

**UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA E FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

Caroline Furrati Chagas

**USO DE UM ENXAGUATÓRIO BUCAL COM EXTRATOS FITOTERÁPICOS DE  
*Mentha piperita*, *Pimpinella anisum* E *Citrus limon*, NO TRATAMENTO DE  
CANDIDÍASE ORAL: UMA AVALIAÇÃO *in vivo***

Santa Cruz do Sul  
2019

Caroline Furrati Chagas

**USO DE UM ENXAGUATÓRIO BUCAL COM EXTRATOS FITOTERÁPICOS DE  
*Mentha piperita*, *Pimpinella anisum* E *Citrus limon*, NO TRATAMENTO DE  
CANDIDÍASE ORAL: UMA AVALIAÇÃO *in vivo***

Trabalho de curso apresentado ao Curso de Farmácia  
da Universidade de Santa Cruz do Sul, para obtenção  
do título de farmacêutico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Ms. Arlete Teresinha Klafke

Santa Cruz do Sul  
2019

## RESUMO

Considerada a infecção fúngica oral mais comum, a candidíase é normalmente assintomática, mas pode causar dor, ardência e prurido, apresentando-se geralmente nas formas branca ou eritematosa, estando sua patogenia associada a aproximadamente 20 espécies de *Candida*, porém a mais frequentemente isolada é a *Candida albicans*. O diagnóstico é normalmente realizado de forma clínica, estando o seu surgimento relacionado a diversos fatores, como os estados imunossuprimidos ou a disfunções endócrinas, como o diabetes. Para o seu tratamento é importante eliminar as causas ou fatores de risco, que são associados principalmente ao uso de próteses dentárias, assim como é fundamental adotar boa higiene oral. Nos casos sintomáticos faz-se necessário o tratamento medicamentoso, empregando agentes antifúngicos, como a nistatina suspensão oral ou o uso de enxaguatórios bucais de clorexidina 0,12%. A necessidade da introdução de novas opções às terapias medicamentosas tem-se justificado pelo crescente aumento de casos de resistência clínica, onde extratos vegetais vêm se tornando uma opção aos tratamentos devido as suas inúmeras atividades, inclusive antifúngicas, conferidas pelos seus grupamentos fenóis, flavonoides, cumarinas, quinonas, saponinas, xantonas, alcaloides, terpenóides e óleos essenciais. Os enxaguatórios são considerados ferramentas importantes no controle da microbiota oral possibilitando reunir em suas formulações diversos agentes antifúngicos. O objetivo deste estudo foi desenvolver um enxaguatório bucal contendo a associação dos extratos fitoterápicos de *Mentha piperita*, *Pimpinella anisum* e *Citrus limon* e avaliar sua ação terapêutica em voluntários selecionados com quadro ativo de candidíase oral. O enxaguatório desenvolvido em base aquosa foi submetido a ensaios físico-químicos, microbiológicos e de estabilidade e o uso deste pelos voluntários após a aprovação pelo CEP-UNISC sob parecer n. 3.492.235, teve a duração de 15 dias, sendo os resultados monitorados no 7º e 15º dia de tratamento, mensurando-se a evolução das lesões e realizando registro fotográfico. A formulação obtida se mostrou estável, mantendo suas características organolépticas e valor de pH sem alteração significativa ( $p < 0,05$ ) após os testes de estabilidade preliminar e acelerada assim como nas análises microbiológicas. Dentre os selecionados, quatro voluntários finalizaram o estudo, um com candidíase pseudomembranosa e três com candidíase eritematosa. Foi possível verificar melhora em todos os quadros, tanto na forma pseudomembranosa, com diminuição total das lesões brancas, como na eritematosa, com diminuição do tom avermelhado das lesões, evidenciando-se o potencial antifúngico dos extratos utilizados.

**Palavras-chave:** Candidíase bucal, Antissépticos bucais, *Mentha piperita*, *Pimpinella anisum*, *Citrus limon*

## ABSTRACT

Considered the most common oral fungal infection, candidiasis is usually asymptomatic, but may cause pain, burning and itching, usually presenting as white or erythematous forms, being in pathogenesis is associated with approximately 20 *Candida* species, but the most frequently isolated is *Candida albicans*. The diagnosis is usually made clinically, and its onset is related to several factors, such as immunosuppressed states or endocrine dysfunctions, such as diabetes. For its treatment it is important to eliminate the causes or risk factors, which are mainly associated with the use of dental prostheses, as well as the adoption of good oral hygiene. In symptomatic cases, drug treatment is necessary, using antifungal agents such as nystatin oral suspension or the use of 0.12% chlorhexidine mouthwash. The need for the introduction of new options for drug therapies has been justified by the increasing number of cases of clinical resistance, where plant extracts have become an option for treatments due to their numerous activities, including antifungal, conferred by their phenol, flavonoid, coumarins, quinones, saponins, xanthenes, alkaloids, terpenoids. Mouthwashes are considered important tools for oral microbiota control, making it possible to gather various antifungal agents in their formulations. The aim of this study was to develop a mouthwash containing the combination of herbal extracts of *Mentha piperita*, *Pimpinella anisum* and *Citrus limon* and to evaluate its therapeutic action in selected volunteers with active oral candidiasis. The water-based mouthwash was subjected to physicochemical, microbiological and stability tests and its use by volunteers after approval by CEP-UNISC under opinion no. 3,492,235 lasted 15 days, and the results were monitored on the 7th and 15th day of treatment, measuring the evolution of the lesions and performing photographic recording. The formulation obtained was stable, maintaining its organoleptic characteristics and pH value without significant change ( $p < 0.05$ ) after preliminary and accelerated stability tests as well as microbiological analyzes. Of those selected, four volunteers completed the study, one with pseudomembranous candidiasis and three with erythematous candidiasis. Improvement was observed in all cases, both in pseudomembranous form, with total reduction of white lesions, as in erythematous, with reduction of reddish tone of the lesions, evidencing the antifungal potential of the extracts used.

**Keywords:** Candidiasis Oral, Mouthwashes, *Mentha piperita*, *Pimpinella anisum*, *Citrus limon*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>6</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>8</b>
3.1 Objetivo Geral.....	8
3.2 Objetivos específicos.....	8
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>9</b>
3.1 A mucosa oral .....	9
3.2 Infecções de mucosa oral.....	10
3.2.1 Candidíase oral.....	10
3.3 Tratamentos preconizados .....	13
3.4 Enxagatórios Bucais .....	14
3.5 Fitoterapia .....	16
3.5.1 <i>Mentha piperita</i> .....	17
3.5.2 <i>Pimpinella anisum</i> .....	18
3.5.3 <i>Citrus limon</i> .....	19
<b>4 ARTIGO</b> .....	<b>20</b>
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>22</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>25</b>
ANEXO A: FICHA DE ANAMNESE / QUESTIONÁRIO.....	25
ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) .....	27
ANEXO C: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....	30
ANEXO D: GUIA PARA AUTORES REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA.....	33

## 1 INTRODUÇÃO

A mucosa oral está frequentemente exposta à bactérias, vírus e fungos, dependendo da sua microbiota oral e do sistema imune para manter a sua saúde. Quando o sistema imune está reduzido por diversas doenças sistêmicas, acaba por contribuir para o aumento das infecções orais, pois os microrganismos patogênicos superam a resposta imune e se misturam aos microrganismos comensais, formando biofilmes mistos. Os biofilmes são formados principalmente por bactérias Gram positivas, e em determinadas situações pode ocorrer o aumento de bactérias Gram negativas, porém espécies de fungos também podem fazer parte da estrutura dos biofilmes (AVILA; OJCIUS; YLMAZ, 2009; JONSSON; NILSSON, 2012; TEEUW et al., 2017).

