UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

JOZELY FRANCISCA MELLO LIMA

**Efeito da incorporação de agentes antimicrobianos sobre
propriedades físicas de materiais resilientes temporários para base
de prótese**

BAURU
2013

JOZELY FRANCISCA MELLO LIMA

**Efeito da incorporação de agentes antimicrobianos sobre
propriedades físicas de materiais resilientes temporários para base
de prótese**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia
de Bauru da Universidade de São Paulo, como parte
dos requisitos para obtenção do título de Mestre em
Ciências Odontológicas Aplicadas, área de
concentração Reabilitação Oral.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karin Hermana Neppelenbroek

Versão Corrigida

BAURU

2013

Lima, Jozely Francisca Mello

L628e Efeito da incorporação de agentes antimicrobianos sobre propriedades físicas de materiais resilientes temporários para base de prótese / Jozely Francisca Mello Lima. – Bauru, 2013.
150 p. : il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karin Hermana Neppelenbroek

Nota: A versão original desta dissertação encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru - FOB/USP

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico todo meu trabalho a vocês, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigada. A vocês, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que eu pudesse trilhar sem medo e com esperança, não bastaria um muito obrigada. A vocês, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, pudesse realizar os meus. Pela longa espera e compreensão durante minhas longas viagens, não bastaria um muitíssimo obrigada. À vocês, Luiz e Jozette, pai e mãe por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer, que não tenho palavras para agradecer tudo isso. Mas é o que me acontece agora, quando procuro arduamente uma forma verbal de exprimir uma emoção ímpar. Uma emoção que jamais seria traduzida por palavras.

Amo vocês!

Dedico também à minha vovó Alice que me cerca de muito carinho, de muito amor. Que me faz todas as vontades. Que me dá tudo sem nada pedir. Que me ama mais que a si própria.

Um grande exemplo de experiência, de trabalho, de honestidade, de paciência, de fé, de firmeza, e principalmente de muito amor. À senhora que é duas vezes mãe!

Lhe amo muito!

AGRADECIMENTOS

A toda minha família e por todo amor que sempre me deram. Se pensei em desistir, não fiz porque sabia que tinha vocês sempre ao meu lado.

Ao meu Tio Manoel por toda confiança e incentivo, por sempre me apoiar e acreditar que eu era capaz mesmo quando eu achava que não era. Meu exemplo de pai, de marido, de professor. Um homem brilhante que conseguiu tudo nessa vida com muito esforço e dedicação. O senhor será sempre meu exemplo! Obrigada!

À minha Tia Jeane querida por todos os conselhos e às vezes até bronca porque sei que seu amor por mim é como de mãe e lhe admiro muito pela mulher guerreira que és. Obrigada pelo carinho, apoio e por sempre estar torcendo pelo meu sucesso.

As minhas irmãs Lízia e Leysa, principalmente à Lízia com quem convivi mais, que é minha companheira, o café com leite, minha cúmplice. É muito bom saber que posso contar com você em todos os momentos.

As minhas Tias Reângela e Eliane pelas risadas, pelos dias descontraídos e por sempre estarem presentes e me darem muito carinho.

Aos meus priminhos Alice, Vitor e Jean, que também é meu afilhado e me mata de orgulho. Obrigada por sempre me apoiarem e demonstrarem orgulho a cada conquista. Vocês são muito especiais.

Ao meu noivo Daniel que me aguenta todos os dias, que é meu amor, meu ombro amigo, meu orgulho. Obrigada por ser meu melhor amigo, meu companheiro, por me fazer feliz e por me ajudar sempre. Um exemplo de bondade, paciência e caridade. Alguém capaz de deixar de lado suas próprias vontades pra trazer sorriso em outra pessoa. Obrigada por fazer parte da minha vida e estar ao meu lado em todos os momentos. Você me faz muito feliz.

À família do meu noivo por todos os momentos agradáveis e por me acolherem tão bem.

"Dizem que amigos verdadeiros podem passar longos períodos sem se falar e jamais questionar a amizade. Quando eles se encontram, independentemente do tempo e da distância, parece que se viram ontem, e nunca guardam mágoas ou rancor. Entendem que a vida é corrida, mas que você os amará PARA SEMPRE"

Autor desconhecido

"Quem tem um amigo, mesmo que um só, não importa onde se encontre, jamais sofrerá de solidão; poderá morrer de saudades, mas não estará só."

Amyr Klink

À **Camilinha**, amiga que a vida me deu desde o dia que nasci. Passamos parte da infância próximas e a vida nos separou temporariamente por alguns quilômetros que o destino se encarregou de unir. Tive a honra de conviver com você diariamente na graduação e aprender com você. Se cheguei até aqui foi seguindo seus conselhos e com sua ajuda. Obrigada tia **Cláudia**, tio **Fernando**, **Tiago**, **Li** e à você minha irmãzinha de leite. Amigos que sei que torcem por mim estejam onde estiverem.

À **Renata**, **Tati** e **Waldo**, amigos de longas datas desde a época do colégio. Vocês fazem parte não apenas dessa conquista, mas fazem parte da minha vida. Grande parte da minha adolescência convivi com vocês e foi com vocês que dei muitas risadas e fiz minhas primeiras grandes escolhas. É muito bom, mesmo que distante, saber que tenho vocês como amigos. Sinto saudades do tempo em que estávamos juntos quase todos os dias.

