



**FAPAC - FACULDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
CURSO DE ODONTOLOGIA**

ISABELLA LUYÇA MARTINS QUEIROZ

**ANÁLISE DO CRESCIMENTO *IN VITRO* DE *CANDIDA ALBICANS* NA
PRESENÇA DE DENTIFRÍCIOS COM XILITOL**

**PORTO NACIONAL-TO
2020**

ISABELLA LUYÇA MARTINS QUEIROZ

**ANÁLISE DO CRESCIMENTO *IN VITRO* DE *CANDIDA ALBICANS* NA
PRESENÇA DE DENTIFRÍCIOS COM XILITOL**

Projeto de pesquisa submetido ao Curso de Odontologia da FAPAC- Faculdade Presidente Antônio Carlos ITPAC Porto Nacional, como requisito parcial para aprovação da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I.

Orientadora Profa.: Priscila Alves Cruz
Orientadora Profa. Dra.: Carina Scolari
Gosch

**PORTO NACIONAL-TO
2020**

ISABELLA LUYÇA MARTINS QUEIROZ

**ANÁLISE DO CRESCIMENTO *IN VITRO* DE *CANDIDA ALBICANS* NA
PRESENÇA DE DENTIFRÍCIOS COM XILITOL**

Projeto de pesquisa submetido ao Curso de Odontologia da FAPAC- Faculdade Presidente Antônio Carlos ITPAC Porto Nacional, como requisito parcial para aprovação da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I.

Aprovado em: ____/____/____

Professor: Priscila Alves Cruz.
Instituto Presidente Antônio Carlos

Professor:
Instituto Presidente Antônio Carlos

Professor:
Instituto Presidente Antônio Carlos

**PORTO NACIONAL-TO
2020**

RESUMO

Introdução: Candidíase é uma infecção fúngica, sendo o seu agente causador a levedura conhecida como *Candida albicans*. Comumente, o sistema imunológico e os mecanismos de defesas relacionam-se com a saliva e descamação do epitélio bucal, a doença irá aparecer quando tem a união de dois ou mais fatores predisponentes, sendo locais ou sistêmicos. Essa doença é muito comum na odontologia, podendo acometer as regiões genitais e/ou orais. A novidade do mercado odontológico de ter o xilitol em cremes dentais despertou várias pesquisas, pois sendo ele um adoçante natural, categorizado como um poliálcool ou açúcar de álcool, podendo ser encontrada em vegetais, frutas e cogumelos, com parentesco com o açúcar cristal, que é o maior vilão da odontologia, poderia causar por exemplo cáries e ou até mesmo aumentar a presença de fungos que se proliferam com a presença de glicose, porém o xilitol é um composto cariostático e além disso, atua no combate ao acúmulo da placa bacteriana, inibindo o crescimento das bactérias, incluindo *Streptococcus mutans*, também aumenta o fluxo salivar, ajuda a repara o esmalte danificado, reduzindo o desenvolvimento de caries. Entretanto, o xilitol ainda não foi avaliado como um composto antifúngico. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho é verificar a ação do xilitol presente no dentífrico sobre o crescimento de *Candida albicans*. **Metodologia:** O presente trabalho será dividido em seis grupos: sendo o Grupo 1: o gel dentário: Restore – Jeunesse, com presença de xilitol e sem fluor; o Grupo 2: o creme dental Colgate kids sem flúor e sem xilitol; o Grupo 3: o dentífrico: Total 12 – Colgate com flúor e sem xilitol; o Grupo 4: dentífrico com flúor e com xilitol; Grupo 5: com clorexidina 5% e o Grupo 5: com água tridestilada. Todos os grupos serão incubados em 37° C e após 24 horas das placas na estufa, serão feitas as leituras dos halos de inibição provocadas pelos dentífricos com auxílio do paquímetro, avaliando o diâmetro dos halos de inibição causados pelo o xilitol e flúor sobre a *Candida albicans*.

Palavras chaves: Candidíase oral. Xilitol. Dentífricos.

ABSTRACT

Introduction: Candidiasis is a fungal infection, its agent causing yeast known as *Candida albicans*. Commonly, the immune system and the defense mechanisms are related to the saliva and scaling of the mouth epithelium, the disease will appear when it has the union of two or more predisposing factors, being local or systemic. This disease is very common in dentistry and can affect the genital and/or oral regions. The novelty of the dental market of having xylitol in toothpaste has awakened several researches, because it is a natural sweetener, categorized as a polyalcohol or alcohol sugar, and can be found in vegetables, fruits and mushrooms, with kinship with crystal sugar, which is the biggest villain of dentistry, could cause for example caries and or even increase the presence of fungus that proliferate with the presence of glucose, but xylitol is a cariostatic compound and in addition, acts to combat the accumulation of plaque, inhibiting the growth of bacteria, including *Streptococcus mutans*, also increases salivary flow, helps repair damaged enamel, reducing the development of caries. However, xylitol has not yet been evaluated as an antifungal compound.

Objective: The objective of this work is to verify the action of xylitol present in the dentifrice on the growth of *Candida albicans*.

Methodology: This work will be divided into six groups: Group 1: tooth gel: Restore - Jeunesse, with presence of xylitol and without fluor; Group 2: toothpaste Colgate kids without fluoride and without xylitol; Group 3: toothpaste: Total 12 - Colgate with fluoride and without xylitol; Group 4: toothpaste with fluoride and with xylitol; Group 5: with chlorhexidine 5% and Group 5: with tridestilada water. All the groups will be incubated in 37° C and after 24 hours of the plates in the greenhouse, the halos of inhibition caused by the dentifrices will be readings made with the aid of the pachymeter, evaluating the diameter of the halos of inhibition caused by the xylitol and fluoride on *Candida albicans*.

Keywords: Oral candidiasis. Xylitol. Dentifrices.