*Candida* spp. está normalmente presente na microbiota oral de indivíduos saudáveis, sendo considerados comensais na mucosa oral humana. Diversos fatores, podem levar a um crescimento aumentado de espécies de *Candida*, ocorrendo a transição de um fungo comensal a um patogênico, e assim, podendo ocasionar infecções, como a candidíase oral (RAMAGE et al., 2009; WILLIAMS et al., 2013; MILLSOP; FAZEL, 2016).

A candidíase em humanos é associada a aproximadamente 20 espécies de *Candida*, porém a mais frequentemente isolada é a *Candida albicans*, sendo o agente causador da maioria das infecções, devido às suas propriedades aderentes e seu alto nível de patogenicidade, estando presente em mais de 80% das lesões bucais. A *Candida albicans*, mesmo estando presente em mucosas saudáveis, pode formar biofilmes com alto grau de resistência, sendo este fator que torna os biofilmes fúngicos importantes em infecções, pois acabam por dificultar o diagnóstico, bem como o tratamento (AVILA; OJCIUS; YLMAZ, 2009; RAMAGE et al., 2009; WILLIAMS et al., 2013; MILLSOP; FAZEL, 2016).

Infecções da mucosa oral, como a candidíase oral, são consideradas um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo, sendo tratadas como um indicador da saúde de um indivíduo, pois estas podem interferir de maneira significativa na saúde geral, estando relacionadas com diversas complicações de saúde (PETERSEN et al., 2005; TEEUW et al., 2017).

No tratamento da candidíase oral é fundamental eliminar as causas ou fatores de risco identificados, a higiene oral geral deve receber atenção especial pois é essencial para o sucesso do tratamento. O tratamento medicamentoso geralmente é realizado com agentes antifúngicos. (BRASIL, 2008; MILLSOP; FAZEL, 2016).

Considerando o crescente aumento de casos de resistência clínica à tratamentos antifúngicos, como os tratamentos utilizados em casos de candidíase oral, fica evidente a necessidade da introdução de novas opções de terapias, tanto preventivas, quanto terapêuticas (RAJKOWSKA et al., 2017).

Neste sentido os extratos de plantas surgem como fontes de medicamentos naturais. As plantas produzem inúmeras substâncias que possuem atividades antimicrobianas e antifúngicas, como os fenóis, flavonoides, cumarinas, quinonas, saponinas, xantonas, alcaloides, terpenóides e óleos essenciais (THOSAR et al., 2013; MARTINS et al., 2015). Os extratos vegetais vêm se mostrando eficientes antimicrobianos e antifúngicos, inclusive contra a formação de biofilme de *Candida albicans* (RAJKOWSKA et al., 2017).

Visto que os enxaguatórios bucais são considerados ferramentas importantes no controle da microbiota, complementando os resultados obtidos através das medidas mecânicas de higiene e permitindo reunir em suas formulações diversos agentes antimicrobianos eficazes para minimizar ou eliminar o biofilme dental, e que os extratos de plantas estão chamando a atenção devido seus potenciais efeitos curativos, especialmente antimicrobianos e antifúngicos (MARTINS et al., 2015; MOSTAJO et al., 2017; BARBOSA et al., 2019) o objetivo deste trabalho foi preparar uma formulação de um enxaguatório bucal contendo a associação de três extratos fitoterápicos e avaliar a sua ação terapêutica no manejo de candidíase oral.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Preparar um enxaguatório bucal, através de uma associação de extratos fitoterápicos, e avaliar sua ação terapêutica em voluntários.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Preparar um enxaguatório bucal associando na preparação extratos fitoterápicos provenientes de *Mentha piperita*, *Pimpinella anisum* e *Citrus limon*;
- Avaliar sua estabilidade físico química e microbiológica;
- Avaliar sua ação terapêutica em voluntários portadores de candidíase oral.



### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 A mucosa oral

A cavidade oral é formada por um conjunto de tecido conjuntivo e revestimentos epiteliais, associados com glândulas. O tecido conjuntivo é composto principalmente por proteoglicanos, glicoproteínas, mucinas e enzimas, que sofrem alterações durante processos patológicos, e visto que a mucosa oral está frequentemente exposta à bactérias, vírus e fungos, manter a sua saúde depende da sua microbiota oral e do sistema imune (JONSSON; NILSSON, 2012).

No corpo humano, a microbiota oral é considerada a segunda comunidade microbiana mais complexa, sendo os microrganismos comensais em maior representação os gêneros *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Porphromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, *Nisseria*, *Haemophilis*, *Eubactérias*, *Lactobacterium*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Leptotrichia*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus* e *Propionibacterium* (AVILA; OJCIUS; YLMAZ, 2009; LANE, 2015).

Quando o sistema imune está reduzido por diversas doenças sistêmicas, como desnutrição, alcoolismo, insuficiência renal ou diabetes, isto contribui para um aumento das infecções orais pois os microrganismos patogênicos superam a resposta imune e se misturam aos microrganismos comensais, formando os biofilmes mistos (AVILA; OJCIUS; YLMAZ, 2009; TEEUW et al., 2017).

O biofilme dentário é formado a partir de grandes massas bacterianas que se formam e se acumulam na superfície dos dentes, este processo pode ser considerado natural, ou se formar a partir de doenças da mucosa oral. A sua ocorrência está ligada a mudanças na microbiota natural, alterando-se as espécies de bactérias colonizadoras. Doenças periodontais, tais como a gengivite crônica e periodontite, e a cárie dentária podem ser resultado de um aumento de volume e da complexidade dos biofilmes localizados na fenda gengival (AVILA; OJCIUS; YLMAZ, 2009; SAMARANAYAKE, 2012).

Diversas superfícies da cavidade oral, como células epiteliais, o esmalte dentário revestido com saliva e as superfícies dentárias, somadas as práticas de higiene oral deficientes acabam por favorecer a formação de biofilmes, que se compõe principalmente por bactérias Gram positivas e, em determinadas situações, ocorre um aumento de Gram negativas. Aproximadamente 80% dos biofilmes são iniciados por *Streptococcus*, porém espécies de fungos também podem fazer parte da sua estrutura. A *Candida albicans*, mesmo estando

presente em mucosas saudáveis, pode formar biofilmes com alto grau de resistência (AVILA; OJCIUS; YLMAZ, 2009).

No estudo conduzido por Grant e colaboradores (2018), 40 espécies de bactérias orais diferentes foram identificadas, representando a microflora oral natural, bem como bactérias associadas com infecções da mucosa oral.

### **3.2 Infecções da mucosa oral**

Infecções da mucosa oral, como a candidíase oral que é a infecção fúngica mais prevalente são consideradas um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo, sendo tratadas como um indicador da saúde geral de um indivíduo, pois estas podem interferir de maneira significativa na saúde geral, estando relacionadas com diversas complicações da saúde humana. Problemas na saúde oral, interferem no bem-estar e na qualidade de vida diária dos indivíduos, causando, por exemplo, dificuldades na alimentação (PETERSEN et al., 2005; TEEUW et al., 2017).

#### **3.2.1 Candidíase oral**

*Candida* spp. está normalmente presente na microbiota oral de indivíduos saudáveis, desde o nascimento até a fase adulta, sendo considerados comensais na mucosa oral humana. Diversos fatores, sejam eles sistêmicos ou locais, podem levar a um crescimento aumentado de espécies de *Candida*, ocorrendo a transição de um fungo comensal a um patogênico, e assim, podendo ocasionar infecções, como a candidíase oral. Como principal fator local podemos citar o uso de próteses dentárias e como fator sistêmico os estados imunossuprimidos, como o HIV, ou disfunções endócrinas, como o diabetes (RAMAGE et al., 2009; WILLIAMS et al., 2013; MILLSOP; FAZEL, 2016).