À **Cica** e **Luiz**, amigos que sinto muita falta. Vocês são meus anjinhos da guarda. O sorriso sincero de vocês me faz creditar que a vida pode sim ser bem melhor. Um exemplo de fé, dedicação, companheirismo! Obrigada por praticamente 9 anos de amizade.

Ao **Gustavo** que foi meu companheiro de apartamento por um tempo. Virou meu amigo, dividiu sonhos, sorrisos e até lágrimas (as minhas em grande parte). Meu amigo de todas as horas, da academia ao sorvete. Uma das mentes mais brilhantes que conheço. Tenho muito orgulho de você! Um primo que a vida me deixou escolher.

“Algumas vezes na vida, você encontra uma amiga especial. Alguém que muda sua vida simplesmente por estar nela. Alguém que te faz rir até você não poder mais parar. Alguém que faz você acreditar que realmente tem algo bom no mundo. Alguém que te convence que lá tem uma porta destrancada só esperando você abri-la. Isso é uma amizade pra sempre. Quando você está pra baixo e o mundo parece escuro e vazio, sua amiga pra sempre te põe pra cima e faz com que o mundo escuro e vazio fique bem claro. Sua amiga pra sempre te ajuda nas horas difíceis, tristes e confusas. Se você se virar e começar a caminhar, sua amiga pra sempre te segue. Se você perder seu caminho, ela te guia e te põe no caminho certo. Sua amiga pra sempre segura sua mão e diz que vai ficar tudo bem. Sua amiga é pra sempre, e pra sempre não tem fim.”

Marilyn Monroe

À Gabizinha, que virou parte da família. Dividimos muitas alegrias, tristezas e até casa! Minha quase irmã mais velha mesmo sendo mais nova. Muito obrigada pelo apoio de sempre e até pelos puxões de orelha!

“A gente não faz amigos, reconhece-os.”

Vinicius de Moraes

À Grá minha bailarina preferida. Nunca imaginei que fosse merecedora de uma amizade tão incrível quanto à sua. Uma amiga espetacular e todas as vezes em que eu me senti um lixo, uma inútil, você vinha com um sorriso e levantava meu astral. Amigo verdadeiro é aquele que te fala seus erros e te elogia quando você for merecedor. Todas as vezes que eu voltava triste era em você que eu pensava e muitas vezes, era na sua mão que eu segurava, porque sabia que você confiava em mim, que tinha orgulho do que eu faço. Porque um castelo não se constrói só de pedras, precisa das flores para o jardim.

Ao Pedrinho e à Bruna meus grandes amigos. Obrigada pelos constantes e bons momentos felizes que partilhamos. Vocês participaram de todos os momentos desta caminhada e agradeço pelo apoio que me fez chegar até aqui.

Aos meus amigos de todas as horas, Iris, Límínha, Luízinho, Tainã, Marcelo, Alexandre, Pílo e Lú que me fazem sempre rir mesmo quando estou triste. Não existe momento triste quando estou perto de vocês. Sem vocês esta caminhada seria mais dura.

À minha turma de mestrado, principalmente à minha amiga Letícia. Obrigada por compartilhar das aflições, dividir experiências e dificuldades. Sua amizade foi um grande presente.

À turma de doutorado, em especial ao meu amigo Max Laurent que me disse as mais belas palavras durante todo o mestrado, me dando força e me encorajando a continuar. Muito obrigada!

Aos alunos que fizeram parte deste programa de pós-graduação, mas já cumpriram suas metas e estão brilhando em suas cidades. Muito obrigada Lívia Lopes pela amizade mais que verdadeira. Sinto muito sua falta! Obrigada Matheus Jacobina pelas ideias e pela amizade e muito obrigada Mirian Bueno, pois foi você a base pra esta pesquisa se concretizar.

À família Centrinho HRAC que me acolheu tão bem, onde tive a honra de fazer especialização em Dentística. Obrigada pelo apoio e companheirismo Nádía, Aparício, Lilian, Roseli, Andréia, Adriana, Camila, Catarina, Flávia, Melissa, ir. Ana, Tamires, Rafa, Luciana e Vivi.

Aos alunos de iniciação científica Jana, Járede, Wilson, Sakima e o mestrando Vinicius por toda ajuda e companheirismo. Em especial à Jana que se tornou minha grande amiga e confidente, cuja ajuda foi indispensável para a conclusão deste trabalho.

Às turmas XLVIII e XLIX por todo aprendizado que vocês me deram. Foi muito bom poder estar por perto e sendo útil. Obrigada pelo companheirismo de vocês. Em especial ao Pomarola, meu companheiro de longas datas, a quem admiro como pessoa e está trilhando um belo caminho.

À Juliana Hotta pela ajuda na fase de conclusão deste trabalho e pela disponibilidade em colaborar trocando experiências e conhecimento.

À minha turma de especialização em implantodontia pela semana alegre de cada mês. Muitos de vocês eu tive o prazer de conviver na FOB e é muito bom estar partilhando mais uma vez essa nova experiência. Em especial à **Isabela Tonin** minha dupla querida e ex-XLXIII que me faz dar muitas risadas e ao **Paulo Vítor** meu grande amigo e orientador.