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
1 INTRODUÇÃO	8
1.1 PROBLEMA DE PESQUISA	10
1.2 HIPÓTESES.....	10

1.3	JUSTIFICATIVA	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3	REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1	CANDIDÍASE ORAL.....	13
3.1.1	Classificações da candidíase oral.....	14
3.1.2	Candidíase Hiperplásica.....	15
3.1.3	Candidíase eritematosa.....	15
3.1.4	Candidíase oral x Diabetes	15
3.2	XILITOL E SEUS BENEFÍCIOS	16
3.2.1	Xilitol x odontologia.....	17
3.3	CREMES DENTAIS	18
3.3.1	A base de flúor	18
3.3.2	A base de xilitol.....	19
4	METODOLOGIA.....	21
4.1	DESENHO DO ESTUDO	21
4.1.1	Esterilização dos instrumentos:.....	21
4.1.2	Preparação de placas e meios de cultura:.....	21
4.1.3	Preparação do inóculo:	21
4.1.4	Inoculação das placas:.....	21
4.1.5	Avaliação do crescimento microbiano em ágar:.....	22
4.1.6	Resultados:	22
4.2	DETERMINAÇÃO DO CRESCIMENTO <i>IN VITRO</i> DO <i>C. ALBICANS</i> EM TUBO.....	22
4.2.1	Resultados:	23
4.3	LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA.....	23
4.4	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	23

4.4.1	Microrganismo	23
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	23
4.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	24
4.7	VARIÁVEIS	24
4.8	INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS, ESTRATÉGIAS DE APLICAÇÃO, ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS	24
5	DELINEAMENTO DA PESQUISA	24
6	ASPECTOS ÉTICOS	25
6.1	RISCOS	26
6.2	BENEFÍCIOS	26
6.3	CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR A PESQUISA	26
7	DESFECHO	26
7.1	DESFECHO PRIMÁRIO	27
7.2	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	27
8	CRONOGRAMA	28
9	ORÇAMENTO	30
	REFERÊNCIAS	31
	ANEXOS	35
	APÊNDICES	35

1 INTRODUÇÃO

A candidíase oral é a infecção fúngica mais comum da cavidade bucal. É classificada como uma lesão cremosa do tipo branco-amarelada, não-epitelial. Suas manifestações orais podem ser agudas ou crônicas, apresentando diferentes níveis de gravidade, podendo manifestar-se também sob formas muco-cutâneo ou disseminada (MAKABE; SANTOS; PIRES, 2018).

A espécie *Candida albicans* é um microrganismo do tipo comensal, presente na cavidade bucal de grande parte das pessoas consideradas saudáveis. Trata-se de um microrganismo que habita na boca, o trato digestivo, respiratório e vaginal. A candidíase está associada a alterações bucais e/ou sistêmicas, podendo estar presente em: recém-nascidos, crianças, adolescentes, adultos e idosos. Comumente a forma aguda dessa desordem está associada a indivíduos tabagistas, dependentes de corticóides, pessoas com alterações hormonais ou imunossuprimidas e em casos de xerostomia, enquanto os pacientes diabéticos e/ou aqueles que fazem uso de próteses removíveis, tendo a presença ou não da queilite angular, estão relacionados com a forma crônica da doença (TELLES; KARK; MARSHALL, 2017).

Sendo a infecção fúngica mais comum em humanos, podendo exibir uma variedade de padrões clínicos o que dificulta seu diagnóstico. A candidíase eritematosa é a apresentação clínica mais comum da doença, se apresenta como uma placa eritematosa na maioria das vezes localizada em palato e língua. Esta pode ainda se apresentar na comissura labial recebendo o nome de queilite angular, ou na região central do dorso da língua sendo chamada de glossite romboidal mediana. Outras formas comuns são a pseudomembranosa e leucoplásica, estas são caracterizadas por serem lesões brancas destacáveis ou não, respectivamente (TALATTOF et al., 2018).

Um dos fatores que desencadeia a presença da *Candida* é a alimentação. Este fungo precisa de um ambiente ácido para se reproduzir, e alimentos ricos em carboidratos simples, gorduras e proteínas animais contribuem para essa acidez. As células da *Candida Albicans* precisam de glicose para constituir suas paredes celulares e expandir suas colônias no organismo. Por isso, os alimentos que liberam muita glicose no organismo, são os maiores inimigos de quem está com candidíase. O paciente deve optar por alimentos com índice glicêmico baixo, e evitar aqueles que após a digestão se convertam em açúcar, e que tenham absorção mais lenta (MILLSOP; NASIM, 2016).

O xilitol é um adoçante natural extraído de diversos produtos vegetais, frutas, líquens e algas, aparecendo também como intermediário do metabolismo de carboidratos. Possui ação nutritiva, com sabor doce igual ao da sacarose (o açúcar comum), sendo o menos calórico de todos os demais açúcares e por essa razão é frequentemente utilizado em dietas, em indústrias de cosméticos e ultimamente, na prática odontológica (TALATTOF et al., 2018).

A novidade de ter o xilitol em cremes dentais despertou várias pesquisas, pois sendo ele um adoçante natural, com parentesco com o açúcar, que é o maior vilão da odontologia, poderia causar por exemplo cáries e ou até mesmo aumentar a presença de fungos que se proliferam com a presença de glicose, porém já está comprovado que microrganismos presentes na cavidade oral não conseguem metabolizar o xilitol, fato que impossibilita proliferação destes e, por conseguinte, a produção de ácido que atacam o esmalte dentário produzindo a cárie. Dessa forma, o xilitol é considerado um composto cariostático por impedir a progressão da cárie e também pode ser classificado como anticariogênico, pois estimula a produção de saliva que exerce função no tamponamento da concentração de íons de cálcio e fosfato, que induzem a remineralização do esmalte dentário, revertendo as cáries recém-formadas (RAJAPAKSHA et al., 2019).

Diversos estudos já demonstraram que o consumo regular de chicletes contendo xilitol reduz a incidência de cáries (LIMA; TORRES; FELIPE, 2006). Os efeitos cariostático e anticariogênico estimulam o uso de xilitol em cremes dentais, pastilhas, gomas de mascar e outros produtos para o controle e a prevenção de cáries (PLAS, 2016).

No entanto, sabe-se que as leveduras, especialmente do gênero *Candida sp.* são capazes de metabolizar o xilitol, assim o presente trabalho irá avaliar o crescimento *in vitro* de *C.albicans* na presença de cremes dentais que possuem em sua formulação xilitol, sendo importante para determinar se essa fórmula de dentifrício pode ser. um fator predisponente para o desenvolvimento de candidíase oral nos indivíduos susceptíveis a essa infecção por esse agente patogênico.

1.1 PROBLEMA DE PESQUISA

A *Candida albicans* crescerá na presença de dentifrícios com xilitol?

1.2 HIPÓTESES

H0: Existirá o crescimento da *Candida albicans* na presença de dentifrícios que contém na formulação o xilitol.

H1: Não existirá o crescimento da *Candida albicans* na presença de dentifrícios com xilitol.

1.3 JUSTIFICATIVA

Naturalmente, os fungos do gênero *Candida* estão presentes na cavidade oral não causando nenhum malefício ao seu hospedeiro, contudo, quando surgem condições favoráveis ao seu crescimento, como, por exemplo, deficiência nos mecanismos de defesa, a mesma comporta-se como microrganismo oportunista e altera a normalidade do tecido resultando em doença localizada ou sistêmica que pode acometer a pele e a mucosa (JORGE et al., 2012).