A candidíase em humanos é associada a aproximadamente 20 espécies de *Candida*, porém a mais frequentemente isolada é a *Candida albicans*, sendo o agente causador da maioria das infecções devido às suas propriedades aderentes e seu alto nível de patogenicidade, estando presente em mais de 80% das lesões bucais. *C. albicans*, é classificada como uma levedura dimórfica, pois pode existir tanto na forma de hifas como de leveduras, dependendo do meio ambiente em que se encontra. Outras espécies de *Candida* recorrentes são: *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* e *C. tropicalis*. As espécies de *Candida* possuem a capacidade de se aderirem, formando uma matriz extracelular espessa, e assim desenvolvendo os biofilmes. Os biofilmes fúngicos são considerados importantes em

infecções, pois acabam por dificultarem o diagnóstico, bem como o tratamento (RAMAGE et al., 2009; WILLIAMS et al., 2013; MILLSOP; FAZEL, 2016).

Sendo considerada a infecção fúngica oral mais comum, a candidíase oral é normalmente assintomática, mas pode causar dor, ardência e prurido, apresentando-se geralmente em duas formas, branca ou eritematosa, que pode ser dividida em quatro apresentações clinicamente diferentes, que são candidíase pseudomembranosa (figura 1), candidíase eritematosa aguda (figura 2), candidíase eritematosa crônica (figura 3) e candidíase hiperplásica crônica (figura 4). Esta última é uma apresentação incomum de candidíase oral associada com alterações malignas, e de difícil eliminação (BRASIL, 2008; WILLIAMS et al., 2013; MILLSOP; FAZEL, 2016).

Figura 1: Candidíase pseudomembranosa



Fonte: WILLIAMS et al., 2013

Figura 2: Candidíase eritematosa aguda



Fonte: WILLIAMS et al., 2013

Figura 3: Candidíase eritematosa crônica



Fonte: WILLIAMS et al., 2013

Figura 4: Candidíase hiperplásica crônica



Fonte: WILLIAMS et al., 2013

A forma branca inclui a candidíase pseudomembranosa, que é a forma mais comum, caracterizada por lesões brancas, que formam uma camada esbranquiçada, presentes na língua, no palato duro e mole, na faringe e na mucosa oral, sendo conhecida popularmente por “sapinho”. Normalmente, os pacientes são assintomáticos, porém quando sintomáticos, podem sentir uma sensação de queimação oral, alteração de paladar e ainda sangramento nas regiões afetadas. As lesões podem ser classificadas como agudas ou crônicas. Os indivíduos mais

suscetíveis a essa forma são os imunossuprimidos, idosos e os lactantes (BRASIL, 2008; MILLSOP; FAZEL, 2016).

A forma eritematosa apresenta formação de uma área atrofiada, sendo dividida em candidíase atrófica aguda e crônica, caracterizada por lesões vermelhas, geralmente encontradas no palato. A forma aguda acomete especialmente pacientes com HIV, sendo a principal queixa a sensação de queimação na boca, lábios e língua. Essa forma também pode ocorrer após o uso de antibióticos de amplo espectro, que conseqüentemente diminuem a flora bacteriana oral normal, aumentando o crescimento de *C. albicans*, e ainda em pacientes com diabetes mellitus não controlada. Já a forma crônica acomete principalmente pacientes com próteses dentárias. Esse fato pode ser explicado devido a diminuição salivar ocasionada por próteses dentárias, o que ocasiona o aumento do crescimento de *C. albicans*. Essas lesões são encontradas na mucosa oral que fica em contato com a prótese, e a maioria dos casos são assintomáticos, porém podem ocorrer queixas de sensação de queimação e dor na boca (BRASIL, 2008; MILLSOP; FAZEL, 2016).

O diagnóstico é normalmente realizado de forma clínica, portando sendo necessário uma avaliação clínica de forma cuidadosa e atenta, já que o fungo é tido como comensal na mucosa oral humana, a cultura de materiais desta região torna se pouco útil no diagnóstico (BRASIL, 2008).

No estudo de Barbosa e colaboradores (2019), foram selecionados um total de 70 indivíduos, dos quais foram isoladas 43 leveduras pertencentes ao gênero de *Candida*, as espécies isoladas, de monoculturas ou culturas mistas, foram *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. A espécie mais frequentemente encontrada foi a *C. albicans*, que estava presente em 19 monoculturas e ainda em 10 culturas mistas.

### **3.3 Tratamentos preconizados**

No tratamento da candidíase oral é fundamental eliminar as causas ou fatores de risco identificados, como nos casos relacionados ao uso de próteses dentárias, a correta higiene da prótese deve ser reforçada, bem como orientação para removerem a prótese à noite. A higiene oral geral também deve receber atenção especial, pois é essencial para o sucesso do tratamento, sendo orientado a escovação dos dentes e língua com maior regularidade, e limpezas dentárias realizadas em consultórios no mínimo a cada seis meses. Contudo, nem sempre é possível eliminar a causa apenas com uma boa higiene, principalmente nos casos sintomáticos de candidíase oral, onde o paciente geralmente relata desconforto, fazendo-se necessário incluir um tratamento medicamentoso, normalmente com agentes antifúngicos. Em casos mais leves

de candidíase oral os agentes antifúngicos tópicos costumam ser efetivos, porém em pacientes imunocomprometidos, o uso de antifúngicos sistêmicos é necessário. Durante o tratamento é indicado o acompanhamento semanal dos pacientes, até a alta dos mesmos (BRASIL, 2008; MILLSOP; FAZEL, 2016).

O crescente aumento de casos de resistência clínica à tratamentos antifúngicos ressaltam a necessidade da introdução de novas opções de terapias, tanto preventivas, quanto terapêuticas (RAJKOWSKA et al., 2017).

Profissionais da área odontológica aconselham o uso de enxaguatórios bucais de maneira auxiliar ao tratamento ou ainda de maneira preventiva, sendo eficaz para minimizar ou eliminar o biofilme dental. Há uma ampla variedade de enxaguatórios bucais comercialmente disponíveis (AVILA; OJCIUS; YLMAZ, 2009; MOSTAJO et al., 2017; BARBOSA et al., 2019).

### **3.4 Enxaguatórios bucais**

Os enxaguatórios bucais são considerados ferramentas importantes no controle da microbiota oral, pois complementam os resultados obtidos através das medidas mecânicas de higiene oral, reunindo em suas formulações diversos agentes antimicrobianos. Existem diversas formulações comercialmente disponíveis, contendo principalmente gluconato de clorexidina e cloreto de cetilpiridínio, porém os extratos provenientes de plantas e seus respectivos fitoquímicos, como os óleos essenciais, estão chamando a atenção devido seus potenciais curativos, especialmente seus efeitos antimicrobianos e antifúngicos, comprovados em estudos etno-farmacobotânicos (RAMAGE et al., 2009; FARIA et al., 2011; MARTINS et al., 2015; BARBOSA et al., 2019).

Charles e colaboradores (2004) conduziram um estudo, por um período de seis meses, com o objetivo de comparar a efetividade de dois enxaguatórios bucais, o primeiro contendo clorexidina e o segundo, óleos essenciais, frente as suas atividades antiplaca e antigengivite, bem como o perfil de seus efeitos adversos. Foram selecionados 108 indivíduos para o estudo, que foram divididos em 34 no grupo do óleo essencial, 36 no grupo da clorexidina e 38 no grupo controle negativo. Os dois grupos, do óleo essencial e da clorexidina, apresentaram redução significativa no acúmulo da placa e gengivite. Na comparação dos efeitos adversos, foi constatado que o grupo em uso de clorexidina apresentou níveis maiores de depósito de cálculo nos dentes, ocasionando manchas e descoloração dentária, se tornando um fator limite para a adesão do tratamento completo, principalmente quando este for um prazo longo.

