Oral Surg. 6 204-210. 10.1016 / S0300-9785 (77) 80010-0.

JIN, L., Leung, W. e Samaranayake, L. (2009). **Infecções fúngicas da mucosa oral.** Periodontology 2000, 49, pp. 39-59.

JOSEPH B. K., Savage N. W. (2000). **Patologia da língua.** Clin. Dermatol 18 613-618. 10.1016 / S0738-081X (00) 00137-1.

LAGO-M. L., Blanco-Carrion A., D. Diniz-Freitas, Gandara-Vila P., Garcia Garcia-A., Gandara-Rey J. M. (2005). **Glossite romboide em localização atípica: relato de caso e diagnóstico diferencial.** Med. Patol Oral. Cir oral. Bucal 10 123–127.

LALLA R. V., Patton L., Dongari-Bagtzoglou A. (2013). **Candidíase oral: patogênese, apresentação clínica, diagnóstico e estratégias de tratamento.** J. Calif. Dent. Assoc. 41 263-268.

LEHRNBECHER, T., Groll A. (2008). **Posaconazol para pacientes pediátricos: estado de desenvolvimento e perspectivas futuras.** Mycoses, 51 (2). pp. 5-11.

LUND R. G., Da Silva Nascente P., Etges A., Ribeiro G. A., Rosalen P. L., Del Pino F. A. (2010). **Ocorrência, isolamento e diferenciação de *Candida spp.* e prevalência de variáveis associadas à candidíase atrófica crônica.** Mycoses 53 232–238. 10.1111 / j.1439-0507.2009.01697.

PARK K. K., Brodell R. T., Helms S. E. (2011). **Queilite angular, parte 2: causas e tratamento nutricional, sistêmico e medicamentoso.** Cutis 88 27–32

RAUTEMAA R., Ramage G. (2011). **Candidose oral - desafios clínicos de uma doença de biofilme.** Crit. Rev. Microbiol. 37 328–336. 10.3109 / 1040841X.2011.585606.

RAUTEMAA R., Richardson M., Pfaller M., J. Perheentupa, Saxen H. (2008). **Redução da suscetibilidade ao fluconazol de Candida albicans em pacientes APECED devido ao uso prolongado de cetoconazol e miconazol.** Scand. J. Infect. Dis. 40 904-907. 10.1080 / 00365540802275853.

RIBEIRO L, Baggio C. M. L., Schreiner F., Santos E. B.(2007). **Sensibilidade de espécies de Candida Albicans e não albicans à ação antifúngica de agentes medicinais.** Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Odontologia.

SANKETH D. S., Patil S., Rao R. S. (2015). **Estimando a frequência de Candida em carcinoma de células escamosas oral usando coloração fluorescente Calcofluor White.** J. Investig. Clin. Dente. 10.1111 / jicd.12161.

SCHEETZ, M. e Wieczorkiewicz, J. (2008). **Posaconazol: um triazol oral com um amplo espectro de atividade.** Os Anais da Farmacoterapia, 42, pp. 1429-1438.

SCULLY C., El-Kabir M., Samaranayake L.P. (1994). **Candida e candidose oral: uma revisão.** Crit. Rev. Oral Biol. Med. 5 125–157.

SHARON V., Fazel N. (2010). **Candidíase oral e queilite angular.** Dermatol Ther. 23 230–242. 10.1111 / j.1529-8019.2010.01320.

SHERMAN R.G., Prusinski L., Ravenel M. C., Joralmon R. A. (2002). **Candidose oral.** Quintessence Int. 33 521-532.

SITHEEQUE M. A., Samaranayake L. P. (2003). **Candidose hiperplásica crônica / candidíase (leucoplasia candidíaca).** Crit. Rev. Oral Biol. Med. 14 253-267. 10.1177 / 154411130301400403.

SOYSA N. S., Samaranayake L. P., Ellepola A. N. (2008). **Antimicrobianos como fator contribuinte na candidose oral - uma breve visão geral.** Dis. Oral 14 138–143. 10.1111 / j.1601-0825.2006.01357.

TINOCO A. J. E., Araujo D. F., Barbosa P. G., Santos P. S., Medeiros A. M. (2013). **Candidíase invasiva e manifestações bucais em recém-nascidos prematuros.** Einstein (São Paulo) 11 71–75. 10.1590 / S1679-45082013000100013.

TIRASCHI I, Carnovale S, Benetucci A, Fernández N, Kurlat I, Foccoli M. **Brote de candidemia por Candida albicans em neonatologia.** Ver Iberoam Micol, Espanha, 2007, v24, n.4, p263-267.

USACHEVA M, Teichert M, Biel M. **A interação de lipopolissacarídeos com corantes fenotiazínicos.** Lasers Surg Med 2003; 33 (5): 311-9.

WILLIAMS D., Lewis M. (2011). **Patogênese e tratamento da candidose bucal.** J. Oral Microbiol. 3 5771 10.3402 / jom.v3i0.5771.

YILMAZ A. E., Gorpelioglu C., Sarifakioglu E., Dogan D. G., Bilici M., Celik N. (2011). **Prevalência de lesões da mucosa bucal desde o nascimento até dois anos.** Níger. J. Clin. Prática 14 349–353. 10.4103 / 1119-3077.86782.