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

Os cremes dentais com xilitol têm despertado interesse devido a pesquisas científicas que mostram seu potencial na inibição do crescimento de *Streptococcus mutans*, microrganismo causador da cárie dental, devido à inabilidade destes agentes em metabolizar esse açúcar, prevenindo assim o desenvolvimento dessa doença oral (STREY et al., 2006). Entretanto, diferentemente do *S. mutans* e demais bactérias da microbiota oral, as leveduras da espécie *Candida albicans* são capazes de metabolizar o xilitol. Dessa forma, existe a possibilidade desse agente comensal da

microbiota oral tornar-se um patógeno oportunista, visto que as bactérias concorrentes são reduzidas. Ademais, o aumento da carga microbiana de *C. albicans* na microbiota oral de indivíduos que apresentam fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento de quadros clínicos de candidíase, torna o uso destes dentifrícios com xilitol preocupante. Assim, é de suma importância determinar se o uso de cremes dentais com xilitol é um fator favorável ao desenvolvimento de candidíase oral.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do xilitol presente no creme dental sobre o crescimento *in vitro* de leveduras da espécie *Candida albicans*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Analisar o crescimento *in vitro* de uma cepa de *C. albicans* na presença de creme dental com xilitol pelo método de difusão em poço e por turbidimetria;
- ✓ Comparar o crescimento *in vitro* de uma cepa de *C. albicans* na presença de creme dental com xilitol ao do creme dental com Flúor.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CANDIDÍASE ORAL

Na cavidade oral, a mucosa é o tecido com maior probabilidade de ser comprometido por doença sistêmica adquirida. Milhares de doenças podem se apresentar inicialmente na mucosa oral, e distúrbios da mucosa oral podem surgir como consequência de doenças sistêmicas. Talvez a mais notável delas seja a candidíase oral, a infecção fúngica mais comum da cavidade oral em humanos (HU et al., 2019).

As infecções fúngicas são uma grande preocupação na odontologia, como a candidíase oral. O agente causador da candidíase é a *Candida albicans*, é uma levedura dimórfica que formam hifas ou pseudo-hifas junto com as formas padrões de leveduras blastosporo, são encontrados comumente no trato gastrointestinal de humanos, em mucosas, pele e áreas genitais. A *Candida* está presente na flora oral normal de indivíduos saudáveis; é estimado que se apresenta com cerca de 45% a 65% dos bebês saudáveis e 30% a 55% dos adultos saudáveis. Este patógeno permanece em equilíbrio no organismo, quando ocorre a junção de vários fatores, ocorre também a proliferação e o desequilíbrio da microbiota oral (TELLES; KARK; MARSHALL, 2017).

Esta proliferação pode acontecer por diversos fatores como; a defesa do hospedeiro está comprometida, pacientes imunocomprometidos, ingestões externas como o uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, inaladores de corticoides, drogas imunomoduladoras, drogas xerogênicas ou outros fatores como quelite angular, xerostomia, hipofunção das glândulas salivares, má higienização bucal, síndrome de Sjögren, uso de próteses, pacientes portadores de HIV e leucemia, desnutrição, diminuição da imunidade secundária à idade (idosos), disfunção endócrina, diabetes, lúpus, quimioterapia sistêmica e radioterapia, aumenta a probabilidade de uma infecção por cândida (MILLSOP; NASIM, 2016).

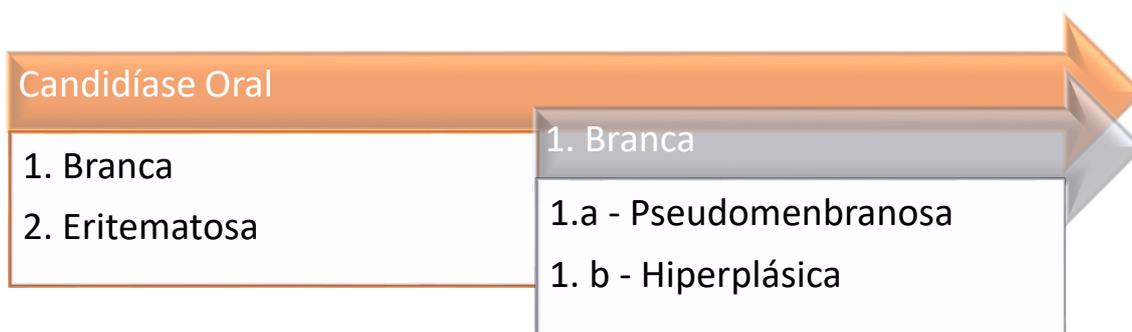
Nos últimos anos, muitos estudos tem se concentrado na possível associação da candidíase oral como doença potencialmente malignas da mucosa oral. Pode se apresentar doenças orais potencialmente malignas, como líquen plano oral, lúpus

eritematosos discóide e leucoplasia oral. A evidência acumulada sugere que a candidíase oral é um fator predisponente que aumenta a probabilidade de transformação maligna em doenças potencialmente malignas. Por isso o diagnóstico deve ser preciso e o uso oportuno de terapia antifúngica são essenciais para o manejo dessas lesões (HU et al., 2019).

Conforme o estudo de Telles (2017, pág 320) “A levedura *candida* possui mais de 200 espécies, porem a *Candida albicans* é responsável por 90% dos casos isolados em cavidade oral”.

3.1.1 Classificações da candidíase oral

Figura 1: Classificações dos tipos de candidíase oral



Fonte: (TELLES; KARK; MARSHALL, 2017).

Conhecida como sapinho é caracterizada por uma película branca semelhante a queijo cottage encontrada na língua, mucosa bucal, palato duro, palato mole e na faringe, normalmente, os pacientes são assintomáticos (MILLSOP; NASIM, 2016).

Os pacientes sintomáticos podem descrever uma sensação de queimação oral, mudanças na percepção do paladar, gosto azedo e / ou tendência a sangramento fácil nos locais afetados. As lesões podem ser agudas ou crônicas causadas pelo crescimento das leveduras na mucosa oral e a descamação das células epiteliais e acúmulo de queratina, fibrina, tecido necrótico e hifas fúngicas (MILLSOP; NASIM, p. 5., 2016).

