NATASHA DA SILVA LEITÃO

**Análise clínica e citológica do efeito do gel de própolis no tratamento da
estomatite protética em pessoas idosas: Ensaio clínico randomizado
controlado simples cego**

São Paulo

2012

NATASHA DA SILVA LEITÃO

**Análise clínica e citológica do efeito do gel de própolis no tratamento da
estomatite protética em pessoas idosas: Ensaio clínico randomizado
controlado simples cego**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências Odontológicas.

Área de Concentração: Prótese Dentária

Orientador: Profa. Dra. Tomie Toyota de
Campos

São Paulo

2012

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Leitão, Natasha da Silva

Análise clínica e citológica do efeito do gel de própolis no tratamento da estomatite protética em pessoas idosas: ensaio clínico randomizado controlado simples cego / Natasha da Silva Leitão ; orientador Tomie Toyota de Campos. -- São Paulo, 2012.

100 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Prótese Dentária. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original.

1. Estomatite sob prótese . 2. Prótese total. 3. Própolis - Farmacologia. 4. Assistência odontológica para idosos I. Campos, Tomie Toyota de. II. Título.

Leitão NS. Análise clínica e citológica do efeito do gel de própolis no tratamento da estomatite protética em pessoas idosas: Ensaio clínico randomizado controlado simples cego. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: / /2012

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A Deus,

Por guiar meus passos, por jamais ter me deixado só, por iluminar meu caminho e por provar a cada dia que seu amor é infinito.

Aos meus pais,

Geraldo e Socorro Leitão cujo exemplo de garra e fortaleza deram a mim. Mesmo tão distantes, o amor de vocês sempre me acalmou e acalentou. Obrigada por terem me apoiado na realização deste sonho.

A minha irmã,

Nathalia Leitão por estar ao meu lado, alegrando me, cuidando e acompanhando sempre os meus passos. Sem você eu não conseguiria concretizar este sonho.

Ao meu irmão,

José Mário Carvalho Neto por manter firme a certeza de que laços mais fortes que sangue nos une. O seu incentivo no início desta jornada foi de grande importância para a realização deste sonho.

Aos meus pacientes,

Devo tudo a vocês, todo o ensinamento, bençãos, carinho, amor e força. Sem vocês este sonho não seria possível de acontecer.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À **Professora Tomie Toyota de Campos**, Professora Titular da Disciplina de Prótese Fixa, pelos ensinamentos brilhantemente transmitidos no decorrer do curso e por ter acreditado em mim.

À **Dra. Maria Luiza Moreira Arantes Frigerio**, Professora da Disciplina de Prótese Removível e Coordenadora do Programa Envelhecer Sorrindo, por ter sido o alicerce de meu desenvolvimento profissional e pessoal, provando-se sólido nos momentos de tempestade e afável diante da primavera. Obrigada por ter me dado a oportunidade de realizar este sonho e por ter cuidado de mim como a sua filha do coração. Serei eternamente grata.

À **Dra. Luciana Corrêa**, Professora da Disciplina de Patologia Geral, pelos ensinamentos e momentos de dedicação. A Sra. foi muito importante para a realização deste sonho. Serei eternamente grata à sua amizade.

Ao **Dr. Walter Israel Rojas-Cabrera** por todo apoio e amizade que tornaram possível a realização deste sonho.

À Professora **Dra. Luciana Leomil**, minha orientadora de Iniciação Científica, pela amizade, carinho e por sempre ter acreditado em mim. Obrigada pelo apoio para a realização deste tão desejado sonho.

À Professora **Dra. Mirian Raquel Ardigó Westphal**, minha orientadora de monografia, pela amizade, apoio e incentivo. A Sra. faz parte deste sonho.

Ao **Jonathan Andrade Moreira** pelo apoio incondicional nestes cinco anos, por sempre dar conselhos certos e por está dividindo esse momento comigo.

Ao meu grande amigo **Ms. Thiago Caroso Fróes** por todo carinho, momentos, risadas e pelo apoio incondicional. Agradeço a Deus por ter colocado na minha vida um amigo tão especial como você.

À minha incondicional amiga **Dra. Sumatra Jales**, que dividiu e viu de perto todos esses momentos. Que me ajudou de forma decisiva em diversos deles, tanto incentivando-me quanto encontrando soluções. Sua presença e amizade serão eternamente de inestimável valor. Muito obrigada por você existir.

À minha amiga **Michelle de Castro Alves** por todos os momentos, alegrias, tristezas, ganhos, perdas, abraços. Sua amizade foi decisiva nos meus últimos momentos em São Paulo. Obrigado por você existir e cruzar a minha caminhada.

À minha amiga **Lígia Gonzaga Fernandes** pela amizade. Nunca terei como agradecer pelo apoio que você me deu.

À **Família Haroldo Garrido** que me receberam com muito carinho em sua casa me dando todo o amor e apoio.

À **Família Castro Alves** pelo apoio incondicional e carinho. Serei eternamente grata.

Ao **Dr. Reinaldo Missaka** pelo carinho, ensinamentos e preciosos conselhos.

Ao Prof. Dr. **Flavio Alterthum** pelo carinho que me recebeu e pelos conselhos e dicas para tornar este trabalho ainda melhor.

As minhas amigas **Sigríd Arruda, Mônica Vasconcelos, Jéssica Verçosa, Tandra Peixoto** que mesmo estando a alguns quilômetros de distância, se mantiveram incansáveis em suas manifestações de apoio e carinho.

As colegas **Isabele Trigueiro** e **Simone Oliveira**, as quais me ajudaram de diferentes formas, pelo apoio, pela amizade e por todos aqueles momentos que passamos juntos, que se tornaram inesquecíveis.

Ao meu único amigo de turma **Piero Zanardi** por compartilhar comigo todos os momentos desta jornada. Muito obrigada pela sua amizade e apoio.

A **ONG Envelhecer Sorrindo** por ter me recebido de braços abertos e ter tornado todos os meus dias mais feliz e gratificante.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Rodney Garcia Rocha, Diretor da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo trabalho dinâmico frente à administração.

À Marina Helena Cury Gallottini, presidente da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pela excelência no trabalho desenvolvido.

À Professora Dra. Dalva Cruz Laganá, chefe do Departamento de Prótese da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pela atenção e carinho transmitidos durante todo o curso.

Ao Professor Dr. Atlas Nakamae, Coordenador do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Prótese Dentária da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelos ensinamentos durante o curso.

A Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior - CAPES pelo apoio financeiro.

Aos Professores da Disciplina de Prótese Total, Dra. Regina Tamaki, Dr. Roberto Nobuaki Yamada e a Dra. Maria Cecília Miluzzi Yamada pelos ensinamentos durante o curso.

Ao Professor Dr. Gerson Arruda pela amizade e colaboração para o meu aprimoramento profissional. Seu profissionalismo, carisma e competência o tornam um professor marcante.

Aos Professores da Disciplina de Prótese Fixa, Dr. Fernando da Cunha Ribeiro, Dr. Ivo Contin, Dr. José Antonio Lupi da Veiga e o Dr. Pedro Tortamano Neto pelo conhecimento a mim transmitido.

Ao Dr. Matsuyoshi Mori, Professor da Disciplina de Prótese Fixa do Departamento de Prótese Dentária da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelos ensinamentos, companheirismo e amizade. Obrigada por tudo meu amigo e professor.

Ao Dr. Roberto Chaib Stegun, Professor da Disciplina de Prótese Removível do Departamento de Prótese Dentária da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pela amizade e colaboração para o meu aprimoramento profissional.

Ao Dr. Bruno Costa, Professor da Disciplina de Prótese Removível do Departamento de Prótese Dentária da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pela confiança, apoio, conselhos, conhecimento e risadas. \

Ao Professor Dr. Moacir Domingos Novelli pelo carinho.

Aos meus colegas de Mestrado pela ajuda e amizade desde o início do curso.

Ao Dr. Washington Steagall pelo trabalho estatístico e pela ajuda na interpretação dos dados, o que só ratificam sua competência e generosidade.

Aos funcionários do Departamento de Prótese da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, Sandra, Coraci, Marlete, Lena, Cris, Ana, Neisinha, Zeza e Lafaiete pelas conversas na hora do almoço, pelo apoio e carinho com que sempre me trataram.

A Empresa Bioactive Tecnologia em Polímeros LTDA e equipe pelo carinho que sempre fui recebida e pela colaboração para o desenvolvimento da pesquisa.

Ao Departamento de Estomatologia, em especial à Disciplina de Patologia Geral, que abriram às portas do seu laboratório permitindo a execução deste projeto.

A técnica do Laboratório de Patologia Elisa, pela vivência no laboratório de patologia e todo os ensinamentos.

Ao Laboratório Júlio pelo carinho com que sempre fui recebida. Guardarei vocês em meu coração.

A todas as pessoas que colaboraram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

RESUMO

Leitão NS. Análise clínica e citológica do efeito do gel de própolis no tratamento da estomatite protética em pessoas idosas: Ensaio clínico randomizado controlado simples cego [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012. Versão Original

A Estomatite Protética (EP) é um processo inflamatório crônico da mucosa bucal associada à utilização de prótese total (PT). A prevalência da EP no Brasil corresponde a 58% dos usuários de PT, sendo mais acentuada no gênero feminino. A etiologia pode estar associada ao fumo, doenças sistêmicas, defesa imune, alergia ao monômero residual da prótese, trauma, hipossalivação, falta de higiene bucal e/ou da prótese, infecção por bactérias e fungos, especialmente *Candida sp.* Dessa forma, o tratamento da EP implica na higienização, remoção e adequação de adaptação das próteses, bem como, na utilização de medicação antifúngica tópica ou sistêmica. Apesar da disponibilidade de uma variedade de antifúngicos para o tratamento da EP, nota-se a crescente resistência dos fungos às drogas disponíveis. O uso do gel de própolis é de grande relevância, uma vez que a própolis possui várias atividades biológicas, a saber: antiinflamatória, antibacteriana, antifúngica e imunomoduladora. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do gel de própolis comparativamente a suspensão de nistatina no tratamento da EP, por meio de análise clínica e citológica. O estudo consistiu em um ensaio clínico randomizado controlado simples cego. Os pacientes responderam a questionários, para avaliar a função cognitiva e os dados demográficos, incluindo queixas, fumo, idade da prótese, hábitos de uso e de higiene para com a prótese; as mucosas foram diagnosticadas quanto ao tipo de EP e submetidas a exames de citologia esfoliativa da mucosa do palato e da superfície interna da PT, nos dias 0, 5, 7 e 14. Os pacientes receberam, aleatoriamente, suspensão de nistatina 100.000 UI e gel de própolis, de acordo com o sorteio. Trinta pessoas idosas com EP, atendidas no Programa Envelhecer Sorrindo do Departamento de Prótese da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, com idade média ($\pm$ DP) de $75 \pm 6,7$, na sua maioria mulheres (86,7%) cumpriram o protocolo do estudo. A idade média das PT maxilares foi dez anos. Vinte e cinco (83,3%) pacientes não removeram suas

próteses durante o dia e tinham o hábito de dormir com as mesmas. Quanto aos hábitos de higiene para com a prótese, 86,7% dos pacientes limpavam suas próteses com escova e pasta de dente, enquanto 60% não imergiam a prótese em solução química. A frequência de higiene da prótese era de duas a três vezes ao dia. Clinicamente, a nistatina demonstrou melhor efeito clínico que o gel de própolis nos quatro momentos de análise. A citologia esfoliativa demonstrou que a nistatina diminuiu a quantidade de fungo na superfície interna da PT maxilar ($p<0,001$), enquanto o gel de própolis diminuiu a quantidade de bactérias na mucosa palatina ($p=0,001$) e na superfície interna da PT maxilar ($p<0,001$) nos quatro momentos do estudo. Foi possível notar que a nistatina reduziu significativamente a quantidade de fungos do esfregaço da mucosa palatina e da superfície interna da PT maxilar quando comparada ao gel de própolis. Diante dos resultados encontrados foi possível concluir que, para esta amostra, o gel de própolis não apresentou eficácia clínica e citológica no tratamento da EP.

Palavras-chave: Estomatite protética. Prótese total. Própolis. Ensaio clínico. Odontogeriatria.

ABSTRACT

Leitão NS. Analysis of clinical and cytological effects of propolis gel for the treatment of denture stomatitis in the elderly: a randomized clinical trial controlled single blind [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; 2012. Versão Original

Denture Stomatitis (DS) is a chronic inflammatory process of the oral mucosa, associated with the use of full denture (FD). The incidence of DS corresponds to 58% of FD users, more noticeable in the female gender. The etiology may be related to smoking, systemic diseases, immune defense, residual monomer allergy, trauma, hypo salivation, poor oral hygiene and/or prosthesis infection by bacteria and fungi, especially *Candida sp.* As a result, treatment of DS implies the cleaning, removal and correction of the prosthesis, as well as the use of topical or systemic antifungal medication. Regardless the convenience of a great assortment of antifungal agents for the treatment of DS, there is an increasing resistance to the existing fungal drugs. The use of propolis gel is of great implication, since propolis has multiple biological activities: anti-inflammatory, antibacterial, antifungal and immunomodulatory. The aim of this study was to evaluate the efficiency of the propolis gel in comparison to the nystatin suspension when treating the DS through clinical and cytological analysis. The study consisted of a randomized controlled single-blind. Patients completed questionnaires to assess cognitive function and demographic data, including complaints, smoking, age of denture, usage habits and hygiene within the prosthesis; were diagnosed as the type of DS and submitted to exfoliative cytology mucosa of the palate and the inner surface of FD on days 0, 5, 7 and 14. Patients randomly received nystatin suspension 100.000 IU and propolis gel according to the draw. Thirty elderly with FD were treated at Envelhecer Sorrindo Program at Prosthodontics of Department, Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, with an average age ($\pm$ SD) of 75 ± 6.7 , mostly women (86.7%) according to the study protocol. The average age of FD jaw was ten years. Twenty-five (83.3%) patients had their prosthesis on during the whole day and would even sleep with them. Regarding the hygiene habits related to of the prosthesis, 86.7% cleaned their dentures with toothbrush and toothpaste while 60% did not immerse their prosthesis in any

chemical solution. The frequency of prosthesis hygiene was two to three times per day. Clinically nystatin showed better clinical effect than the propolis gel in the four stages. The cytology demonstrated that nystatin decreases the amount of fungus on the inner surface of the FD jaw ($p<0.001$), while propolis gel decreased the amount of bacteria over the palatine mucosa ($p=0.001$) as well as the at inner surface of the FD jaw ($p<0.001$) in the four stages of the study. The nystatin significantly reduced the amount of fungus and smear palatine mucosa from the inner surface of the FD jaw when compared to the propolis gel. It was possible to conclude that the propolis gel showed no clinical and cytological effectiveness in treating DS according to this sample.

Keywords: Denture stomatitis. Full denture. Propolis. Clinical trial. Geriatric Dentistry.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHI	<i>Brain Heart Infusion</i>
CIETEC	Centro de Inovação, Empreendedorismo e Tecnologia
CPO-D	Dentes cariados, perdidos e obturados
DS	<i>Denture stomatitis</i>
DV	Desvio padrão
EP	Estomatite Protética
FD	<i>Full denture</i>
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
F _{Fr}	Teste não paramétrico de Fridman
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
H ₂ O	Água
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
MEEM	Mini exame do estado mental
Máx	Máximo
mg	Miligrama
Mín	mínimo
ml	Mililitro
n	Número da amostra
OG	Orange
PAS	Ácido periódico de Schiff
PDT	Terapia Fotodinâmica
pH	Potencial Hidrogeniônico
PPR	Prótese Parcial Removível
PT	Prótese Total
PTs	Próteses Totais
sp.	Espécie
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
UI	Unidade Internacional
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UFCs	Unidades Formadoras de Colônias

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Por cento (indica porcentagem)
®	Marca registrada
°	Graus
>	Maior
<	Menor
=	Igual
±	Mais ou Menos
χ^2	Teste não paramétrico Qui-quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 ESTOMATITE PROTÉTICA	22
2.1.1 Nomenclatura, Definição e Classificação	22
2.1.2 Prevalência	23
2.1.3 Sinais e Sintomas	24
2.1.4 Diagnóstico	24
2.1.5 Etiopatogenia	25
2.1.5 Tratamento	28
2.1.5.1 Antifúngicos	28
2.1.5.2 Fitoterápicos	32
2.1.5.2.1 Própolis	35
2.1.5.2.1.1 <i>Própolis no tratamento da estomatite protética</i>	40
3 PROPOSIÇÃO	42
3.1 OBJETIVO GERAL	42
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS	43
4.1 CASUÍSTICA	43
4.2 MATERIAL	44
4.2.1 Composição do gel de própolis	44
4.2.2 Composição da suspensão de nistatina 100.000 UI	45
4.3 MÉTODO	46
4.3.1 Desenho de estudo	46
4.3.2 Seleção da amostra	46
4.3.2.1 Critérios de inclusão	46
4.3.2.2 Critérios de exclusão	47
4.3.2.3 Grupo nistatina	47
4.3.2.4 Grupo gel de própolis	47
4.4 CAMPO DE ESTUDO	48
4.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	48
4.5.1 Questionários	48

4.5.2 Diagnóstico da estomatite protética	49
4.5.3 Citologia esfoliativa e processamento laboratorial	50
4.5.3.1 Coloração Papanicolaou	52
4.5.3.2 Coloração Ácido periódico de Schiff	53
4.5.3.3 Análise das lâminas	53
4.5.3.4 Definição dos parâmetros citológicos	54
4.6 PROTOCOLO DO ESTUDO	54
4.7 ANÁLISE DOS DADOS	55
5 RESULTADOS	56
5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA	56
5.2 AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA ESTOMATITE PROTÉTICA	59
5.3 ACHADOS CITOLÓGICOS DA MUCOSA PALATINA E DA SUPERFÍCIE INTERNA DA PRÓTESE TOTAL MAXILAR ANTES DO TRATAMENTO	60
5.4 INTERVENÇÃO	63
5.4.1 Avaliação do efeito clínico da nistatina e do gel de própolis na mucosa palatina	63
5.4.2 Avaliação citológica do efeito da nistatina e do gel de própolis na mucosa palatina	64
5.4.3 Avaliação citológica do efeito da nistatina e do gel de própolis na superfície interna da prótese total maxilar	65
5.4.4 Comparação do efeito citológico da nistatina e do gel de própolis na mucosa palatina	67
5.4.5 Comparação do efeito citológico da nistatina e do gel de própolis na superfície interna da prótese total maxilar	69
7 CONCLUSÃO	78
REFERÊNCIAS	79
APÊNDICE	91
ANEXO	96

1 INTRODUÇÃO

Cada vez mais os cuidados voltados para a manutenção da saúde, inclusive àquela relacionada com a saúde bucal de pessoas da terceira idade, sofrem alterações associadas a diferentes condições. Estas modificações incluem o uso de tabaco e álcool, perda de dentes, iatrogenia provocada pelo uso de próteses confeccionadas desrespeitando princípios biológicos, além de problemas sistêmicos, comuns a esta população. O próprio processo de envelhecimento pode favorecer a instalação de lesões com consequentes alterações nos tecidos bucais (1).

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, um grande número de idosos são desdentados, necessitando por esse motivo de próteses totais (PTs). Segundo dados do projeto governamental “Brasil Sorridente”, que avaliou a perda dentária a partir da necessidade do uso de próteses em pacientes na faixa etária de 65 e 74 anos, 92,7% da população necessita de algum tipo de prótese dentária (2).

As lesões da mucosa relacionadas ao uso de prótese total (PT) podem ser atribuídas a reações agudas ou crônicas, associadas à presença de biofilme aderido à base da prótese, ou ainda, surgirem como consequência de danos decorrentes de desgaste e contornos inadequados das próteses. A estomatite protética (EP) consiste em um processo inflamatório crônico da mucosa bucal, associada ao uso de prótese, sendo um problema prevalente em idosos usuários de próteses removíveis (3). Acomete cerca de 58% dos usuários de PT maxilar no Brasil (1) e caracteriza-se, na maioria das vezes, pela falta de sintomatologia. Sua etiologia é multifatorial (4, 5) e está associada a diferentes espécies de *Candida* (6), o que pode torná-la uma doença bucal debilitante, visto que a contínua ingestão ou aspiração de microrganismos do biofilme da prótese expõe os pacientes, especialmente aqueles imunocomprometidos ou idosos, a infecções (7).

O tratamento da EP consiste na combinação de antifúngico tópico ou sistêmico, orientação do paciente quanto à higienização da prótese e verificação da necessidade da substituição da mesma. Os antifúngicos mais usados são nistatina, anfotericina B, miconazol e fluconazol (8).

Apesar da disponibilidade de uma variedade de antifúngicos para o tratamento da EP, a pouca eficácia da terapia é observada com frequência, devido à alta recorrência da infecção e resistência dos microrganismos a determinados

agentes antimicrobianos. Sendo assim, o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento local de infecções bucais, bem como da EP, é de grande relevância (9).