Faria e colaboradores (2011) compararam os efeitos de três enxaguatórios bucais: o primeiro contendo clorexidina a 0,12%, o segundo contendo tintura de 1% de *Calendula officinalis*, e por último um enxaguatório contendo 25% de extrato de *Camellia sinensis*, em 18 pacientes selecionados que possuíam terceiros molares não irrompidos e com indicação de extração para os mesmos. Os mesmos foram divididos aleatoriamente entre os três grupos de enxaguatórios. Após a extração, os pacientes foram instruídos a utilizar os enxaguatórios duas vezes por dia, após a escovação, por um período de 7 dias. Após o sétimo dia, foi realizada a remoção da sutura, onde 15mm do fio de sutura foi transferido para um tubo de ensaio e encaminhados para análise microbiológica. Os três enxaguatórios apresentaram tendência a redução microbiana, porém a clorexidina se mostrou mais eficiente, quando comparados.

No estudo de Quintas e colaboradores (2015) foram selecionados 15 voluntários para comparar os resultados de um enxaguatório bucal contendo óleos essenciais (Listerine® Mentol) com um enxaguatório contendo clorexidina 0,2%. O estudo foi realizado em três períodos, sendo cada período com duração de 4 dias, onde os voluntários deveriam realizar bochechos com 20mL de cada enxaguante duas vezes ao dia. O óleo essencial apresentou resultados tão eficazes quanto os de clorexidina quanto à redução da atividade bacteriana. Porém a clorexidina apresentou resultados superiores na redução do biofilme.

Mahyari e colaboradores (2016) investigaram a eficácia de um enxaguatório bucal desenvolvido através de extratos de *Zingiber officinale*, *Rosmarinus officinalis* e *Calendula officinalis*, comparado com um enxaguatório a base de clorexidina e uma formulação placebo, em um estudo randomizado duplo cego controlado, onde 60 indivíduos com gengivite foram selecionados, e divididos aleatoriamente nos três grupos, 20 participantes em cada. Os participantes foram instruídos a utilizar o enxaguatório bucal duas vezes ao dia, após o café da manhã e a janta, realizando bochechos de 30 segundos, por um período de duas semanas. Os resultados foram monitorados ao final da primeira semana, e ao final da segunda. Os resultados obtidos no grupo do enxaguatório fitoterápico e no grupo da clorexidina, foram estaticamente iguais, ambos mostrando-se eficazes. O grupo controle, que estava utilizando a formulação placebo, não apresentou melhora no quadro. O uso do enxaguatório fitoterápico foi considerado seguro, não havendo relatos de reações adversas, e eficaz, tendo seu resultado comparado com a clorexidina, que é o atual tratamento de referência.

Ghorbani e colaboradores (2018) avaliaram a eficácia de um enxaguatório bucal desenvolvido através do extrato de *Camellia sinensis* (chá verde) em comparação com a suspensão de nistatina 1000.000 U/mL, no tratamento de estomatite protética. Para realização do estudo, foram selecionados um total de 22 voluntários com estomatite protética, sendo

divididos aleatoriamente em dois grupos, o grupo da nistatina recebeu suspensão de nistatina 100.000 U/ mL e o do chá verde um enxaguatório bucal contendo 0,5% de *Camellia sinensis*. Ambos os grupos foram instruídos a realizar bochechos de 15mL quatro vezes ao dia. Para verificação dos resultados foram quantificadas as espécies de *Candida* isoladas das mucosas isoladas das mucosas orais dos voluntários antes e após o tratamento, considerando que *Candida albicans* é conhecida como o microrganismo mais comum na patogênese da estomatite protética, bem como avaliando a progressão das lesões orais, realizando medidas no 1º, 7º e 14º dia do tratamento, utilizando um compasso de calibre. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o número médio de colônias de *Candida* isoladas, bem como entre o tamanho das lesões entre os grupos, antes e após o tratamento, constatando que o chá verde como extrato vegetal pode ser um bom substituto para o tratamento da estomatite por prótese dentária devido à sua atividade antifúngica, efeitos colaterais mínimos e baixo custo, quando comparado com o tratamento padrão com a nistatina, que embora eficaz, pode apresentar efeitos colaterais indesejáveis.

As espécies isoladas no estudo conduzido por Barbosa e colaboradores (2019) foram testadas para verificar o efeito de três enxaguatórios bucais disponíveis comercialmente, um deles contendo 0,07% de cloreto de cetilpiridino com lactato de zinco, outro com 0,075% de cloreto de cetilpiridino com fluoreto de sódio, e o último com 0,12% de gluconato de clorexidina em solução alcoólica. Todos os enxaguatórios se mostraram efetivos, apresentando concentração inibitória mínima (MIC) baixa.

O surgimento de microrganismos resistentes a medicamentos é a maior ameaça para um tratamento efetivo de diversas doenças, neste sentido os óleos essenciais e extratos de plantas surgem como fontes de medicamentos naturais. As plantas produzem inúmeras substâncias que possuem atividades antimicrobianas e antifúngicas, como os fenóis, flavonoides, cumarinas, quinonas, saponinas, xantonas, alcaloides, terpenóides e óleos essenciais. A avaliação *in vitro* é crucial para avaliar seus efeitos e segurança, porém estudos *in vivo* se fazem necessário para avaliar alterações químicas que podem ocorrer devido ao metabolismo orgânico, bem como os efeitos sobre a microbiota natural humana (THOSAR et al., 2013; MARTINS et al., 2015).

### **3.5 Fitoterapia**

O tratamento realizado com os medicamentos fitoterápicos ou fitomedicamentos, produtos farmacêuticos que são formulados a partir de plantas, é chamado de fitoterapia. A fitoterapia se baseia em evidências ou na ciência para a utilização dos compostos no tratamento e/ou prevenção de doenças, onde são utilizadas plantas ou suas partes, com características



químicas conhecidas e que possuam a capacidade de produzir um efeito farmacológico. Os medicamentos fitoterápicos empregam, em doses terapêuticas, o material seco da planta ou o seu extrato, para realizar o tratamento. Os medicamentos fitoterápicos encontram-se em três formas: droga vegetal, extrato simples ou composto e as substâncias puras isoladas e monopreparadas. As formas medicamentosas mais comuns são o extrato fluido e o extrato seco (WISENAUER, 2006; BARNES, ANDERSON, PHILLIPSON, 2012)

Os extratos podem ser definidos como preparações concentradas, obtidos através de partes secas das plantas, e que podem possuir consistência líquida, viscosa ou ainda na forma de pó. Na forma líquida, os extratos são chamados de extratos fluidos, onde se encontram na maioria das vezes na proporção de 1:1 (extrato fluido/planta), e na sua produção é utilizado etanol ou água (SCHULZ; HANSEL; TYLER, 2002).

Os medicamentos fitoterápicos são considerados de amplo alcance terapêutico, e praticamente impossível ingerir uma dose tóxica ou letal de um medicamento de origem vegetal administrado oralmente (SCHULZ; HANSEL; TYLER, 2002).

Os extratos vegetais vêm se mostrando eficientes antifúngicos, inclusive contra a formação de biofilme de *Candida albicans* (RAJKOWSKA et al., 2017).

### **3.5.1 *Mentha piperita***

Membro da família Lamiaceae e conhecida popularmente como hortelã-pimenta ou somente hortelã, *Mentha piperita* é uma erva aromática originária da Europa, sendo muito cultivada como planta medicinal no Brasil. Há muitos anos, é utilizada para fins medicinais, alimentícios e cosméticos. Na área medicinal, possui propriedades espasmolíticas, antivomitivas, carminativas, estomacais, anti-helmínticas e ainda antibacteriana, antifúngica e antipruridos. Seu principal componente é o óleo essencial, que é rico em mentol, mentona e mentofurano, substâncias responsáveis por seu agradável odor, justificando seu uso para conferir sabor e odor agradável, tanto em remédios, como em cosméticos e guloseimas (LORENZI, 2002; SCHULZ; HANSEL; TYLER, 2002; THOSAR et al., 2013)

No estudo conduzido por Thosar e colaboradores (2013) o óleo de *Mentha piperita* apresentou efeito antimicrobiano eficaz na concentração de 0,5 µl/ml para *Candida albicans* e a concentração de 32 µl/ml para *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, tornando-se uma opção antisséptica eficaz contra os principais patógenos orais.