Uma característica desta doença é a capacidade de remover facilmente a placas brancas utilizando a gaze de tecido. Classicamente vista em recém-nascidos onde ocorre a transmissão por um profissional de saúde ou da mãe, pacientes

imunocomprometidos, pacientes que fazem o uso de inaladores de corticoides ou portadores de doenças auto imune como líquen plano erosivo ou penfigoide da membrana mucosa (HELLSTEIN; MAREK, 2019).

3.1.2 Candidíase Hiperplásica

É uma lesão que não desaparece. Pode ser confundida facilmente com a leucoplasia. Suas características apresentam-se de forma arredondadas ou pontilhadas, pequenas placas brancas translucidas ou grandes e opacas aderida a mucosa bucal, acometendo o lábio e comissuras. Sua maior incidência encontra-se em pessoas que usam o tabaco (MILLSOP, NASIM, 2016). O grande desafio do diagnostico dessas lesões é que qualquer superfície rugosa na mucosa é o cenário ideal para a sua proliferação. Em casos recorrentes, sem sucesso no tratamento antifúngico é necessária uma biopsia para descrever as alterações displásicas (HELLSTEIN; MAREK, 2019).

3.1.3 Candidíase eritematosa

Também conhecida como atrófica, pode ser subdivida em aguda ou crônica, as lesões agudas acometem mais as regiões de palato, mucosa e na língua parte dorsal de pacientes portadores do vírus HIV, infelizmente o único tipo de candidose que é dolorosa. Essas lesões poder levar progressivamente a atrofia das papilas filiformes e sensação de queimação após o uso de antibióticos de amplo espectro. As lesões crônicas conhecidas como estomatite protética que surge como petéquias hemorrágicas, com nódulos de cor esbranquiçada, por vezes rodeados de eritema quando estão em contato com próteses. A mucosa apresenta-se seca e brilhante, com eritema difuso, pequenas placas e úlceras superficiais (ROBBINS et al., 2001).

3.1.4 Candidíase oral x Diabetes

A saúde bucal está relacionada à saúde geral, principalmente nas doenças crônicas. A candidíase oral é uma das principais manifestações orais do diabetes mellitus não controlado, e diversos cofatores estão associados à patogênese dessa infecção (PARIZI et al., 2019).

O diabetes mellitus (DM) é uma das doenças endócrinas mais prevalentes em todo o mundo e uma das quatro doenças não transmissíveis prioritárias (DNTs). Atualmente, o DM2 é caracterizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a sexta principal causa de morte em todo o mundo, e estima-se que 439 milhões de

adultos serão afetados pelo DM2 até o ano de 2030. O diabetes não controlado predispõe a uma variedade de infecções superficiais e sistêmicas, uma delas é as infecções orais por *Candida*, que são uma aflição comum nesses indivíduos (SAMPATH et al., 2019).

Segundo Zomorodian (2016, p.3) afirma que a hiperglicemia salivar é um dos principais fatores de risco para candidíase oral em pacientes com diabetes mellitus tipo, mais de 77% dos quais sofrem de candidíase oral[...] A saliva é uma fonte não invasiva para a detecção de diferentes condições orais e sistêmicas e é um fluido essencial para proteger o ambiente dinâmico da cavidade oral. Alguns estudos demonstraram que a permeabilidade das membranas basais das glândulas salivares está alterada em pacientes diabéticos (CUNHA-CORREIA et al., 2014).

Os principais componentes do fluido salivar são água, eletrólitos e proteínas, proteínas salivares, como enzimas (amilase, lipase), albumina, imunoglobulina, glicoproteínas, polipeptídeos e oligopeptídeos, estes desempenham um papel importantíssimo na saúde bucal. A maior penetração de proteínas como a amilase na saliva, é devido as alterações na permeabilidade da membrana base das glândulas salivares, que é encontrada em pacientes diabéticos, e alguns estudos têm mostrado uma maior expressão de receptores de amilase em pacientes portadores de diabetes (PARIZI et al., 2019).

Kumar (2016, p. 8, apud) encontrou uma taxa de colonização de leveduras de *Candida* mais alta em pacientes com DM tipo 1 em comparação com pacientes com DM tipo 2 (83% vs. 68%).

No estudo realizado por Zomorodian (2016, pág 8), a taxa de colonização foi consideravelmente maior em pacientes com DM, em comparação com indivíduos saudáveis, isso significa que o diabetes em geral aumenta a quantidade de *Candida* na microbiota oral.

3.2 XILITOL E SEUS BENEFÍCIOS

O xilitol é um álcool de açúcar constituído de cinco carbonos de ocorrência natural, derivado de plantas. Este pode ser encontrado naturalmente em baixas concentrações em frutas, vegetais, cogumelos e cana-de-açúcar. É um tipo de adoçante artificial conhecido como álcool de açúcar. Hoje comumente é usado como

um substituto do açúcar de baixas calorias em muitos alimentos (RAJAPAKSHA et al., 2019).

O nome está relacionado com a palavra "xilose" (açúcar de madeira) da qual, derivado da estrutura particular (xileno) da madeira dura, a partir da qual a xilose pode ser obtida. Tem sido usado desde o início dos anos 1960 na terapia de pacientes pós-operatórios, queimados; na dieta de pacientes diabéticos; e, mais recentemente, como adoçante em produtos destinados a melhorar a saúde bucal (JANAKIRAM et al., 2020).

Por essas muitas razões, o xilitol é amplamente utilizado em gomas de mascar, e os consumidores preferem produtos contendo xilitol por causa da redução perceptível de energia que pode produzir a perda de peso. O xilitol também é seguro para diabéticos, pois estimula muito menos a liberação de insulina do que uma quantidade comparável de açúcar comum (RAJAPAKSHA et al., 2019).

3.2.1 Xilitol x Odontologia

Os benefícios odontológicos do xilitol foram reconhecidos pela primeira vez na Finlândia em 1970. Nos últimos anos, estudos tem comprovado o efeito anticariogenico do xilitol, já que a dieta alimentar é um fator etiológico importante na saúde bucal, reduz a formação de placas e a aderência bacteriana (ou seja, é antimicrobiano e anticariogenico. Onde podemos definir a carie como açúcar dependente, essa doença dinâmica, multifatorial, mediada por biofilme, induzida pelo açúcar, resulta na desmineralização e remineralização dos tecidos duros dentais, assim faz dela uma limitadora de dietas. Concluindo assim, que o consumo de carboidratos fermentáveis e açúcares é uma estratégia eficaz para controlar a cárie dentária (JIMÉNEZ et al., 2020).