Nas últimas décadas, tem sido observado um crescente uso de produtos naturais para prevenção de doenças bucais. Tal fato é de especial valia no Brasil, onde a biodiversidade, representada por 25% da flora mundial, favorece a fitoterapia. Dentre os produtos naturais recentemente estudados, a própolis vem se destacando por apresentar propriedades farmacológicas de interesse médico-odontológico, que sugerem sua possível utilização no tratamento local da EP (10).

A própolis é uma substância resinosa coletada pelas abelhas a partir de brotos e exsudatos de plantas, sendo esta empregada na construção e reparo da colmeia (10). Sua composição química inclui flavonóides, ácidos aromáticos, ésteres, aldeídos, cetonas, terpenóides, fenilpropanóides, esteroides, aminoácidos, polissacarídeos, hidrocarbonetos, ácidos graxos dentre outros compostos em pequenas quantidades (11, 12).

De todos esses grupos de compostos, certamente o que vem chamando atenção dos pesquisadores é o grupo dos flavonóides, aos quais são atribuídas as propriedades farmacológicas (13). Tais propriedades envolvem o potencial antibacteriano (14, 15), antifúngico (16, 17), antiprotozoário (18), antiviral (19), antitumoral (20), imunomodulação (21), anti-inflamatório (22) dentre as muitas propriedades terapêuticas (23).

Diante de diversas atividades farmacológicas da própolis, sugere-se o seu uso no tratamento local da EP, como evidenciam os estudos Ota et al. (16) que observaram uma diminuição no número de *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* e *Candida guilliermondii* na saliva dos pacientes usuários de PT que fizeram uso de extrato de própolis hidroalcoólico. E os de Santos et al. (24, 25) que mostraram a inibição da colonização de *Candida sp.* em pacientes portadores de PT com EP, bem como a eficácia clínica do gel de própolis em pacientes com EP, quando comparados com o Daktarin® (miconazol gel).

Tendo-se em vista as dificuldades e os vários fatores que interferem no tratamento da EP com agentes antifúngicos, faz-se necessário lançar-se mão de outras alternativas que possam ser mais eficazes no tratamento desta infecção, levando-se em consideração os efeitos colaterais para o paciente. Diante do exposto, este trabalho se propôs avaliar o efeito do gel de própolis no tratamento da EP em pessoas idosas usuárias de PT maxilar e comparar os resultados com a

suspensão de nistatina 100.000 UI. Para a avaliação foram utilizados critérios clínicos, assim como, exames citológicos, em quatro momentos distintos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESTOMATITE PROTÉTICA

2.1.1 Nomenclatura, Definição e Classificação

A EP é entendida na literatura como um processo inflamatório da mucosa bucal, associado à utilização de próteses removíveis (8). Também pode ser referida como candidíase eritematosa (26), ferimento por dentadura (26-28), estomatite por prótese associada a *Candida sp.* (29), estomatite induzida por prótese (7), candidíase oral associada ao uso de prótese (7), candidíase atrófica crônica (28, 30), entre outras denominações.

A EP, segundo Newton (31), pode ser descrita de acordo com a aparência clínica, distribuição e extensão da inflamação da mucosa do palato, podendo ser classificada em três tipos: I, II e III. O tipo I refere-se a pontos hiperêmicos localizados; o tipo II, ao eritema difuso nas áreas da mucosa palatal; e o tipo III caracteriza-se por uma reação hiperplásica, às vezes associada a áreas atróficas, sendo denominada de hiperplasia papilar.

Dentre as classificações derivadas da classificação de Newton encontram-se aquelas propostas por Budtz-Jorgensen e Bertram (32) além de Bergendal e Isacsson (33). Budtz-Jorgensen e Bertram (32) adequaram a terminologia denominando a EP tipo I como, inflamação localizada simples; a tipo II, como inflamação generalizada simples, e a tipo III, como inflamação granular. Bergendal e Isacsson (33) incluíram variações, como difusa e papilar para a EP atrófica e para a hiperplásica, respectivamente.

Barbeau et al. (6) modificaram a classificação de Newton levando em consideração a extensão da inflamação. As modificações consistiram na criação de subclasses para as EP dos tipos II e III: subclasse A, quando a inflamação acomettesse um ou dois quadrantes do palato; ou subclasse B, se a inflamação estivesse presente em mais de dois quadrantes do palato. Sendo assim, a

classificação de Newton determinaria o tipo de EP, enquanto as subclasses estariam relacionadas à extensão do processo inflamatório.

A classificação de Newton tem sido amplamente utilizada nos estudos sobre EP. No entanto, esta classificação tende a gerar conflitos quando pesquisadores tentam estabelecer alguma relação entre o tipo de EP com os achados microbiológicos (8).

2.1.2 Prevalência

Estudos referentes à prevalência da EP permitem que se chegue a conclusões diversas, em função das variações de metodologia, aos diferentes métodos diagnósticos e também da amostra. Arendorf e Walker (8) relataram que a prevalência de EP varia num espectro de 11% a 67%, dependendo da população estudada.

Shulman et al. (34) pesquisaram uma amostra representativa de uma população dos Estados Unidos da América, durante a III Avaliação Nacional de Saúde e Nutrição (III NHANES). O estudo incluiu 33.994 indivíduos, dos quais 17.235 foram submetidos a exame odontológico, sendo que 3.450 eram usuários de algum tipo de prótese removível. A prevalência da EP entre esses usuários de prótese foi de 28%.

Estudos conduzidos na Eslovênia, Turquia e Espanha relataram a prevalência da EP em 14,7%, 19,6% e 18,5%, respectivamente, dos usuários de PT (35-37).

No Brasil, foram desenvolvidos alguns estudos epidemiológicos. Pires et al. (38) demonstraram que a incidência da EP nos usuários de PT, em Piracicaba, São Paulo, era de 50,6%. Marchini et al. (39) observaram a ocorrência da EP em 42,4% dos usuários de PT atendidos na Universidade de Mogi das Cruzes, no estado de São Paulo. Freitas et al. (1) verificaram que 57,2% de idosos, não institucionalizados, usuários de PT da zona rural do oeste de Minas Gerais, tinham EP. Em um estudo epidemiológico em São Francisco, Sergipe, a EP mostrou-se a lesão bucal mais comum em usuários de próteses removíveis (40). Em outra pesquisa, realizada com idosos institucionalizados, em Belo Horizonte, foi observada a incidência de 15,2% de EP (41).

A EP tem demonstrado ser mais comum no gênero feminino (4, 38, 42-46). No entanto, existem estudos que demonstram a relação entre o gênero masculino e a presença da EP (47-49). Outros estudos, não estabelecem nenhuma relação da doença com gênero (6, 50, 51).

Foi demonstrada uma maior prevalência da EP com o aumento da idade em usuários de PT, nos estudos de Baran e Nalçaci (52), Evren et al. (53), da Silva et al. (40) além de Mandali et al. (54). Abaci et al. (49) apontaram que a relação entre o avanço da idade e a EP deve-se ao fato dos idosos serem os maiores usuários de próteses. As limitações impostas pela idade seriam responsáveis pela diminuição dos cuidados relacionados com a higiene bucal.

2.1.3 Sinais e Sintomas

Os sinais e/ou sintomas quando presentes podem aparecer sob a forma de vermelhidão e/ou sangramento, inchaço, sensação dolorosa, halitose, sabor desagradável e secura na boca (4, 45). No entanto, a EP costuma ser assintomática (8).

2.1.4 Diagnóstico

Para o diagnóstico da EP deve-se considerar sinais clínicos, como: alteração de cor e textura da mucosa, assim como sintomatologia, quando presente. Dentre os exames solicitados encontram-se a cultura, citopatológico, histológico ou sorologia (55). Segundo Budtz-Jorgensen (56), a cultura e a citologia esfoliativa são as ferramentas mais importantes para o diagnóstico da EP.

A citologia esfoliativa convencional representa um método simples, rápido e barato, que consiste na coleta de células epiteliais, através da raspagem da mucosa com uma espátula de madeira, metal, ou escova, que será esfregada em uma lâmina de vidro para, posteriormente, ser fixada em álcool absoluto, e corada com Papanicolaou ou Ácido Periódico de Schiff (PAS) (55).

Segundo os estudos de Budtz-Jorgensen et al. (56), assim como de Lemos et al. (57) deve-se realizar a citopatologia da lesão bucal e também da prótese, visto que os esfregaços de pacientes com EP preparados a partir da superfície de PTs maxilares mostraram maior número de células de *Candida sp.* do que aqueles realizados a partir da mucosa palatal. Os esfregaços realizados a partir da mucosa do palato, dorso de língua e PT de pacientes acometidos pela EP caracterizam-se, em sua maioria, pela presença de células intermediárias, inflamatórias, hifas, esporos e bactérias (46, 58-60).

O teste terapêutico é uma medida diagnóstica amplamente utilizada sempre que são relatados sinais e sintomas compatíveis com a EP. Ele consiste na prescrição de antifúngicos tópicos e, no caso de haver regressão da lesão após o tratamento, que varia de sete a 14 dias, pode-se dizer que a EP esteve associada à *Candida sp.* Outros métodos diagnósticos disponíveis são: a cultura, que apresenta como desvantagem a demora do resultado, e o exame histopatológico, que é empregado para o diagnóstico de candidíase crônica hiperplásica (61).

2.1.5 Etiopatogenia

Atualmente, acredita-se que a etiologia da EP seja multifatorial. Os fatores predisponentes incluem: xerostomia, hipersensibilidade ao material da prótese (62), diabetes e outras desordens endócrinas, alterações imunológicas (28, 32, 63), uso prolongado de corticosteroide (28, 64), quimioterapia e radioterapia (28, 63, 65), uso de drogas psicotrópicas e hipossalivatórias, assim como deficiência nutricional de vitamina B12 (28, 34), ácido fólico (34) e ferro (66).

Os fatores relacionados à prótese envolvem a falta de retenção, que leva ao trauma ou irritação da mucosa bucal, idade da prótese, relação intermaxilar inadequada, falta de cuidados com a higiene bucal e/ou com a prótese, infecção microbiana patogênica, além do uso contínuo de próteses (28, 34, 67).

Convém ressaltar, no entanto, que o uso contínuo (45), o hábito de dormir com a prótese (32, 48, 59, 63, 66, 68-70), a higiene deficiente (32, 38, 69-72), assim como a colonização por *Candida sp.* (4, 38, 43, 49, 66, 72, 73), são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da EP.

Oliveira (74) avaliou a relação da presença da EP com fatores traumáticos relacionados com as PTs, tais como: oclusão, dimensão vertical de oclusão, retenção, assim como a estabilidade dinâmica e estática, além dos fatores qualitativos relacionados à higiene bucal e da prótese, uso contínuo, conservação, idade e quantidade de próteses usadas e tempo de desdentado. A amostra do estudo consistiu em 116 pacientes usuários de PT bimaxilar com ou sem a presença de EP. Observou-se que os fatores funcionais e qualitativos não foram responsáveis pela frequência da EP, embora possa ser um facilitador para o seu desenvolvimento.

Emami et al. (66) relataram que algumas condições promovem o crescimento excessivo de leveduras patogênicas oportunistas como a *Candida sp.* Tais condições seriam: o hábito de dormir com a prótese assim como seu uso contínuo, associado às condições locais da mucosa, que fica sob a prótese, a baixa pressão de oxigênio, o pH baixo, a composição do biofilme que reveste a prótese, o acúmulo de células epiteliais descamativas, bem como a ausência dos efeitos da “limpeza” realizada pela saliva e língua.

A colonização por *Candida sp.* tem sido considerada como principal fator etiológico da EP, conforme observado nos estudos de Ramage et al (4), Pires et al. (38), Figueiral et al. (43), Abaci et al. (49), Emami et al. (66), Coco et al. (70), Kulak et al. (72), Oliveira et al. (73), Cahn (75), Butdz-Jorgensen et al. (76), Zomorodian et al. (77), que isolaram cepas de *Candida sp.* na mucosa bucal, na saliva e no biofilme da prótese, assim como na superfície interna da PT daqueles pacientes acometidos pela doença.

A aderência da *C. albicans* ao acrílico da prótese é apontada como o primeiro passo da patogênese da EP (4). Tal adesão pode ocorrer com ou sem a formação do biofilme na base da PT (78). Muito embora os mecanismos de adesão da *Candida sp.* às superfícies acrílicas sejam desconhecidos, alguns fatores têm sido descritos. A rugosidade da superfície interna da prótese, a energia de superfície dos microrganismos, a energia de superfície do material da base de resina acrílica (79, 80), a hidrofobicidade da superfície celular (79, 81) e o papel da saliva (82) são alguns dos fatores que poderiam influenciar esse mecanismo de adesão.

A PT tem sido considerada um reservatório que possibilita a formação do biofilme (6, 38, 66, 83). O biofilme tem uma composição complexa, que envolve bactérias gram-positivas (30), como o *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus anginosus*, estafilococos e bacilus

como *Actinomyces*, predominantemente, seguido por *Lactobacillus*; e por blastósporos, hifas e pseudohifas de fungos, sendo a *C. albicans* a espécie com maior prevalência. Esta última coloniza cerca de 50 a 60% dos usuários de PT com EP, em comparação com indivíduos saudáveis (6, 38, 66, 70, 72, 76, 83).

Outras espécies de *Candida* como a *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida dubliniensis* e *C. guilliermondi* foram encontradas em pacientes com EP, mesmo que em menor prevalência que a *C. albicans*. Em decorrência desses achados, acredita-se que essas leveduras apresentem algum papel patogênico na EP (1, 4, 43, 84).

A *C. albicans* é um agente patogênico oportunista, isolada em 30% a 40% dos adultos saudáveis, e em 50% a 60% das pessoas usuárias de prótese removível (49, 85). O fator de virulência da *C. albicans* consiste na comutação fenotípica, ou seja, na sua capacidade de apresentar morfotipos de colônias, como a forma de micélio e hifa. As hifas são mais virulentas e invasivas devido a sua capacidade de aderir ao tecido epitelial e penetrar nas células do hospedeiro. Em lesões de EP, a invasão do epitélio bucal superficial é uma característica marcante, acompanhada pela destruição e perda destas células (86). Nos estudos de Budtz-Jorgensen et al. (76), Aguirre (46) e Lemos (57) foi observado, em esfregaços da mucosa palatal e da superfície interna da PT de pacientes com EP, maior presença de hifas de *Candida sp.* Também tem sido aventada a hipótese de que as hifas de *C. albicans* possam aderir e penetrar nas fissuras da superfície da prótese tornando-se assim, mais invasiva para a mucosa bucal (4, 30).

Emani (66) constatou que o biofilme formado na superfície da PT possa ter efeito irritante sobre a mucosa palatal, favorecendo a instalação de um processo inflamatório, que por sua vez, pode modificar as moléculas de adesão, bem como as estruturas da superfície de células da mucosa do hospedeiro. Esta sucessão de modificações pode favorecer a adesão de patógenos. Este achado justificaria os resultados encontrados nos estudos de Al-Dwairi et al. (51), de Emami et al. (87) e de Dagistan et al. (88) nos quais o uso prolongado de PT, a extensão do processo inflamatório na mucosa e também a falta de higiene, seriam fatores de risco importantes para a colonização das superfícies da mucosa por *Candida sp.* (49).

2.1.5 Tratamento

Diversos tratamentos já foram propostos para a EP, porém não existe consenso na literatura sobre qual seria o mais eficaz. As estratégias terapêuticas adotadas incluem a utilização de drogas antifúngicas tópicas ou sistêmicas, agentes antissépticos e irradiação com micro-ondas. Outro recurso seria o uso de laser e a eliminação mecânica do biofilme presente na superfície interna da prótese, bem como na mucosa bucal (63, 89, 90).

2.1.5.1 Antifúngicos

O uso dos polienos antifúngicos nistatina e anfotericina B, imidazol, miconazol e fluconazol constitui a terapia padrão para a EP, segundo Salerno et al. (91).

O regime antifúngico, para o tratamento local, compreende em bochechos de suspensão de nistatina ou anfotericina B. A pomada de nistatina e o miconazol gel devem ser aplicados sobre a superfície interna da PT. Todo o regime antifúngico deve ser mantido três a quatro vezes ao dia, durante duas a quatro semanas. O tratamento com suspensão requer a remoção das próteses a fim de que uma maior concentração do medicamento atinja a mucosa (92).

A nistatina é comumente utilizada no tratamento da EP, visto que elimina as leveduras além de reduzir os sinais clínicos. No entanto, uma vez suspenso o tratamento, a colonização por leveduras e o aspecto edemaciado retornam a índices semelhantes aos encontrados anteriormente ao tratamento (93).

Os polienos, nistatina e anfotericina B, se ligam ao ergosterol, presente na membrana plasmática, com o intuito de provocar o rompimento dessa membrana. Essa ligação favorece a liberação do conteúdo intracelular promovendo a morte celular. Substâncias com tais características são classificadas como fungicidas de largo espectro. Convém ressaltar que tanto a anfotericina B, quanto a nistatina têm gosto desagradável podendo ocasionar, eventualmente, efeitos colaterais gastrointestinais como: náuseas, vômitos e diarreia. No caso da anfotericina B, existe o risco de toxicidade do sistema renal, cardiovascular e neurológico (67).

Dorocka-Bobkowska et al. (94) avaliaram, *in vitro*, o efeito de três antifúngicos polienos: a anfotericina B, a nistatina e a natamicina na aderência da *C. albicans* e *C. glabrata* em células cancerígenas. Os autores observaram que os polienos reduziram a adesão de *Candida sp.*, no entanto, os polienos não demonstraram eficácia na redução da *Candida sp.* já aderidas às células.

Geerts et al. (95) incorporaram Micostatin[®] ao condicionador de tecido Viscogel e observaram uma redução na contagem de leveduras presentes na saliva de indivíduos usuários de PT, com sinais clínicos de EP. Os autores observaram que a redução das leveduras ocorria até o quarto dia nos casos de pacientes que recebiam uma nova PT acrescida de Viscogel. No entanto, esse período passava a ser de sete dias, naqueles que recebiam PTs novas acrescidas de Viscogel/Micostatin[®]. Passado esse período a contagem de leveduras começava a subir até atingir o dia 14. Foi possível observar, no entanto, que a diminuição na contagem de levedura era mais evidente quando a nistatina era incorporada ao condicionador de tecido.

Um problema que precisa ser considerado quando se lança mão da terapia antifúngica tópica é a adesão do paciente. No entanto, uma outra problemática diz respeito a rápida absorção desses agentes na cavidade bucal (9). A rapidez do processo faz com que as concentrações da droga fiquem abaixo do necessário para a terapia. Com o intuito de superar essa dificuldade, a empresa Dumex desenvolveu um verniz contendo miconazol, que quando aplicado sobre a superfície interna da prótese, pode manter uma concentração relativamente elevada do fármaco durante um período prolongado (96).

Parvinen et al. (96) compararam a eficácia do gel de miconazol a 2%, aplicado quatro vezes ao dia durante duas semanas com um verniz contendo 55mg de miconazol de aplicação única no tratamento da EP. Foi avaliado o grau do eritema, além de terem sido colhidas amostras microbiológicas da mucosa e da superfície da prótese nos dias 3, 7, 14, 21, 28 e 35. Os autores observaram que o tratamento com o gel reduziu o número de colônias com mais eficiência do que o verniz, sendo a diferença estatisticamente significativa em todos os momentos de avaliação ($p < 0,01$). Foi possível verificar ainda que a recorrência de *Candida sp.* ocorreu após a suspensão do tratamento com verniz. Sendo assim, os autores indicam a reaplicação do verniz após um mês para potencializar seu efeito micológico.

Dias et al. (97) investigaram a eficácia de um verniz contendo 55mg de miconazol na cura micológica e clínica de pacientes usuários de PT com EP. Houve uma redução global de 88% ($p < 0,05$) do número de levedura após o tratamento. A quantidade média de levedura foi significativamente menor na primeira semana após o início da terapia, no entanto, na terceira semana foi verificado um aumento do número de levedura, apesar da melhora do eritema do palato.

A terapia sistêmica tem sido reservada para infecções bucais que não respondem aos agentes tópicos. O fluconazol e o itraconazol do grupo triazóis muito acrescentaram ao tratamento deste tipo de infecção, uma vez que afetam a permeabilidade da membrana da *Candida sp.* por interferir com a síntese do ergosterol. É importante atentarmos, no entanto, para a hepatotoxicidade e toxicidade renal podem manifestar-se diante do uso prolongado dessas drogas (98).

O fluconazol tem demonstrado ser eficiente na redução do eritema e da concentração de células de levedura, muito embora uma alta taxa de recidiva tenha sido relatada após o tratamento a longo prazo. Budtz-Jorgensen et al. (99) observaram a erradicação de *C. albicans* da mucosa e também da superfície da PT acompanhada da redução do eritema. Essas observações, no entanto passaram a ser questionáveis quando a quantidade de levedura no esfregaço apresentou-se semelhante aquela observada no primeiro momento do estudo na quarta semana.