À Faculdade de Odontologia de Bauru, na pessoa de seu Diretor, **Prof. Dr. José Carlos Pereira** pelo apoio e oportunidade desta conquista.

Aos professores da Faculdade de Odontologia de Bauru, especialmente aos professores do Departamento de Prótese, **Prof. Dr. Accácio Lins do Valle**, **Prof.ª Dr.ª Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida**, **Prof. Dr. Carlos dos Reis Pereira de Araújo**, **Prof. Dr. Estevam Bonfante**, **Prof. Dr. Gerson Bonfante**, **Prof. Dr. José Henrique Rubo**, **Prof.ª Dr.ª Karín Hermans Neppelenbroek**, **Prof.ª Dr.ª Lucimar Falavinha Vieira**, **Prof. Dr. Luiz Fernando Pegoraro**, **Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Conti**, **Prof. Dr. Paulo Martins Ferreira**, **Prof. Dr. Pedro César Garcia de Oliveira**, **Prof. Dr. Renato de Freitas**, **Prof. Dr. Ricardo Martins de Carvalho**, **Prof.ª Dr.ª Simone Soares**, **Prof. Dr. Vinícius Carvalho Porto**, **Prof. Dr. Wellington Cardoso Bonachela**, obrigada pelos conhecimentos científicos e pessoais compartilhados.

À **Prof.ª Dr.ª Vanessa Urban** por toda ajuda e dedicação. Fonte de conhecimento inesgotável que mesmo à distância virei fazer incondicional do seu trabalho. Muito obrigada por sempre estar disponível em ajudar. Sua ajuda foi fundamental para a conclusão deste trabalho

Aos funcionários da Faculdade de Odontologia de Bauru principalmente à **Ivana**, **Cláudia**, **Cleide**, **Reivanildo**, **Marcelo**, **Alegria**, **Ana Silvia**, **Débora** e **Val** pela boa convivência, amizade e por sempre se mostrarem disponíveis a ajudar quando precisei.

Às funcionárias da clínica de pós graduação **Hebe** e **Cleusa** por tornarem minhas manhãs e tardes tão agradáveis. É um luxo poder partilhar momentos com vocês.

Aos funcionários do CIP principalmente para o **Renato** pela grande dedicação, solicitude e amizade. As horas intermináveis que passava por lá eram agradabilíssimas pela sua companhia. Obrigada pelo apoio e conselhos. Serei sempre grata.

À FAPESP pelo apoio financeiro para realização desta pesquisa, por meio dos auxílios concedidos (Processos 2012/11074-2, 2012/09902-4 e 2013/10400-6).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES pela bolsa, auxílio indispensável para realização deste trabalho.

Aos apoios financeiros concedidos pela Pró-Reitoria de Pesquisa da USP -PRP (Projeto 1) e Pró-Reitoria de Pós-Graduação da USP -PROAP.

A Deus por me dar força, coragem e por todas as coisas boas que vivi.

A todos que de uma forma ou de outra dividiram essa experiência comigo, me apoiando e acreditando que seria possível.

Obrigada.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço à Prof.^a Dr.^a Karín Hermana Neppelenbroek por tudo que me ensinou, pelo apoio, conselhos, pela confiança e principalmente pela amizade. Só tenho a agradecer por ter me orientado durante esta fase e mesmo que eu não fosse condizente com suas expectativas, você continuou me incentivando a tentar melhorar, não só como aluna, mas como pessoa. Os resultados deste trabalho só foram possíveis com sua cooperação. Tudo que sei hoje em relação à pesquisa devo a você e não tenho como agradecer por todos os ensinamentos. Obrigada pela paciência, disponibilidade e presença sempre constante. Obrigada por me proporcionar seguir uma linha de pesquisa que me instiga a continuar e ser perseverante. Todos esses anos de convivência só aumentaram minha admiração e respeito pelo seu trabalho. Obrigada por me aceitar como eu sou e por ter plantado em mim uma semente que me transforma a cada dia em um ser humano melhor.

Deixo aqui a minha gratidão!

“Faça o melhor que puder e faça-o de acordo com seu padrão interior próprio (ou consciência, se assim preferir), não para o conhecimento e avaliação de seus atos pela sociedade. “Fazer o melhor” é apenas uma frase de poucas palavras, mas significa que, em todas as ocasiões de nossa vida diária, precisamos manter nossa mente sob controle, para mais tarde não nos arrependermos de nossos erros, mesmo que os outros nada saibam a respeito. Agindo assim, estaremos fazendo o melhor.”

“Toda tarefa, por mais nobre que seja, está destinada a enfrentar problemas e obstáculos. É importante avaliar por completo a finalidade a que nos propomos e quais são os fatores que determinam a nossa conduta. É importante que a pessoa seja verdadeira, honesta e sensata. Suas ações devem ser tão boas para os outros quanto para si própria.”