Ardakani e colaboradores (2016) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo para comparar a eficácia de um enxaguatório bucal desenvolvido através

de *Matricaria recutita* e *Mentha piperita* contra um placebo, no tratamento da mucosite oral. O enxaguatório foi preparado utilizando as flores e partes aéreas da *Matricaria recutita* e o óleo de *Mentha piperita*, já o placebo foi preparado com corantes e flavorizantes para se assemelhar ao enxaguatório desenvolvido. Um total de 70 voluntários foram selecionados, destes 33 foram direcionados para o grupo de tratamento e 37 para o grupo placebo. Os participantes do estudo foram orientados a utilizar os enxaguantes 3 vezes ao dia, logo após as refeições e evitarem comer, beber ou fumar por 30 minutos após o uso. Nos resultados obtidos, os voluntários do grupo de tratamento apresentaram um grau mais baixo de mucosite oral, quando comparados com o grupo placebo, o que pode ser explicado devido ao fato de novas infecções que agravam a mucosite oral, serem evitadas através da atividade antisséptica e antimicrobiana destas plantas.

Em seu estudo, Ramos e colaboradores (2017), avaliaram a composição química, bem como a atividade antioxidante, citotóxica, antimicrobiana e larvicida *in vitro* do óleo essencial de *Mentha piperita* L. No teste para a atividade antimicrobiana, realizou-se teste *in vitro* para uma bactéria Gram-positiva (*Staphylococcus aureus*) e para uma Gram-negativa (*Escherichia coli*), comprovando-se a atividade antimicrobiana apenas para *Escherichia coli*.

### 3.5.2 *Pimpinella anisum*

Membro da família Apiaceae e popularmente conhecida como anis ou erva-doce, *Pimpinella anisum* é uma erva aromática, onde seus frutos possuem sabor adocicado e cheiro forte. É natural da Ásia e cultivada especialmente no sul do Brasil, sendo utilizada na medicina tradicional a muitos anos (LORENZI, 2002; SCHULZ; HANSEL; TYLER, 2002; KARINZADEH et al., 2012)

Seus frutos, tanto maduros quanto secos, são utilizados para produção do óleo essencial, tintura e extrato fluido, que são empregados na área medicinal principalmente conferindo sabor e odor agradável em formulações farmacêuticas. O óleo essencial é o principal constituinte obtido da planta para fins medicinais (LORENZI, 2002; KARINZADEH et al., 2012)

Ensaio farmacológicos demonstraram que o seu óleo essencial bem como seu extrato fluido, possuem propriedades expectorante, antiviral, antimicrobiana e antifúngica, possuindo atividades antibacteriana e antifúngica comprovadas contra microrganismos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* e várias espécies do fungo *Candida* (LORENZI, 2002; KARINZADEH et al., 2012; BARNES, ANDERSON, PHILLIPSON, 2012).

No estudo conduzido por Fitsiou e colaboradores (2016), foram investigados a composição química e as propriedades antimicrobianas, antioxidantes e antiproliferativas de óleos essenciais voláteis presentes em quatro ervas aromáticas culinárias, entre elas a *Pimpinella anisum*. A *Pimpinella anisum* se mostrou efetiva contra leveduras e fungos.

### 3.5.3 *Citrus limon*

Popularmente chamado de limão, *Citrus limon* é originário do sudeste da Ásia, e amplamente cultivado no Brasil. É utilizado para diversos fins industriais, tanto na área alimentícia como medicinal. Seu suco é composto por ácidos orgânicos cítrico e málico, e por vitamina C, sua casca pelo bioflavonóides hesperidina, que possui ação anti-inflamatória, além de pectina e seu óleo essencial é rico em limoneno, linalol, citral e furocumarinas (LORENZI, 2002).

Bialon e colaboradores (2014) analisaram em seu estudo a composição química de óleos essenciais presentes em *Citrus limonum L.* (limão), bem como seu potencial antifúngico frente a leveduras de *Candida*. Constataram em seu estudo que o efeito antifúngico do óleo está diretamente relacionado com a concentração de substâncias biologicamente ativas nele contidas, como por exemplo os monoterpenos oxigenados, sendo eficazes em concentrações superiores a 10%, melhorando assim as propriedades antimicrobianas, bem como a sensibilidade da levedura, onde as leveduras de *C. albicans* foram as que mais se mostraram sensíveis.

#### 4 ARTIGO

A metodologia, os resultados, discussão e as conclusões serão apresentados na forma de artigo intitulado: “Desenvolvimento de um enxaguatório bucal com extratos fitoterápicos de *Mentha piperita*, *Pimpinella anisum* e *Citrus limon* e sua avaliação em pacientes com candidíase oral”, que será encaminhado para publicação na Revista Brasileira de Farmácia.

## 5 CONCLUSÕES

Através da associação dos extratos fitoterápicos, foi desenvolvido o enxaguatório bucal em base aquosa, obtendo-se uma solução homogênea, de coloração marrom claro, com sabor e odor característicos dos extratos, sendo o mais proeminente o da *Mentha piperita*.

A estabilidade físico química do enxaguatório foi comprovada através de testes de estabilidade preliminar e acelerada, onde não foi verificada alteração significativa dos valores de pH ( $p < 0,05$ ) e o sistema de conservação foi considerado eficaz, com comprovação através das análises microbiológicas realizadas, onde foi obtido valores menores que 10 UFC/mL para contagem de bolores, leveduras e microrganismos aeróbios totais.

A avaliação da ação terapêutica foi realizada através do uso do enxaguatório por quatro voluntários selecionados com quadro ativo de candidíase oral, sendo um com candidíase pseudomembranosa e três com quadro ativo de candidíase eritematosa, por um período de 15 dias, onde os resultados foram monitorados no 7º e 15º dia de tratamento, mensurando-se a evolução das lesões e realizando registro fotográfico. Através do acompanhamento realizado, foi possível verificar melhora significativa em todos os quadros, tanto na forma pseudomembranosa, com diminuição total das lesões brancas, como na eritematosa, com diminuição do tom avermelhado das lesões.

Evidenciou-se o potencial antifúngico dos extratos utilizados no manejo da candidíase oral, sendo necessário continuidade dos estudos, envolvendo maior número de voluntários para validar sua eficácia clínica.

## REFERÊNCIAS

- ARDAKANI, M. T. et al. Evaluating the effect of *Matricaria recutita* and *Mentha piperita* herbal mouthwash on management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 2016.
- AVILA, M.; OJCIUS, D.M.; YLMAZ, O. The Oral Microbiota: Living with a Permanent Guest. *DNA and Cell Biology*, 2009.
- BARBOSA, A. H. et al. Susceptibility to Oral Antiseptics and Virulence Factors Ex Vivo Associated with *Candida* spp. Isolated from Dental Prostheses. *Journal of Prosthodontics*, 2019.
- BARNES, J.; ANDERSON, L.A.; PHILLIPSON, J.D. *Fitoterápicos*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- BIALON, M. et al. The Influence of Chemical Composition of Commercial Lemon Essential Oils on the Growth of *Candida* Strains. *Mycopathologia*, 2014.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Resolução RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999. Parâmetros para Controle Microbiológico de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Brasília: ANVISA, 1999.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos 1. ed. -- Brasília: ANVISA, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde – Manual de especialidades em Saúde Bucal - Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. pg 252
- CHARLES, C.H. et al. Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: 6-month clinical trial. *J Clin Periodontol*, 2004.
- FARIA, R.L. et al. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis* and chlorhexidine against the adherence of microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars. *Journal Of Applied Oral Science*, 2011.
- FITSIOU, E. et al. Phytochemical Profile and Evaluation of the Biological Activities of Essential Oils Derived from the Greek Aromatic Plant Species *Ocimum basilicum*, *Mentha spicata*, *Pimpinella anisum* and *Fortunella margarita*. *Molecules*, 2016.
- GHORBANI, A. et al. Efficacy of *Camellia sinensis* extract against *Candida* species in patients with denture stomatitis. *Curr Med Mycol*. 2018.
- GRANT, M. et al. The Human Salivary Antimicrobial Peptide Profile according to the Oral Microbiota in Health, Periodontitis and Smoking. *Journal of Innate Immunity*, 2018.