O xilitol diminui a cárie ao inibir a glicosiltransferase, que bloqueia a utilização da glicose por *S. mutans* e sua adesão à superfície do dente, que reduz a produção de ácido (JANKET et al., 2018). No entanto, a meta-análise de Deshpande e Jadad (2008, p.2, apud), relatou que gomas de mascar contendo xilitol diminuiram a taxa de cárie em 58,7% e aqueles contendo sorbitol em 20%. É plausível que o microbiota mude com adoçantes artificiais como o xilitol, que inibe o crescimento de microrganismos predominantemente fermentadoras de glicose via glicosiltransferase (JANKET et al., 2018).

Em conclusão, o xilitol tem ação anticariogênica ao substituir o açúcar no dia a dia. Além disso, os efeitos glicêmicos e insulinêmicos do xilitol podem ser benéficos na manutenção de um nível estável de glicose em populações diabéticas e não diabéticas.

3.3 CREMES DENTAIS

3.3.1 A base de flúor

O método químico mais conhecido e eficiente para o controle de cárie é o uso de produtos contendo flúor sem sua composição. Porém, a utilização desses produtos é perfeita para a diminuição do risco de cárie, quando associada à escovação dentária, que tem por função prevenir a desmineralização do esmalte e nos processos de remineralização de manchas brancas (LUCENA et al., 2017).

As estruturas mineralizadas do elemento dental estão sujeitas durante todo o tempo a mudanças de pH da cavidade bucal. Com isso, a saliva, pode apresentar na sua composição alguns componentes como; íons de cálcio, fosfato e flúor, que auxilia na proteção do esmalte através da formação de uma película adquirida, agindo diretamente sobre os ácidos presentes na cavidade bucal, neutralizando-os e fornecendo estes íons para remineralizar lesões cariosas (REIS et al., 2017).

Quando a saliva não for capaz de manter o equilíbrio entre a perda e o ganho de íons do esmalte dental, a desmineralização prevalecerá, e para reverter e/ou controlar este processo, é incrementado substâncias que têm sido sugeridas dentre as quais destacam-se os compostos à base de flúor, proteínas derivadas do leite como a caseína, e compostos bioativos como as nanopartículas de hidroxiapatita de cálcio, que podem ou não estar associadas ao flúor (JIMÉNEZ-GAYOSSO p.4. et al., 2018).

Nos estudos têm demonstrado que o processo de remineralização pode ser acelerado porque o xilitol reduz a acidez do biofilme bacteriano, permitindo que o flúor atue em condições mais favoráveis (JIMÉNEZ-GAYOSSO et al., 2018).

Os agentes preventivos da cárie aplicados profissionalmente são muito conhecidos e têm seu efeito benéfico comprovado, como agentes preventivos da cárie e não de fungos (JANAKIRAM et al., 2020).

O National Dental Advisory Council do National Institute of Dental Research (EUA) identificou três áreas principais de ênfase para erradicar a cárie: redução da

virulência de bactérias uma vez expostas a açúcares, liberação contínua de flúor e a maior preocupação para a indústria de açúcar, a modificação dietética, isso mostra que o açúcar deve ser reduzido.

Atualmente, há um interesse crescente por opções de cremes dentais que não contenham flúor. Embora o uso de fluoretos seja essencial na prevenção da cárie dentária, é importante explorar as opções das alternativas disponíveis. As pesquisas vêm ampliando o conhecimento sobre substâncias remineralizantes que não são à base de flúor. Eles se tornaram atraentes para pacientes interessados em usar produtos que são percebidos como alternativas biologicamente naturais (orgânicos), ou com fluoretos excluídos de sua formulação (JIMÉNEZ-GAYOSSO et al., 2018).

3.3.2 A base de xilitol

O xilitol [(CHOH) 3 (CH₂OH) 2] é um adoçante não ácido e não cariogênico a base de pentol; está associado ao Ca em solução aquosa para inibir a dissolução dos íons cálcio ou fosfato do esmalte, agindo assim como um transportador de cálcio necessário para a remineralização do esmalte (JIMÉNEZ-GAYOSSO et al., 2018).

O xilitol atua de forma eficiente no controle de alguns micro-organismos responsáveis pelo processo de desmineralização e remineralização do esmalte dentário, tem por função inibir o crescimento e o metabolismo de *Streptococcus mutans* e do biofilme dentário, determinada, principalmente, pela não fermentabilidade por bactérias do gênero *Streptococcus* (SARMENTO et al., 2016).

Nas últimas pesquisas, a autora Jiménez-Gayosso (2018, p.3) relatou a diminuição da desmineralização do esmalte dentário com o uso de dentífricos com xilitol, os dentífricos com xilitol apresentaram a maior propriedade remineralizante, comparado aos dentífricos com flúor. As informações sobre a atividade antimicrobiana de dentífricos fluoretados ou contendo xilitol ainda é escassa na literatura.

Dentre todos os métodos químicos de controle da placa microbiana na Odontologia, o xilitol vem assumindo um importantíssimo papel no mercado, por apresentar uma característica peculiar de não fermentação pela maioria das bactérias presentes na cavidade bucal, tornando a placa dentária menos aderente e de fácil remoção à escovação (SARMENTO et al., 2016).

O uso do xilitol, vem sendo aderido nas gomas de mascar, é o mais usado e estudado na literatura, apontando seus efeitos com bons resultados no controle da

placa dentária e na prevenção da cárie em todas as idades havendo ainda a vantagem de uma boa aceitabilidade por crianças com idade entre três e cinco anos (SCHARDONG et al., 2018).

Sua utilização nos enxagatários bucais demonstra que, quando associado ao flúor, o resultado foi mais eficaz na prevenção da cárie, comparado a um enxagatório contendo apenas o flúor, porém nem sempre este resultado foi significativo. Quanto ao uso do xilitol em dentifrícios (SCHARDONG et al., 2018).

Brambilla, (2015, p. 7) observou que o xilitol e L-carboidratos induziu a uma menor adesão e formação de biofilme das espécies *Candida albicans* e *Streptococcus mutans* nas superfícies dentárias.

Em todas as soluções e em particular na L-glicose e no xilitol, um baixo número de filamentos compostos por células alongadas que são anexadas de ponta a ponta pode ser identificado, referindo-se à formação inicial de hifas as tendências de adesão de *albicans* refletiram os dados quantitativos anteriores, assim que acreditamos que o xilitol pode sim inibir o crescimento da *Candida albicans*. (Brambilla et al., 2015).

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma pesquisa experimental em laboratório de Microbiologia do ITPAC-Porto Nacional de cunho quali-quantitativo no período de 2020/1. O objetivo desse trabalho é avaliar o crescimento da cepa fúngica *Candida* na presença de dentífricos com xilitol e sem flúor, sem xilitol e sem flúor, com xilitol e sem flúor, com flúor e com xilitol, clorexidina em gel 5% e água tridestilada.