Dalai Lama (Livro 'Palavras de Sabedoria')

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da adição de mínimas concentrações inibitórias (MCIs) de agentes antimicrobianos para biofilme de *Candida albicans* na sorção de água e solubilidade de materiais resilientes temporários (Softone e Trusoft) para reembasamento de próteses removíveis. Os grupos de estudo (n=10) foram formados por corpos de prova circulares (50 mm x 0,5 mm) dos materiais sem (controle) ou com a incorporação das MCIs de três fármacos utilizados para tratamento de estomatite protética: nistatina (Ni)- 0,032g/mL; diacetato de clorexidina (Cl)- 0,064g/mL; cetoconazol (Ce)- 0,128g/mL. Para determinar a sorção de água e solubilidade, as amostras foram dessecadas, imersas em água por 24 h, 7 ou 14 dias, pesadas, dessecadas e pesadas novamente. Os dados obtidos ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) foram analisados por ANOVA 3 fatores e teste de Tukey ($\alpha=0,05$). Comparado aos respectivos controles, a sorção de água dos dois materiais avaliados aumentou com a adição de nistatina e clorexidina após 24 h e 7 dias de imersão em água ($P<0,0001$). Após 14 dias de avaliação, exceto pela clorexidina ($P<0,0001$) no Softone ($483,00 \pm 61,00 \mu\text{g}/\text{mm}^3$), a sorção dos materiais não foi afetada ($P>0,05$) pela adição dos fármacos (Softone: Ni- $310,72 \pm 55,00 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; Ce- $202,13 \pm 52,28 \mu\text{g}/\text{mm}^3$ / Trusoft: Ni- $320,26 \pm 22,89 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; Ce: $300,45 \pm 69,49 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; Cl: $331,01 \pm 48,18 \mu\text{g}/\text{mm}^3$) em comparação aos respectivos controles (Softone: $244,00 \pm 42,00 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; Trusoft: $274,85 \pm 83,12 \mu\text{g}/\text{mm}^3$). Para todos os grupos, o tempo de imersão aumentou ($P<0,0001$) a solubilidade do Softone (24h: $18,82 \pm 9,80 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; 7d: $32,16 \pm 4,48 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; 14d: $58,81 \pm 8,79 \mu\text{g}/\text{mm}^3$), mas não do Trusoft (24h: $12,46 \pm 4,51 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; 7d: $14,34 \pm 5,20 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; 14d: $15,48 \pm 5,68 \mu\text{g}/\text{mm}^3$) ($P>0,05$). Em relação aos controles e para todos os períodos, a solubilidade dos dois materiais foi alterada com clorexidina e cetoconazol ($P<0,0001$), mas não sofreu influência da nistatina ($P>0,05$). Foi possível concluir após 14 dias de imersão em água, a adição das MCIs de nistatina e cetoconazol nos dois materiais resilientes e de clorexidina no Trusoft não interferiu com a sorção de água. A solubilidade dos dois materiais temporários testados não foi alterada pela nistatina em até 14 dias de avaliação.

Palavras-chave*: Estomatite sob Prótese; Reembasadores de Dentadura; *Candida albicans*; Anti-infecciosos; Solubilidade; Absorção

*Em acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) disponível no domínio <http://decs.bvs.br>

ABSTRACT

Effect of the incorporation of antimicrobial agents on the physical properties of temporary resilient materials for denture base relining

The objective of the present study was to evaluate the addition of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antimicrobial agents for *C. albicans* biofilm on the water sorption and solubility of temporary resilient materials (Softone e Trusoft) for denture base relining. Test groups (n=10) were formed by disc specimens (50 mm x 0.5 mm) of the materials without (control) or with incorporation of the MICs of three drugs for denture stomatitis' treatment: nystatin (Nt)- 0.032g/mL; chlorhexidine diacetate (Cl)- 0.064g/mL; ketoconazole (Kt)- 0.128g/mL. To determine the water sorption and solubility, samples were dried, immersed in water for 24 h, 7 or 14 days, weighed, dried and weighed again. Data ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) were analyzed by 3-way ANOVA and Tukey's test ($\alpha=.05$). Compared to the respective controls, the water sorption of the two materials evaluated increased with the addition of nystatin and ketoconazole after 24 h and 7 days of water immersion ($P<.0001$). After 14 days of evaluation, except by chlorhexidine ($P<.0001$) in Softone ($483.00 \pm 61.00 \mu\text{g}/\text{mm}^3$), the sorption of the materials was not affected ($P>.05$) by the addition of the drugs (Softone: Nt- $310.72 \pm 55.00 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; Kt- $202.13 \pm 52.28 \mu\text{g}/\text{mm}^3$ / Trusoft: Nt- $320.26 \pm 22.89 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; Kt: $300.45 \pm 69.49 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; Cl: $300.45 \pm 69.49 \mu\text{g}/\text{mm}^3$) compared to the respective controls (Softone: $244.00 \pm 42.00 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; Trusoft: $274.85 \pm 83.12 \mu\text{g}/\text{mm}^3$). For all groups, the immersion time increased ($P<.0001$) the solubility of Softone (24h: $18.82 \pm 9.80 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; 7d: $32.16 \pm 4.48 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; 14d: $58.81 \pm 8.79 \mu\text{g}/\text{mm}^3$), but not of Trusoft (24h: $12.46 \pm 4.51 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; 7d: $14.34 \pm 5.20 \mu\text{g}/\text{mm}^3$; 14d: $15.48 \pm 5.68 \mu\text{g}/\text{mm}^3$) ($P>.05$). In comparison to the controls, and for all periods the solubility of the both materials was affected with chlorhexidine and ketoconazole ($P<.0001$), but not was influenced by nystatin ($P>.05$). It can be concluded that after 14 days of water immersion the addition of MICs of nystatin and ketoconazole in the both resilient materials and chlorhexidine in the Trusoft did not affect the water sorption. The solubility of the two temporary materials tested was not altered by nystatin up to 14 days.