HLEBA, L. et al. Antimicrobial activity of crude ethanolic extracts from some medicinal mushrooms. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 2016.

JONSSON, D.; NILSSON, B.O. The antimicrobial peptide LL-37 is anti-inflammatory and proapoptotic in human periodontal ligament cells. *Journal of Periodontal Research*, Jun 2012.

KARINZADEH, F. et al. Anticonvulsant and neuroprotective effects of Pimpinella anisum in rat brain. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2012.

LANE, N. The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) "Concerning little animals". *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015.

LORENZI, H. *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas*. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

MAHYARI, S. et al., Evaluation of the efficacy of a polyherbal mouthwash containing Zingiber officinale, Rosmarinus officinalis and Calendula officinalis extracts in patients with gingivitis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2016.

MAKNI, M. et al. Citrus limon from Tunisia: Phytochemical and Physicochemical Properties and Biological Activities. *BioMed Research International*, 2018.

MARTINS, N. et al. In Vivo Anti-Candida Activity of Phenolic Extracts and Compounds: Future Perspectives Focusing on Effective Clinical Interventions. *BioMed Research International*, 2015.

MILSSOP, J.W.; FAZEL, N. Oral Candidiosis. *Clinics in Dermatology*, 2016.

MOSTAJO, M. F. et al. Effect of mouthwashes on the composition and metabolic activity of oral biofilms grown in vitro. *Clinical Oral Investigations*, 2017.

PETERSEN, P.E. et al. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bulletin of the World Health Organ*, 2005.

QUINTAS, V. et al. Antiplaque Effect of Essential Oils and 0.2% Chlorhexidine on an In Situ Model of Oral Biofilm Growth: A Randomised Clinical Trial. *Plos One*, 2015.

RAJKOWSKA, K. et al. Candida albicans Impairments Induced by Peppermint and Clove Oils at Sub-Inhibitory Concentrations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017.

RAMAGE, G. et al. Our Current Understanding of Fungal Biofilms. *Crit Rev Microbiol*, 2009.

RAMOS, R.S. et al. Chemical Composition and In Vitro Antioxidant, Cytotoxic, Antimicrobial, and Larvicidal Activities of the Essential Oil of Mentha piperita L. (Lamiaceae); *The Scientific World Journal*, 2017.

SAMARANAYAKE, Lakshman P. Fundamentos de microbiologia e imunologia na odontologia / [Lakshman Samaranayake]; [tradução Adriana Paulino do Nascimento et al.].- Rio de Janeiro: Elsevier, 2012

SANTOS, M. et al. Punica granatum Linn. prevention of oral candidiasis in patients undergoing anticancer treatment. *Revista Brasileira de Odontologia da UNESP*, 2017.

SCHULZ, V.; HANSEL, R.; TYLER, V.E. *Fitoterapia Racional: Um guia de fitoterapia para as ciências da saúde*. 4. Ed. Tamboré: Manole, 2002.

TEEUW, W.J. et al. Periodontitis as a possible early sign of diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Research e care*, 2017.

THOSAR, N. et al. Antimicrobial efficacy of five essential oils against oral pathogens: An *in vitro* study. *European journal of dentistry*. 2013.

TOLENTINO, E.S.; CHINELLATO, L.M; TARZIA, O. Avaliação da aceitação de pacientes em relação ao uso de antissépticos orais e estudo do pH das diferentes soluções. *Revista Brasileira de Odontologia*, 2010.

WILLIAMS, D.W. et al. Interactions of *Candida albicans* with host epithelial surfaces. *Journal of Oral Microbiology*. 2013.

WISENAUER, W. *Fitoterapia*. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.



## ANEXOS

## ANEXO A: FICHA DE ANEMNESE / QUESTIONÁRIO

<b>FICHA DE ANAMNESE E QUESTIONÁRIO</b>	
<b>Nome:</b>	<b>Nº de identificação:</b>
<b>Unidade de atendimento da Clínica Brasil:</b> ( ) Venâncio Aires	
<b>Sexo:</b> ( ) Masculino ( ) Feminino	
<b>Idade:</b> _____ anos.	
<b>Gestante ou Amamentando:</b> ( ) Sim ( ) Não	
<b>Hábitos:</b> ( ) Tabaco ( ) Etilismo	
<b>Comorbidades presentes:</b> <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Hipertensão <input type="checkbox"/> Cardiopatias <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Outra: Especifique: _____	
<b>Situação odontológica:</b> <input type="checkbox"/> Presença de todos os elementos dentários <input type="checkbox"/> Ausência de alguns elementos dentários, sem uso de próteses parciais <input type="checkbox"/> Uso de próteses parciais: ( ) Superior ( ) Inferior <input type="checkbox"/> Edêntulo, sem uso de próteses totais <input type="checkbox"/> Uso de próteses totais: ( ) Superior ( ) Inferior	
<b>Diagnóstico de Candidíase oral:</b> <input type="checkbox"/> Pseudomembranosa <input type="checkbox"/> Eritematosa aguda <input type="checkbox"/> Eritematosa crônica	

**Já teve episódios anteriores de Candidíase oral:** ( ) Não ( ) Sim: Quantos: \_\_\_\_\_

**Se sim, na questão anterior, qual o tratamento utilizado:**

( ) Nistatina solução oral

( ) Miconazol gel

( ) Fluconazol comprimidos

( ) Outros: Quais: \_\_\_\_\_

**Quais os prejuízos para a sua vida/ saúde você atribui a candidíase oral?**

( ) Dificuldade na alimentação

( ) Mau hálito

( ) Dor, desconforto ou ardência na região oral

( ) Pruridos

( ) Dificuldade na fala

( ) Sensação de queimação oral

( ) Alteração no paladar

( ) Sangramento oral

( ) Outros: Quais: \_\_\_\_\_

**Estava fazendo uso de algum antibiótico antes da manifestação da candidíase oral?**

( ) Não ( ) Sim: Qual: \_\_\_\_\_

**Possui presença de outros tipos de lesões/infecções na mucosa oral?**

( ) Gengivite

( ) Periodontite

( ) Herpes

( ) Outras: Quais: \_\_\_\_\_

**Você já fez uso de algum medicamento fitoterápico?**

( ) Não ( ) Sim: Qual? \_\_\_\_\_

**Possui algum tipo de reação alérgica conhecida a:**

( ) *Mentha piperita* (Menta) ( ) *Pimpinella anisum* (Anis) ( ) *Citrus limon* (Limão) ( ) Nenhuma

**ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)****Termo de Consentimento Livre Esclarecido****USO DE UM ENXAGUATÓRIO BUCAL COM EXTRATOS FITOTERÁPICOS DE *MENTHA PIPERITA*, *PIMPINELLA ANISUM* E *CITRUS LIMON*, NO TRATAMENTO DE CANDIDÍASE ORAL: UMA AVALIAÇÃO *in vivo*****Prezado participante,**

Você está sendo convidado/a para participar como voluntário do projeto de pesquisa intitulado “Uso de um enxaguatório bucal com extratos fitoterápicos de *Mentha piperita*, *Pimpinella anisum* e *Citrus limon*, no tratamento de candidíase oral: uma avaliação *in vivo*”. Esse projeto é desenvolvido por um estudante e um professor do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul, UNISC, e é importante porque pretende analisar os efeitos da utilização de uma formulação contendo extratos fitoterápicos em um enxaguatório bucal, verificando a possível redução e melhora das lesões de candidíase. Para que isso se concretize, você será contatado pela pesquisadora para averiguar a possibilidade de participar do estudo, seguindo os critérios estabelecidos de inclusão e será realizada uma entrevista, coleta de dados e fotografia das lesões. É importante esclarecer que a formulação antes de ser testada em você, passou por testes de estabilidade e análise microbiológica, garantindo maior segurança no uso.