3 ARTIGO

PROCOLOS DE TRATAMENTO EM CANDIDÍASE ORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ORAL CANDIDASE TREATMENT PROTOCOLS: A LITERATURE REVIEW

Luan Nicollas Jácome Victor¹

Keila Martha Amorim Barroso²

George João Ferreira do Nascimento²

Cyntia Helena Pereira de Carvalho²

1. Aluno do curso de graduação em Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).
2. Professor Doutor do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

RESUMO

A candidíase oral é a infecção fúngica humana mais comum e se manifesta numa variedade de aspectos clínicos. A principal razão para sua alta incidência está na multiplicidade de fatores predisponentes, que facilitam a conversão da Cândida oral comensal em uma existência parasitária. Apesar da disponibilidade de vários antimicóticos eficazes para o tratamento da candidíase oral, a falha na terapia não é incomum, devido ao ambiente único da cavidade oral, onde o efeito da descarga da saliva e a ação de limpeza da musculatura oral tendem a reduzir a concentração da droga para níveis sub-terapêuticos. Os tratamentos disponíveis incluem desde a higiene oral adequada, a terapêutica tópica e sistêmica, além de outras possibilidades como os colutórios à base de clorexidina, os fitoterápicos, a terapia fotodinâmica e a perspectiva de desenvolvimento de futuras vacinas. Sendo assim os dentistas devem estar preparados para o correto diagnóstico e tratamento de candidíase oral.

Palavras-chave: Candidíase oral; *Candida albicans*; Antimicóticos.

ABSTRACT

Oral candidiasis is the most common human fungal infection and manifests itself in a variety of clinical aspects. The main reason for its high incidence is the multiplicity of predisposing factors, which facilitate the conversion of the oral candida commensal into a parasitic existence. Despite the availability of various antifungal agents effective for the treatment of oral candidiasis, failure in therapy is not uncommon due to the unique environment of the oral cavity, where the salivary discharge effect and the oral musculature cleansing action tend to reduce concentration of the drug to subtherapeutic levels. Available treatments range from adequate oral hygiene, topical and systemic therapy, as well as other possibilities such as chlorhexidine-based mouthwashes, herbal remedies, photodynamic therapy and the prospect of future vaccine development. Therefore, dentists should be prepared for the correct diagnosis and treatment of oral candidiasis.

Keywords: Oral candidiasis; *Candida albicans*; Antimicóticos.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a candidíase ocorre em pessoas há mais de 2000 anos. Como mencionado pelo médico grego, Hipócrates em seus achados. Apresentando-se como infecções superficiais na pele, mucosa oral e genital. No entanto, foi em meados dos anos 1800 que a pesquisa documentada sobre a patogênese da candidíase foi instigada. O principal patógeno do gênero, a *Candida albicans*, foi identificado no século XIX. No início dos anos 1900, esta espécie foi encontrada na cavidade bucal de 54% das crianças de 2 a 6 semanas de idade, 46% de crianças com 1 ano de idade e em 39% das crianças de 1 a 6 anos de idade¹. Foi somente mais tarde, que os estudos subseqüentes revelaram que o transporte oral normal de *C. albicans* é de 2,0-69,1% entre a população adulta saudável, dependendo da população e da técnica amostradas².

Nos últimos anos, uma notável escalada no estado patogênico deste fungo tem sido observada, como refletido no aumento da incidência das formas pouco comuns e infrequentes de candidíase³. As explicações prováveis incluem mudanças na prática de medicina como introdução de antibióticos de amplo espectro, agentes imunossupressores, transplantes, cateteres e condições mórbidas como diabetes, desnutrição e AIDS⁴. A candidíase oral é uma fonte significativa de morbidade, pois pode causar dor crônica ou desconforto na mastigação, limitando a ingestão de nutrientes principalmente em pacientes idosos e imunodeficientes. Existem múltiplas apresentações clínicas de candidíase orofaríngea e esofágica causada por *C. albicans*, isoladamente ou em infecção mista⁵. Assim, a presente revisão buscou terapias condizentes com o tratamento desse patógeno.

REVISÃO DE LITERATURA

Nos seres humanos, a espécie mais comum de *Candida* spp. encontrada na mucosa oral saudável como também na candidíase oral é a *C. albicans*, devido às suas propriedades de aderência e maior nível de virulência. A *C. albicans* é um fungo dimórfico, que pode existir em forma de levedura ou com hifas dependendo do ambiente. Contudo, outras espécies orais que têm sido implicadas na candidíase oral como a *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* e *C. tropicalis*. As espécies de *Candida* são membros comensais inofensivos da microbiota oral normal, assim como da pele, do trato gastrointestinal e da mucosa genital. Se o organismo permanece como um comensal, ou prolifera causando doenças, é uma condição determinada por fatores de virulência do patógeno e fatores predisponentes do hospedeiro. A transição do comensalismo para a doença pode ser associado às características de virulência do microorganismo como aderência, formação de tubo germinativo, dimorfismo, troca fenotípica, toxinas e enzimas hidrolíticas. Uma variedade de fatores sistêmicos e locais pode causar um crescimento excessivo de espécies de *Candida* spp. na mucosa oral, originando a candidíase oral⁶.

Habitualmente considera-se que a origem de *C. albicans* causadora de infecções seja a microbiota do trato digestório humano⁷.

TIPOS DE CANDIDÍASE ORAL

Existem muitas variantes de manifestações clínicas de candidíase oral, fazendo parte da tríade das variantes clínicas a candidíase pseudomembranosa, a candidíase eritematosa e a candidíase hiperplásica³.

A candidíase pseudomembranosa é normalmente aguda, porém pode persistir durante meses ou mesmo anos em pacientes que usam corticosteroides, em indivíduos infetados pelo HIV ou em pacientes com outro tipo de imunocomprometimento⁴.

A candidíase eritematosa, tanto aguda como crónica, aparece na forma de uma ou mais manchas despapiladas, de coloração vermelha. É normalmente assintomática e permanece despercebida se o médico ou dentista não estiver alerta durante a inspeção da mucosa oral⁸.