Key-words*: Denture Stomatitis; Denture Liners; *Candida albicans*; Anti-Infective Agents; Solubility; Sorption.

*In accordance with Health Sciences Descriptors (DeCS) available at <http://decs.bvs.br/>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1	Estomatite protética: Etiologia, patogênese e terapêutica	25
2.2	Propriedades estruturais e físicas dos materiais para base de prótese.....	51
2.3	Adição de antimicrobianos em materiais para base de prótese.....	63
3	PROPOSIÇÃO	85
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	89
4.1	Materiais	91
4.2	Metodologia	92
4.2.1	Confecção dos corpos de prova	92
4.2.2	Cálculos das porcentagens de sorção e solubilidade	95
4.3	Planejamento experimental	96
5	RESULTADOS	97
5.1	Sorção de Água	99
5.2	Solubilidade	102
6	DISCUSSÃO	105
7	CONCLUSÕES	119
	REFERÊNCIAS	123
	APÊNDICE	137

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A estomatite protética é considerada a patologia mais comum associada à utilização de próteses removíveis, parciais ou totais, atingindo de 11 a 70% dos portadores de próteses totais (BARBEAU et al., 2003; BARNABE et al., 2004; COELHO; SOUSA; DARE, 2004; FIGUEIRAL et al., 2007; GENDREAU; LOEWY, 2011; RAMAGE et al., 2004; SALERNO et al., 2011; WEBB; THOMAS; WHITTLE, 2005). Essa patologia está primariamente associada à infecção por *Candida* spp., (ARENDORF; WALKER, 1987; BAENA-MONROY et al., 2005; BANTING; HILL, 2001; MCMULLAN-VOGEL et al., 1999; PIRES et al., 2002; RITCHIE et al., 1969; SALERNO et al., 2011; ZOMORODIAN et al., 2011), sendo a *Candida albicans* a espécie mais prevalente, identificada em 50 a 98% dos casos (BAENA-MONROY et al., 2005; MCMULLAN-VOGEL et al., 1999; MIMA et al., 2012; PIRES et al., 2002; SANITA et al., 2011; SILVA et al., 2012).

Embora seja fundamentalmente relacionada à infecção fúngica, outros fatores de ordem sistêmica e local estão associados ao início e desenvolvimento da estomatite protética. Os fatores predisponentes relacionados ao paciente envolvem condições socioeconômicas, estado de saúde geral, idade, gênero, uso de tabaco, consumo de álcool, redução do pH da saliva, xerostomia e dieta (COELHO; SOUSA; DARE, 2004; DOROCKA-BOBKOWSKA et al., 2010; EVREN et al., 2011; LOMBARDI; BUDTZ-JORGENSEN, 1993; PEREZOUS et al., 2005; PIRES et al., 2002; RITCHIE et al., 1969; SALERNO et al., 2011; SHIP; PILLEMER; BAUM, 2002; TORRES et al., 2002; WILLIS et al., 2001). Os fatores locais associados às próteses têm sido considerados determinantes no processo patológico, sendo os principais a presença de biofilme decorrente da higiene deficiente (BANTING; GREENHORN; MCMINN, 1995; BRUZELL; MORISBAK; TØNNESEN, 2005; BUDTZ-JORGENSEN; BERTRAM, 1970; EVREN et al., 2011; PIRES et al., 2002), o uso contínuo das próteses (ARENDORF; WALKER, 1987; BARBEAU et al., 2003; FIGUEIRAL et al., 2007; NEPPELENBROEK et al., 2008; RITCHIE et al., 1969; WEBB et al., 1998) e o trauma local causado pelas mesmas, sobretudo as antigas, mal adaptadas, com instabilidade oclusal e dimensão vertical reduzida (ARENDORF; WALKER, 1987; BUDTZ-JORGENSEN; BERTRAM, 1970; FIGUEIRAL et al., 2007; GENDREAU; LOEWY, 2011; IACOPINO; WATHEN, 1992; RITCHIE et al., 1969).

Os tecidos recobertos pelas próteses acrílicas, sobretudo os palatinos, são afetados pelo bloqueio da ação mecânica de limpeza da língua e do fluxo de anticorpos e agentes antimicrobianos da saliva, o que favorece a proliferação de *Candida* spp. (BUDTZ-JORGENSEN, 1974; MAHONEN; VIRTANEN; LARMAS, 1998; MIMA et al., 2012). Essas células fúngicas apresentam capacidade de adesão não apenas à mucosa bucal, mas fundamentalmente à resina acrílica da base das próteses, colonizando-a em profundidade, especialmente nas áreas mais irregulares e porosas, correspondentes às regiões não polidas das próteses (internas) (BUDTZ-JORGENSEN, 1990; DAVENPORT, 1970; PEREIRA-CENCI et al., 2008; PURI et al., 2008). Vários estudos demonstraram maior colonização por *Candida* spp. nas superfícies internas das próteses em relação aos tecidos de suporte dos pacientes (ARENDORF; WALKER, 1987; BANTING; HILL, 2001; MIMA et al., 2012; NEPPELENBROEK et al., 2008; VANDEN ABEELE et al., 2008). Esses aspectos sugerem que o tratamento para a estomatite protética deve ser direcionado primariamente à prótese uma vez que o ambiente propício para a proliferação de *Candida* spp. desenvolvido na base da prótese associado à alta afinidade desses micro-organismos pelo substrato acrílico podem funcionar como uma fonte de reinfecção da mucosa do paciente (DAVENPORT, 1972; DAVENPORT, 1970; IACOPINO; WATHEN, 1992; NEPPELENBROEK et al., 2008; SANTARPIA et al., 1990).