Se, durante seu atendimento na Clínica dentária Brasil Venâncio Aires for identificado pelo profissional dentista um quadro de candidíase, você será convidado a realizar uma entrevista, com duração de aproximadamente 20 minutos, com o objetivo de se obter informações referentes aos critérios de inclusão e exclusão estabelecido para seleção dos voluntários deste estudo. Dentre estes critérios, é necessário que você apresente um quadro ativo de candidíase oral, tenha idade superior a 18 anos, não utilize simultaneamente quaisquer outros medicamentos para candidíase oral durante a pesquisa, não esteja grávida ou amamentando e não possua sensibilidade conhecida aos ativos da formulação (menta, anis, limão). Também serão solicitados dados pessoais, dados sócio-demográficos, dados de saúde e informações em relação ao quadro de candidíase.

Se você atender aos critérios de inclusão, as áreas afetadas e com lesões serão registradas por meio de fotografias realizadas pela pesquisadora, onde será garantido o máximo de privacidade e sigilo.

Após realizar a entrevista e atender aos critérios de inclusão você será receberá o enxaguatório bucal e as orientações para realizar a higienização e os bochechos com 10mL, 3 vezes ao dia, após as refeições, por um período de 15 dias. A correta escovação e o uso de fio dental, são imprescindíveis para o sucesso do tratamento. Ao final do 7º e 15º dia de tratamento você será convidado a comparecer na Clínica dentária Brasil Venâncio Aires, para realizar os acompanhamentos do seu tratamento, e evolução das lesões, e realizar o registro através de fotografias e se necessário, receber maior quantidade do produto para seguir o tratamento.

Nessa condição, é possível que alguns desconfortos aconteçam, como é o caso, por exemplo de possível reação de sensibilidade ou reação alérgica de contato em relação aos componentes da formulação ou evolução do quadro. Havendo qualquer efeito adverso ao tratamento, o mesmo será suspenso e se necessário, você será encaminhado para atendimento médico de emergência pelo Sistema Único de Saúde (SUS), ou se necessário, para consulta com o cirurgião dentista, sem custos ou receber um enxaguatório adicional para complementar o tratamento. Por outro lado, se você aceitar participar dessa pesquisa, benefícios futuros irão acontecer, tais como a melhora no quadro da candidíase oral com menor número de efeitos adversos, devido ao uso de substâncias fitoterápicas, e conseqüentemente melhora na qualidade de vida. Este estudo ainda poderá servir de suporte para outros estudos que busquem comprovar a eficácia de um princípio ativo de origem vegetal, conseguindo reverter ou melhorar os quadros de candidíase oral, proporcionando uma nova opção de tratamento futuro. Para participar dessa pesquisa você não terá nenhuma despesa com exames, materiais a serem utilizados, produtos ou despesas de qualquer natureza.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eu, \_\_\_\_\_ declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado/a, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios, assim como das alternativas às quais poderia ser submetido, todos acima listados. Ademais, declaro que, quando for o caso, autorizo a utilização de minha imagem de forma gratuita pelo pesquisador, em quaisquer meios de comunicação, para fins de publicação e divulgação da pesquisa, desde que eu não possa ser identificado através desse instrumento (imagem).

Fui, igualmente, informado/a:

a) da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;

b) da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação de meu cuidado e tratamento;

c) da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;

d) do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;

e) da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa; e,

f) de que se existirem gastos para minha participação nessa pesquisa, esses serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador responsável por este Projeto de Pesquisa é a Prof<sup>a</sup> Arlete Klafke e, havendo quaisquer dúvidas, poderá ser contatada pelo telefone (51) 984022278 ou a pesquisadora, acadêmica Caroline Furrati Chagas, pelo telefone (51) 997943806.

O presente documento foi assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o voluntário da pesquisa ou seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

O Comitê de Ética em Pesquisa responsável pela apreciação do projeto pode ser consultado, para fins de esclarecimento, através do telefone: (051) 3717-7680.

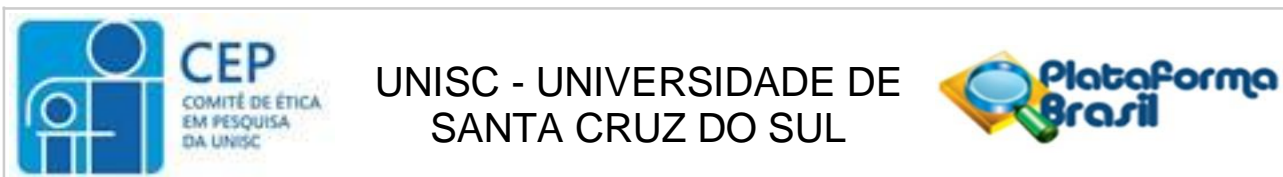
Santa Cruz do Sul, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019.

---

Assinatura do voluntário

---

Caroline Furrati Chagas  
Pesquisadora

**ANEXO C: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** USO DE UM ENXAGUATÓRIO BUCAL COM EXTRATOS FITOTERÁPICOS DE MENTHA PIPERITA, PIMPINELLA ANISUM E CITRUS LIMON, NO TRATAMENTO DE CANDIDÍASE ORAL: UMA AVALIAÇÃO in vivo **Pesquisador:** Arlete Teresinha Klafke **Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 16718819.6.0000.5343

**Instituição Proponente:** Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.492.235

**Apresentação do Projeto:**

Projeto em segunda versão.

Porque atendidas de forma correta e necessária as pendências apontadas quando da primeira versão, projeto aprovado e em condições de ser executado conforme documentos anexados à Plataforma Brasil e validados pelo CEP-UNISC.

**Objetivo da Pesquisa:**

Projeto em segunda versão.

Porque atendidas de forma correta e necessária as pendências apontadas quando da primeira versão, projeto aprovado e em condições de ser executado conforme documentos anexados à Plataforma Brasil e validados pelo CEP-UNISC.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Projeto em segunda versão.

Porque atendidas de forma correta e necessária as pendências apontadas quando da primeira versão, projeto aprovado e em condições de ser executado conforme documentos anexados à Plataforma Brasil e validados pelo CEP-UNISC.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto em segunda versão.

Porque atendidas de forma correta e necessária as pendências apontadas quando da primeira versão, projeto aprovado e em condições de ser executado conforme documentos anexados à Plataforma Brasil e validados pelo CEP-UNISC.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto em segunda versão.

Porque atendidas de forma correta e necessária as pendências apontadas quando da primeira versão, projeto aprovado e em condições de ser executado conforme documentos anexados à Plataforma Brasil e validados pelo CEP-UNISC.

**Recomendações:**

Projeto em segunda versão.

Porque atendidas de forma correta e necessária as pendências apontadas quando da primeira versão, projeto aprovado e em condições de ser executado conforme documentos anexados à Plataforma Brasil e validados pelo CEP-UNISC.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto em segunda versão.

Porque atendidas de forma correta e necessária as pendências apontadas quando da primeira versão, projeto aprovado e em condições de ser executado conforme documentos anexados à Plataforma Brasil e validados pelo CEP-UNISC.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto em segunda versão.