Kulak et al. (100) em estudo com amostra de 45 indivíduos usuários de PT avaliaram diferentes condições. Os autores dividiram os 45 indivíduos em três grupos: o primeiro grupo recebeu um comprimido de 50mg de fluconazol, duas vezes por semana; o segundo teve clorexidina a 2% aplicada na superfície da PT, duas vezes ao dia, associada ao uso de fluconazol por duas semanas; e o terceiro recebeu apenas PTs novas sem fazer uso de qualquer tipo de medicação. Das três intervenções, a associação do fluconazol com a clorexidina a 2% foi a que apresentou melhores resultados clínicos, tendo 54% dos indivíduos livres de EP enquanto 33% apresentaram apenas melhora do quadro clínico. Os exames micológicos dos esfregaços de todos os pacientes não registraram a presença de nenhuma hifa, embora os blastósporos tenham permanecido. A recidiva, no entanto ocorreu nos três grupos.

Arikan et al. (101) observaram que a associação do fluconazol 50mg com a clorexidina a 2%, aplicada na superfície da prótese, duas vezes ao dia, durante duas semanas, apresentou redução do número de colônias de *Candida sp.* e também do

eritema em indivíduos com EP generalizada quando comparada com aqueles que receberam somente fluconazol e PT nova. Os autores observaram, no entanto que a recidiva ocorreu após duas semanas.

Cross et al. (29) compararam o efeito do fluconazol e do itraconazol no tratamento da EP. Os autores notaram que ambos demonstraram diminuição do eritema, bem como da quantidade de colônias de levedura na mucosa, apesar de não ter sido observada cura micológica. A *C. albicans* foi erradicada, mas a *C. glabrata* persistiu após a terapia antifúngica.

Cross et al. (102) avaliaram o efeito da cápsula e do líquido de itraconazol no tratamento da EP. Observaram que a forma líquida de itraconazol se manteve em maior concentração na saliva e no sangue do que a forma em cápsula. Tal fato, não representou nenhuma eficácia adicional ao tratamento, uma vez que ambos reduziram o eritema da mucosa e erradicaram a *C. albicans*, apesar de a *C. glabrata* ter se mostrado resistente.

Cross et al. (103) realizaram um estudo longitudinal para avaliar a recorrência de EP em pacientes tratados com itraconazol após três anos de uso. Participaram do estudo 22 pacientes usuários de PT. Foram avaliados parâmetros relacionados com as próteses como: hábitos de higiene, índice de placa, além da presença de eritema na mucosa do palato. Também foram colhidas amostras microbiológicas da mucosa do palato e da língua. Os autores notaram que após os três anos, quatro pacientes apresentaram cepas de *C. albicans* diferentes das apresentadas inicialmente, embora as cepas de *C. glabrata* permanecessem inalteradas. Tal resultado foi atribuído à recorrência da infecção, uma vez que o tratamento não erradicou totalmente as cepas; um outro fator a ser considerado foi a PT, que foi apontada como o sítio da reinfecção.

Koray et al. (104) compararam o efeito do fluconazol com bochechos de hexetidina na terapia da EP. Os 61 pacientes selecionados foram divididos em três grupos; o primeiro foi tratado apenas com fluconazol, sob a forma de cápsulas Zolax 50 mg, uma vez ao dia; o segundo, com bochechos de hexetidina a 0,1%, duas vezes ao dia; enquanto o terceiro recebeu tanto fluconazol quanto hexetidina durante os 14 dias do estudo. Os pacientes de todos os grupos apresentaram redução estatisticamente significativa da quantidade de *C. albicans* na saliva, nas lesões e na PT, após o tratamento, quando comparados com os resultados observados antes do tratamento ($p < 0,05$). Entretanto, não houve diferença entre os

três grupos quando foi comparada a quantidade de *C. albicans* na saliva, nas lesões e na PT, após o tratamento.

Dorocka-Bobkowska e Konopka (105) compararam a sensibilidade de cepas de *Candida sp.* de indivíduos com EP frente aos antifúngicos anfotericina B, 5-fluorocitosina, fluconazol e itraconazol. A *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e a *C. parapsilosis* mostraram-se sensíveis a anfotericina B e ao 5-fluorocitosina. Entretanto, foi possível observar que o fluconazol e o itraconazol não foram efetivos contra 5,6% e 7% das cepas de *C. albicans* e 18,4% e 10,2% das demais cepas de *Candida sp.*

Diante do exposto é possível observar que a terapia antifúngica é eficaz no tratamento da EP, uma vez que existe uma crença relativa ao papel patogênico da *Candida sp.* nesta desordem. No entanto, é conveniente associar a limpeza das próteses a redução da contaminação por *Candida sp.* na superfície da PT. O que se sabe é que a eficácia do tratamento antifúngico é limitada, sendo que a recorrência pode ocorrer num curto período de tempo após o término do tratamento (69, 100, 103, 104).

2.1.5.2 Fitoterápicos

Os fitoterápicos são substâncias obtidas a partir de plantas, que podem ser utilizados como remédios artesanais sob a forma de chás, soluções, comprimidos, dentre outros. O uso destas plantas no tratamento e na cura de enfermidades é tão antigo quanto a espécie humana, e os conhecimentos de seus efeitos vem transpondo gerações, tendo um importante papel científico e histórico (106).

O Brasil é um país privilegiado em relação ao emprego da fitoterapia, pois possui 25% da flora mundial e um patrimônio genético de grande potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos, o que corresponde a mais de cem mil espécies, das quais menos de 1% tiveram suas propriedades avaliadas cientificamente para determinar uma possível ação medicinal (107).

Nas últimas décadas, têm sido observado um crescente uso de produtos naturais para prevenção de doenças bucais. Diversos relatos na literatura têm demonstrado que estes produtos apresentaram atividade antimicrobiana sobre os

patógenos bucais, como a *C. albicans*. Além disso, estes produtos naturais podem desempenhar um papel muito importante no tratamento da EP (108).

Vasconcelos et al. (109) avaliaram a utilização de um gel contendo o extrato de romã como um agente antifúngico contra candidíase associada a EP. Sessenta pacientes com EP foram distribuídos em dois grupos: o grupo A utilizou miconazol (Daktarin® gel) e o grupo B usou o gel de *P. granatum* (romã). Ambos os grupos utilizaram os medicamentos três vezes por dia, durante 15 dias. Quarenta e oito horas depois de terminar o tratamento, os pacientes foram reexaminados e um segundo conjunto de amostras foi recolhido para análise fúngica. Os resultados clínicos mostraram uma resposta satisfatória envolvendo 27 e 21 indivíduos, dos grupos A e B, respectivamente. Foi observada ausência de leveduras em 25 indivíduos do grupo A e 23 do grupo B. Concluiu-se que o extrato de *P. granatum* pode ser utilizado como um agente antifúngico tópico para o tratamento da EP.

Amanlou et al. (110), em um estudo randomizado, avaliaram a eficácia do gel de miconazol a 2% em comparação ao gel da planta *Zataria multiflora* a 0,1% quando aplicado quatro vezes por dia, durante duas semanas no tratamento da EP. Vinte e quatro pacientes foram incluídos no estudo e submetidos a exame clínico e microbiológico da mucosa do palato e da superfície da prótese nos dias 0, 7, 14, 21 e 28 após o início da terapia. Os resultados mostraram que o gel de *Zataria multiflora* reduziu o eritema da superfície do palato de maneira mais eficaz do que o gel de miconazol, mas não reduziu a contagem de colônias da superfície da prótese de forma tão eficiente como o miconazol.

Catalán et al. (111) identificaram a ação do óleo *Melaleuca alternifolia* (árvore do chá) incorporado a condicionadores de tecidos sobre diferentes cepas *C. albicans*, *in vitro* e *in vivo*. A avaliação da atividade antifúngica, *in vitro*, sobre *C. albicans*, isoladas de pacientes com EP classe II, envolveu três grupos: a) *M. alternifolia*; b) condicionadores de tecido (Fitt, Lynam, Coe-Comfort) misturados com o óleo e, c) condicionadores de tecido (Fitt, Lynam, Coe-Comfort) misturados com nistatina 100.000 UI. Já a atividade *in vivo* envolveu 27 pacientes com EP classe II distribuídos em três grupos: *M. alternifolia* com Coe-Comfort; nistatina com Coe-Comfort; e Coe-Comfort, correspondente ao grupo controle. Amostras microbiológicas do palato e da superfície da prótese foram coletadas durante um período de 12 dias. Os resultados *in vitro*, demonstraram que a dose de 0,2 ml do óleo de *M. alternifolia* e a combinação do óleo com os condicionadores de tecido

foram efetivos na inibição da *C. albicans*; em contrapartida quando os condicionadores foram utilizados sozinhos não foi observado nenhum efeito sobre o crescimento da *C. albicans*. Todavia, os resultados *in vivo*, mostraram que os indivíduos tratados com *M. alternifolia* em associação com Coe-Comfort, obtiveram uma diminuição significativa da inflamação palatal em comparação com aqueles tratados apenas com Coe-Comfort ($p < 0,001$). Além disso, uma inibição significativa do crescimento de *C. albicans* foi observada nos indivíduos que utilizaram o *M. alternifolia* associado ao Coe-Comfort, em comparação com apenas Coe-Comfort ($p = 0,000004$). Foi possível concluir que o óleo de *M. alternifolia* associado ao condicionador de tecido Coe-Comfort é eficaz no tratamento da EP.

Paiva et al. (112) avaliaram a ação do gel da planta Unha de gato, *Uncaria tomentosa*, em pacientes portadores de candidíase bucal. Para essa avaliação 20 pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo teste, que foi orientado a utilizar o gel de *Uncaria tomentosa* sobre as lesões na cavidade bucal, três vezes ao dia, por um período de 14 dias e o grupo controle, que utilizou o Miconazol (Daktarin[®] gel) da mesma forma prescrita para o grupo teste. Após o período de tratamento, os pacientes retornaram para nova avaliação clínica e laboratorial. Três dos dez (30%) pacientes não apresentaram sintomatologia relacionada à candidíase após os 14 dias de tratamento com o gel de *Uncaria tomentosa*, enquanto o grupo que utilizou o Miconazol mostrou o desaparecimento da sintomatologia em 40% dos pacientes. Foi observada uma ação eficaz do gel de *Uncaria tomentosa* sobre as espécies *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. guilliermondii*. Assim, a *Uncaria tomentosa* mostrou ser um fitofármaco promissor na Odontologia, apresentando vantagem sobre o miconazol, já que não provocou reações adversas nos pacientes, enquanto 40% dos pacientes do grupo controle (miconazol) apresentaram reações indesejáveis, como náuseas e dor epigástrica.

Todavia outros estudos são necessários a fim de esclarecer o mecanismo antifúngico dos extratos sob diferentes condições.

2.1.5.2.1 Própolis

A palavra própolis é derivada do grego *pro-*, em defesa, e *polis-*, cidade ou comunidade, isto é, em defesa da comunidade (113). De modo geral, a própolis contém 50-60% de resinas e bálsamos, 30-40% de ceras, 5-10% de óleos essenciais, 5% de grão de pólen, além de microelementos como alumínio, cálcio, estrôncio, ferro, cobre, manganês e pequenas quantidades de vitaminas B1, B2, B6, C e E (114).

A coloração da própolis depende de sua procedência. Apresenta uma gama de tons que variam de marrom escuro, passando a uma tonalidade esverdeada, até o marrom avermelhado. A própolis possui odor característico, que pode variar de uma amostra para outra (115).

A própolis bruta contém impurezas, tais como madeira, cera, pólen e abelhas mortas, de modo que é necessário uma observação macroscópica da amostra para eliminar as impurezas e purificar a própolis antes da preparação dos extratos. Os solventes utilizados na extração da própolis são geralmente álcoois: metanol e etanol. No entanto, o solvente mais utilizado é o etanol. O etanol a 70% é o ideal para extrair a maior parte dos componentes ativos da própolis. A água também tem sido utilizada em alguns estudos, no entanto, é importante notar que, em geral, a água dissolve uma pequena parte dos constituintes da própolis, cerca de 10% do seu peso, enquanto o etanol a 70% pode dissolver de 50 a 70%, dependendo da quantidade de cera. Os extratos de própolis são preparados por maceração ou, em alguns casos, com procedimentos utilizando metanol ou etanol a 96%. Esses processos de extração, através de diferentes solventes (metanol, etanol ou água), podem extrair compostos diferentes da própolis, podendo influenciar suas atividades farmacológicas (Figura 2.1) (116).

Figura 2.1 Própolis (A) própolis bruta, (B) extrato de própolis aquoso, (C) extrato de própolis etanólico, (D) gel de própolis

A composição química da própolis é bastante complexa e variada, estando relacionada à ecologia da flora de cada região visitada pelas abelhas além do período de coleta da resina. Convém ressaltar que a variabilidade genética das abelhas rainhas também influencia a composição química da própolis (114).

Os compostos químicos da própolis incluem flavonóides (como a galangina, quercetina, pinocembrina e kaempferol), ácidos aromáticos e ésteres, aldeídos e cetonas, terpenóides e fenilpropanóides (como os ácidos caféico e clorogênico), esteróides, aminoácidos, polissacarídeos, hidrocarbonetos, ácidos graxos e vários outros compostos em pequenas quantidades (11). Fazem parte ainda da sua constituição, elementos inorgânicos como o cobre, manganês, ferro, cálcio, alumínio, vanádio e silício (115).

De todos esses grupos de compostos, certamente o que tem chamado mais atenção dos pesquisadores é o dos flavonóides (117). A eles, bem como aos ácidos fenólicos, são atribuídas propriedades antibacteriana (14, 15, 118), antiviral, antioxidante (13), antifúngica (16, 17), antiprotozoário (18), antitumoral, imunomodulação (21), anti-inflamatória (22) entre outras propriedades terapêuticas (23).

A amplitude das atividades farmacológicas da própolis é maior em regiões tropicais do planeta e menor em regiões temperadas, refletindo a diversidade vegetal destas regiões; nas regiões tropicais a diversidade vegetal é muito superior à diversidade observada nas regiões temperadas (117).

Em 2000, doze tipos distintos de própolis brasileira foram quimicamente caracterizadas e classificadas de tipo 1 a 12. No entanto, existem controvérsias em relação ao teor de flavonóides nas amostras brasileiras, nas quais os ácidos fenólicos são geralmente bem mais abundantes (11). Mantovani et al. (119) avaliaram a composição química de amostras de própolis coletadas nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, sendo que a amostra originária do Sul apresentou maior quantidade de flavonóides em sua composição, enquanto a amostra proveniente do Sudeste mostrou maior quantidade de compostos fenólicos totais.

A própolis é um dos poucos "remédios naturais" que vêm sendo utilizado por um longo período de tempo por diferentes civilizações. Embora já existam relatos atribuindo à própolis às mais variadas aplicações em medicina popular e em veterinária, estudos científicos vêm corroborando o grande potencial terapêutico da própolis, principalmente no que se refere a atividades anti-inflamatória, antimicrobiana, antineoplásica e antioxidante. O melhor conhecimento de suas propriedades visa, além da pesquisa e desenvolvimento de novas drogas, a agregação de valor econômico à própolis bruta, a fim de gerar uma fonte econômica de exploração agrícola e extrativismo autossustentável (120).

Certamente, a capacidade da própolis de inibir o crescimento de microrganismos é a atividade farmacológica mais conhecida e comprovada cientificamente. Apesar de suas distintas composições, amostras da própolis da Europa são muito similares às amostras provenientes do Brasil em relação à atividade antimicrobiana (121).

A atividade antimicrobiana da própolis é atribuída, principalmente, a flavonona, a pinocembrina, ao flavonol galagina e ao éster feniletil do ácido caféico, os quais provavelmente inibem o RNA-polimerase bacteriano. Outros componentes como os flavonóides, o ácido caféico, o ácido benzoico e o ácido cinâmico agem na membrana ou na parede celular da bactéria causando danos funcionais e estruturais (118).

A primeira investigação sistemática quanto à propriedade antibacteriana da própolis foi realizada por Kikalvin, em 1948 (122). Esta propriedade se deve

principalmente aos flavonoides, pinocembrina e galangina. Park et al. (123) demonstraram a atividade antibacteriana em culturas de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritides*. Ensaios de antibiose com a própolis, frente a dez bactérias gram-positivas e 20 gram-negativas, constataram que a atividade antibacteriana da própolis é mais efetiva sobre as bactérias gram-positivas (124).

A própolis também tem demonstrado excelentes atividades fungistática e fungicida, em testes *in vitro* com leveduras (125). Ota et al. (126) verificaram a influência do extrato da própolis no número de *Candida sp.* presente na saliva. A atividade antifúngica da própolis foi estudada em testes de sensibilidade em 80 cepas de espécies *Candida*: 20 cepas de *C. albicans*, 20 cepas de *C. tropicalis*, 20 cepas de *C. krusei* e 15 cepas de *C. guilliermondii*. Foi observado que a própolis mostrou atividade antifúngica contra *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, respectivamente. No teste *in vivo*, os pacientes usuários de PT, que fizeram uso do extrato da própolis hidroalcoólico, mostraram uma diminuição no número de *Candida sp.*

D'Aurea et al. (127) avaliaram o efeito do extrato da própolis sobre os fatores de virulência da *C. albicans*. Foram avaliadas a formação de hifas, a atividade de fosfolipase e adesão dos fungos às células epiteliais. As duas amostras de própolis utilizadas inibiram significativamente as cepas de *C. albicans*. Além disso, o comprimento de hifas foi reduzido mesmo com uma baixa concentração de própolis. Houve inibição da atividade de fosfolipase, dependendo da dose e do tempo de atuação; nenhum efeito foi observado no que diz respeito a adesão às células epiteliais bucais e a hidrofobicidade da superfície.

Dias et al. (128) avaliaram, *in vitro*, a atividade antifúngica de catorze amostras comerciais de extratos etanólicos e aquoso de própolis brasileira contra cepas de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. guilliermondii*. A nistatina (100.000 UI), a água destilada estéril e o etanol foram utilizados como controle positivo, negativo e solvente, respectivamente. Os resultados demonstraram que todos os extratos etanólicos de própolis testados inibiram o crescimento *in vitro* de *Candida sp.* O extrato aquoso de própolis mostrou pouca ou nenhuma eficácia na inibição do crescimento *in vitro* das leveduras. Além disso, o extrato aquoso de própolis promoveu zonas de inibição significativamente menores do que as da nistatina. Assim, os autores sugeriram que os extratos

etanólicos de própolis poderiam ser usados como um medicamento alternativo para o tratamento de infecções fúngicas da cavidade bucal, tais como a candidíase bucal ou a EP, visto que os extratos etanólicos de própolis foram mais eficazes contra a *Candida sp.*

Molina (129) et al. avaliaram *in vitro* a atividade antifúngica de extratos naturais (própolis, mamona, sálvia e calêndula) sobre 20 cepas de *C. albicans* isoladas da cavidade bucal. Os resultados demonstraram que o extrato glicólico de própolis apresentou capacidade fungicida para todas as cepas de *C. albicans*, com concentração fungicida mínima de 3,12% para 90% das cepas. O extrato glicólico de sálvia apresentou capacidade fungicida para 80% das cepas, com concentração fungicida mínima variando de cinco a 50%. O extrato glicólico de calêndula demonstrou atividade fungicida apenas para 10% das cepas. O extrato da mamona não apresentou atividade fungicida para nenhuma cepa. Concluiu-se que o extrato de própolis foi o mais efetivo, apresentando atividade antifúngica para todas as cepas de *C. albicans* avaliadas.

Diante das atividades da própolis, alguns estudos como os de Ceschel et al. (9), Santos et al. (24), Santos et al. (25), Gomes et al. (130), e Casaroto et al. (108) têm sugerido sua utilização no tratamento de doenças infecciosas bucais, uma vez que o uso de agentes tópicos tem a desvantagem do efeito de explosão inicial seguido de uma diminuição rápida na sua concentração devido ao fluxo salivar e a mobilidade dos tecidos.

Assim, as formulações mucoadesivas bucais, que controlam a liberação da droga, são esperadas para superar os problemas conforme observado no estudo de Ceschel et al. (9). Este estudo desenvolveu uma formulação tópica mucoadesiva contendo extrato etanólico de própolis e, em seguida, realizaram um ensaio *in vivo* em dez voluntários por oito horas, a fim de avaliar o comportamento mucoadesivo e o conforto da formulação. Os autores notaram que o gel apresentava características tecnológicas, tais como: solubilidade elevada da própolis, ausência de etanol que possui ações irritantes sobre a mucosa bucal e capacidade de absorver o fluxo de própolis através da mucosa. A avaliação, *in vivo*, do gel mucoadesivo revelou conforto adequado sem causar irritação durante o período do estudo, além de ter sido aceito pelos voluntários.

Gomes et al. (130), em um estudo *in vitro*, avaliaram a atividade antimicrobiana de uma formulação adesiva de própolis, utilizando o método de

difusão em ágar com diferentes concentrações de própolis (5%, 10%, 15% e 20%), contra sete patógenos bucais: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Actinomyces israeli*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Foi observado que a pomada de própolis a 20% teve zonas de inibição de crescimento estatisticamente diferentes da pomada de própolis a 5% para todos os microrganismos testados ($p < 0,05$). Para todas as concentrações de própolis testadas no estudo, as cepas de *Candida* foram mais susceptíveis à própolis do que a nistatina a 5% (controle positivo), bem como, todas as bactérias testadas foram mais suscetíveis à pomada de própolis a 20% em comparação ao controle positivo (Tetraciclina a 1%) ($p < 0,05$). Assim, os autores concluíram que a ação antimicrobiana observada nesta nova formulação permitiu sugerir a sua utilização como uma terapia alternativa para as condições infecciosas da cavidade bucal, sem causar grandes efeitos adversos locais ou sistêmicos.