Os tratamentos da estomatite protética direcionados às próteses removíveis envolvem principalmente métodos para controle de biofilme. A escovação das próteses é o método mais utilizado pelos usuários (COELHO; SOUSA; DARE, 2004), embora seja considerada ineficiente para redução do biofilme protético quando adotada de forma isolada (BARNABE et al., 2004; CHAN et al., 1991; DILLS et al., 1988; YILMAZ et al., 2004). Isso tem sido atribuído a fatores como falta de destreza manual e acuidade visual dos usuários das próteses removíveis, que são geralmente idosos (HOAD-REDDICK; GRANT; GRIFFITHS, 1990) e redução da ação da escova dental devido à proteção dos micro-organismos quando inseridos em biofilme (BAENA-MONROY et al., 2005) e às porosidades e irregularidades na resina acrílica contaminada em profundidade (CHAU et al., 1995). É importante considerar que escovação das próteses reembasadas com materiais resilientes deve ser cuidadosamente orientada uma vez que pode resultar degradação dos mesmos bem como no rompimento da interface de sua união à resina acrílica da base pelo efeito

abrasivo da ação mecânica, das cerdas da escova e das partículas do dentífrico (HERMANN et al., 2008; NIKAWA et al., 1992).

A prescrição de agentes antifúngicos também é comumente citada como parte do protocolo de tratamento da estomatite protética, entretanto são requeridos cuidados com a higiene bucal e procedimentos relacionados às próteses como limpeza, desinfecção, reembasamento ou substituição, eliminação de irregularidades anatômicas, restabelecimento de oclusão não traumática e remoção no período noturno (BUDTZ-JORGENSEN, 1974; CARTER; KERR; SHEPHERD, 1986; LOMBARDI; BUDTZ-JORGENSEN, 1993; NEPPELENBROEK et al., 2008; PIRES et al., 2002; SRINIVASAN; GULABANI, 2010).

Antifúngicos tópicos como a nistatina e o miconazol são amplamente utilizados na terapia para estomatite protética (BANTING; GREENHORN; MCMINN, 1995; BANTING; HILL, 2001; KULAK; ARIKAN; DELIBALTA, 1994; LOMBARDI; BUDTZ-JORGENSEN, 1993; MIMA et al., 2012; NEPPELENBROEK et al., 2008; SILVA et al., 2012), mas sua efetividade pode ser reduzida por vários fatores, incluindo a falta de percepção da infecção pelos pacientes, necessidade de gastos com medicação, uso contínuo das próteses, sabor desagradável do medicamento (TRUHLAR, MARY R; SHAY, KENNETH; SOHNLE, PETER, 1994) e posologia rigorosa (SCHNEID, 1992). Ainda, o fluxo salivar, os movimentos da língua e a deglutição reduzem as concentrações desses fármacos a níveis subterapêuticos. Já a prescrição de antifúngicos sistêmicos deve ser realizada com cautela uma vez que podem induzir efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos (LOMBARDI; BUDTZ-JORGENSEN, 1993), além de apresentarem interação com outros fármacos (CHOI et al., 2010; HAZIN et al., 2008).

Uma grande desvantagem associada ao uso prolongado ou recorrente de agentes antifúngicos é o desenvolvimento de espécies resistentes (ARÉVALO et al., 1994; GOLDMAN et al., 2004; LOMBARDI; BUDTZ-JORGENSEN, 1993; MARTINEZ et al., 2002; ROGERS, 2002; SHAPIRO; ROBBINS; COWEN, 2011). Essa problemática associada à concentração insuficiente atingida pelos antifúngicos tópicos e sistêmicos nas bases das próteses (MATHABA; DAVIES; WARMINGTON, 1995) resulta frequentemente na sobrevivência de *Candida* spp. e recorrência da infecção em até duas semanas após a suspensão do tratamento (BANTING; GREENHORN; MCMINN, 1995; BANTING; HILL, 2001; BERGENDAL; ISACSSON, 1980; KULAK; ARIKAN; DELIBALTA, 1994; NEPPELENBROEK et al., 2008).