A candidíase hiperplásica é a menos comum da tríade e é caracterizada por placas ou pápulas brancas persistentes⁹.

Há um grupo de doenças denominadas “lesões associadas à *Candida* spp” que podem ocorrer sem infeção por *Candida* spp. concluindo-se assim que a sua etiologia é multifatorial. Estão incluídas neste grupo a estomatite protética, queilite angular, glossite romboide mediana e o eritema gengival linear. Existem duas outras condicionantes de *Candida* spp. a cheilo-candidíase e a candidíase multifocal crónica que ainda estão a ser reconhecidas como entidades de doenças específicas. A candidíase mucocutânea crónica é uma variante de candidíase oral secundária e pertence a um grupo de doenças raras, em que persiste a candidíase mucocutânea pois responde insuficientemente ao tratamento antifúngico tópico. Assim, pode-se afirmar que as espécies de *Cândida* são capazes de originar infecções tanto invasivas como muco-cutâneas, podendo estas últimas ser ainda agudas ou crónicas³.

PROTOCOLOS DE TRATAMENTO PARA A CANDIDÍASE ORAL

Atualmente, a terapia para a candidíase orofaríngea baseia-se em fármacos como os azóis, que inibem a síntese de ergosterol, fármacos como os poliênicos, que se ligam ao ergosterol provocando distúrbios estruturais e funcionais na

membrana plasmática, e fármacos como as equinocandinas, que inibem a síntese de β (1,3)-D-glucano, um componente essencial da parede celular do fungo¹⁰.

Os dois poliênicos, a nistatina e a anfotericina B são frequentemente utilizados no tratamento da candidíase oral. Embora a resistência a estes antifúngicos seja rara, há uma resistência significativa da *C. albicans* que tem sido relatada em pacientes com câncer e neutropenia prolongada. A nistatina é provavelmente o agente mais popular no tratamento de infecções fúngicas superficiais causada por *C. albicans*. A sua atividade é tanto fungicida como fungistática, dependendo da concentração administrada. A nistatina não é absorvida quando é administrada oralmente e é demasiadamente tóxica para uso parental, ao contrário da anfotericina B, que é largamente utilizada sistemicamente no tratamento de variadas infecções fúngicas¹¹.

A anfotericina B é um fármaco importante no tratamento de infecções sistêmicas por *Candida* spp. e é o fármaco eleito para o tratamento de infecções fúngicas severas durante a gravidez¹⁰. A anfotericina B em formulação tópica pode ser útil na candidíase oral primária, mas também pode ser usado em terapêutica parentérica na candidíase oral secundária, que tem tanto manifestações sistêmicas como locais nas mucosas orais¹¹.

Os agentes antifúngicos azóis são classificados em dois grupos, os imidazóis e os triazóis. O clotrimazol, o miconazol e o cetoconazol, são exemplos de imidazóis¹¹.

O clotrimazol em pastilhas pode ser eficaz no tratamento de candidíase orofaríngea ligeira que recidivou após a utilização da nistatina. Este agente tem um amplo espectro de atividade antifúngica e antiestafilocócica. É principalmente utilizado no tratamento da candidíase superficial na cavidade oral, na mucosa genital e na pele. Não pode ser administrado por via parentérica. Em forma de creme é particularmente útil no tratamento da queilite angular, devido à sua ação dupla contra as leveduras e os estafilococos¹¹.

O miconazol é um antifúngico sintético que tem sido usado por quase 40 anos para tratar infecções fúngicas superficiais de forma eficaz e segura. Apresenta um potente e amplo espectro de atividade contra muitas espécies de *Candida* spp., incluindo *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*. Além disso, é eficaz contra várias espécies de *Candida* spp. que são resistentes ao fluconazol. O

miconazol também é eficaz contra algumas bactérias gram positivas tais como, estafilococos, portanto, é útil no tratamento de queilite angular, onde infecção bacteriana e fúngica concomitante pode estar presente. É eficaz em todos os tipos de candidíase oral, incluindo a candidíase mucocutânea crônica. No entanto, o uso de miconazol sistemicamente tem sido amplamente substituída pela disponibilidade de outros fármacos menos tóxicos, tais como o cetoconazol e o fluconazol¹¹.

O gel de miconazol administrado topicamente na mucosa oral também é adequado para o tratamento de infecções leves em pacientes geralmente saudáveis¹². Também deve ser usado por uma semana após a resolução dos sintomas. O gel inibe a ação da síntese de ergosterol fúngico; interage com a enzima citocromo P450 14-alfa desmetilase; inibe o crescimento de leveduras patogênicas alterando a permeabilidade da membrana celular. O uso repetido de miconazol, no entanto, pode causar um risco de desenvolvimento de cepas resistentes aos azóis¹³.

O cetoconazol é eficaz contra um amplo espectro de fungos e leveduras, incluindo a *Candida* spp. Ao contrário de outros imidazóis, é prontamente absorvido após administração oral, que é favorecido por um pH ácido. Durante alguns anos, tem sido utilizado no tratamento cutâneo, oral, genital e esofágico de infecções por *Candida* spp. A sua principal indicação é a candidíase oral secundária¹¹.

O fluconazol, o itraconazol, o voriconazol e o posaconazol, e o mais recente, isavuconazol são triazóis, demonstrando atividade semelhante contra a maioria das espécies de *Candida* spp¹⁴.

O fluconazol é recomendado para o tratamento da candidíase orofaríngea de moderada a severa. A sua atividade clínica é bem estabelecida contra a maioria das espécies *Candida* spp., entretanto a *C. krusei* é resistente e a *C. glabrata* está a aumentar a sua resistência¹⁰. Em pacientes com estomatite protética associada à *Candida* spp., o fluconazol é eficaz, especialmente quando administrado concomitantemente com antissépticos orais como a clorhexidina. Contudo, os políenos devem ser a primeira escolha de fármaco para estomatite protética, e não os azóis¹¹.