2.1.5.2.1.1 *Própolis no tratamento da estomatite protética*

Conforme observado nos estudos citados anteriormente, Gomes et al. (130) assim como Dias et al. (128) sugerem a própolis como um tratamento alternativo para a EP, visto que as terapias existentes não impedem a recidiva da infecção por não erradicarem as cepas de *Candida sp.*

Assim, Santos et al. (24) verificaram o efeito terapêutico tópico do extrato da própolis brasileira verde sobre candidíase oral em pacientes usuários de PT comparado ao grupo controle, que fez uso de nistatina. Os resultados indicaram que houve regressão similar entre os pacientes, que foram tratados com extrato de própolis e nistatina. Os pesquisadores acreditam que o método terapêutico utilizado nesta pesquisa é eficaz no tratamento da candidíase oral associada com EP.

Silva et al. (131) verificaram a influência de nistatina, fluconazol e gel orobase de própolis sobre a superfície de resinas acrílicas durante o período de 14 dias. Os resultados mostraram que a rugosidade aumentou para ambas as resinas acrílicas, apesar de não diferir entre si ($p > 0,05$). Os autores concluíram que os agentes antifúngicos podem interferir nas propriedades da superfície de resina acrílica, quando esta é associada a adesão de *Candida sp.*

Santos et al. (25), em estudo piloto, avaliaram clinicamente a eficácia de uma nova formulação de gel de própolis brasileiro em pacientes com diagnóstico de EP. A amostra do estudo consistiu em 30 pacientes usuários de PT, que foram divididos em dois grupos: aqueles que receberam o tratamento com Daktarin[®] gel e aqueles que receberam o gel de própolis brasileiro. Todos os pacientes foram instruídos a aplicar o produto quatro vezes ao dia durante uma semana. Os pacientes que foram tratados com Daktarin[®] gel e com o gel de própolis brasileiro tiveram a remissão clínica do edema e eritema do palato. Segundo os autores, o gel de própolis brasileiro pode ser uma alternativa para o tratamento tópico de EP.

Vários são os tratamentos propostos para a EP na literatura, entretanto a sua taxa de recorrência é alta devido à falta de terapias eficazes na erradicação do fungo da mucosa e, principalmente, da prótese. Diante disso, o uso de produtos naturais como alternativa para tratamento e/ou prevenção de doenças bucais podem proporcionar esta efetividade, uma vez que apresentam características terapêuticas essenciais para a cura desta infecção. Assim, a própolis se enquadra neste contexto, visto que apresenta atividades anti-inflamatórias, antibacterianas e antifúngicas. Com intuito de colaborar na elucidação dessa questão, a presente pesquisa se propõe a utilizar um gel de própolis mucoadesivo para o tratamento da EP, assim como avaliar o seu efeito clínico e citológico.

3 PROPOSIÇÃO

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do gel de própolis comparativamente a suspensão de nistatina no tratamento da EP, por meio de análise clínica e citológica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os achados citológicos da mucosa palatina e da superfície interna da PT antes da intervenção;
- Avaliar e comparar o efeito clínico dos tratamentos sobre a mucosa do palato antes e após a intervenção; e,
- Avaliar a presença, ou ausência de células epiteliais, inflamatórias, fungos e/ou bactérias na mucosa do palato e na superfície interna da PT, bem como comparar os achados antes e após as intervenções.

4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa procurou avaliar clinicamente e por meio de citologia esfoliativa a EP em pessoas idosas usuárias de PT e o efeito do gel de própolis como uma terapia alternativa para esta infecção.

Os pacientes selecionados foram divididos em dois grupos. Um grupo aplicou o gel de própolis na superfície interna da PT maxilar, enquanto o outro grupo realizou bochecho de nistatina quatro vezes ao dia por um período de quatorze dias.

Esses pacientes foram diagnosticados quanto ao tipo da EP e submetidos a exames de citologia esfoliativa em quatro momentos diferentes. Foram aplicados questionários com o intuito de avaliar a função cognitiva e fornecer dados demográficos que incluíam queixas comuns, fumo, tempo e hábito de uso e de higiene da prótese.

4.1 CASUÍSTICA

Foram avaliados 160 indivíduos dos quais selecionou-se 32 desdentados portadores de PT maxilar com EP, que compareceram voluntariamente à Clínica do Programa Envelhecer Sorrindo do Departamento de Prótese da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) no período compreendido entre setembro de 2011 e junho de 2012.

Essa pesquisa teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FOUSP sob protocolo 191/10 (Anexo A). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi devidamente entregue a todos os pacientes informando sobre a finalidade da pesquisa, os métodos do trabalho e de tratamento (Apêndice A). A participação deu-se de forma espontânea após ser dada ciência de todo o conteúdo do trabalho, dos riscos e benefícios, com todas as dúvidas pertinentes esclarecidas. Os pacientes tinham a opção de aceitar, ou não, participar do estudo, e tinham total liberdade de retirar-se da pesquisa no momento em que entendessem que lhes convinha. A confidencialidade das informações obtidas foi preservada, durante todo o processo.

Os propósitos éticos relacionados a este trabalho encontram-se fundamentados na Resolução 196/96 da legislação brasileira editada pelo Ministério

da Saúde (132), que direciona todas as pesquisas, envolvendo seres humanos buscando respeitar os princípios da autonomia, beneficência, não maleficência e justiça, na tentativa de preservar a cidadania e a dignidade dos participantes da pesquisa.

4.2 MATERIAL

Os materiais utilizados para a realização da pesquisa foram:

- Ficha de anamnese (Apêndice B);
- Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Anexo B);
- *Cytobrush*, (Kolplast Comercial Industrial do Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brasil);
- Gel de própolis (Empresa Bioactive Tecnologia em Polímeros LTDA) (Figura 4.1);
- Suspensão de nistatina 100.000 UI (Genérico do Laboratório Teuto Brasileiro) (Figura 4.2);
- Álcool 95%;
- Porta lâminas;
- Coloração de Papanicolau;
- Coloração PAS;
- Lâminas de vidro para microscopia 26x76mm fosca lapidada (Precision);
- Lamínulas 24X60 (Precision); e,
- Microscópio binocular modelo Olympus CH2 (Olympus®, Japão).

4.2.1 Composição do gel de própolis

O gel (Figura 4.1) foi fornecido pela empresa Bioactive Tecnologia em Polímeros LTDA (São Paulo, SP, Brasil), contendo 81,2% de copolímero de ε-caprolactona, L-lactide e polietilenoglicol (Sigma-Aldrich, Estados Unidos) associado a 5% de extrato aquoso de própolis marrom (Empresa Novomel, São Paulo, SP,

Brasil) purificada, e complementado com sacarina, mentol e água ultrapura (Synth, São Paulo, SP, Brasil) (Anexo C). O gel é patenteado pela Empresa Bioactive.

Figura 4.1 – Gel de própolis

4.2.2 Composição da suspensão de nistatina 100.000 UI

A suspensão oral de nistatina (Figura 4.2), utilizado nesse estudo, consiste em um medicamento genérico, sob a Lei 9.787 de 1999, do Laboratório Teuto Brasileiro. Cada ml da suspensão contém nistatina (100.000 UI/ml) e glicerol, sorbitol 70%, sacarose, carboximetilcelulose, fosfato de sódio dibásico, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, álcool, aroma de cereja/menta e água purificada, como veículo (1 ml) (Anexo D).

Figura 4.2 – Suspensão oral de nistatina 100.000 UI

4.3 MÉTODO

4.3.1 Desenho de estudo

A pesquisa consistiu em um ensaio clínico randomizado controlado simples cego. A randomização se deu por alocação aleatória, onde os pacientes sorteavam a que grupo iriam pertencer. Assim, havia um envelope com cartões verdes, que correspondia ao grupo do gel de própolis, e com cartões vermelhos, referente ao grupo da nistatina. Desta forma, os pacientes eram distribuídos em cada grupo até que os grupos fossem completados (133).

4.3.2 Seleção da amostra

Foram selecionados para participar do estudo pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão do estudo. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente por meio de anamnese e exame clínico.

4.3.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes de ambos os gêneros;
- Idade ≥ 60 anos;
- Usuários de PT maxilar;
- Não estar sob tratamento protético;
- Ser portador de EP classes 1 e 2, segundo classificação de Newton, e;
- Apresentar a pontuação MEEM ≥ 25

4.3.2.2 Critérios de exclusão

- Ser portador de prótese parcial removível (PPR) maxilar, implantossuportada ou implanto-retida;
- Apresentar EP classe 3, segundo a classificação de Newton;
- Apresentar doença infecciosa sistêmica, de qualquer natureza, aguda ou crônica, com ou sem manifestação bucal;
- Apresentar neoplasias malignas, de natureza bucal;
- Ter sido submetido a qualquer tipo de tratamento radioterápico;
- Ter sido submetido a tratamento prolongado com antibioticoterapia de amplo espectro ou antifúngico;
- Ser alérgico a própolis e mel; e,
- Não consentir participar do estudo.

4.3.2.3 Grupo nistatina

Quinze pacientes receberam o tratamento convencional com suspensão de nistatina 100.000 UI, conforme indicação do fabricante (Genérico do Laboratório Teuto Brasileiro), que consiste no uso diário por via oral de seis em seis horas, 5 ml, durante 14 dias, realizando bochecho da solução e mantendo-a por um minuto na cavidade bucal (Anexo D).

4.3.2.4 Grupo gel de própolis

Quinze pacientes aplicaram o gel de própolis na superfície interna da PT maxilar quatro vezes ao dia por um período de quatorze dias. Antes da aplicação os pacientes eram instruídos a realizar a higiene da PT e da mucosa, da maneira habitual. A forma de aplicação foi demonstrada para cada paciente individualmente.

O gel era aplicado com o dedo indicador em toda a superfície interna seca da PT (24, 25).

4.4 CAMPO DE ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida no ambulatório do Programa Envelhecer Sorrindo no Departamento de Prótese e as análises citopatológicas foram feitas no laboratório de Patologia, ambos localizados na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), na Avenida Professor Lineu Prestes, 2227, Cidade Universitária, Butantã, São Paulo-SP. O gel de própolis foi produzido e cedido pela empresa Bioactive Tecnologia em Polímeros LTDA, na Avenida Professor Lineu Prestes, 2242, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), Centro de Inovação, Empreendedorismo e Tecnologia (CIETEC), sala 01, Cidade Universitária – Butantã, São Paulo.

4.5 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

4.5.1 Questionários

A coleta de dados acontecia às quartas-feiras no Ambulatório do Programa Envelhecer Sorrindo do departamento de Prótese da FOUSP. Todos os participantes eram submetidos a um questionário produzido pelo pesquisador responsável, que visava avaliar os dados demográficos bem como condições sistêmicas, uso de medicamentos, fumo, idade da prótese, hábitos de uso e de higiene para com a PT. Além desse questionário, foi utilizado um outro questionário intitulado MEEM para avaliação da cognição, a fim de avaliar se os pacientes eram capazes de assimilar as orientações relacionadas com a metodologia do estudo.

a. Mini Exame do Estado Mental

Os pacientes respondiam questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas, como a orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). A pontuação do MEEM pode variar de um mínimo de 0 pontos, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos até um total máximo de 30 pontos, que, corresponde a melhor capacidade cognitiva. Qualquer pontuação igual, ou superior, a 25 pontos (de 30) é considerada normal. Esses valores são analisados de acordo com o grau de escolaridade dos participantes, sendo considerados com comprometimento cognitivo, aqueles que apresentam pontuação menor que 24, no caso dos altamente escolarizados; os que apresentam pontuação menor que 18, no caso dos pacientes que possuem até o nível médio de escolaridade; para os analfabetos, pontuações menores que 14 já determinam algum grau de comprometimento (134).

4.5.2 Diagnóstico da estomatite protética

A EP foi diagnosticada, clinicamente, levando em consideração a alteração da cor e textura da mucosa, além da sintomatologia. As lesões eram classificadas de acordo com os critérios estabelecidos por Newton (31): tipo I: inflamação localizada ou hiperemia puntiforme; tipo II: eritema difuso; tipo III: hiperplasia papilar no palato, conforme observado na figura 4.3.

Para avaliar a resposta clínica da mucosa dos indivíduos frente aos tratamentos propostos, durante os diferentes momentos de avaliação, o grau do eritema foi classificado de acordo com o índice proposto por Budtz-Jorgensen et al. (99) que compreende quatro graus: 0: sem inflamação; 1: inflamação leve, 2: inflamação moderada e 3: inflamação severa.

Figura 4.3 – Classificação de Newton (A) Tipo I: inflamação localizada ou hiperemia puntiforme, (B) Tipo II: eritema difuso e (C) Tipo III: hiperplasia papilar

4.5.3 Citologia esfoliativa e processamento laboratorial

Para a coleta das células epiteliais, inflamatórias e microbianas da mucosa palatal sob a PT, assim como do biofilme presente na superfície interna da PT maxilar, era utilizada *citobrush* (Kolplast Comercial Industrial do Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brasil).

Antes da coleta das células, o paciente realizava um bochecho com água, a fim de remover restos necróticos, ou alimentares, que eventualmente estivessem presentes na mucosa. A escova era colocada na boca do paciente até que as cerdas encostassem na área eritematosa presente na mucosa palatal (Figura 4.4).

A coleta da superfície interna da prótese era feita imediatamente após a remoção da mesma da boca do paciente. A escova era esfregada, vigorosamente, sobre a superfície da PT, a fim de coletar o máximo de biofilme possível (Figura 4.5).

Em seguida, o esfregaço era feito sobre as lâminas de vidro limpas e secas, para serem imediatamente mergulhadas em álcool 95%, permanecendo nessa solução pelo tempo mínimo de uma hora (Figura 4.6).

Para cada paciente eram obtidas quatro lâminas, sendo três da mucosa palatal e uma da PT maxilar. As lâminas eram identificadas e acompanhadas por um breve resumo clínico.

As coletas eram feitas antes do início da aplicação das intervenções (dia 0), e após 5, 7 e 14 dias das aplicações.

As amostras eram encaminhadas e processadas em laboratório para coloração, pela técnica de Papanicolaou e do PAS. Todo processamento foi realizado no Laboratório de Patologia da FOU SP.

Figura 4.4 – Coleta das células da mucosa do palato com *cytobrush*

Figura 4.5 – Coleta do biofilme da superfície interna da PT maxilar com *cytobrush*

Figura 4.6 – Esfregaço na lâmina de vidro

4.5.3.1 Coloração Papanicolaou

A coloração de Papanicolaou foi realizada pela máquina Tissue-Tek DRS 2000 A-D1 (Sakura®), conforme o protocolo do Laboratório de Patologia da FOUSP descrito no quadro 4.1 (Figura 4.7).

Passos	Substância química	Procedimentos
1	Água corrente	10 mergulhos
2	Água destilada	10-15 mergulhos
3	Hematoxilina de Harris	3 minutos
4	Água corrente	5 minutos
5	Água destilada	2 mergulhos
6	Álcool Absoluto	2 minutos
7	Orange G-36	15 minutos
8	Álcool Absoluto	10-15 mergulhos
9	EA-36	15 minutos
10	Álcool Absoluto	10 mergulhos
11	Álcool Absoluto	10 mergulhos
12	Álcool Absoluto	10 mergulhos
13	Álcool Absoluto	10 mergulhos
14	50/50 Xilol e Álcool	10-15 mergulhos
15	Xilol I	5 minutos
16	Xilol II	5 minutos

Quadro 4.1 – Quadro descritivo da sequência da técnica de coloração de Papanicolaou

Figura 4.7 – Coloração de Papanicolaou executada pela máquina Tissue-Tek DRS 2000 A-D1 (Sakura®)

4.5.3.2 Coloração Ácido periódico de Schiff

A coloração PAS foi feita de acordo com o protocolo utilizado no Laboratório de Patologia da FOU SP, ilustrado no quadro 4.2 (Figura 4.8).

Passos	Substâncias químicas	Procedimentos
1	Ácido periódico a 0,5%	20 minutos
2	Água corrente	5 minutos
3	Solução de Schiff	30 minutos
4	Água corrente	5 minutos
5	Hematoxilina de Harris	5 minutos
6	Água corrente	5 minutos
7	Álcool 80%	5 minutos
8	Álcool 90%	5 minutos
9	Álcool absoluto	3 minutos
10	Álcool absoluto	3 minutos
11	50/50 Xilol e Álcool absoluto	5 mergulhos
12	Xilol I	3 minutos
13	Xilol II	3 minutos

Quadro 4.2 – Quadro descritivo da sequência da técnica de coloração PAS

Figura 4.8 – Sequência da coloração PAS: (A) Ácido Periódico 0,5%, (B) Solução de Schiff e (C) Desidratação em álcool

4.5.3.3 Análise das lâminas

Após a coloração, as lâminas eram analisadas por meio da microscopia de luz utilizando um microscópio binocular, modelo Olympus CH2 (Olympus®, Japão). As análises foram feitas por um único patologista treinado, que não sabia o tipo do tratamento recebido pelo paciente.

As lâminas foram avaliadas, através de análise semiquantitativa (abundante, moderada, escassa e ausente), quanto à presença de alterações celulares. Os dados foram anotados na ficha de registro de citologia, utilizada pelo Laboratório de Patologia da FOUSP (Anexo E).

4.5.3.4 Definição dos parâmetros citológicos

Para a análise qualitativa, utilizou-se à técnica de varredura em toda a extensão da lâmina, onde observou-se a presença de muco, células inflamatórias, hemácias, debris, artefatos além das características morfológicas das células epiteliais. O diagnóstico citológico de EP era confirmado quando o esfregaço exibia a presença de hifas, e/ou pseudohifas, coradas em rosa.

Para classificar a quantidade de células epiteliais, inflamatórias, fungos e bactérias presentes em cada lâmina, foram propostos os seguintes critérios: ausente, escassa, moderada e abundante.

4.6 PROTOCOLO DO ESTUDO

Os pacientes, após a inclusão no estudo, foram submetidos a uma anamnese onde eram questionados sobre sua condição sistêmica, bem como uso de medicamentos, tempo de uso da PT, uso noturno da prótese, forma e frequência da higiene da prótese, além da avaliação do quadro clínico e sintomatologia da EP.

Em seguida, os pacientes foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos, com intuito de serem submetidos a quatro momentos de exames e análises. No primeiro momento (dia 0), os pacientes eram diagnosticados segundo o tipo de EP por um único examinador treinado, o mesmo que determinava se o paciente podia, ou não, fazer parte da amostra. Posteriormente, era realizado o exame citopatológico da lesão para a avaliação das alterações celulares da mucosa lesionada. Por meio da randomização simples foram formados dois grupos. Um grupo recebeu a suspensão de nistatina 100.000 UI e o outro grupo, recebeu o gel

de própolis. Todos os pacientes receberam as informações condizentes à composição, riscos e benefícios das intervenções, além das instruções referentes às aplicações (Anexo C e D) e a manutenção da higiene bucal.

Os pacientes retornaram 5, 7 e 14 dias após a primeira coleta, quando foram submetidos, novamente, às análises e exames descritos acima. Os exames desta etapa foram realizados por um segundo examinador treinado, evitando um resultado tendencioso, já que o primeiro examinador sabia o tipo de tratamento recebido pelo paciente.

Os pacientes tratados com nistatina receberam o tratamento conforme o preconizado pelo laboratório (Anexo C). Os pacientes tratados com própolis, em que não foi observada regressão do quadro clínico, e/ou ausência de hifa na citologia esfoliativa após o término do protocolo da pesquisa, receberam também tratamento com nistatina.

As lâminas foram encaminhadas ao Laboratório de Patologia da FOUSS para a análise da citologia esfoliativa.

4.7 ANÁLISES DOS DADOS

O software utilizado para as estatísticas descritivas e testes não paramétricos foi *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 20.0. A descrição de medidas quantitativas foi efetuada por estatísticas de média, desvio padrão e porcentagem, valores mínimo (mín) e máximo (máx). Utilizou-se o teste não paramétrico de Friedman para as variáveis dependentes, a fim de comparar as variáveis entre os momentos do estudo. Para a análise das diferenças entre os momentos foram realizadas múltiplas comparações em ranking. Para as amostras independentes foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney, que permitiu a comparação dos achados antes e após o tratamento, e o teste Qui-quadrado para comparar a frequência dos achados citológicos da mucosa palatina e da superfície interna da PT. O nível de significância dos testes foi de 5%, ou seja, diferenças significativas foram consideradas quando o nível descritivo do teste (p valor) era menor que 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA

A figura 5.1 mostra o diagrama de recrutamento dos pacientes. Dos 160 pacientes elegíveis ao estudo, 37 (23,1%) apresentaram EP, no entanto cinco pacientes não preencheram os critérios de inclusão. Ao final, 30 (18,8%) pacientes completaram o estudo.