Para controle adequado do biofilme protético, tem sido sugerida a associação da escovação a outros métodos como a imersão em soluções químicas à base de hipoclorito de sódio, perboratos, enzimas e clorexidina (CHAU et al., 1995; LAL et al., 1992; MOLINARI; RUNNELLS, 1991; PAVARINA et al., 2003; SPIECHOWICZ et al., 1990; WEBB; THOMAS; WHITTLE, 2005). Apesar de efetivas, essas soluções podem causar efeitos deletérios às propriedades das resinas acrílicas e dentes artificiais para base das próteses (CAMPANHA et al., 2012; MACHADO et al., 2012; MOLINARI; RUNNELLS, 1991). Os agentes de limpeza também podem causar deterioração superficial e alteração na dureza e rugosidade dos reembasadores resilientes (JIN et al., 2005; MACHADO et al., 2012; MURATA et al., 2010; NIKAWA et al., 1994; TAN et al., 2000; YILMAZ et al., 2004), o que favorece ainda mais o acúmulo de biofilme (BOSCATO et al., 2009). Já o método físico de controle de biofilme pela irradiação por micro-ondas, embora efetivo para o tratamento da estomatite protética (BANTING; HILL, 2001; NEPPELENBROEK et al., 2008; WEBB; THOMAS; WHITTLE, 2005), ainda não apresenta um protocolo seguro e definido para sua utilização, além de resultar em efeitos deletérios às propriedades dos dentes artificiais (CAMPANHA et al., 2012; CAMPANHA et al., 2005) e dos materiais rígidos (MACHADO et al., 2012; NOVAIS et al., 2009; PAVARINA et al., 2005) e resilientes para base de prótese (DIXON; BREEDING; FALER, 1999; MACHADO et al., 2012; PAVAN et al., 2007).

O reembasamento das próteses removíveis, sobretudo com materiais resilientes, tem sido sugerido para suprimir o contato entre a base acrílica contaminada e os tecidos acometidos pela estomatite protética (HOLMBERG, 1980; MARIN ZULUAGA; GOMEZ VELANDIA; RUEDA CLAUJO, 2011; MEDEIROS; PACHECO, 2000), o que resulta na eliminação do trauma protético (ZOMORODIAN et al., 2011) bem como no rompimento do ciclo de reinfecção via prótese (DAVENPORT, 1972). Uma vantagem adicional associada aos reembasadores resilientes é a sua capacidade de promover a recuperação dos tecidos injuriados, proporcionando maior conforto ao paciente quando comparados aos materiais rígidos (BROWN, 1988; FARRELL, 1975). Por outro lado, devido à sua maciez, esses materiais, principalmente os condicionadores de tecido e reembasadores temporários, são pouco resistentes à escovação (MAKILA; HONKA, 1979) e mais facilmente degradáveis e susceptíveis à colonização microbiana que as resinas

acrílicas convencionais (BULAD et al., 2004; MAKILA; HOPUSU-HAVU, 1977; TAYLOR et al., 2008).

A incorporação de agentes antimicrobianos nos materiais resilientes temporários para base de prótese tem sido sugerida para prolongar sua longevidade clínica, prevenir o acúmulo de biofilme protético (DOUGLAS; WALKER, 1973; NIKAWA et al., 1997; SCHNEID, 1992), inibir a colonização por *C. albicans* (AMIN et al., 2009; CARTER; KERR; SHEPHERD, 1986; CHOPDE et al., 2012; FALAH-TAFTI et al., 2010; GEERTS; STUHLINGER; BASSON, 2008; QUINN, 1985; RADNAI, MARTA et al., 2010) e auxiliar no tratamento da estomatite protética (GEERTS; STUHLINGER; BASSON, 2008; LAMB; MARTIN, 1983; SKUPIEN et al., 2013). Esse protocolo foi preconizado para permitir a liberação gradual dos fármacos na cavidade bucal, tratando de maneira simultânea os tecidos paraprotéticos injuriados e a infecção por *Candida* ao longo da vida útil desses materiais temporários, (MATSUURA et al., 1997) que corresponde a um período semelhante ao de um tratamento com antifúngico tópico convencional, ou seja, 14 dias (SCHNEID, 1992; TRUHLAR, MARY R; SHAY, KENNETH; SOHNLE, PETER, 1994). Outras vantagens da incorporação de antimicrobianos nos materiais resilientes de curta duração é a redução da frequência de aplicação (SCHNEID, 1992) e da necessidade de participação dos pacientes durante o tratamento, o que é vantajoso, sobretudo àqueles idosos, institucionalizados e portadores de deficiências físicas e/ou mentais (TRUHLAR, MARY R; SHAY, KENNETH; SOHNLE, PETER, 1994).

Apesar das vantagens terapêuticas apresentadas pelos fármacos adicionados em concentrações comercialmente disponíveis aos materiais resilientes temporários modificados, tem sido demonstrado que modificação por adição de fármacos pode afetar suas características estruturais (ADDY, M; HANDLEY, R, 1981; URBAN et al., 2009), módulo de elasticidade e peso (ADDY, M; HANDLEY, R, 1981) além de outras propriedades como resistência à tração (SCHNEID, 1992; URBAN et al., 2006), dureza (ADDY, HANDLEY, 1981; SCHNEID, 1992; URBAN et al., 2013) rugosidade superficial (URBAN et al., 2013) e resistência da união ao descolamento da resina acrílica para base de prótese (ALCANTARA et al., 2012)