4.1.1 Esterilização dos instrumentos:

O primeiro passo é a esterilização dos materiais que serão utilizados nessa pesquisa. A primeira semana consiste em esterilizar 20 placas de Petri tamanho M e 05 placas tamanho G, 50 tubos de ensaio com tampa de rosca, 05 Erlenmeyer, espátulas, pinças dente de rato e ponteiros nas cores azul e amarela.

4.1.2 Preparação de placas e meios de cultura:

Por sequência, iremos iniciar a preparação dos meios de cultura, sendo eles: 280 ml de Brain Heart Infusion (BHI), 200 ml de Agar saboraud e 100 ml de Agar Muellen Hinton Após, iremos revitalizar duas cepas fúngicas uma de cândida de referência e uma de cândida multirresistente os meios deve ser preparado previamente fundido, esterilizado e resfriado a 45-50°C. Em seguida, deve ser derramada em placa de petri de 150mm de diâmetro até atingir uma espessura de aproximadamente 4mm.

4.1.3 Preparação do inóculo:

As culturas puras de fungos *C. albicans* (NEWProv – 0031) serão cultivadas em caldo nutritivo a 35°C± 2°C por 24 horas após a revitalização, tempo suficiente para que a suspensão fúngica apresente turbidez moderada. A densidade do inóculo a partir de então, será controlada por diluição com soro fisiológico para se obter uma densidade de turbidez equivalente àquela obtida pela adição de 0,5mL de solução de BaCL₂-2H₂O (0,048M) em 99,5mL de H₂SO₄ 0,36N – Escala de McFarland (1,5x10⁸ UFC/mL).

4.1.4 Inoculação das placas:

Swabs estéreis de algodão serão mergulhados na suspensão fúngicas e o excesso será removido pressionando o algodão contra a parede do tubo, acima do

nível do líquido. A suspensão fúngica será semeada sobre a superfície estéril do Ágar com movimentos em três direções, horizontal, vertical e diagonal, para se obter um inóculo uniforme.

4.1.5 Avaliação do crescimento microbiano em ágar:

Serão realizados 5 poços de 6mm de diâmetro, utilizando a base das ponteiras de 200uL estéril, em regiões eqüidistantes na superfície do Agar MH inoculados com *C. albicans*. Após cada um dos poços será preenchido com um dos seguintes tratamentos: solução de glicose (controle negativo); creme dental sem xilitol ou Flúor; creme dental com xilitol; creme dental com Flúor; clorexidina 2% (controle positivo). Deverá esperar 1 hora em temperatura ambiente para que os diferentes produtos utilizados como tratamentos de estudo possam acomodar e difundir-se no Agar, em seguida, a placa deverá ser incubada em estufa microbiológica sob condições aeróbicas, numa temperatura constante na faixa de $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24 horas.

4.1.6 Resultados:

Os halos de inibição do crescimento serão mensurados com o auxílio de paquímetro e comparados como controle negativo e positivo, classificando então, os microrganismos como resistentes ou sensível aos diferentes cremes dentais avaliados.

4.2 DETERMINAÇÃO DO CRESCIMENTO *IN VITRO* DO *C. ALBICANS* EM TUBO

O crescimento de *C. albicans* em tubo contendo meio de cultura líquido será realizado conforme item 3.2.2. Após o caldo microbiano estar na concentração esperada, será distribuído 2mL do caldo microbiano em 5 tubos estéreis e a cada um deles será acrescido os diferentes tratamentos: 0,5 g de glicose (controle negativo); 0,5g de creme dental sem xilitol ou Flúor; 0,5g de creme dental com xilitol; 0,5g de creme dental com Flúor; 0,5g de clorexidina (controle positivo). O crescimento microbiano será estimado através da avaliação da densidade óptica, em espectrofotômetro, com comprimento de onda de 600 nm após 24, 48 e 72 horas de cultura (TORTORA, 2005). Para análise da viabilidade e quantificação microbiana, será realizado a contagem de colônias em placa através da realização de diluições

seriadas em solução salina a 0,95% (10^{-1} a 10^{-9}), após cada um dos tempos de incubação (Koneman et al., 2001).

4.2.1 Resultados:

As densidades ópticas das culturas com diferentes formulações de cremes dentais serão comparadas como controle negativo e positivo.

4.3 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa será realizada em Porto Nacional, Tocantins durante o ano de 2021, nos meses de fevereiro a julho. A pesquisa ocorrerá integralmente nas dependências da faculdade presidente Antônio Carlos em Porto Nacional, utilizando as instalações do laboratório de microbiologia, como centros de análises laboratoriais durante o procedimento.

4.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA

4.4.1 Microrganismo

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

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

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Será aceito apenas cepas fúngicas de referência e multirresistente vivas, os meios de cultura deverão estar com datas de validades válidas.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não será aceito cepa fúngica morta ou desconhecida e meios de cultura vencidos.

4.7 VARIÁVEIS

Pode variar a temperatura ambiente do local onde será realizado a pesquisa, problemas na diluição dos produtos nos poços, marcas de diferentes dentifrícios e suas composições.

4.8 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS, ESTRATÉGIAS DE APLICAÇÃO, ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS

Os dados serão apresentados como média \pm EPM. Os resultados serão expressos em imagens, gráficos ou tabelas, após serem avaliados estatisticamente por meio de: test t pareado de Wilcoxon. O nível de significância será estabelecido em $p < 0,05$. As análises serão feitas utilizando o GraphPadPrism 4.0 Softwar

5 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Será realizado duas vezes o ciclo da experiência para avaliar e confirmar os resultados da eficiência antifúngica do Xilitol à *C. albicans*, levedura com importante participação em infecções orais. Dessa forma, esse trabalho irá contribuir para determinar se as novas formulações de creme dental que contem esse açúcar é seguro ou não aos indivíduos mais susceptíveis ao risco de candidíase, como por exemplo, pacientes diabéticos e imunossuprimidos. E por fim, a publicação desse artigo científico em uma revista Quallis.

6.1 RISCOS

Pode ocorrer contaminação com a *Candida albicans* durante a manipulação do agente microbiano nos procedimentos experimentais, por isso durante a pesquisa os envolvidos deverão estar devidamente paramentados seguindo as normas de biossegurança estabelecidas no laboratório de microbiologia da FAPAC-ITPACPORTO

6.2 BENEFÍCIOS

A pesquisa irá elucidar a relação Xilitol versus *Candida albicans*. Assim, os profissionais da odontologia poderão orientar seus pacientes susceptíveis ao risco de infecção por *C. albicans*, de forma mais segura, sobre a prática de higiene oral usando cremes dentais com esse açúcar.