Figura 5.1 – Diagrama do recrutamento de pacientes

A tabela 5.1 apresenta a descrição das características demográficas e clínicas dos pacientes. A amostra foi composta predominantemente por mulheres com idade média de $74,5 \pm 6,7$ anos. Doze (70,0%) pacientes completaram o ensino fundamental. Vinte e oito (93,3%) pacientes não fumavam e 22 (73,3%) não eram

etilistas sociais. Dentre as comorbidades associadas, a hipertensão arterial foi a mais prevalente (56,6%) seguida pela osteoporose (26,7%).

Tabela 5.1 – Características demográficas e clínicas da amostra

Variáveis		n=30	%
Gênero	Masculino	4	13,3
	Feminino	26	86,7
Idade	75±6,7; 60 – 87*		
Escolaridade	Analfabeto	3	10,0
	Fundamental	12	70,0
	Ensino Médio	3	10,0
Fumo	Fuma	2	6,6
	Não fuma	28	93,3
Uso de bebida alcoólica	Faz uso de bebida alcoólica	8	26,7
	Não faz uso de bebida alcoólica	22	73,3
Comorbidades	Hipertensão	17	56,6
	Diabetes <i>mellitus</i>	3	10,0
	Depressão	4	13,3
	Nefrite	4	13,3
	Insuficiência renal	1	3,3
	Cálculo renal	4	13,3
	Cirrose	1	3,3
	Anemia	2	6,7
	Artrite	3	10,0
	Artrose	5	16,7
	Reumatismo	3	10,0
	Osteoporose	8	26,7

*média ± desvio padrão; mínima – máxima

Os fatores de risco da amostra para o desenvolvimento da EP com relação ao uso da PT podem ser observadas na tabela 5.2.

Tabela 5.2 - Fatores de risco para a EP relacionados com o uso da PT maxilar

Variáveis		n=30	%
Idade da PT maxilar	10 ±15,4 (1 – 50)*		
Remoção da prótese durante o dia	Remove a prótese	5	16,7%
	Não remove a prótese	25	83,3%
Dormir com a prótese	Dorme com prótese	5	16,7%
	Não dorme com prótese	25	83,3%
Método de higiene da prótese	Escova de dente e água	1	3,3%
	Escova de dente e pasta	26	86,7%
	Escova de dente e sabão	3	10,0%
Higiene por imersão em solução química	Hipoclorito de sódio	6	20,0%
	Outras soluções	3	10,0%
	Não usa solução	21	70,0%
Frequência de higiene	Uma vez	4	13,3%
	Duas vezes	10	33,3%
	Três vezes	10	33,3%
	Mais vezes	6	20,0%
Uso de fixador	Usa fixador	3	10%
	Não usa fixador	27	90%

*média ± desvio padrão (valor mínimo– máximo)

A idade média das PT maxilares foi de 10±15,4 anos. Todos os pacientes relataram remover as próteses para higienização. Vinte e cinco (83,3%) pacientes não tiravam a prótese durante o dia e tinham o hábito de dormir com a mesma.

Quanto aos hábitos de higiene relacionados com as próteses, 86,7% dos pacientes limpavam suas próteses com escova e pasta de dente, enquanto 70,0% não imergiam a prótese em solução química. Com relação a frequência de higiene da prótese observou-se que 33,3% higienizava duas vezes por dia e 33,3%, três vezes.

A figura 5.2 demonstra a frequência dos sintomas relatados antes dos tratamentos propostos pelo estudo. Dezenove (63,3%) dos 30 pacientes relataram sintomas bucais, como: boca seca, gosto desagradável, dor e perda do paladar, sendo a sensação de boca seca (47,0%) o sintoma mais frequente.

Figura 5.2 – Frequência dos sintomas relatados durante a anamnese

5.2 AVALIAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA ESTOMATITE PROTÉTICA

Através do exame intra-bucal foi observado que 66,7% da amostra possuía EP tipo II e 33,3% apresentavam grau II de eritema no dia 0, conforme observado nas figuras 5.3. e 5.4.

Figura 5.3 - Distribuição da amostra de acordo com a classificação de Newton

Figura 5.4 - Distribuição da amostra de acordo com o grau de eritema, antes da intervenção

5.3 ACHADOS CITOLÓGICOS DA MUCOSA PALATINA E DA SUPERFÍCIE INTERNA DA PRÓTESE TOTAL MAXILAR ANTES DO TRATAMENTO

A figura 5.5 evidencia as médias das quantidades de células citológicas da mucosa palatina e da superfície interna da prótese antes do tratamento. Pode-se observar que a mucosa palatina apresentou maiores quantidades de células superficiais, intermediárias, parabasais, basais, neutrófilos e mononucleares quando comparada aos achados citológicos da superfície interna da PT. Entretanto, a superfície interna da PT apresentou maiores quantidades de bactérias e fungos quando comparada com esfregaços da mucosa palatina. Dos 30 pacientes, 12 (40,0%) pacientes apresentaram hifas na mucosa palatina e na superfície interna da PT, 11 (36,7%) não apresentaram hifas na mucosa, apesar de estarem presentes na superfície da PT, enquanto seis (20%) pacientes não apresentaram hifas na mucosa palatina e na superfície interna da PT. Este resultado sugeriu a participação ativa do fungo na etiologia da EP.

Figura 5.5 - Achados citológicos da mucosa palatina e da superfície interna da PT, antes do tratamento

A figura 5.6 apresenta os achados citológicos da mucosa palatina da superfície interna da PT antes do tratamento.

Figura 5.6 – (1) Achados citológicos da mucosa palatina antes do tratamento, (2) Achados citológicos da superfície interna da PT antes do tratamento: (A) células superficiais, (B) células intermediárias, (C) células parabasais, (D) células basais, (E) células inflamatórias, (F) hifas, (G) biofilme

Ao aplicar o teste não paramétrico Qui-quadrado para comparar a frequência dos achados citológicos da mucosa palatina e da superfície interna da PT na amostra, pudemos observar que houve diferença estatisticamente significativa para as células basais ($p=0,343$), conforme a tabela 5.3. Entretanto, identificou-se uma tendência ($p=0,063$) de aumento na frequência de células parabasais nos esfregaços da mucosa palatina e de fungos nos esfregaços da superfície interna da PT.

Tabela 5.3 – Valores comparativos da frequência dos achados citológicos da mucosa palatina e da superfície interna da PT, antes do tratamento

Variáveis	Mucosa palatina**	PT maxilar**	χ^2 calc	p
Superficiais	19	11	2,133	0,1441
Intermediárias	30	30	0,000	1
Parabasaais	26	14	3,600	0,0578
Basais	19	8	4,481	0,0343*
Neutrófilos	26	21	0,532	0,4658
Mononucleares	25	20	0,556	0,4561
Bactérias	28	30	0,069	0,7928
Fungos	12	23	3,457	0,063

*p<0,05

** número de pacientes

 χ^2 crítico = 3,841

A tabela 5.4 mostra a distribuição, em média ($\pm$ DV), dos achados citológicos do esfregaço da mucosa palatina e da superfície interna da PT maxilar, respectivamente, de acordo com a classificação de Newton antes do tratamento. Pode-se observar, por meio do esfregaço da mucosa palatina, que o tipo II de Newton apresentava maiores quantidades de células superficiais, parabasaais, basais, neutrófilos, mononucleares, bactérias e fungos. O mesmo quadro se repete em relação à quantidade de células na superfície interna da PT maxilar, exceto para as células intermediárias e bactérias, que obtiveram maiores médias no tipo I de Newton.

Tabela 5.4 Achados citológicos do esfregaço da mucosa palatina e da superfície interna da PT maxilar, respectivamente, de acordo com a classificação de Newton, antes do tratamento

Variáveis	Classificação de Newton			
	Tipo I		Tipo II	
	Mucosa	PT	Mucosa	PT
Superficiais	0,5 $\pm$ 0,5	0,7 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 1,4	1,4 $\pm$ 1,6
Intermediárias	2,9 $\pm$ 0,3	2 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 0,7
Parabasaais	1,4 $\pm$ 0,8	0,4 $\pm$ 0,7	1,7 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 1,6
Basais	0,8 $\pm$ 0,6	0,1 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 1,4	1,6 $\pm$ 1,8
Neutrófilos	1,1 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 1,0	2,0 $\pm$ 1,3
Mononucleares	0,9 $\pm$ 0,7	0,8 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 1,1	2,0 $\pm$ 1,3
Bactérias	1,7 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,5	2,8 $\pm$ 1,3	2,4 $\pm$ 0,9
Fungos	0,8 $\pm$ 1,2	1,4 $\pm$ 1,3	1,6 $\pm$ 1,6	2,3 $\pm$ 1,2

5.4 INTERVENÇÃO

5.4.1 Avaliação do efeito clínico da nistatina e do gel de própolis na mucosa palatina

A tabela 5.5 demonstra a distribuição descritiva dos dados relativos ao grau do eritema da mucosa palatina dos pacientes antes e depois do tratamento com nistatina e gel de própolis.

Tabela 5.5 – Distribuição dos pacientes de acordo com o grau do eritema da mucosa palatina antes e após o tratamento com nistatina e gel de própolis

Grau do eritema		Nistatina		Própolis	
		Dia 0	Dia 14	Dia 0	Dia 14
Grau 0	n	-	7	-	2
	%	-	46,7	-	13,3
Grau I	n	4	5	5	6
	%	26,7	33,3	33,3	40,0
Grau II	n	6	2	5	2
	%	40,0	13,3	33,3	13,3
Grau III	n	5	1	5	5
	%	33,3	6,7	33,3	33,3
Total	n	15	15	15	15
	%	100	100	100	100

É possível observar que sete pacientes do grupo da nistatina apresentaram redução total do eritema sendo que cinco daqueles, que apresentavam inflamação moderada (grau II) e grave (grau III) mostraram redução do grau do eritema no dia 14. No grupo gel de própolis, dois pacientes apresentaram redução total do grau do eritema no dia 14, sendo que àqueles cinco pacientes, que tinham inflamação grave (grau III) no dia 0, não apresentaram redução do grau do eritema ao final do tratamento (dia 14). Para o grau II houve uma redução do grau do eritema ao se comparar com o dia 14.

A figura 5.7 demonstra a média do grau de eritema da mucosa palatina exposta a nistatina e ao gel de própolis nos quatro momentos da análise. Notou-se que houve uma redução gradativa na média do grau do eritema no grupo nistatina quando comparado ao grupo gel de própolis nos quatro momentos da análise. O grupo gel de própolis mostrou, no dia 5, uma redução na média de 2,0 para 1,1, entretanto, nos dias 7 e 14 houve um aumento das médias do grau do eritema.

Figura 5.7 – Eficácia clínica da nistatina e do gel de própolis na mucosa palatina

5.4.2 Avaliação citológica do efeito da nistatina e do gel de própolis na mucosa palatina

A tabela 5.6 descreve os achados citológicos da mucosa palatina dos pacientes entre os diferentes momentos de análise do estudo para ambos os tratamentos. Para a avaliação dos achados citológicos, referente a quantidade de células epiteliais, inflamatórias, bactérias e fungos nos quatro momentos da análise foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman. Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,01$) para as células intermediárias da mucosa palatina dos pacientes, que receberam nistatina. Uma vez encontrada a diferença, foram realizadas múltiplas comparações em rankings, a fim de evidenciar em quais momentos da análise era observada tal diferença. Notou-se que houve diferença no ranking médio do dia 0 e dos dias 5 e 7, demonstrando uma diminuição do ranking médio, ou seja, ocorreu um aumento na quantidade de células intermediárias no esfregaço nestes períodos.

Ao avaliarmos os dados referentes ao esfregaço dos pacientes, que receberam o gel de própolis, notamos uma diferença estatisticamente significativa para as células superficiais ($p=0,027$), neutrófilos ($p=0,02$) e bactérias ($p=0,001$) quando comparadas aos quatro momentos do estudo. Para verificar em qual momento houve a diferença realizamos, uma vez mais, as múltiplas comparações em ranking. O ranking médio das células superficiais, neutrófilos e das bactérias

aumentou em diferentes momentos do estudo, demonstrando que ocorreu uma diminuição na quantidade do número de células no esfregaço. Para as células superficiais a diferença ocorreu entre os dias 0 e 14 assim como 5 e 14; para os neutrófilos entre os dias 0 e 7; 5 e 7 e 0 e 14. Para as bactérias a diferença foi entre o dia 0 e os dias 5, 7 e 14. Estes resultados sugerem que o gel de própolis apresentou algum efeito anti-inflamatório e antibacteriano na mucosa palatina.

Tabela 5.6 – Valores comparativos dos achados citológicos da mucosa do palato dos pacientes entre os tempos de análise para ambos os tratamentos

Tratamento	Variáveis	0 dia	5 dias	7 dias	14 dias	F _{Fr}	Valor p
Nistatina	Superficiais	2,40 ^A	2,53 ^A	2,40 ^A	2,67 ^A	0,84	0,481
Própolis		2,23 ^A	2,33 ^A	2,60 ^{A,B}	2,83 ^B	3,37	0,027*
Nistatina	Intermediárias	2,93 ^B	2,27 ^A	2,27 ^A	2,53 ^{A,B}	4,30	0,010*
Própolis		2,20 ^A	2,33 ^A	2,70 ^A	2,77 ^A	2,66	0,060
Nistatina	Parabasais	2,70 ^A	2,30 ^A	2,43 ^A	2,57 ^A	0,70	0,557
Própolis		2,30 ^A	2,50 ^A	2,70 ^A	2,50 ^A	0,36	0,783
Nistatina	Basais	2,57 ^A	2,33 ^A	2,60 ^A	2,50 ^A	0,36	0,785
Própolis		2,40 ^A	2,43 ^A	2,73 ^A	2,43 ^A	0,55	0,650
Nistatina	Neutrófilos	2,10 ^A	2,53 ^A	2,47 ^A	2,90 ^A	2,10	0,114
Própolis		2,07 ^A	2,27 ^{A,B}	2,93 ^C	2,73 ^{B,C}	3,67	0,020*
Nistatina	Mononucleares	2,33 ^A	2,53 ^A	2,43 ^A	2,70 ^A	0,52	0,668
Própolis		2,10 ^A	2,30 ^A	2,80 ^A	2,80 ^A	2,36	0,085
Nistatina	Hemácias	2,63 ^A	2,40 ^A	2,43 ^A	2,53 ^A	0,21	0,892
Própolis		2,50 ^A	2,23 ^A	2,47 ^A	2,80 ^A	0,89	0,452
Nistatina	Bactérias	2,67 ^A	2,40 ^A	2,37 ^A	2,57 ^A	0,24	0,870
Própolis		1,63 ^A	2,70 ^B	2,70 ^B	2,97 ^B	6,25	0,001*
Nistatina	Fungos	2,33 ^A	2,23 ^A	2,63 ^A	2,80 ^A	2,24	0,098
Própolis		2,07 ^A	2,53 ^A	2,80 ^A	2,60 ^A	1,42	0,250

Quanto maior o ranking médio, menor a quantidade de células no esfregaço

Letras (índices) diferentes indicam diferença estatística.

F_{Fr} (3,42) 5% (crítico) = 2,83

Alfa = 0,05

*p<0,05

5.4.3 Avaliação citológica do efeito da nistatina e do gel de própolis na superfície interna da prótese total maxilar

A tabela 5.7 evidencia os achados citológicos da superfície interna da PT entre os tempos de análise do estudo, para ambos os tratamentos. O teste não paramétrico de Friedman demonstrou que houve uma diferença estatisticamente

significante para a quantidade de neutrófilos ($p=0,011$), mononucleares ($p=0,047$) e fungos ($p<0,001$) nos pacientes que receberam nistatina entre os quatros momentos do estudo. Utilizou-se múltiplas comparações em ranking para avaliar em qual momento ocorria a diferença. O ranking médio dos neutrófilos, mononucleares e dos fungos mostraram um aumento das médias entre o dia 0 e os dias 5, 7 e 14, ou seja, houve uma diminuição destas células entre os momentos do estudo.

Ao avaliamos os esfregaços dos pacientes que receberam o gel de própolis foi observado que houve uma diferença significativa para os neutrófilos ($p=0,001$) e mononucleares ($p=0,001$). Utilizou-se a média de ranking para avaliar a diferença entre os momentos. Foi observado, por meio do ranking médio, que houve um aumento da média dos neutrófilos e mononucleares entre o dia 0 e os dias 7 e 14 e entre o dia 5 e os dias 7 e 14, ou seja, ocorreu uma redução na quantidade de neutrófilos e mononucleares no esfregaço da PT. A mesma tabela ainda mostra que houve uma diferença estatisticamente significativa para as bactérias dos pacientes que receberam o gel de própolis ($p<0,001$), sendo que o ranking médio aumentou entre os dias 0 e os dias 5, 7 e 14 e entre os dias 5 e 14, demonstrando que ocorreu uma diminuição na quantidade destas células.

Evidenciou-se uma tendência ($p=0,06$) de diminuição na quantidade de células parabasais e fungos do esfregaço da mucosa do palato dos pacientes tratados com gel de própolis.

Tabela 5.7 - Valores comparativos dos achados citológicos da mucosa do palato dos pacientes entre os tempos de análise para ambos os tratamentos

Tratamento	Variáveis	0 dia	5 dias	7 dias	14 dias	F _{Fr}	Valor p
Nistatina	Superficiais	2,50 ^A	2,47 ^A	2,47 ^A	2,57 ^A	0,10	0,96
Própolis		2,27 ^A	2,53 ^A	2,67 ^A	2,53 ^A	1,99	0,13
Nistatina	Intermediárias	2,33 ^A	2,63 ^A	2,43 ^A	2,60 ^A	0,48	0,70
Própolis		2,30 ^A	2,30 ^A	2,70 ^A	2,70 ^A	1,91	0,14
Nistatina	Parabasais	2,17 ^A	2,63 ^A	2,67 ^A	2,53 ^A	1,73	0,18
Própolis		2,27 ^A	2,40 ^A	2,67 ^A	2,67 ^A	2,74	0,06
Nistatina	Basais	2,37 ^A	2,50 ^A	2,50 ^A	2,63 ^A	1,00	0,40
Própolis		2,37 ^A	2,63 ^A	2,50 ^A	2,50 ^A	0,79	0,51
Nistatina	Neutrófilos	2,07 ^A	2,60 ^B	2,60 ^B	2,73 ^B	4,21	0,011*
Própolis		1,97 ^A	2,23 ^A	2,90 ^B	2,90 ^B	6,49	0,001*
Nistatina	Mononucleares	2,07 ^A	2,60 ^B	2,60 ^B	2,73 ^B	2,89	0,047*
Própolis		1,97 ^A	2,23 ^A	2,90 ^B	2,90 ^B	6,49	0,001*
Nistatina	Bactérias	2,37 ^A	2,47 ^A	2,60 ^A	2,57 ^A	0,18	0,91
Própolis		1,73 ^A	2,47 ^B	2,70 ^{B,C}	3,10 ^C	10,56	2,66E-05*
Nistatina	Fungos	1,53 ^A	2,77 ^B	2,73 ^B	2,97 ^B	18,09	1,09E-07*
Própolis		2,10 ^A	2,30 ^A	2,63 ^A	2,97 ^A	2,62	0,064

Quanto maior o ranking médio, menor a quantidade de células no esfregaço

Letras (índices) diferentes indicam diferença estatística.

F_{Fr} (3,42) 5% (crítico) = 2,83

Alfa = 0,05

*p<0,05

5.4.4 Comparação do efeito citológico da nistatina e do gel de própolis na mucosa palatina

A tabela 5.8 mostra os valores comparativos do efeito da nistatina e do gel de própolis sobre a quantidade de bactérias e fungos do esfregaço da mucosa palatina nos quatro momentos do estudo. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para comparar os tratamentos.

Tabela 5.8 – Valores comparativos do efeito citológico da nistatina e do gel de própolis na quantidade de bactérias e fungos do esfregaço da mucosa palatina nos quatro momentos do estudo

Variáveis		Tratamento	n	Rank médio	Valor p
Bactérias	5 dias	Nistatina	15	14,33	0,445
		Própolis	15	16,67	
	7 dias	Nistatina	15	13,60	0,213
		Própolis	15	17,40	
	14 dias	Nistatina	15	13,70	0,238
		Própolis	15	17,30	
Fungos	5 dias	Nistatina	15	16,83	0,347
		Própolis	15	14,17	
	7 dias	Nistatina	15	17,83	0,050*
		Própolis	15	13,17	
	14 dias	Nistatina	15	18,50	0,008*
		Própolis	15	12,50	

*p<0,05

Quanto maior o ranking médio, menor a quantidade de células no esfregaço

Notou-se uma diferença estatisticamente significativa entre a nistatina e o gel de própolis para fungos nos dias 7 ($p=0,050$) e 14 ($p=0,008$), o que sugere algum efeito antifúngico da nistatina sobre a mucosa palatina.

Apesar de não ter sido observada diferença estatística significativa, pode-se notar que o ranking médio do gel de própolis para bactérias apresentou aumento de valores, de 16,67 para 17,30, ou seja, o gel de própolis reduziu a quantidade de bactérias observadas no esfregaço da mucosa do palato.

A figura 5.8 demonstra os achados citológicos da mucosa palatina antes, e após a intervenção com nistatina e com o gel de própolis.