O itraconazol tem um amplo espectro de atividade, incluindo *Candida* spp. É eficaz na candidíase oral causada por *C. albicans*, bem como por *C. krusei* e por *C. glabrata*. Como estes últimos são intrinsecamente resistentes ao fluconazol, o

itraconazol é uma alternativa ideal no tratamento de pacientes infectados por *Candida* spp. resistentes ao fluconazol¹¹.

O voriconazol demonstrou eficácia tanto para a candidíase mucosa como para a invasiva. Seu uso clínico tem sido principalmente para terapia oral, em pacientes com infecções por *C. krusei* que se demonstravam resistentes ao fluconazol¹⁴.

O posaconazol é um antifúngico triazol de segunda geração, com amplo espectro, propriedades farmacocinéticas favoráveis, eventos adversos limitados e eficácia clínica preventiva e terapêutica em adultos documentada¹⁵. Em 2006, foi aprovado no tratamento da candidíase orofaríngea e no tratamento da candidíase orofaríngea refratária ao itraconazol¹⁶.

O isavuconazol é um triazol que foi recentemente aprovado, com excelente atividade *in vitro* contra espécies *Candida* spp. Porém, numa análise preliminar de um estudo internacional de larga escala duplamente cego, comparou-se o isavuconazol a uma equinocandina para doença invasiva sugerindo que o isavuconazol não satisfaz os critérios para uma maior eficácia¹¹.

As equinocandinas são ativas contra a maioria das espécies *Candida* spp., incluindo as resistentes aos azóis. As três equinocandinas são similares na sua eficácia. A caspofungina possui uma eficácia comparável à de uma dose padrão de anfotericina B no tratamento de candidíase orofaríngea esofágica e pode ser uma alternativa melhor tolerada do que à convencional anfotericina B em pacientes com infecções refratárias que necessitam de terapia parentérica¹¹.

A flucitosina é geralmente administrada em combinação com outro agente antifúngico devido a uma elevada taxa de resistência durante a monoterapia. O uso mais comum da flucitosina na infecção por *Candida* spp. acontece em combinação com a anfotericina B¹⁴.

A escolha do tratamento antifúngico depende da natureza da lesão e do estado imunológico do paciente. Existem três alvos principais de drogas antifúngicas em *Cândida*: a membrana celular, a parede celular e os ácidos nucleicos¹⁷.

A candidose oral superficial em pacientes geralmente saudáveis pode ser tratada topicamente e a candidose oral em pacientes imunocomprometidos deve ser tratada sistemicamente e também topicamente¹⁸. Pacientes com fatores de risco

persistentes e candidose recidivante devem ser tratados com antifúngicos com o menor risco de desenvolvimento ou seleção de cepas resistentes¹⁹.

As plantas medicinais são uma fonte para a descoberta de novos fármacos, com ação antisséptica, antifúngica e antibacteriana, além de ser mais acessível ao paciente por ser de menor custo²⁰. Dentre os produtos naturais, já estudados e relatados na literatura, para o tratamento de candidíase bucal estão: própolis, capim-limão, a planta erva do diabo (*Plumbagoscandens*), *Aloe vera* (babosa), calêndula, *Schinus terebinthifolius* (Aroeira), óleos essenciais obtidos a partir das partes aéreas de diversas plantas, tais como, erva-cidreira-brasileira (*Lippia alba*), hortelã-japonesa (*Mentha arvensis*), guaco (*Mikania glomerata*), cidrão (*Aloysia triphyll*), camomila-romana (*Anthemis nobilis*), orelha-de-lebre (*Stachys byzantina*), arnica-brasileira (*Solidago chilensis*) palmarosa (*Cymbopogonmartini*), citronela (*Cymbopogon winterianus*), citronela-de-java (*Cyperus articulatus*), tiririca-do-brejo (*Cyperus rotundus*) e hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), hortelã (*Mentha sp.*)²¹.

Os colutórios que contêm clorhexidina têm sido propostos como adjuvantes, ou como alternativa, aos antifúngicos convencionais no combate à candidíase oral. O gluconato de clorhexidina (0,2%) elixir oral é útil no tratamento de estomatite protética associada à *Candida spp.* e da candidíase pseudomembranosa, enquanto uma suspensão a 2% é utilizada como um desinfetante da prótese durante a noite. No entanto, é de salientar que a clorhexidina não deve ser utilizada simultaneamente com a nistatina porque ocorre uma interação, formando-se complexos de clorhexidina-nistatina, tornando ambos os agentes ineficazes contra a *Candida spp.*¹¹.

Alguns estudos mostram que terapias alternativas tópicas tradicionais, tais como o violeta de genciana, sendo eficazes para o tratamento candidíase oral. Um estudo não cego randomizado comparou a eficácia do antisséptico bucal violeta de genciana (1,5 ml de uma solução aquosa a 0,5% duas vezes por dia) com colutórios de cetoconazol e de nistatina. Após 14 dias, as lesões de *Candida spp.* desapareceram em semelhante proporção de doentes tratados com genciana violeta (42%) e com cetoconazol (43%) e numa menor proporção de doentes tratados com nistatina (9%)¹¹.