6.3 CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR A PESQUISA

Os critérios para a suspensão ou encerramento da pesquisa se relacionam com a não aprovação do projeto pela FAPAC - ITPAC/PORTO ou se a pesquisa estiver sendo realizada da maneira incorreta pela acadêmica.

7 DESFECHO

7.1 DESFECHO PRIMÁRIO

A escovação, aliada ao uso dos dentifrícios, dieta controlada, redução do uso de medicamentos, ainda continua sendo o método mais eficaz para remoção de biofilme e microrganismos da cavidade oral. Existem diversos dentifrícios no mercado indicados para crianças e adultos, porém, a diversidade dos componentes existentes na composição dificulta a identificação da ação antimicrobiana e antifúngica destes.

O xilitol é uma das substâncias adicionadas a dentifrícios devido ao seu efeito antimicrobiano, uma vez que não pode ser metabolizado pelos micro-organismos orais. Por isso, a intenção deste trabalho é avaliar o crescimento fúngico da levedura *C.albicans* em um grupo de dentifrícios existentes no mercado.

7.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Será analisado primeiramente, o crescimento *in vitro* de uma cepa de *C. albicans* na presença de creme dental com xilitol pelo método de difusão em poço e por turbidimetria e comparar os seus resultados tabelados, avaliando se haverá diferenças no crescimento de cada grupo. Comparar o crescimento *in vitro* de uma cepa de *C. albicans* na presença de cremes dentais com xilitol ao do creme dental com Flúor, sem flúor e sem xilitol, com flúor e com xilitol e água tridestilada.

Espera-se determinar ótimos resultados da eficiência antifúngica do Xilitol à *C. albicans*, levedura com importante participação em infecções orais. Assim, contribuir em novas formulações de cremes dentais que contem esse açúcar, comprovando se sua eficácia é seguro ou não aos indivíduos mais susceptíveis ao risco de candidíase, desencadearem a doença como por exemplo, pacientes diabéticos e imunossuprimidos. Pretende-se utilizar a pesquisa bem como os seus resultados para o desenvolvimento de uma monografia, além de elaboração e publicação de um artigo científico em revista com Qualis.

Defesa do Artigo											x
Submissão/Publicação do Artigo											x

Fonte: Elaborado pelos autores

9 ORÇAMENTO

Quadro 2 - Orçamento dos recursos gastos com a pesquisa

Qtd	Descrição de Produtos/Serviços	Valor estimado	Informações e Contato
01	Agar Sabourad 500g	305,00	Exam Com. de Prod. Lab. e Hospitalares LTDA-ME/ examdpl@hotmail.com
40	Pacote de Swab estéril	25,00	
50	Tubo de ensaio	35,00	
20	Placa de petri	30,00	
02	Caixa de Luva de procedimento	70,00	
01	Pacote de Touca	10,00	
01	Máscara	60,00	
01	Caldo Brain Heart Infusion (BHI) 500g	448,00	
01	Pinça	11,80	
01	Paquímetro	20,00	
01	<i>Candida albicans</i> NewProv 0031	73,00	
01	Creme dental: Restore-Jenuesse	50,00	
01	Creme dental: Colgate Kids	16,90	
01	Creme dental: total 12-Colgate	10,50	
Total		1.215,20	

Fonte: Elaborado pelos autores

Todas as despesas previstas serão cobertas por financiamento próprio.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Igor Pena et al. Concentração inibitória mínima de antissépticos bucais em microorganismos da cavidade oral. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, 2011.

Asanga Sampath, Manjula Weerasekera, Ayomi Dilhari, Chinthika Gunasekara, Uditha Bulugahapitiya, Neluka Fernando e Lakshman Samaranayake (2019): diabetes mellitus tipo 2 e oral Candida colonização: Análise de fatores de risco em uma coorte do Sri Lanka, *Acta Odontologica Scandinavica*.

Brambilla E, Ionescu AC, Cazzaniga G, Ottobelli M, Samaranayake LP. Levorotatory carbohydrates and xylitol subdue Streptococcus mutans and Candida albicans adhesion and biofilm formation. *J Basic Microbiol*. 2016 May;56(5):480-92.

CAVALCANTI, Alessandro Leite et al. Atividade antifúngica in vitro de enxaguatórios bucais sobre Candida spp. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 38, n. 5, p. 313-317, 2013.

DE SIQUEIRA MOTA, Valéria; TURRINI, Ruth Natalia Teresa; DE BRITO POVEDA, Vanessa. Atividade antimicrobiana do óleo de Eucalyptus globulus, xilitol e papaína: estudo piloto. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n. 2, p. 216-220, 2015.

Dentífrices. REFACS, Uberaba, MG, v. 5, p. 101-107, 2017. Supl. 1.

DUO-ESPÉCIE, BIOFILMES MONO E. WANESSA FERNANDES MATIAS REGIS, 2017.

ESCALANTE-MEDINA, Roxana Patricia; ASMAT-ABANTO, Angel Steven; RUIZ-BARRUETO, Miguel Angel. Efecto de una Pasta Dental Comercial Conteniendo Xilitol Sobre el Recuento de Streptococcus Mutans en Saliva de Gestantes: Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado. **Int. J. Odontostomat.**, Temuco , v. 13, n. 3, p. 316-320, sept. 2019.

ESCALANTE-MEDINA, Roxana Patricia; ASMAT-ABANTO, Angel Steven; RUIZ-BARRUETO, Miguel Angel. Efeito antibacteriano de um creme dental com xilitol sobre Streptococcus mutans na saliva de mulheres grávidas. **Rev Cubana Estomatol** , Ciudad de La Habana, v. 56, n. 4, e1825, dezembro de 2019.

Hellstein, JW, Marek, CL Candidíase: Manifestações vermelhas e brancas na cavidade oral. *Head and Neck Pathol* **13**, 25–32 (2019).

Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the Candida species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog.* 2019 Sep;134:103575.

Janakiram C, Deepan Kumar CV, Joseph J. Xylitol in preventing dental caries: A systematic review and meta-analyses. *J Nat Sci Biol Med.* 2017 Jan-Jun;8(1):16-21.

Janket SJ, Benwait J, Isaac P, Ackerson LK, Meurman JH. Oral and Systemic Effects of Xylitol Consumption. *Caries Res.* 2019;53(5):491-501.