Figura 5.8 – (1) Achados citológicos da mucosa palatina antes e após (2) o tratamento com nistatina; (3) Achados citológicos da mucosa palatina antes e após (4) o tratamento com gel de própolis: (A) células superficiais, (B) células intermediárias, (C) células parabasais, (D) células basais, (E) células inflamatórias, (F) hifas, (G) bactéria;

5.4.5 Comparação do efeito citológico da nistatina e do gel de própolis na superfície interna da prótese total maxilar

A tabela 5.9 mostra valores comparativos do efeito da nistatina e do gel de própolis na quantidade de bactérias e fungos presentes no esfregaço da superfície interna da PT maxilar, obtidos através do teste de Mann-Whitney. Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na quantidade de fungos, quando comparados os efeitos dos tratamentos entre os dias 5, 7 e 14, demonstrando maior eficácia da nistatina para reduzir quantidade de fungos na superfície interna da PT maxilar. Não houve diferença estatística significativa para o número de bactérias quando comparadas ambas intervenções. Entretanto, foi observado no dia 14, uma tendência de diminuição da quantidade de bactérias no esfregaço da superfície

interna da PT maxilar tratada com gel de própolis quando comparada à nistatina ($p=0,064$).

Tabela 5.9 – Valores comparativos do efeito citológico da nistatina e do gel de própolis na quantidade de bactérias e fungos da superfície interna da PT maxilar nos quatro momentos do estudo

Variáveis	Tratamentos		n	Rank médio	Valor p
Bactéria	5 dias	Nistatina	15	14,30	0,370
		Própolis	15	16,70	
	7 dias	Nistatina	15	13,73	0,220
		Própolis	15	17,27	
	14 dias	Nistatina	15	12,80	0,064
		Própolis	15	18,20	
Fungo	5 dias	Nistatina	15	20,37	0,001*
		Própolis	15	10,63	
	7 dias	Nistatina	15	19,17	0,011*
		Própolis	15	11,83	
	14 dias	Nistatina	15	19,73	0,003*
		Própolis	15	11,27	

* $p<0,05$

Quanto maior o ranking médio, menor a quantidade de células no esfregaço

A figura 5.9 demonstra os achados citológicos da superfície interna da PT antes, e após a intervenção com nistatina e com o gel de própolis.

Figura 5.8 – (1) Achados citológicos da superfície interna da PT antes e após (2) o tratamento com nistatina; (3) Achados citológicos da superfície interna da PT antes e após (4) o tratamento com gel de própolis: (A) células superficiais, (B) células intermediárias, (C) células parabasais, (D) células basais, (E) células inflamatórias, (F) hifas, (G) bactéria

6 DISCUSSÃO

Diversas propostas têm surgido para o tratamento da EP (63, 89, 90), entretanto, nenhuma evitou a recorrência da infecção nem o desenvolvimento de resistência antifúngica (69, 100). Sendo, portanto, o desenvolvimento de novas terapias locais para o tratamento de doenças infecciosas bucais, como a EP, são de grande relevância. A própolis tem sido estudada devido às suas propriedades farmacológicas. Alguns estudos demonstraram que a própolis pode apresentar atividades anti-inflamatória (22, 116), antibacteriana (14, 118), antifúngica (16, 127, 129) entre outras, que justificariam sua indicação no tratamento desta infecção. Esse foi o intuito do nosso estudo, que se propôs a avaliar a eficácia do gel de própolis em comparação a suspensão de nistatina no tratamento da EP, por meio de análise clínica e citológica.

A EP é uma reação inflamatória crônica da mucosa palatina associada ao uso de próteses removíveis (8). No estudo que nos propusemos, a realizar a prevalência desta reação inflamatória foi de 23,1% em pacientes idosos usuários de PT. Arendorf e Walker (8) avaliaram que a prevalência da EP, em portadores de PT, variava de 11% a 67%. Freitas et al. (1) verificaram que 57,2% de idosos usuários de PT de uma zona rural do oeste de Minas Gerais tinham EP. Pires et al. (38) observaram que a incidência de EP nos usuários de PT, em Piracicaba, era de 50,6%. Marchini et al. (39) observaram a ocorrência da EP em 42,4% dos usuários de PT atendidos na Universidade de Mogi das Cruzes, SP.

Alguns autores observaram que esta infecção tem carácter etiológico multifatorial, sendo que a falta de higiene e o uso contínuo de próteses têm sido apontados como as causas mais frequentes associadas ao aparecimento da lesão (32, 45, 48, 69). Nosso estudo aponta, como fatores de riscos mais prevalentes para o surgimento da EP, o uso de próteses antigas associado ao uso contínuo e o hábito de dormir com as mesmas. Budtz-Jorgensen et al. (28) relataram que as PTs antigas são mais difíceis de higienizar devido a maior tendência à porosidade, que favorece a colonização por microrganismos. Além disso, o uso contínuo, e também noturno da prótese, pode reduzir o efeito protetor da saliva, assim como a ação de limpeza da língua e a oxigenação da mucosa, que são fatores importantes para a resistência da mucosa à agressão mecânica e microbiológica exacerbadas pelo uso contínuo

das mesmas (34, 87). Abaci (49) acrescenta que o uso contínuo da PT aumenta o tempo de exposição da mucosa ao biofilme da prótese.

A EP é frequentemente assintomática sendo que a maioria dos pacientes relatam não ter conhecimento de tal condição. Em nosso estudo, 19 pacientes relataram sintomas como secura bucal (47,0%), gosto desagradável (30%), perda do paladar (13%) e dor (10%). Vale ressaltar, que não só a EP pode ter contribuído para o aparecimento destes sintomas, uma vez que o avanço da idade, também pode estar associado a doenças sistêmicas, deficiências nutricionais, polifarmácia e mudanças na quantidade e qualidade da saliva. Esses fatores, associados com o uso constante da PT, poderiam alterar a microbiota bucal.

Por tratar-se de uma inflamação crônica, a EP caracteriza-se, citologicamente, pela presença de células superficiais, intermediárias, leucócitos e microrganismos (46, 58, 59, 135). Isso pôde ser observado em nosso estudo, onde o esfregaço da mucosa palatina apresentou células intermediárias, em sua maioria, além da presença de células superficiais, parabasais, basais, bactérias e fungos. Estas características, segundo Aguirre et al. (46), sugerem que o processo inflamatório produz uma aceleração na substituição das células do epitélio da mucosa palatina na presença da EP. Observamos, ainda, a presença de neutrófilos e mononucleares, além de bactérias em abundância nos esfregaços da mucosa. A presença de neutrófilos, segundo o mesmo autor, estaria relacionada à cultura positiva de *Candida sp.*, assim como a grande quantidade de bactérias e a presença de levedura contribuiriam para o sinergismo observado entre o biofilme e a *Candida sp.*

Apesar da baixa sensibilidade e do valor preditivo negativo da citologia esfoliativa para identificar as células fúngicas em esfregaços, observamos que 93,3% dos pacientes apresentavam hifas no esfregaço da mucosa palatina ou na superfície interna da PT, corroborando com os resultados de Budtz-Jorgensen et al. (76), Aguirre (46) e Lemos (57) que observaram a forma de hifa como sendo a mais prevalente nos esfregaços de pacientes com EP. Pudemos notar que os esfregaços da superfície interna da PT, apesar de demonstrarem os mesmos achados citológicos da mucosa, apresentaram maior quantidade de hifas e bactérias quando comparados aos da mucosa, apesar de não ter sido observada diferença significativa. Estes resultados nos levam a crer que a colonização da *Candida sp.* na mucosa bucal e na superfície da PT pode ser considerada como o principal fator

etiológico para o aparecimento da EP, sendo que a PT pode servir de reservatório para a colonização de bactérias e leveduras, conforme sugerido por Pires et al. (38), Barbeau et al. (6), Emami et al. (66) e Campos et al. (83), uma vez que as hifas da *Candida sp.* podem aderir ao biofilme e/ou penetrar nas fissuras da resina (4).

Observamos que o tipo II de EP, além de ter sido o mais prevalente, apresentou também maior quantidade de neutrófilos, mononucleares, bem como de bactérias e fungos no esfregaço da mucosa quando comparado ao tipo I. Estes achados corroboram com os de Webb et al. (30), Barbeau et al. (6), e Lemos et al. (57) que afirmaram que a extensão da inflamação pode determinar a presença da infecção fúngica. Emami et al. (66) atribuíram este achado à ação irritante do biofilme da PT sobre a mucosa palatina, que pode favorecer a instalação de um processo inflamatório além de promover a adesão de patógenos.

A terapia antifúngica é eficaz para o tratamento da inflamação associada a EP, estando embasada no papel patogênico da *Candida sp.* nesta infecção. Os antifúngicos comumente utilizados são os compostos de imidazol (miconazol gel) (110) e os polienos, como a nistatina e a anfotericina B (91). No entanto, a menos que haja uma melhoria associada à limpeza das PTs e a redução de *Candida sp.* sobre as superfícies das próteses, a eficácia do tratamento antifúngico fica limitada, favorecendo a recorrência da EP dentro de um curto período de tempo.

Existem poucos estudos na literatura, que avaliaram o efeito da própolis no tratamento da EP. Desta forma, a discussão deste trabalho está baseada nos poucos achados acerca do tema associados aos resultados encontrados a partir de estudos *in vitro*.

Em nosso estudo utilizamos um gel de extrato aquoso de própolis a 5%, que consiste em uma formulação mucoadesiva que controla a liberação da droga. Optamos por esta formulação devido à dificuldade encontrada no tratamento tópico de doenças bucais onde o fluxo salivar constante e a mobilidade dos tecidos envolvidos fazem com que a administração bucal tópica apresente a desvantagem de ter um efeito inicial acompanhado da rápida diminuição na concentração (9, 130).

Nossos resultados demonstraram, clinicamente, que a suspensão de nistatina reduziu o grau do eritema da mucosa gradativamente, nos quatro momentos do estudo; enquanto o gel de própolis mostrou uma redução na média do grau do eritema de 2,0 para 1,1 entre os dias 0 e 5, e um aumento no grau do eritema entre os dias 7 e 14. Isso implica em dizer que o gel de própolis apresentou

um efeito clínico mais potente, embora rápido, quando comparado a nistatina, que mostrou uma redução na média de 2,1 para 1,5 entre os dias 0 e 5. Este achado pode ser justificado pelos resultados encontrados por Silva et al. (131) que demonstraram um aumento na rugosidade superficial da resina graças a deposição do princípio ativo da própolis na resina. Este mesmo fato foi observado em nosso estudo. Acreditamos que a falta de destreza dos idosos e a idade das PTs possam ter favorecido o acúmulo do gel de própolis na superfície interna das PTs, favorecendo a reinfecção da mucosa com consequente aumento do grau do eritema. Em contraste, Santos et al. (25) mostraram que todos os pacientes, que foram tratados com Miconazol (Daktarin[®] gel) e com o gel de própolis brasileira, tiveram a remissão clínica do edema e eritema do palato.

Também observamos que o gel de própolis apresentou algum efeito anti-inflamatório, visto que a quantidade de neutrófilos ($p=0,02$) nos esfregaços da mucosa, bem como de neutrófilos ($p=0,001$), mononucleares ($p=0,001$) na superfície interna da PT mostraram diferença estatisticamente significativa entre os dias 0, 7 e 14, fato que reforça os achados na literatura (116).

O gel de própolis demonstrou algum efeito antibacteriano, pois a quantidade de bactérias nos esfregaços da mucosa ($p=0,001$) e da superfície interna da PT ($p<0,001$) mostraram uma redução estatisticamente significativa entre os quatro momentos do estudo, nossos achados vão de encontro aos relatos da literatura (15, 118). Por outro lado, Gomes et al. (130) observaram que as bactérias foram mais susceptíveis à pomada de própolis a 20% quando comparadas a tetraciclina a 1%. Acredita-se que os flavonóides agem na inibição do RNA-polimerase bacteriano ou na membrana celular da bactéria, causando danos funcionais e estruturais (118).

Muitos autores têm estudado a atividade antifúngica da própolis contra *C. albicans*, sendo que o extrato etanólico mostrou uma atuação mais eficaz (17, 108, 120). Os achados ultraestruturais vistos em micrografias de varredura de elétrons sugerem que a atividade antifúngica da própolis ocorre em função de alterações na parede celular do fungo, que conduz a um aumento de volume e ruptura de sua membrana celular (108). Não observamos evidências destes achados em nosso estudo. No entanto, Ota et al. (16) verificaram uma diminuição do número de *Candida sp.* nos pacientes usuários de PT, que fizeram uso do extrato da própolis hidroalcoólico. Dias et al. (128) demonstraram inibição do crescimento *in vitro* de

Candida sp. expostas ao extrato etanólico de própolis. Molina et al. (129) demonstraram que o extrato glicólico de própolis apresentava capacidade fungicida para todas as cepas de *C. albicans*.

Ao compararmos os tratamentos realizados, observamos que a nistatina demonstrou uma redução significativa na quantidade de fungos ($p>0,001$), tanto no esfregaço da mucosa palatina, como na superfície interna da PT. Por outro lado, Santos et al. (24) observaram uma regressão similar entre os pacientes usuários de PT com candidíase bucal, que foram tratados com extrato de própolis verde em comparação ao grupo controle, que fez uso de nistatina.

Nossos resultados evidenciam que o extrato aquoso de própolis, utilizado na produção do gel não teve efeito antifúngico. Isso também foi constatado por Dias et al. (128) que verificaram que as amostras dos extratos aquosos de própolis apresentaram pouca, ou nenhuma, eficácia na inibição do crescimento *in vitro* das leveduras. Além disso, o extrato aquoso de própolis teve halo de inibição significativamente menor do que os da nistatina nos testes microbiológicos. Vale ressaltar, que a composição química da própolis varia de acordo com flora local, a região de coleta, o período de coleta da resina e a forma de extração da própolis, fatores que podem influenciar a concentração dos flavonóides e, conseqüentemente, as atividades farmacológicas da própolis (114, 123); acreditamos que estes possa ter sido um fator para o efeito antifúngico negativo do nosso gel.

Apesar de vários estudos demonstrarem a atividade antifúngica e antibacteriana para o extrato etanólico de própolis, optamos por utilizar o extrato aquoso de própolis uma vez que estudos relataram que o extrato etanólico pode causar irritação na mucosa bucal (9, 108). Outro fator importante constatado em nosso estudo e que pode justificar nossos resultados, foi a concentração de 5% do extrato aquoso de própolis utilizada no gel, visto que Santos et al. (24, 25) usaram extrato etanólico de própolis a 20 e 10%, respectivamente. Entretanto, Gomes et al. (130) demonstraram que as cepas de *Candida* foram mais susceptíveis ao própolis nas concentrações 5, 10, 15 e 20% do que a nistatina a 5%. Além disso, estes mesmos autores relataram que a atividade antimicrobiana do gel de própolis ocorre de uma maneira dose-dependente. Nosso período de uso do gel de própolis foi de 14 dias com quatro aplicações diárias. Assim, podemos sugerir que a nossa concentração de 5% e a posologia do gel de própolis também podem justificar o efeito antifúngico negativo no tratamento da EP.

A maior limitação deste estudo consistiu na falta de isolamento de fungos por meio de culturas microbiológicas. Apesar desta limitação, nossos resultados corroboram com a literatura pertinente e a metodologia aplicada demonstra o quão importante é a citologia esfoliativa para o diagnóstico da EP, assim como, auxilia na escolha do tratamento. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar melhor o efeito da própolis, bem como o seu uso no tratamento da EP.

7 CONCLUSÃO

- A superfície interna da PT constitui um reservatório para a colonização de microrganismos, visto que apresenta maiores quantidades de bactéria e fungos no esfregaço quando comparadas a mucosa palatina.
- A EP tipo II apresenta maior quantidade de fungos e bactérias no esfregaço da mucosa palatina e da superfície interna da PT.
- A nistatina apresentou melhor resultado clínico comparativamente ao gel de própolis, visto que houve uma redução gradativa do grau de eritema nos quatro momentos do estudo.
- O gel de própolis diminuiu a quantidade de bactérias presentes no esfregaço da mucosa palatina e na superfície interna da PT maxilar nos quatro momentos do estudo.
- O gel de própolis reduziu a quantidade de neutrófilos na mucosa palatina nos quatro momentos da pesquisa.
- A nistatina reduziu a quantidade de fungos presentes no esfregaço da superfície interna da PT maxilar nos quatro momentos do estudo.
- A nistatina reduziu significativamente a quantidade de fungos presentes no esfregaço da mucosa palatina e da superfície interna da PT maxilar quando comparada ao gel de própolis.

REFERÊNCIAS¹

1. Freitas JB, Gomez RS, De Abreu MH, Ferreira E Ferreira E. Relationship between the use of full dentures and mucosal alterations among elderly Brazilians. *J Oral Rehabil.* 2008 May;35(5):370-4.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2010. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: principais resultados. Brasília-DF, 2011.
3. Cunha-Cruz J. One in 3 removable denture users in the United States has denture stomatitis. *J Evid Based Dent Pract.* 2006 Jun;6(2):197-8.
4. Ramage G, Tomsett K, Wickes BL, López-Ribot JL, Redding SW. Denture stomatitis: a role for Candida biofilms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 Jul;98(1):53-9.
5. Zissis A, Yannikakis S, Harrison A. Comparison of denture stomatitis prevalence in 2 population groups. *Int J Prosthodont.* 2006 Nov-Dec;19(6):621-5.
6. Barbeau J, Séguin J, Goulet JP, de Koninck L, Avon SL, Lalonde B, et al. Reassessing the presence of Candida albicans in denture-related stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Jan;95(1):51-9.
7. Budtz-Jørgensen E, Mojon P, Rentsch A, Deslauriers N. Effects of an oral health program on the occurrence of oral candidosis in a long-term care facility. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000 Apr;28(2):141-9.
8. Arendorf TM, Walker DM. Denture stomatitis: a review. *J Oral Rehabil.* 1987 May;14(3):217-27.
9. Ceschel GC, Maffei P, Sforzini A, Lombardi Borgia S, Yasin A, Ronchi C. In vitro permeation through porcine buccal mucosa of caffeic acid phenetyl ester (CAPE) from a topical mucoadhesive gel containing propolis. *Fitoterapia.* 2002 Nov;73 Suppl 1:S44-52.
10. Lustosa S, Galindo A, Nunes L, Randau K, Rolim Neto P. Própolis: sobre a química e a farmacologia. *Braz JI of Pharmacogn* 2008;18(3):447-54.

11. Hayacibara MF, Koo H, Rosalen PL, Duarte S, Franco EM, Bowen WH, et al. In vitro and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *J Ethnopharmacol.* 2005 Oct;101(1-3):110-5.
12. Hu F, Hepburn HR, Li Y, Chen M, Radloff SE, Daya S. Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol.* 2005 Sep;100(3):276-83.
13. Volpi N, Bergonzini G. Analysis of flavonoids from propolis by on-line HPLC-electrospray mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2006 Sep;42(3):354-61.
14. Menezes H, Bacci J, Oliveira S, Pagnocca F. Anti-bacterial properties of propolis and products containing propolis from Brazil. *Apidologie.* 1997;28:71-6.
15. Sforcin JM, Fernandes A, Jr., Lopes CA, Bankova V, Funari SR. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *J Ethnopharmacol.* 2000 Nov;73(1-2):243-9.
16. Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, Shimizu MT. Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses.* 2001 Nov;44(9-10):375-8.
17. Sawaya AC, Palma AM, Caetano FM, Marcucci MC, da Silva Cunha IB, Araujo CE, et al. Comparative study of in vitro methods used to analyse the activity of propolis extracts with different compositions against species of *Candida*. *Lett Appl Microbiol.* 2002;35(3):203-7.
18. Starzyk J, Scheller S, Szaflarski J, Moskwa M, Stojko A. Biological properties and clinical application of propolis. II. Studies on the antiprotozoan activity of ethanol extract of propolis. *Arzneimittelforschung.* 1977;27(6):1198-9.
19. Amoros M, Sauvager F, Girre L, Cormier M. In vitro anti-viral activity of propolis. *Apidologie.* 1992;23:231-40.
20. Grunberger D, Banerjee R, Eisinger K, Oltz E, Efros L, Caldwell M, et al. Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Experientia.* 1988;44:230-2.
21. Dimov V, Ivanovska N, Bankova V, Nikolov N, Popov S. Immunomodulatory action of propolis: IV. Prophylactic activity against Gram-negative infections and adjuvant effect of water soluble derivative. *Vaccine.* 1992;10:817-23.

22. Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, Shah SA, Naqvi SA, Dandiya PC. Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol.* 1991 Oct;35(1):77-82.
23. Cheng P, Wong G. Honey bee propolis: prospects in medicine. *Bee World.* 1996;77:8-15.
24. Santos VR, Pimenta FJ, Aguiar MC, do Carmo MA, Naves MD, Mesquita RA. Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract. *Phytother Res.* 2005 Jul;19(7):652-4.
25. Santos VR, Gomes RT, de Mesquita RA, de Moura MD, França EC, de Aguiar EG, et al. Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. *Phytother Res.* 2008 Nov;22(11):1544-7
26. Crockett DN, O'Grady JF, Reade PC. *Candida* species and *Candida albicans* morphotypes in erythematous candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 May;73(5):559-63.
27. Cahn LR. Letter: Denture-related candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1976 Jan;41(1):59-60.
28. Budtz-Jørgensen E. Clinical aspects of *Candida* infection in denture wearers. *J Am Dent Assoc.* 1978 Mar;96(3):474-9.
29. Cross LJ, Bagg J, Wray D, Aitchison T. A comparison of fluconazole and itraconazole in the management of denture stomatitis: a pilot study. *J Dent.* 1998 Nov;26(8):657-64.
30. Webb BC, Thomas CJ, Willcox MD, Harty DW, Knox KW. *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review. Part 1. Factors influencing distribution of *Candida* species in the oral cavity. *Aust Dent J.* 1998 Feb;43(1):45-50.
31. Newton A. Denture sore mouth – a possible etiology. *Br Dent J.* 1962;112:357-60.
32. Budtz-Jørgensen E, Bertram U. Denture stomatitis. I. The etiology in relation to trauma and infection. *Acta Odontol Scand.* 1970 Mar;28(1):71-92.
33. Bergendal T, Isacsson G. A combined clinical, mycological and histological study of denture stomatitis. *Acta Odontol Scand.* 1983;41(1):33-44

34. Shulman JD, Rivera-Hidalgo F, Beach MM. Risk factors associated with denture stomatitis in the United States. *J Oral Pathol Med.* 2005 Jul;34(6):340-6.
35. Kovac-Kavcic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia *J Oral Pathol Med.* 2000;28:331-5.
36. Mumcu G, Cimilli H, Sur H, Hayran O, Atalay T. Prevalence and distribution of oral lesions: a cross-sectional study in Turkey. *Oral Dis.* 2005 Mar;11(2):81-7.
37. Garcia-Pola Vallejo MJ, Martinez Diaz-Canel AI, Garcia Martin JM, Gonzalez Garcia M. Risk factors for oral soft tissue lesions in an adult Spanish population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2002 Aug;30(4):277-85.
38. Pires FR, Santos EB, Bonan PR, De Almeida OP, Lopes MA. Denture stomatitis and salivary *Candida* in Brazilian edentulous patients. *J Oral Rehabil.* 2002 Nov;29(11):1115-9.
39. Marchini L, Tamashiro E, Nascimento DF, Cunha VP. Self-reported denture hygiene of a sample of edentulous attendees at a University dental clinic and the relationship to the condition of the oral tissues. *Gerodontology.* 2004 Dec;21(4):226-8.
40. da Silva HF, Martins-Filho PR, Piva MR. Denture-related oral mucosal lesions among farmers in a semi-arid Northeastern Region of Brazil. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Sep 1;16(6):e740-4.
41. Ferreira RC, Magalhães CS, Moreira AN. Oral mucosal alterations among the institutionalized elderly in Brazil. *Braz Oral Res.* 2010 Jul-Sep;24(3):296-302.
42. Budtz-Jørgensen E, Løe H. Chlorhexidine as a denture disinfectant in the treatment of denture stomatitis. *Scand J Dent Res.* 1972;80(6):457-64.
43. Figueiral MH, Azul A, Pinto E, Fonseca PA, Branco FM, Scully C. Denture-related stomatitis: identification of aetiological and predisposing factors - a large cohort. *J Oral Rehabil.* 2007 Jun;34(6):448-55.
44. Pinto E, Ribeiro IC, Ferreira NJ, Fortes CE, Fonseca PA, Figueiral MH. Correlation between enzyme production, germ tube formation and susceptibility to fluconazole in *Candida* species isolated from patients with denture-related stomatitis and control individuals. *J Oral Pathol Med.* 2008 Nov;37(10):587-92.
45. Zissis A, Yannikakis S, Harrison A. Comparison of denture stomatitis prevalence in 2 population groups. *Int J Prosthodont.* 2006 Nov-Dec;19(6):621-5.

46. Aguirre JM, Verdugo F, Zamacona JM, Quindos G, Ponton J. Cytological changes in oral mucosa in denture stomatitis. *Gerodontology*. 1996 Jul;13(1):63-7.
47. MacEntee MI, Glick N, Stolar E. Age, gender, dentures and oral mucosal disorders. *Oral Dis*. 1998 Mar;4(1):32-6.
48. Kossioni AE. The prevalence of denture stomatitis and its predisposing conditions in an older Greek population. *Gerodontology*. 2011 Jun;28(2):85-90.
49. Abaci O, Haliki-Uztan A, Ozturk B, Toksavul S, Ulusoy M, Boyacioglu H. Determining *Candida* spp. incidence in denture wearers. *Mycopathologia*. 2010 May;169(5):365-72.
50. Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J. Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med*. 2003 Nov;32(10):571-5.
51. Al-Dwairi ZN. Prevalence and risk factors associated with denture-related stomatitis in healthy subjects attending a dental teaching hospital in North Jordan. *J Ir Dent Assoc*. 2008 2008 Apr-May;54(2):80-3.
52. Baran I, Nalçaci R. Self-reported denture hygiene habits and oral tissue conditions of complete denture wearers. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009 2009 Sep-Oct;49(2):237-41.
53. Evren BA, Uludamar A, Işeri U, Ozkan YK. The association between socioeconomic status, oral hygiene practice, denture stomatitis and oral status in elderly people living different residential homes. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011 Nov-Dec;53(3):252-7.
54. Mandali G, Sener ID, Turker SB, Ulgen H. Factors affecting the distribution and prevalence of oral mucosal lesions in complete denture wearers. *Gerodontology*. 2011 Jun;28(2):97-103.
55. Scalercio M, Valente T, Israel MS, Ramos ME. Estomatite protética versus candidíase: diagnóstico e tratamento. *RGO*. 2007;55(4):395-8.
56. Budtz-Jørgensen E. Etiology, pathogenesis, therapy, and prophylaxis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand*. 1990 Feb;48(1):61-9.
57. Lemos MMC, Miranda JLD, Souza MSGDS. Clinic, microbiologic and histopathologic study of the denture stomatitis. *Rev Bras Patol Oral*. 2003;2(1):3-10.

58. Kaaber S, Bertram U. Cytology of the inflammatory exudate in denture stomatitis. *Scand J Dent Res*. 1971;79(2):81-91.
59. Ritchie GM, Fletcher AM, Main DM, Prophet AS. The etiology, exfoliative cytology, and treatment of denture stomatitis. *J Prosthet Dent*. 1969 Aug;22(2):185-200.
60. Aguirre Urizar JM, Zamacona Gros JM, Kutz Aramburu R, Echebarria Goicouria MA. Denture stomatitis. 2. Histopathological, diagnostic and therapeutic aspects. *Rev Actual Odontoestomatol Esp*. 1990 Jun;50(394):31-7.
61. Williams DW, Lewis MA. Isolation and identification of *Candida* from the oral cavity. *Oral Dis*. 2000 Jan;6(1):3-11.
62. Biocina-Lukenda D, Gregurek-Novak T, Cekic-Arambasin A. Denture stomatitis associated with allergic reaction to teeth prostheses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Mar;18(2):227-9.
63. Bergendal T. Status and treatment of denture stomatitis patients: a 1-year follow-up study. *Scand J Dent Res*. 1982 Jun;90(3):227-38.
64. Budtz-Jørgensen E, Milton Knudsen A. Chlorhexidine gel and Steradent employed in cleaning dentures. *Acta Odontol Scand*. 1978;36(2):83-7.
65. Gonsalves WC, Wrightson AS, Henry RG. Common oral conditions in older persons. *Am Fam Physician*. 2008 Oct;78(7):845-52.
66. Emami E, Séguin J, Rompré PH, de Koninck L, de Grandmont P, Barbeau J. The relationship of myceliated colonies of *Candida albicans* with denture stomatitis: an in vivo/in vitro study. *Int J Prosthodont*. 2007 2007 Sep-Oct;20(5):514-20.
67. Webb BC, Thomas CJ, Willcox MD, Harty DW, Knox KW. *Candida*-associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review. Part 2. Oral diseases caused by *Candida* species. *Aust Dent J*. 1998 Jun;43(3):160-6.
68. Arendorf TM, Walker DM. Oral candidal populations in health and disease. *Br Dent J*. 1979 Nov;147(10):267-72.
69. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011 Jun;20(4):251-60.

70. Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008 Oct;23(5):377-83.
71. Kulak-Ozkan Y, Kazazoglu E, Arikan A. Oral hygiene habits, denture cleanliness, presence of yeasts and stomatitis in elderly people. *J Oral Rehabil*. 2002 Mar;29(3):300-4.
72. Kulak Y, Arikan A, Kazazoglu E. Existence of *Candida albicans* and microorganisms in denture stomatitis patients. *J Oral Rehabil*. 1997 Oct;24(10):788-90.
73. de Oliveira CE, Gasparoto TH, Dionísio TJ, Porto VC, Vieira NA, Santos CF, et al. *Candida albicans* and denture stomatitis: evaluation of its presence in the lesion, prosthesis, and blood. *Int J Prosthodont*. 2010 Mar-Apr;23(2):158-9.
74. Carvalho de Oliveira TR; Frigerio MLMA; Yamada MCM; Birman EG. Avaliação da estomatite protética em portadores de próteses totais. *Pesqui Odontol Bras* 2000 jul/set;14(3):219-224.
75. Cahn L. The denture sore mouth. *Ann Dent* 1936;3:33-6.
76. Budtz-Jorgensen E. The role of *Candida albicans* in the development of stomatitis in denture wearers. *Med Hyg (Geneve)*. 1975 Oct;33(1164):1434-5.
77. Zomorodian K, Haghighi NN, Rajaei N, Pakshir K, Tarazooie B, Vojdani M, et al. Assessment of *Candida* species colonization and denture-related stomatitis in complete denture wearers. *Med Mycol*. 2011 Feb;49(2):208-11.
78. Pereira-Cenci T, Del Bel Cury AA, Crielaard W, Ten Cate JM. Development of *Candida*-associated denture stomatitis: new insights. *J Appl Oral Sci*. 2008 Mar-Apr;16(2):86-94.
79. Radford DR, Challacombe SJ, Walter JD. Denture plaque and adherence of *Candida albicans* to denture-base materials in vivo and in vitro. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1999;10(1):99-116.
80. Serrano-Granger C, Cerero-Lapiedra R, Campo-Trapero J, Del Río- Highsmith J. In Vitro Study of the Adherence of *Candida Albicans* to Acrylic Resins: Relationship to Surface Energy. *Int J Prosthodont* 2005;18:392-8.

81. Yoshijima Y, Murakami K, Kayama S, Liu D, Hirota K, Ichikawa T, et al. Effect of substrate surface hydrophobicity on the adherence of yeast and hyphal *Candida*. *Mycoses*. 2010 May;53(3):221-6.
82. Elguezabal N, Maza JL, Dorronsoro S, Pontón J. Whole Saliva has a Dual Role on the Adherence of *Candida albicans* to Polymethylmetacrylate. *Open Dent J*. 2008;2:1-4.
83. Campos MS, Marchini L, Bernardes LA, Paulino LC, Nobrega FG. Biofilm microbial communities of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008 Oct;23(5):419-24.
84. Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008 Oct;23(5):377-83.
85. Vanden Abbeele A, de Meel H, Ahariz M, Perraudin JP, Beyer I, Courtois P. Denture contamination by yeasts in the elderly. *Gerodontology*. 2008 Dec;25(4):222-8.
86. Farah CS, Lynch N, McCullough MJ. Oral fungal infections: an update for the general practitioner. *Aust Dent J*. 2010 Jun;55 Suppl 1:48-54
87. Emami E, de Grandmont P, Rompré PH, Barbeau J, Pan S, Feine JS. Favoring trauma as an etiological factor in denture stomatitis. *J Dent Res*. 2008 May;87(5):440-4
88. Dağıstan S, Aktas AE, Caglayan F, Ayyildiz A, Bilge M. Differential diagnosis of denture-induced stomatitis, *Candida*, and their variations in patients using complete denture: a clinical and mycological study. *Mycoses*. 2009 May;52(3):266-71
89. Webb BC, Thomas CJ, Harty DW, Willcox MD. Effectiveness of two methods of denture sterilization. *J Oral Rehabil*. 1998 Jun;25(6):416-23.
90. Walker DM, Stafford GD, Huggett R, Newcombe RG. The treatment of denture-induced stomatitis. Evaluation of two agents. *Br Dent J*. 1981 Dec;151(12):416-9.
91. Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, Guida A, Petruzzi M, Serpico R. *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Mar;16(2):e139-43.

92. Budtz-Jorgensen E, Bertram U. Denture stomatitis. II. The effect of antifungal and prosthetic treatment. *Acta Odontol Scand.* 1970 Jun;28(3):283-304.
93. Bergendal T, Isacsson G. Effect of nystatin in the treatment of denture stomatitis. *Scand J Dent Res.* 1980 Oct;88(5):446-54.
94. Dorocka-Bobkowska B, Konopka K, Düzgüneş N. Influence of antifungal polyenes on the adhesion of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to human epithelial cells in vitro. *Arch Oral Biol.* 2003 Dec;48(12):805-14.
95. Geerts GA, Stuhlinger ME, Basson NJ. Effect of an antifungal denture liner on the saliva yeast count in patients with denture stomatitis: a pilot study. *J Oral Rehabil.* 2008 Sep;35(9):664-9.
96. Parvinen T, Kokko J, Yli-Urpo A. Micotiazole lacquer compared with gel in treatment of denture stomatitis. *Scand J Dent Res* 1994;102:361-6.
97. Dias AP, Samaranayake LP, Lee MT. Miconazole lacquer in the treatment of denture stomatitis: clinical and microbiological findings in Chinese patients. *Clin Oral Investig.* 1997 Feb;1(1):47-52.
98. Chow CK, Matear DW, Lawrence HP. Efficacy of antifungal agents in tissue conditioners in treating candidiasis. *Gerodontology.* 1999 Dec;16(2):110-8.
99. Budtz-Jørgensen E, Holmstrup P, Krogh P. Fluconazole in the treatment of *Candida*-associated denture stomatitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988 Dec;32(12):1859-63.
100. Kulak Y, Arikan A, Delibalta N. Comparison of three different treatment methods for generalized denture stomatitis. *J Prosthet Dent.* 1994 Sep;72(3):283-8.
101. Arikan A, Kulak Y, Kadir T. Comparison of different treatment methods for localized and generalized simple denture stomatitis. *J Oral Rehabil.* 1995 May;22(5):365-9.
102. Cross LJ, Bagg J, Aitchison TC. Efficacy of the cyclodextrin liquid preparation of itraconazole in treatment of denture stomatitis: comparison with itraconazole capsules. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Feb;44(2):425-7
103. Cross LJ, Williams DW, Sweeney CP, Jackson MS, Lewis MA, Bagg J. Evaluation of the recurrence of denture stomatitis and *Candida* colonization in a

small group of patients who received itraconazole. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 Mar;97(3):351-8.

104. Koray M, Ak G, Kurklu E, Issever H, Tanyeri H, Kulekci G, et al. Fluconazole and/or hexetidine for management of oral candidiasis associated with denture-induced stomatitis. *Oral Dis.* 2005 Sep;11(5):309-13.

105. Dorocka-Bobkowska B, Konopka K. Susceptibility of candida isolates from denture-related stomatitis to antifungal agents in vitro. *Int J Prosthodont.* 2007 2007 Sep-Oct;20(5):504-6.

106. Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res.* 2000 Feb;33(2):179-89.

107. Agra M, Freitas P, Barbosa-Filho J. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn.* 2007;17(1):114-40.

108. Casaroto AR, Lara VS. Phytomedicines for Candida-associated denture stomatitis. *Fitoterapia.* 2010 Jul;81(5):323-8.

109. Vasconcelos LC, Sampaio MC, Sampaio FC, Higino JS. Use of Punica granatum as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. *Mycoses.* 2003 Jun;46(5-6):192-6.

110. Amanlou M, Beitollahi JM, Abdollahzadeh S, Tohidast-Ekrad Z. Miconazole gel compared with Zataria multiflora Boiss. gel in the treatment of denture stomatitis. *Phytother Res.* 2006 Nov;20(11):966-9.

111. Catalan A, Pacheco JG, Martinez A, Mondaca MA. In vitro and in vivo activity of Melaleuca alternifolia mixed with tissue conditioner on Candida albicans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Mar;105(3):327-32.

112. Paiva, ALCD, Ribeiro, AR, Pereira, VJ, Oliveira NMC. Avaliação clínica e laboratorial do gel da Uncaria tomentosa (Unha de Gato) sobre candidose oral. *Rev Bras de Farmacogn.* 2009;19(2A):423-8.

113. Pereira A, Seixas F, Aquino Neto F. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Quim Nova* 2002;25:321-6.

114. Park YK, Alencar SM, Aguiar CL. Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *J Agric Food Chem.* 2002 Apr 24;50(9):2502-6.

115. Marcucci M. Propriedades biológicas e terapêuticas dos constituintes químicos da própolis. *Quim Nova* 1996;19:529-36.
116. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol.* 1998 Apr;36(4):347-63.
117. Bankova V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J Ethnopharmacol.* 2005 Aug 22;100(1-2):114-7.
118. Uzel A, Sorkun K, Oncag O, Cogulu D, Gencay O, Salih B. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiol Res.* 2005;160(2):189-95.
119. Mantovani R, Rall V, Batalha J, Fernandes A, Fernandes Júnior A. Anti-coagulase-negative *Staphylococcus* activity of ethanolic extracts of própolis from two Brazilian regions and synergism with antimicrobial drugs by E-Test method. *J of venomous animals and toxins including tropical diseases.* 2008;14:357-65.
120. Castaldo S, Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia.* 2002 Nov;73 Suppl 1:S1-6.
121. Popova M, Silici S, Kaftanoglu O, Bankova V. Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicine.* 2005 Mar;12(3):221-8.
122. Ghisalberti E. Própolis: a review. *Bee World.* 1979;60:59-84.
123. Park YK, Koo MH, Abreu JA, Ikegaki M, Cury JA, Rosalen PL. Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. *Curr Microbiol.* 1998 Jan;36(1):24-8.
124. Antunes R, Catao R, Cevallos B. Antimicrobial activity of propolis. *Rev Bras de Farm.* 1996;77:15-8.
125. Longhini R, Raksa S, Oliveira A, Svidzinski T, Franco S. Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica. *Rev Bras Farmacogn.* 2007:388-95.
126. Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, Shimizu MT. Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses.* 2001 Nov;44(9-10):375-8.

127. D'Auria FD, Tecca M, Scazzocchio F, Renzini V, Strippoli V. Effect of propolis on virulence factors of *Candida albicans*. *J Chemother*. 2003 Oct;15(5):454-60.
128. Dias S, Gomes R, Santiago W, Paula A, Cortés M, Santos V. Antifungal activity of commercial ethanolic and aqueous extracts of Brazilian propolis against *Candida* spp. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2007;28(3):259-63.
129. Molina FP MM, Perrela FA, Oliveira LD, Junqueira JC, Jorge AOC. Propolis, salvia, calendula and castor – antifungal activity of natural extracts on *Candida albicans* strains. *Cienc Odontol Bras* 2008 11(2):86-93.
130. Gomes R, Teixeira K, Cortés M, Santos V. Antimicrobial activity of a propolis adhesive formulation on different oral pathogens. *Braz J Oral Sci*. 2007;6(22):1387-91.
131. da Silva WJ, Rached RN, Rosalen PL, Del bel Cury AA. Effects of nystatin, fluconazole and propolis on poly(methyl methacrylate) resin surface. *Braz Dent J*. 2008;19(3):190-6.
132. Brasil. Resolução 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. In: Saúde BICNd, editor. 1996.
133. Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. *Delineando a Pesquisa Clínica: Uma abordagem epidemiológica*. 3 ed. Porto Alegre; Editora Artmed, 2008.
134. Folstein M. Mini-mental and son. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;12:290-4.
135. Olsen I, Stenderup A. Clinical-mycologic diagnosis of oral yeast infections. *Acta Odontol Scand*. 1990 Feb;48(1):11-8.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____ fui convidado a participar de projeto de pesquisa da FOU SP denominado: **AVALIAÇÃO CLÍNICA DO EFEITO DO GEL DE PRÓPOLIS NA ESTOMATITE PROTÉTICA EM PACIENTES IDOSOS USUÁRIOS DE PRÓTESE TOTAL**, sob responsabilidade dos pesquisadores Maria Luiza Moreira Arantes Frigerio, Israel Rojas-Cabrera, Luciana Corrêa e Natasha da Silva Leitão.

Aceitei participar do mesmo, após explicação detalhada dos procedimentos realizados, riscos e benefícios envolvidos nesta pesquisa, como abaixo serão explicados.

1. O objetivo do estudo será uma avaliação clínica e citopatológica do efeito do gel de própolis, no tratamento da estomatite protética em pacientes idosos usuários de PT superior.