A terapia fotodinâmica (PDT, do inglês, Photodynamic Therapy) é uma estratégia terapêutica moderna que envolve interações entre uma fonte de luz num

determinado comprimento de onda e um fotossensibilizador (FS) na presença de oxigênio. Esta fototoxicidade e esta reação química causam danos oxidativos para as células-alvo, incluindo as células microbianas e células tumorais. As vantagens desta terapia são as seguintes: alta especificidade no alvo, biocompatibilidade com células humanas saudáveis, risco improvável de efeitos adversos com produto químico e / ou térmicos e risco improvável de desenvolver resistência contra a terapia fotodinâmica por parte dos microrganismos. Como a *Candida* spp. tem demonstrado resistência aos medicamentos antifúngicos tradicionais, especula-se que esta seja uma opção terapêutica mais prometedora em comparação com os fármacos antifúngico tradicionais para o tratamento de infecções fúngicas orais. Os resultados de praticamente 93% dos estudos demonstram que a terapia fotodinâmica antimicrobiana é uma estratégia terapêutica eficaz no tratamento de infecções fúngicas orais. No entanto observou-se uma inconsistência nos parâmetros do laser e na concentração e no tipo de fotossensibilizadores utilizados nestes estudos²⁰.

A literatura apresenta inúmeros FS atuando de maneira eficaz na PDT. Os corantes fenotiazínicos são os mais comumente utilizados em Odontologia. FS dessa classe apresentam fototoxicidade tanto ao núcleo quanto às membranas celulares. O mais conhecido deles é o Azul de Metileno (AM), cuja máxima absorção ocorre em 664 nm, ou seja, a PDT com o AM deve utilizar fontes de luz emitindo fótons na faixa do vermelho visível, como os lasers vermelhos de baixa potência e os LEDs vermelhos²³.

A característica hidrofílica do AM, seu baixo peso molecular e sua carga positiva permitem sua passagem através dos microrganismos, inclusive através dos canais compostos pela proteína porina nas membranas externas de bactérias gram-negativas²⁴. Seu caráter catiônico permite que este interaja com grupos aniônicos presentes na superfície das células microbianas. Para que este processo ocorra de forma efetiva, o clínico deve aguardar alguns minutos para realizar a irradiação após a inserção do FS. Esse tempo é chamado “Tempo Pré-Irradiação”. Ele garantirá que o FS alcançou seu alvo e que as espécies reativas de oxigênio serão liberadas no sítio desejado. O tempo pré-irradiação pode variar. Em casos onde não haja fluidos ou exsudatos, três minutos são suficientes. Infecções periodontais ou fúngicas necessitam de tempo pré-irradiação de 5 e 30 minutos, respectivamente. Outro fator

importante com relação ao FS é a sua concentração. O mercado odontológico comercializa duas concentrações de azul de metileno (AM), 0,005% e 0,01%. A primeira é indicada em casos onde não haja exsudato, sangue, fluido gengival, saliva ou qualquer outro tipo de diluente ou conteúdo proteico, como canais radiculares e superfície dental (após o preparo protético ou cavitário). Na presença destas substâncias, opta-se pelo AM a 0,01%, mais concentrado²⁰.

Para além do escasso arsenal de antifúngicos, também o aparecimento de resistências por parte de *Candida* spp., cada vez mais tem-se tornado uma preocupação. Por isso mesmo, têm sido efetuados estudos que possibilitam o desenvolvimento de novas moléculas antifúngicas capazes de combater estirpes de *Candida* resistentes, principalmente, aos azóis e às equinocandinas¹¹.

Como este tipo de infecção tem uma taxa de mortalidade elevada, mais que um tratamento, o ideal será encontrar um método de prevenção tal como a utilização de vacinas. Porém, o desenvolvimento de vacinas anti-*Candida* é de extrema dificuldade devido a vários fatores tais como, encontrar um animal-modelo que se assemelhe ao ser humano no que diz respeito à flora comensal ou criar uma vacina que, num indivíduo imunocomprometido, não acabe por o infectar ao invés de o prevenir. Neste momento encontram-se cinco vacinas em desenvolvimento, porém, ainda nenhuma é comercializada. No entanto, essas vacinas são principalmente direcionadas para a prevenção de candidose vulvovaginal recorrente e não contra candidemia ou candidíase invasiva que, acima de tudo, é atualmente, a principal preocupação²⁵.

São vários os benefícios e razões para o desenvolvimento de vacinas antifúngicas tais como, a disponibilidade de antígenos fúngicos seguros, o aumento dos fatores de risco, a diminuição dos recursos médicos, a elevada mortalidade e morbidade especialmente em casos de candidemia, o potencial de mercado, o progresso científico imunológico, entres outros²⁶.

CONCLUSÃO

Os dentistas devem estar preparados para desempenhar um papel central no diagnóstico e tratamento de infecções por *Candida* orais. O diagnóstico é geralmente baseado nos sinais clínicos e sintomas da doença, e pode ser suportado

por meio de testes adicionais, tais como citologia exfoliativa, cultura e biópsia. A administração deve ser baseado na história médica, apresentação e sintomas clínicos do paciente. Em caso de falta de resposta para a terapia antifúngica tópica, a terapia antifúngica sistêmica deve ser considerada; e o paciente deve ser avaliado para a presença de doenças sistêmicas predisponentes não diagnosticados. A resposta do paciente e a adesão ao tratamento antifúngico deve ser monitorado por consultas de acompanhamento, a fim de maximizar a eficácia terapêutica.