Porque atendidas de forma correta e necessária as pendências apontadas quando da primeira versão, projeto aprovado e em condições de ser executado conforme documentos anexados à Plataforma Brasil e validados pelo CEP-UNISC.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1366464.pdf	06/08/2019 13:50:15		Aceito
Outros	cartapendenciascep.pdf	06/08/2019 13:49:48	CAROLINE FURRATI CHAGAS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	23/07/2019 12:31:40	CAROLINE FURRATI CHAGAS	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	23/07/2019	CAROLINE	Aceito

Página 02 de

Continuação do Parecer: 3.492.235

Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	12:31:12	CHAGAS	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	14/07/2019 16:37:34	CAROLINE FURRATI CHAGAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	14/07/2019 16:37:03	CAROLINE FURRATI CHAGAS	Aceito
Outros	FICHA_DE_ANAMNESE_E_QUESTIONARIO.pdf	03/07/2019 12:38:15	CAROLINE FURRATI CHAGAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/06/2019 12:36:53	CAROLINE FURRATI CHAGAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_apresentacao.pdf	18/06/2019 11:31:25	CAROLINE FURRATI CHAGAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Inst_parceira_SC.pdf	18/06/2019 11:30:18	CAROLINE FURRATI CHAGAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Inst_parceira_VAires.pdf	18/06/2019 11:28:44	CAROLINE FURRATI CHAGAS	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não



## **ANEXO D: GUIA PARA AUTORES REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA**

### **INSTRUÇÕES GERAIS**

Todos os manuscritos devem ser originais e não publicados anteriormente. Cabe salientar que submissão simultânea implicará em sua recusa nesse periódico. As publicações em inglês e espanhol devem ser revisadas por um profissional de edição de língua estrangeira e não garantem o aceite do artigo. O custo da revisão do texto em inglês ou espanhol é de responsabilidade dos autores que são encorajados a buscar profissionais ou empresas qualificados.

A RBF reserva os direitos de submeter todos os manuscritos para revisores ad hoc, cujos nomes serão confidenciais e com autoridade para decidir a aceitação ou declínio da submissão. Nos casos de conflito de avaliações entre os pares, não se compromete a seguir com uma terceira avaliação, a decisão contará com avaliação dos pareceres pelo Conselho Editorial.

### **FORMA E APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS**

Artigos originais ou de revisão (até 7.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/Abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela): textos inéditos provenientes de pesquisa ou análise/revisão bibliográfica. A publicação é decidida pelo Conselho Editorial, com base em pareceres - respeitando-se o anonimato tanto do autor quanto do parecerista (*double-blind peer review*) - e conforme disponibilidade de espaço.

### **FORMATAÇÃO DO TEXTO**

Os manuscritos deverão utilizar aplicativos compatíveis com o Microsoft Word. Devem ser escritos em página formato A4 com margens de 2 cm, espaçamento duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado. As linhas e páginas devem ser numeradas do título até a página final.

Devem ser adotadas no texto apenas abreviações padronizadas. Por exemplo: Kg (quilograma) A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso. Por exemplo: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O estilo de itálico deverá ser adotado apenas para destacar partes importantes do texto, como por exemplo, citações *ipsis literis* de autores consultados, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros.

## OS MANUSCRITOS DEVERÃO SEGUIR A SEGUINTE ESTRUTURA:

**Autores:** deverão ser inseridos os nomes completos dos autores, sem abreviaturas, adicionados a um espaço abaixo do título, centralizados e separados por vírgula. O símbolo "&" deve ser adicionado antes do último autor. (Ex.: Paulo da Paz, João de Deus & Pedro Bondoso).

**Título:** deverá ser informativo e conciso, não poderá ultrapassar 30 palavras, digitado em negrito em letras minúsculas, com exceção da primeira letra, dos nomes próprios e/ou científicos. Fonte Times New Roman (tamanho 14).

**Afiliação do autor:** cada nome de autor deverá receber um número arábico sobrescrito indicando a instituição na qual ele é afiliado. A lista de instituições deverá aparecer imediatamente abaixo da lista de autores. O nome do autor correspondente deverá ser identificado com um asterisco sobrescrito. O e-mail institucional, endereço completo, CEP e telefone do autor correspondente deverão ser escritos no final da primeira página.

**Resumo (Abstract):** deverá ser escrito na segunda página do manuscrito, não excedendo a 200 palavras, contendo informações sucintas que descrevam o objetivo da pesquisa, metodologia, discussão/resultados e a conclusão. Os manuscritos escritos em português ou em espanhol devem ter resumo traduzido para o inglês (Abstract). O Abstract deve ser digitado na terceira página do manuscrito e revisado por um profissional de edição de língua inglesa.

**Palavras-chave (Keywords):** são fundamentais para a classificação e indexação da temática abordada no manuscrito em bancos de dados nacionais e internacionais. Serão aceitas entre 3 e 5 palavras-chave. Após a seleção, sua existência em português e inglês deve ser confirmada pelo(s) autor (es) do manuscrito no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br> (Descritores em Ciências da Saúde - Bireme). As palavras-chave (Keywords) deverão ser separadas por vírgula e a primeira letra de cada palavra-chave deverá estar em maiúscula.

**Introdução:** situa o leitor quanto ao tema que será abordado e apresenta o problema de estudo, destaca sua importância e lacunas de conhecimento (justificativa da investigação), e inclui ainda os objetivos (geral e específico) a que se destina discutir.

**Metodologia ou Percorso Metodológico:** nessa seção o autor(es) deve(m) apresentar o percurso metodológico utilizado que apresente o tipo de estudo (se qualitativo ou quantitativo), de base empírica, experimental ou de revisão, de forma que identifique a natureza/tipo do estudo. São fundamentais os dados sobre o local onde foi realizada a pesquisa, população/sujeitos do estudo e seus critérios de seleção (inclusão e exclusão) e cálculo amostral. Nos casos de pesquisa experimental cabe a identificação do material, métodos, equipamentos, procedimentos técnicos e métodos adotados para a coleta de dados. Na apresentação do

tratamento estatístico/categorização dos dados é necessário informar a técnica ou programa utilizado no tratamento e análise. Nos casos de investigação com humanos ou animais é imprescindível informar a data e o número do protocolo da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

**Resultados e Discussão:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica, utilizando ilustrações (figuras, quadros e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema, ressaltando-se aspectos novos e/ou fundamentais, as limitações do estudo e a indicação de novas pesquisas. Nessa seção cabe a análise e discussão crítica da pesquisa.

**Conclusões:** apresentar considerações significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.

**Agradecimentos:** opcional, deverá aparecer antes das referências.

**Figuras, Quadro/Tabelas ou Gráficos:** Todas as ilustrações devem apresentar um título breve na parte superior, numerada consecutivamente em algarismos arábicos, conforme a ordem em que forem citadas no manuscrito, legenda em fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado, com largura máxima de 18,25cm. As Tabelas devem apresentar dados numéricos como informação central, e não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé da tabela, com seus respectivos símbolos.

**Referências:** As citações bibliográficas deverão ser adotadas de acordo com as exigências da RBF. Citação no texto, usar o sobrenome e ano: Lopes (2005) ou (Lopes, 2005); para dois autores (Souza & Scapim, 2005); três autores (Lima, Pereira & Silva, 2008), para mais do que quatro autores, utilizar o primeiro autor seguido por et al. (Wayner et al., 2007), porém na lista de referências deverão aparecer ordenadas alfabeticamente pelo sobrenome do primeiro autor. A citação de mais de uma referência por parágrafo requer a ordenação em ordem decrescente cronológica, com cada grupo de autores separados por "ponto e vírgula". Por exemplo: (Gomes & Souza, 2012; Mendez, 2010; Lima, Pereira & Silva, 2008).

A veracidade das referências é de responsabilidade dos autores. Os exemplos de referências citados abaixo foram adaptados, em sua maioria, do documento original da ABNT (NBR 6023, agosto de 2002).