2. Descrição dos procedimentos:

- O estudo será realizado no Programa Envelhecer Sorrindo do Departamento de Prótese da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo juntamente com a disciplina de Patologia da FOU SP e a Empresa Bioactive tecnologia em Polímeros LTDA.
- Você será submetido a uma anamnese, ao exame de cognição, diagnóstico da estomatite protética e a uma análise citológica para a avaliação da reparação tecidual e detecção da colonização pelo fungo *Candida sp.*, antes e após o uso dos géis. E retornará após 0, 5, 7 e 14 dias para a repetição dos exames, a fim de avaliar o progresso do tratamento.
- O gel de própolis é a base de um produto natural, associado a um polímero sintético.
- A Nistatina é um medicamento antifúngico utilizado para o tratamento da estomatite protética.
- O gel de própolis e de Nistatina serão cedidos pela Empresa Bioactive tecnologia em Polímeros LTDA a todos os pacientes participantes do estudo.
- Você será instruído a continuar realizando a sua higiene oral e de como fará a aplicação dos géis, durante o período da pesquisa.
- Você aplicará os géis na superfície interna da prótese total, quatro vezes ao dia durante 14 dias, período correspondente a pesquisa.
- Ao final da pesquisa, você irá responder uma questionário da sua satisfação quanto ao gel.
- Por se tratar de um produto natural associado a um biomaterial, o gel não lhe proporcionará nem um risco, mas em caso de sensibilidade suspensa o uso do gel.
- O benefício direto será o tratamento da estomatite protética, onde você não apresentará a sintomatologia clínica da lesão.
- Todos resultados estarão a sua disposição após a execução dos mesmos.

4. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

5. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

6. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a sua identificação.

7. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

8. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

9. Há o compromisso do pesquisador de utilizar os dados somente para esta pesquisa.

Se houver Duvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Odontologia da USP, Av. Lineu Prestes, 2227. Ou pelo e-mail natashaleitao@hotmail.com

Finalmente, após as informações acima, me julgo esclarecido quanto a natureza da pesquisa na qual estou sendo envolvido e estou a par dos benefícios e malefícios possíveis. Da mesma forma, não me sinto obrigado ou coagido a participar do estudo. Sei ainda que se quiser desistir ou recusar a proposta, isso é possível sem que venha a ter prejuízos quanto a qualidade do meu atendimento nessa instituição, bem como meu relacionamento com a equipe médica que me dá assistência. Para tanto, assino abaixo:

São Paulo, _____

Endereço: _____

Telefone: _____

RG ou CPF: _____

Assinatura do paciente ou responsável legal

APÊNDICE B - Ficha de anamnese

DADOS PESSOAIS

Nome:.....
 End. Residencial:.....nº.....
 Bairro:.....CEP:.....
 Cidade:.....Estado:.....
 Telefone(s) para contato:().....
 Data Nascimento:.....Idade.....
 Naturalidade:.....Nacionalidade:.....
 RG:.....CPF:.....
 Estado civil:.....Cor da pele:.....Gênero:.....
 Nível de escolaridade:.....

HISTÓRIA MÉDICA

1. Está sob tratamento médico? Sim ☐ Não ☐

Qual? _____

2. Toma algum medicamento? Sim ☐ Não ☐

Qual? _____

3. Teve reação a algum medicamento? Sim ☐ Não ☐

Qual? _____

4. Já usou própolis? Sim ☐ Não ☐

5. Tem alergia a mel? Sim ☐ Não ☐

6. É hipertenso? Sim ☐ Não ☐

7. É diabético? Sim ☐ Não ☐

8. Tem distúrbios neurológicos:

8.1 Tem desmaios freqüentes? Sim ☐ Não ☐

8.2 Tem dores de cabeça freqüentes? Sim ☐ Não ☐

8.3 Tem convulsões? Sim ☐ Não ☐

8.4 É epilético? Sim ☐ Não ☐

8.5 Já fez tratamento psiquiátrico? Sim ☐ Não ☐

8.6 Tem Alzheimer? Sim ☐ Não ☐

8.7 Tem Parkinson? Sim ☐ Não ☐

9. Tem distúrbios renais:

9.1 Tem ou teve nefrite? Sim ☐ Não ☐

9.2 Tem insuficiência renal? Sim ☐ Não ☐

9.3 Faz hemodiálise? Sim ☐ Não ☐

9.4 Tem cálculo renal? Sim ☐ Não ☐

10. Tem distúrbios hepáticos:

10.1 Tem cirrose? Sim ☐ Não ☐

10.2 Tem ou teve Hepatite? Sim ☐ Não ☐

11. Tem distúrbios sanguíneos:

11.1 Tem anemia? Sim ☐ Não ☐

11.2 Tem leucemia? Sim ☐ Não ☐

11.3 Tem hemofilia? Sim ☐ Não ☐

12. Tem doenças das articulações:

12.1 Tem artrite?	Sim	☐	Não	☐
12.2 Tem artrose?	Sim	☐	Não	☐
12.3 Tem reumatismo?	Sim	☐	Não	☐
12.4 Tem febre reumática?	Sim	☐	Não	☐
12.5 Sofre de osteoporose?	Sim	☐	Não	☐

13. Realiza ou já realizou quimioterapia ou radioterapia? Sim ☐ Não ☐

Por que?

14. Fuma?	Sim	☐	Não	☐
15. Faz uso de bebidas alcoólicas?	Sim	☐	Não	☐

16. Sente em sua boca:

16.1 Queimação?	Sim	☐	Não	☐
16.2 Desconforto?	Sim	☐	Não	☐
16.3 Gosto desagradável?	Sim	☐	Não	☐
16.4 Dor?	Sim	☐	Não	☐
16.5 Perda do paladar	Sim	☐	Não	☐
17. Quanto tempo tem sua PT?	Sup	☐	Inf	☐
18. Sua PT superior machuca?	Sim	☐	Não	☐

19. Tira a PT durante alguma hora do dia? Sim ☐ Não ☐

20. Dorme com a PT?	Sim	☐	Não	☐
21. Sempre retira a PT para higienizar?	Sim	☐	Não	☐
22. Higieniza a PT?	Sim	☐	Não	☐

23. Quantas vezes ao dia?

Uma vez	Sim	☐	Não	☐
Duas vezes	Sim	☐	Não	☐
Três vezes	Sim	☐	Não	☐
Mais vezes	Sim	☐	Não	☐

24. Como higieniza a PT?

Escova de dente e água	Sim	☐	Não	☐
Escova de dente e pasta	Sim	☐	Não	☐
Escova de dente e sabão	Sim	☐	Não	☐
Outros	Sim	☐	Não	☐

25. Coloca em alguma solução?

Água	Sim	☐	Não	☐
Água sanitária	Sim	☐	Não	☐
Vinagre	Sim	☐	Não	☐
Outras soluções	Sim	☐	Não	☐

26. Usa algum produto para fixação?	Sim	☐	Não	☐
-------------------------------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

Diagnóstico: _____

Grau da Inflamação: _____

Intervenção: **NISTATINA ()**
PRÓPOLIS ()

Reavaliações:

DIA 5

Nível de Eritema: 0 1 2 3
Observação

0 – Ausência de eritema; 1 – eritema leve; 2 - eritema moderada; 3 – eritema grave

DIA 7

Nível de Eritema: 0 1 2 3
Observação

0 – Ausência de eritema; 1 – eritema leve; 2 - eritema moderada; 3 – eritema grave

DIA 14

Nível de Eritema: 0 1 2 3
Observação

0 – Ausência de eritema; 1 – eritema leve; 2 - eritema moderada; 3 – eritema grave

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER DE APROVAÇÃO
Protocolo 191/10
CAAE 0031.0.017.000-11

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o protocolo de pesquisa **“Efeito do gel de própolis na estomatite protética em pacientes idosos usuários de Prótese Total”**, de responsabilidade do(a) Pesquisador(a) **Natasha da Silva Leitão** sob orientação do(a) Prof.(a) Dr.(a) **Maria Luiza Moreira Arantes Frigerio**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em “cd”. Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 19 de abril de 2011.

Profa. Dra. **Marcia Turolla Wanderley**
Coordenadora do CEP-FOUSP

ANEXO B – Mini-exame do Estado Mental

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
- (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

ESCORE: (____/30)

ANEXO C – Bula do gel de própolis

APRESENTAÇÃO: Pote com 20g de gel

COMPOSIÇÃO: Água deionizada, água, polietilenoglicol, extrato de própolis, glicerina, copoliol de dimeticona, carbômero, polissorbato 80, trietanolamina, metilparabeno, EDTA dissódico.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE: Própolis é uma substância resinosa obtida pelas abelhas através da coleta de resinas da flora da região, e alteradas pela ação das enzimas contidas em sua saliva. Os principais compostos químicos isolados da própolis até o momento podem ser organizados em alguns grupos principais como: ácidos e ésteres alifáticos, ácidos e ésteres aromáticos, açúcares, alcoóis, aldeídos, ácidos graxo, aminoácidos, esteróides, cetonas, charconas e di-hidrocharconas, flavonóides, terpenóides, proteínas, vitaminas B1, B2, B6, C, E, bem como diversos minerais. Conservar o produto em local fresco com temperatura inferior a 40°C, protegida da luz. Manter a embalagem fechada. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação. Siga a orientação do seu médico e/ou dentista, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico e/ou dentista. Informe seu médico e/ou dentista o aparecimento de reações desagradáveis como sintomas de dermatite de contato, alergia, e/ou outras reações desagradáveis. Este medicamento não deve ser utilizado por pessoas com alergia comprovada a derivados de própolis ou mel. Suspenda o medicamento em caso de hipersensibilidade.

INDICAÇÕES: O gel oral de própolis possui um grande potencial terapêutico, principalmente, em relação às atividades antiinflamatória, antimicrobiana, antiviral, antineoplásica, cicatrizante e antioxidante. Apresenta atividades antimicrobianas contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *S. enteritides* e *Candida albicans*.

CONTRA-INDICAÇÕES: Não são conhecidas restrições ao uso do gel de própolis desde que obedecidas as dosagens e a periodicidade recomendadas. A Própolis não possui contra-indicações, exceto por hipersensibilidade aos seus componentes, caso em que o uso deve ser interrompido.

REAÇÕES ADVERSAS: Existem poucos relatos na literatura científica sobre os efeitos adversos da própolis, no entanto pode ocorrer casos de alergia ou dermatite de contato.

MODO DE USAR: Aplique (lambuze) o gel na superfície interna da dentadura superior, quatro vezes ao dia por um período de quatorze dias. Para aplicação do gel oral recomendamos que a higiene bucal seja feita de maneira adequada, incluindo os cuidados necessários com a limpeza de próteses dentárias.

ANEXO D – Bula da suspensão de nistatina 100.000 UI

RECOMENDA-SE QUE ESFREGAÇOS COM KOH, CULTURAS OU OUTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO SEJAM USADOS PARA CONFIRMAR O DIAGNÓSTICO DE CANDIDÍASE E EXCLUIR OUTRAS INFECÇÕES CAUSADAS POR OUTROS PATÓGENOS.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico da nistatina; nem estudos para determinar seu efeito mutagênico da fertilidade em machos e fêmeas.

Uso durante a Gravidez e Amamentação: Não foram conduzidos estudos de reprodução em animais com as apresentações orais de nistatina. Também ainda não foi estabelecido se esta preparação pode causar efeitos nocivos ao feto quando administrada a uma gestante ou pode afetar a reprodução. As apresentações orais de nistatina só devem ser prescritas pelo médico que estabelecerá se os benefícios para a mãe justificam o potencial risco para o feto. Ainda não foi comprovado se a nistatina é excretada no leite humano. Embora a absorção gastrointestinal seja insignificante, precauções devem ser tomadas quando a nistatina for prescrita a lactantes.

Categoria de risco na gravidez: Categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações medicamentosas: Não são conhecidas interações com outros medicamentos e/ou outras substâncias.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: A NISTATINA É GERALMENTE BEM TOLERADA POR TODOS OS GRUPOS DE IDADE, INCLUINDO CRIANÇAS DEBILITADAS MESMO EM TERAPIA PROLONGADA. GRANDES DOSES ORAIS TEM OCASIONALMENTE PRODUZIDO DIARREIA, DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS, NAUSEAS E VÔMITOS, ERUPÇÕES CUTÂNEAS, INCLUINDO URTICÁRIA RARAMENTE FORAM RELATADAS. SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON FOI MUITO RARAMENTE RELATADA.

Superdose: Doses orais de nistatina excedendo cinco milhões de unidades diárias podem causar náuseas e distúrbios gastrointestinais. Não há relato de efeitos tóxicos graves ou de superinfecções.

Armazenagem: O produto deve ser mantido em sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Nº do lote e data de fabricação: VIDE CARTUCHO
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO Nº 2.659

M.S. Nº 1.0370.0482

LABORATÓRIO

TEUTO BRASILEIRO S/A

CNPJ 17.159.229/0001-76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA

CEP 75192-140 - Anápolis - GO

Indústria Brasileira

Uso durante a Gravidez e Amamentação: Não foram conduzidos estudos de reprodução em animais com as apresentações orais de nistatina. Também ainda não foi estabelecido se esta preparação pode causar efeitos nocivos ao feto quando administrada a uma gestante ou pode afetar a reprodução. As apresentações orais de nistatina só devem ser prescritas pelo médico que estabelecerá se os benefícios para a mãe justificam o potencial risco para o feto. Ainda não foi comprovado se a nistatina é excretada no leite humano. Embora a absorção gastrointestinal seja insignificante, precauções devem ser tomadas quando a nistatina for prescrita a lactantes.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

Informe a seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso desta medicação.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAUDE.

Modo de uso: A suspensão deve ser bochechada e mantida por algum tempo na cavidade oral antes de ser engolida. Nos lactentes e crianças menores deve-se colocar a metade da dose utilizada em cada lado da boca.

Aspecto físico: Suspensão homogênea de coloração amarela.

Características organolépticas: Suspensão homogênea de cor amarela, com odor característico.

Posologia:

Prematuros e crianças de baixo peso: Estudos clínicos demonstram que a dose de 1mL (100.000 UI) de nistatina quatro vezes ao dia é efetiva.

Lactentes: A dose recomendada é de 1mL ou 2mL (100.000 a 200.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia.

Crianças e adultos: A dose varia de 1mL a 6mL (100.000 a 600.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Agite bem antes de usar.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VIDE CARTUCHO).

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS: A NISTATINA É GERALMENTE BEM TOLERADA POR TODOS OS GRUPOS DE IDADE, INCLUINDO CRIANÇAS DEBILITADAS MESMO EM TERAPIA PROLONGADA. GRANDES DOSES ORAIS TEM OCASIONALMENTE PRODUZIDO DIARREIA, DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS, NAUSEAS E VÔMITOS, ERUPÇÕES CUTÂNEAS, INCLUINDO URTICÁRIA RARAMENTE FORAM RELATADAS. SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON FOI MUITO RARAMENTE RELATADA.

Conduza em caso de superdose: Doses orais de nistatina excedendo cinco milhões de unidades diárias podem causar náuseas e distúrbios gastrointestinais. Não há relato de efeitos tóxicos graves ou de superinfecções.

Cuidados de conservação e uso: O produto deve ser mantido em

nistatina

Medicamento genérico - Lei nº 9.287, de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Suspensão oral 100.000 UI/mL

Embalagens contendo 01, 50, 100 e 220 frascos com 50mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada mL da suspensão oral contém:

Nistatina 100.000 UI/mL

Excipientes: Água de rosas, reavars, carmelose sódica, glicerina, sacarina sódica, citrato de sódio, álcool etílico, metilparabeno, metabisulfito de sódio, propilparabeno, aroma de menta e aroma de cereja.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento: A nistatina tem ação fungistática e fungicida "in vitro" contra uma grande variedade de leveduras e fungos leveduriformes. A nistatina é um antifúngico, ou seja, um produto destinado a combater os fungos, entre eles *Candida albicans*, em recém-nascidos e lactentes, o sapinho (*Candida albicans*).

Como a nistatina tem absorção insignificante no trato gastrointestinal a ação do produto fungicida não ocorre diretamente no organismo, mas sim na cavidade bucal ou intestinal. A *Candida albicans* pode também aparecer na boca de indivíduos adultos, principalmente em

casos de uso de próteses dentárias ou quando o organismo está enfraquecido por carencias nutricionais, vitamínicas e imunológicas.

Mais recentemente a ocorrência do "sapinho" em adultos, atingindo tanto a região da boca, como outras partes do trato digestivo (esôfago e intestinos), tem sido observada em pacientes portadores de doenças graves ou tratamentos com imunodepressores e nos casos de queda da imunidade, como ocorre na síndrome do

imunodeficiência adquirida (AIDS).

Indicações do medicamento: A nistatina é um antifúngico, ou seja, um produto destinado a combater os fungos, entre eles um fungo comum em recém-nascidos e lactentes - o sapinho (*Candida albicans*).

Riscos do medicamento:

CONTRA-INDICAÇÕES: ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO PARA PESSOAS COM ALERGIA COMPROVADA A NISTATINA.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: MESMO QUE OCORRA A MELHORA SINTOMÁTICA DENTRO DOS PRIMEIROS DIAS DO TRATAMENTO, NÃO DESCONTINUAR OU INTERROMPER A MEDICAÇÃO ATÉ O TRATAMENTO SER COMPLETADO PARA A APLICAÇÃO DA SUSPENSÃO ORAL RECOMENDAMOS QUE A HIGIENE BUCAL SEJA FEITA DE MANEIRA ADEQUADA, INCLUINDO OS CUIDADOS NECESSÁRIOS COM A LIMPEZA DE PRÓTESES DENTÁRIAS.

Interações medicamentosas: Não são conhecidas interações com outros medicamentos e/ou outras substâncias.

sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

TUDO O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas: A nistatina é um antibiótico antifúngico polienico.

Propriedades farmacodinâmicas: A nistatina tem ação fungistática e fungicida "in vitro" contra uma grande variedade de leveduras e fungos leveduriformes. O mecanismo de ação da nistatina se dá através da ligação aos esteróis existentes na membrana celular dos fungos suscetíveis, com resultante alteração na permeabilidade da membrana celular e consequente extravasamento do conteúdo citoplasmático. Em subculturas de repetição com níveis crescentes de nistatina, a *Candida albicans* não desenvolve resistência à nistatina. Geralmente a resistência à nistatina não se desenvolve durante o tratamento. A nistatina não apresenta atividade contra bactérias, protozoários ou vírus.

Propriedades farmacocinéticas: A absorção gastrointestinal da nistatina é insignificante. A quase totalidade da nistatina administrada por via oral é eliminada inalterada, pelas fezes.

Concentrações significativas de nistatina podem ocasionalmente aparecer no plasma de pacientes com insuficiência renal durante a terapia oral com as doses convencionais.

Indicações: A apresentação oral de nistatina destina-se ao tratamento da candidíase bucal (sapinho). A nistatina suspensão oral é indicada para o tratamento de candidíase na cavidade bucal e do trato digestivo superior. Esfagite por *Candida albicans* em pacientes com doenças que necessitam um prolongado de antibióticos, radioterapia ou drogas imunodepressoras que provocaram queda de resistência orgânica e uma síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS).

CONTRA-INDICAÇÕES: A NISTATINA SUSPENSÃO ORAL É CONTRA-INDICADA NOS PACIENTES COM HISTÓRIA DE HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER UM DE SEUS COMPONENTES.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: A suspensão deve ser bochechada e mantida por algum tempo na cavidade oral antes de ser engolida. Nos lactentes e crianças menores deve-se colocar a metade da dose utilizada em cada lado da boca.

O produto deve ser mantido em sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Posologia:

Prematuros e crianças de baixo peso: Estudos clínicos demonstram que a dose de 1mL (100.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia é efetiva.

Lactentes: A dose recomendada é de 1mL ou 2mL (100.000 a 200.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia.

Crianças e adultos: A dose varia de 1mL a 6mL (100.000 a 600.000 UI de nistatina) quatro vezes ao dia.

ADVERTÊNCIAS: PREPARAÇÕES ORAIS DE NISTATINA NÃO DEVEM SER USADAS PARA O TRATAMENTO DE MICOSES SISTÊMICAS.

CASO OCORRA IRRITAÇÃO OU HIPERSENSIBILIDADE A NISTATINA DEVE-SE DESCONTINUAR O TRATAMENTO E TOMAR AS MEDIDAS CABÍVEIS.

ANEXO E – Ficha de registro de citologia

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA
DISCIPLINA DE PATOLOGIA BUCAL
EXAME CITOLÓGICO NC-/2008

NOME:
 ENVIADO POR:
 PROCEDÊNCIA:
 LOCALIZAÇÃO DA LESÃO:
 DIAGNÓSTICO:
 DATA:

CÉLULAS EPITELIAIS	ABUNDANTE	MODERADA	ESCASSA	AUSENTE
SUPERFICIAIS				
INTERMEDIÁRIAS				
PARABASAIS				
BASAIS				

NEUTRÓFILOS				
MONONUCLEARES				
HEMÁCIAS				
BACTÉRIAS				
FUNGOS				

OBSERVAÇÕES:

CLASSE DO PAPANICOLAOU: CLASSE:
 DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO:

PATOLOGISTA: _____
 Dr(a).

VISTO:

 Profa. Dra. Suzana C.O.M. de Sousa
 Responsável