REFERÊNCIAS:

01. BARNETT JA. Uma história de pesquisas sobre leveduras 12: leveduras médicas parte 1. 2008. *Candida albicans*. *Fermento* 25 385-417. 10.1002 / yea.1595.
02. SCULLY C, El-Kabir M, Samaranayake LP. *Candida* e candidose oral: uma revisão. 1994. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 5 125–157.
03. WILLIAMS D, Lewis M. Patogênese e tratamento da candidose bucal. 2011. *J. Oral Microbiol.* 3 5771 10.3402 / jom.v3i0.5771.
04. LALLA RV, Patton L, Dongari, Bagtzoglou A. Candidíase oral: patogênese, apresentação clínica, diagnóstico e estratégias de tratamento. *J. Calif. Dent. Assoc.* 41 263-268.
05. SHERMAN RG, Prusinski L, Ravenel MC., Joralmon RA. Candidose oral. *Quintessence.* 2002, *Int.* 33 521-532.
06. DABAS P. Uma abordagem para etiologia, diagnóstico e tratamento de diferentes tipos de candidíase. *Academic Journal*, 2013, 4 (6), pp. 63-74.
07. TIRASCHI I, Carnovale S, Benetucci A, Fernández N, Kurlat I, Foccoli M. Brote de candidemia por *Candida albicans* em neonatologia. *Ver Iberoam Micol*, Espanha, 2007, v24, n.4, p263-267.
08. ASHMAN RB., Farah CS. “Candidíase oral: manifestações clínicas e respostas adaptativas do hospedeiro celular”, em *Fungal Immunology*, editores Fidel P. L., Huffnagle G. B. (Nova Iorque, NY: Springer;), 2005, 59-83.
09. SANKETH DS, Patil S, Rao RS. Estimando a frequência de *Candida* em carcinoma de células escamosas oral usando coloração fluorescente Calcofluor White. *J. Investig. Clin. Dente.* 2015. 10.1111 / jicd.12161.
10. HUBER M, Terézhalmy G. Candidíase orofaríngea: etiologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. 2011. *Crest Oral-B.*

11. JIN, L, Leung W. e Samaranayake, L. Infecções fúngicas da mucosa oral. *Periodontology* 2009, 49, pp. 39-59.
12. BENSADOUN RJ, Daoud J, El Gueddari B, Bastit L, Gourmet R, Rosikon A. Comparação da eficácia e segurança dos comprimidos bucais mucoadesivos de miconazol 50 mg com miconazol gel de 500 mg no tratamento da candidíase orofaríngea: um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, comparativo, de fase III em pacientes tratados com radioterapia para cabeça e câncer de pescoço. 2008, *Câncer* 112 204-211.
13. RAUTEMAA R, Richardson M, Pfaller MJ, Perheentupa, Saxen H. Redução da suscetibilidade ao fluconazol de *Candida albicans* em pacientes APECED devido ao uso prolongado de cetoconazol e miconazol. *Scand. J. Infect. Dis.* 2008. 40 904-907. 10.1080 / 00365540802275853.
14. ANDES D. Diretriz de prática clínica para o tratamento da candidíase: atualização de 2015 pela sociedade de doenças infecciosas da América. *Doenças Infecciosas Clínicas*.
15. LEHRNBECHER T, Groll A. Posaconazol para pacientes pediátricos: estado de desenvolvimento e perspectivas futuras. *Mycoses*, 2008, 51 (2). pp. 5-11.
16. SCHEETZ M. e Wieczorkiewicz J. Posaconazol: um triazol oral com um amplo espectro de atividade. *Os Anais da Farmacoterapia*, 2008, 42, pp. 1429-1438.
17. CANNON RD, Lamping E, Holmes AR, Niimi K, Tanabe K, Niimi M. *Candida albicans* droga resistência outra maneira de lidar com o estresse. *Microbiologia*. 2007. 153 3211–3217. 10.1099 / mic.0.2007 / 010405-0.
18. SOYSA NS, Samaranayake LP, Ellepola AN. Antimicrobianos como fator contribuinte na candidose oral - uma breve visão geral. 2008, *Dis. Oral* 14 138–143. 10.1111 / j.1601-0825.2006.01357.
19. RAUTEMAA R, Ramage G. Candidose oral - desafios clínicos de uma doença de biofilme. *Crit. Rev. Microbiol.* 2011, 37 328–336. 10.3109 / 1040841X.2011.585606.
20. RIBEIRO L, Baggio CML., Schreiner F, Santos EB. Sensibilidade de espécies de *Candida Albicans* e não *albicans* à ação antifúngica de agentes medicinais. Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Odontologia. 2007.
21. CASTILHO, A.R.; Murata, R.M.; Pardi, V. Produtos naturais em odontologia. *Revista saúde-UNG*. 2007; 1(1);11-9.
22. JAVED S, Bukhari SA, Ashraf ME, Mahmood S, Iftikhar T. Efeito da salinidade no crescimento, parâmetros bioquímicos e composição de ácidos graxos no cártamo (*Carthamus tinctorius* L.). *Jornal de Botânica do Paquistão*. 2014, 46 (4): 1153-158.

23. HARRIS F, Chatfield LK, Phoenix DA. Fotossensibilizadores à base de fenotiazínio - agentes fotodinâmicos com multiplicidade de alvos celulares e aplicações clínicas. *Curr Drug Targets* 2005; 6 (5): 615-627.
24. USACHEVA M, Teichert M, Biel M. A interação de lipopolissacarídeos com corantes fenotiazínicos. *Lasers Surg Med* 2003; 33 (5): 311-9.
25. EDWARDS JE. Vacinas de parede celular em fungos: uma atualização. *Jornal de Microbiologia Médica*. 2012, 61 (PARTE 7), 895-903. Doi: 10.1099 / jmm.0.041665-0.
26. CASSONE A, Casadevall A. Progresso recente em vacinas contra fungos. *Current Opinion in Microbiology*, 15 (4), 427-433.doi: 10.1016 / j.mib.2012.04.004.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dentistas devem estar preparados para desempenhar um papel central no diagnóstico e tratamento de infecções por *Candida* orais. O diagnóstico é geralmente baseado nos sinais clínicos e sintomas da doença, e pode ser suportado por meio de testes adicionais, tais como citologia exfoliativa, cultura e biópsia. A administração deve ser baseado na história médica, apresentação e sintomas clínicos do paciente. Em caso de falta de resposta para a terapia antifúngica tópica, a terapia antifúngica sistêmica deve ser considerada; e o paciente deve ser avaliado para a presença de doenças sistêmicas predisponentes não diagnosticados. A resposta do paciente e a adesão ao tratamento antifúngico deve ser monitorado por consultas de acompanhamento, a fim de maximizar a eficácia terapêutica.