Jiménez-Gayosso DDSS. I., Lara-Carrillo DDS, MSc, PhDE., Scougall-Vilchis DDS, MSc, PhDR. J., Morales-Luckie BS Chem, PhDR. A., Medina Solís DDS, MScC. E., Velázquez-Enríquez DDS, MSc, PhDU., Maupomé DDS, MsC, PhDG., & Herrera-Serna DDS, MScB. (2018). Efeito Remineralizante de Xilitol, Juniperus Communis e Camellia Sinensis Adicionado a uma Pasta de Dente: Um Estudo In Vitro. *Odovtos - International Journal of Dental Sciences* , 22 (1), 71-79.

Jin, L., Leung, W. e Samaranayake, L. (2009). Oral mucosalfungal infections. *Periodontology* 2000, 49, pp. 39-59.

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

Kheirmand Parizi M, Akbari H, Malek-Mohamadi M, Kheirmand Parizi M, Kakoei S. Association of salivary levels of immunoglobulin-a and amylase with oral-dental manifestations in patients with controlled and non-controlled type 2 diabetes. *BMC Oral Health.* 2019 Aug 6;19(1):175.

LIMA, L. H. Estudos moleculares dos genes XYL1 e XYL2 de Candida tropicalis visando a produção de xilitol. 2006.

LUCENA, G.M. et al. Effects of Fluorine and Xylitol in the Antimicrobial Activity of Child

LUCENA, Gilmara Medeiros et al. Efeito do flúor e do xilitol na atividade antimicrobiana de dentifícios infantis. **Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social**, v. 5, p. 101-107, 2017.

MAGALHÃES, Ana Carolina et al. Uso racional dos dentifícios. **RGO. Revista Gaúcha de Odontologia (Online)**, v. 59, n. 4, p. 615-625, 2011.

MAKABE¹, Maria Luisa; DE SOUZA SANTOS, Patricia; PIRES, Maria de Fátima Costa. Atividade in vitro do extrato etanólico de própolis e do digluconato de clorexidina sobre as

espécies de *Candida* isoladas da mucosa bucal de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). **Rev Inst Adolfo Lutz**, v. 77, p. e1750, 2018.

Mark AM. Diabetes and oral health. *J Am Dent Assoc*. 2016 Oct;147(10):852.

Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol*. 2016 Jul-Aug;34(4):487-94.

Nassar HM. Dental Caries Preventive Considerations: Awareness of Undergraduate Dental Students. *Dent J (Basel)*. 2020 Apr 1;8(2):31.

NAVES, Plínio Lázaro Faleiro et al. Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 12, n. 2, p. 229-233, 2013.

Nazir MA, AlGhamdi L, AlKadi M, AlBejan N, AlRashoudi L, AlHussan M. The burden of Diabetes, Its Oral Complications and Their Prevention and Management. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Aug 15;6(8):1545-1553. doi: 10.3889/oamjms.2018.294.

PARDI, Germán; CARDOZO, Elba Inés. Algunas consideraciones sobre *Candida albicans* como agente etiológico de candidiasis bucal. **Acta odontol. venez**, p. 9-17, 2002.

PLAS, Rosana van der. **Candidíase oral: Manifestações clínicas e Tratamento**. 2016. Tese de Doutorado.

Rajapaksha SM, Gerken K, Archer T, Lathan P, Liyanage AS, Mlsna D, Mlsna TE. Extraction and Analysis of Xylitol in Sugar-Free Gum Samples by GC-MS with Direct Aqueous Injection. *J Anal Methods Chem*. 2019 Feb 7;2019:1690153.

Reis PQ, da Silva EM, Calazans FS, Lopes LS, Poubel LA, Alves WV, Barceleiro MO. Effect of a dentifrice containing nanohydroxyapatite on the roughness, color, lightness, and brightness of dental enamel subjected to a demineralization challenge. *Gen Dent*. 2018 Jul-Aug;66(4):66-70.

RIBEIRO, Patrícia Monteiro et al. Isolamento de *Candida* spp. com utilização de meio de cultura cromogênico CHROMagarCandida. **Brazilian Dental Science**, v. 12, n. 4, 2009.

ROBBINS, Stanley L. et al. Fundamentos de Robbins: patologia estrutural e funcional. In: **Fundamentos de Robbins: patologia estrutural e funcional**. 2001. p. 766-766.

ROCHA, Márcia Maria Negreiros Pinto et al. Análise da ação antimicrobiana de cremes dentais infantis do mercado brasileiro. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 28, n. 4, p. 553-559, 2015.

Salli K, Lehtinen MJ, Tiihonen K, Ouwehand AC. Xylitol's Health Benefits beyond Dental Health: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2019 Aug 6;11(8):1813.

SCALERCIO, Michelle et al. Estomatite protética versus candidíase: diagnóstico e tratamento. 2007.

SCHARDONG, Bruna Ackermann et al. Eficácia de um dentifrício sem flúor no controle de *Streptococcus mutans* in vitro. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, v. 23, n. 3, p. 268-273, 2018.

STREY, D; SANTOS, M.A.J.P. Dentifrício, ação do xilitol adicionado a. Curso de odontologia, 2005.

Talattof Z, Azad A, Zahed M, Shahradian N. Antifungal Activity of Xylitol against *Candida albicans*: An in vitro Study. *J Contemp Dent Pract*. 2018 Feb 1;19(2):125-129.

Telles DR, Karki N, Marshall MW. Oral Fungal Infections: Diagnosis and Management. *Dent Clin North Am*. 2017 Apr;61(2):319-349.

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

Tsui C, Kong EF, Jabra-Rizk MA. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog Dis*. 2016 Jun;74(4):ftw018.

Wölnerhanssen BK, Meyer-Gerspach AC, Beglinger C, Islam MS. Metabolic effects of the natural sweeteners xylitol and erythritol: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(12):1986-1998.

Zomorodian K, Kavooosi F, Pishdad GR, Mehriar P, Ebrahimi H, Bandegani A, Pakshir K. Prevalence of oral *Candida* colonization in patients with diabetes mellitus. *J Mycol Med*. 2016 Jun;26(2):103-110.

ANEXOS

Os anexos são os documentos ou textos que não foram criados por você, autor do trabalho, o objetivo dele é fundamentar e comprovar o seu embasamento acadêmico.

APÊNDICES

Apêndices são os documentos ou textos elaborados por você mesmo, com o objetivo de complementar e explicar a sua argumentação, exemplificando, o Apêndice é uma maneira de provar que os entrevistados para o seu trabalho autorizaram o uso da fala ou imagem deles.