ANEXO A – Normas de Submissão da Revista

Novas normas para publicações



ODONTOLOGIA CLÍNICO-CIENTÍFICA

SCIENTIFIC-CLINICAL ODONTOLOGY

INSTRUÇÕES AOS AUTORES / INSTRUCTION TO AUTHORS ITENS EXIGIDOS PARA APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS

1. Enviar duas vias do manuscrito (01 com identificação dos autores e outra sem identificação).
2. Incluir o parecer do Comitê de Ética em pesquisa, conforme resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde nas pesquisas desenvolvidas com seres humanos.
3. Informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.
4. Incluir título do manuscrito em português e inglês.
5. Verificar se o texto, incluindo resumos, tabelas e referências, está reproduzido em letras arial, corpo 12, espaço duplo e margens de 3cm.
6. Incluir título abreviado com 40 caracteres, para fins de legenda em todas as páginas impressas.
7. Incluir resumos estruturados para trabalhos de pesquisa, português e inglês, e, em espanhol, no caso do manuscrito nesse idioma.
8. Incluir resumos narrativos em folhas separadas, para manuscritos que não são de pesquisa, nos dois idiomas português e inglês ou em espanhol, nos casos em que se aplique.
9. Incluir declaração, assinada por cada autor, sobre “autoria e responsabilidade” e “transferência de direitos autorais”.
10. Incluir nome de agências financiadoras e o número do Processo.
11. Indicar se o artigo é baseado em tese/dissertação, colocando o nome da instituição e o ano da defesa.
12. Verificar se as referências (máximo 30) estão normalizadas, segundo estilo Vancouver (listadas consoante a ordem de citação) e se todas estão citadas no texto.
13. Incluir permissão de

editores para reprodução de figuras ou tabelas publicadas. Bibliografia Internacional Committee of Medical Editors. Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos. Rev Saúde Pública 1999; 33 JAMA instructions for authors manuscript criteria and information. JAMA 1998; 279:67-64 Nova informação Utilizar o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) para identificar os Descritores dos artigos. <http://decs.bvs.br/> 1. Declaração de Responsabilidade A assinatura da declaração de responsabilidade é obrigatória. Sugerimos o texto abaixo: Certifico(amos) que o artigo enviado à RCRO-PE/odontologia Clínico-Científica é um trabalho original, sendo que seu conteúdo não foi ou está sendo considerado para publicação em outra revista, quer seja no formato impresso ou eletrônico.

(Certifico(amos) que participei(amos) suficientemente do trabalho para tornar pública minha (nossa) responsabilidade pelo seu conteúdo. Colaboradores - Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo. - Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do International Committee of Medical Journal Editors, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas. Datar e assinar – Autor (es) Observações: Os co-autores, juntamente com o autor principal, devem assinar a declaração de responsabilidade acima, configurando, também, a mesma concordância dos autores do texto enviado e de sua publicação, se aceito pela Revista do CRO/PE – Odontologia Clínico-Científica. 2. Transferência de Direitos Autorais Declaro(amos) que, em caso de aceitação do artigo por parte da Revista do Conselho Regional de Odontologia de Pernambuco, denominada Odontologia Clínico-Científica, concordo(amos) que os direitos autorais a ele referentes se tornarão propriedade exclusiva desta, vedada qualquer reprodução, total ou parcial, em qualquer outra parte ou meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada e, se obtida, farei (emos) constar o competente agradecimento à Revista do Conselho Regional de Odontologia de Pernambuco - CRO/PE . Datar e assinar – Autor(es) 1. INSTRUÇÕES

NORMATIVAS GERAIS A Revista do Conselho Regional de Odontologia de Pernambuco, denominada ODONTOLOGIA CLÍNICO CIENTÍFICA/SCIENTIFIC-CLINICAL ODONTOLOGY, se destina à publicação de trabalhos relevantes para a orientação, aconselhamento, ciência e prática odontológica, visando à promoção e ao intercâmbio do conhecimento entre os profissionais da área de saúde. É um periódico especializado no campo da odontologia e nas várias áreas multidisciplinares que a compõem, internacional, aberto a contribuições da comunidade científica nacional e internacional, arbitrada e distribuída a leitores do Brasil e de vários outros países. Os manuscritos devem destinar-se exclusivamente à Revista Odontologia Clínico- Científica, não sendo permitida sua apresentação simultânea em outro periódico tanto do texto quanto de figuras ou tabelas, quer na íntegra ou parcialmente, excetuando-se resumos ou relatórios preliminares publicados em anais de reuniões científicas. O (s) autor (es) deverá (ão) assinar e encaminhar declaração, de acordo com o modelo anexo. Os manuscritos poderão ser encaminhados em português, inglês ou espanhol, em duas vias, para o Editor Científico. Os artigos encaminhados à Revista serão apreciados por membros do Conselho de Editores e Consultores Científicos “Ad hoc”, capacitados e especializados nas áreas da odontologia que decidirão sobre a sua aceitação.

As opiniões e os conceitos emitidos são de inteira responsabilidade dos autores, cujo número máximo admitido é de 06 autores por edição. Os originais aceitos ou não para publicação não serão devolvidos aos autores. São reservados à Revista os direitos autorais do artigo publicado, sendo proibida a reprodução, mesmo que parcial, sem a devida autorização do Editor Científico. Proibida a utilização de matéria para fins comerciais. Nas pesquisas desenvolvidas com seres humanos, deverá constar o parecer do Comitê de Ética em pesquisa, conforme Resolução 196/96 e seus complementares do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

2. CATEGORIA DE ARTIGOS A categoria dos trabalhos abrange artigos Originais (resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual – máximo de 20 páginas); Observatório (opinião qualificada sobre tópico específico em odontologia – a convite dos editores); Revisão (avaliação crítica de um tema pertinente à odontologia – máximo de 20 páginas); Notas de Pesquisa (nota prévia, relatando resultados preliminares de pesquisa – máximo de 5 páginas); Relato de casos, ensaios, relatos de experiências na área da educação, saúde e,

sobretudo, aspectos éticos / legais e sociais da odontologia, sob a forma de artigos especiais, inclusive de áreas afins (máximo de 15 páginas); Resenha (análise crítica de livro relacionado ao campo temático da Revista, publicado nos últimos dois anos ou em redes de comunicação on-line – máximo de 5 páginas); Tese (resumo de tese ou dissertação de interesse da odontologia, defendida no último ano – máximo de 200 palavras. Resumos de teses apresentadas em instituições não afiliadas às Universidades Estadual e Federal de Pernambuco deverão ser enviados juntamente com cópia do manuscrito completo para a sua incorporação ao acervo do CRO-PE); Cartas (crítica a artigo publicado em fascículo anterior da Revista, relatando observações de campo ou laboratório – máximo de 3 páginas).

3. PREPARAÇÃO E APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS Serão aceitos artigos em português, espanhol ou inglês. Os originais deverão ser digitados em espaço duplo, papel ofício (tamanho A-4), observando-se o máximo de páginas para cada categoria, todas as páginas deverão estar devidamente numeradas e rubricadas pelo(s) autor(es), incluindo ilustrações e tabelas. Os trabalhos deverão ser enviados ao CRO/PE, on line ou impressos em 02 (duas) vias, e acompanhados do CD, usando um dos programas: MSWORD, WORD PERFECT, WORD FOR WINDOWS, e da Declaração de Responsabilidade e Transferência de Direitos Autorais. O manuscrito deverá seguir a seguinte ordem: A) Título (língua original) e seu correspondente em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de título em português ou espanhol; B) Nome do(s) autor(es) , por extenso, com as respectivas chamadas, contendo as credenciais (títulos e vínculos). Nome e endereço do autor responsável para troca de correspondência; C) Resumo e Descritores (sinopse de até 200 palavras), com descritores (unitermos, palavras-chaves) de identificação, de conteúdo do trabalho, no máximo de cinco. Utilizar o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) <http://decs.bvs.br/>

Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português ou espanhol; D) Texto: o texto em si deverá apresentar introdução, desenvolvimento e conclusão (ou considerações finais). O exemplo a seguir deve ser utilizado para estruturação de um artigo, relato de uma pesquisa: INTRODUÇÃO: exposição geral do tema devendo conter os objetivos e a revisão de literatura; DESENVOLVIMENTO: núcleo do trabalho, com exposição e demonstração do assunto, que deverá incluir a metodologia, os resultados e a discussão;

CONCLUSÃO: parte final do trabalho baseado nas evidências disponíveis e pertinentes ao objeto de estudo; E) Sinopse ou Abstract, digitado em inglês, com descritores em inglês; F) Agradecimentos - contribuições de pessoas que prestaram colaboração intelectual ao trabalho, mas que não preencham os requisitos para participar de autoria. Também podem constar desta parte instituições pelo apoio econômico, pelo material ou outros; G) As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (Ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>). Proibida a reprodução, mesmo que parcial, sem a devida autorização do Editor Científico. Proibida a utilização de matéria para fins comerciais. *Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es). *No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote ®), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto. H) Tabelas e/ ou figuras (máximo 5) Tabelas Devem ser apresentadas em folhas separadas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé e não no cabeçalho ou título. Se as tabelas forem extraídas de outros trabalhos, previamente publicados, os autores devem providenciar permissão, por escrito, para a reprodução das mesmas. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. Quadros são identificados como Tabelas, seguindo uma única numeração em todo o texto. Figuras As ilustrações (fotografias, desenhos, gráficos etc.), citadas como figuras, devem estar desenhadas e fotografadas por profissionais. Devem ser apresentadas em folhas à parte e numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução em 7,2 cm (largura da coluna do texto) ou 15 cm (largura da página). Não se permite que figuras representem os mesmos dados de Tabela. Se houver figuras extraídas

de outros trabalhos, previamente publicados, os autores devem providenciar permissão, por escrito, para a reprodução das mesmas. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. Abreviaturas e Siglas Deve ser utilizada a forma padrão. Quando não o forem, devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez; quando aparecerem nas tabelas e nas figuras, devem ser acompanhadas de explicação. Não devem ser usadas no título e no resumo e seu uso no texto deve ser limitado.

Conflito de interesses Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes. Publicação de ensaios clínicos

Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico. Essa exigência está de acordo com a recomendação da BIREME/OPAS/OMS sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da Organização Mundial da Saúde - OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) e do Workshop ICTPR. * As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são: Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR) ClinicalTrials.gov International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) Netherlands Trial Register (NTR) UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Fontes de financiamento - Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo. - Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país). - No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Acompanhamento O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo através de contato direto com a secretaria da revista. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail. O contato com a Secretaria Editorial deverá ser feito através do e-mail revista@cro-pe.org.br ou + 55 (81) 31944902