O objetivo do estudo de Bueno et al. (2013) foi determinar, em laboratório, concentrações inferiores às utilizadas pelos estudos supracitados para os fármacos incorporados a materiais resilientes temporários, de forma a se atingir uma efetiva inibição fúngica sem causar efeitos indesejados às propriedades da matriz

polimérica modificada. Assim, determinaram as mínimas concentrações inibitórias (MCIs) de biofilme de *C. albicans* para cinco agentes antifúngicos/antimicrobianos incorporados a um condicionador tecidual (Softone) e um reembasador temporário (Trusoft). Em 14 dias de incubação, os melhores resultados (menores MCIs) para ambos os materiais foram observados para a nistatina, clorexidina e cetozonazol. Além disso, em até 14 dias de avaliação e para ambos os materiais testados, as MCIs dos três fármacos não interferiram de forma deletéria ou resultaram nas menores alterações das propriedades de dureza Shore A (BUENO et al., 2012), rugosidade superficial (NEPPELENBROEK et al., 2012a), características morfológicas (SÁNCHEZ-ALIAGA et al., 2013), resistência da união ao descolamento da resina acrílica para base de prótese (PELLISSARI et al., 2013), resistência à tração e porcentagem de alongamento (GALITESI et al., 2012; NEPPELENBROEK et al., 2012b). Mesmo frente a esses resultados promissores, é necessário avaliar outras propriedades relevantes dos materiais resilientes temporários modificados por antimicrobianos previamente a testes in vivo desse protocolo como tratamento da estomatite protética.

Os problemas mais frequentemente encontrados nos materiais resilientes para base de prótese estão relacionados às suas propriedades de sorção de água e solubilidade (DINÇKAL YANIKOGLU; YEŞİL DUYSU, 2004; GRAHAM; JONES; SUTOW, 1991; KALACHANDRA; TURNER, 1989; WRIGHT; CLARK; HARDIE, 1985). Sorção refere-se à ação simultânea da absorção de líquidos do meio circundante para o interior do material por difusão, preenchendo os espaços vazios entre as cadeias polímeras e da adsorção, representada por sua vez, pela adesão física ou ligação de íons e moléculas na superfície do mesmo (KAWANO et al., 1994; LEÓN; DEL BEL CURY; RODRIGUES GARCIA, 2005). Já o mecanismo de solubilidade nos materiais resilientes envolve a perda simultânea do agente plastificante e outros componentes solúveis como álcool etílico para o meio circundante (GRAHAM; JONES; SUTOW, 1991; KAZANJI; WATKINSON, 1988; PARKER; BRADEN, 1989; WRIGHT; CLARK; HARDIE, 1985).

Durante seu uso clínico, os materiais resilientes estão em contato constante com a saliva e alimentos líquidos e, quando removidos da cavidade bucal ficam imersos em água ou soluções de limpeza para próteses (GRAHAM; JONES; SUTOW, 1991; YILMAZ et al., 2004). O meio aquoso torna esses materiais susceptíveis aos processos de sorção e solubilidade, o que interfere com suas

propriedades físico-químicas, resultando em alterações dimensionais, aumento na dureza e rugosidade e degradação superficial (KAWANO et al., 1994). Assim, tais processos comprometem a longevidade dos materiais em detrimento da perda de sua resiliência e capacidade de absorção de impactos, o que reduz o conforto proporcionado pelos mesmos (GRONET; DRISCOLL; HONDRUM, 1997; QUDAH; HUGGETT; HARRISON, 1991). Além disso, a degradação superficial resultante da solubilidade dos componentes presentes nos materiais resilientes, em especial dos temporários, favorece a colonização microbiana e, por conseguinte, o desenvolvimento e/ou a manutenção de patologias bucais (QUDAH; HUGGETT; HARRISON, 1991; RADFORD et al., 1997).

Alguns estudos têm sido realizados para avaliar a sorção de água e solubilidade dos materiais resilientes de curta duração (reembasadores temporários e condicionadores de tecido) (DINÇKAL YANIKOGLU; YEŞİL DUYMUŞ, 2004; GOLL; SMITH; PLEIN, 1983; KAZANJI; WATKINSON, 1988; MANCUSO et al., 2009; MURATA et al., 2001; YILMAZ et al., 2004). Entretanto, faltam informações complementares sobre essas propriedades ao longo da vida útil dos materiais resilientes temporários quando modificados pela adição de fármacos para o tratamento de estomatite protética.

Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESTOMATITE PROTÉTICA: ETIOLOGIA, PATOGÊNESE E TERAPÊUTICA

A estomatite protética foi classificada por Newton (1962) de acordo com os sinais clínicos da infecção, em três estágios: (I) Hiperemia puntiforme: caracteriza-se pela presença de múltiplos pontos hiperêmicos nos ductos das glândulas salivares palatinas menores; (II) Hiperemia difusa: refere-se à inflamação generalizada sobre a mucosa recoberta pela prótese, que se apresenta lisa e atrófica e (III) Hiperemia granular: a mucosa encontra-se hiperêmica, com aparência nodular, que pode estar presente em toda a região recoberta pela prótese ou, mais frequentemente, restrita à região central do palato, sobretudo nas áreas sob câmara de sucção das próteses totais. A estomatite não tratada pode progredir do estágio I para o II, e deste para o III. Newton sugeriu que o nível da inflamação está relacionado com o acometimento dos ductos salivares, visto que os tecidos periductais são menos resistentes aos processos inflamatórios.

Ritchie et al (1969) avaliaram a etiologia da estomatite protética, relacionando-a com fatores locais e sistêmicos. Foram selecionados 100 pacientes usuários de próteses removíveis superiores, parciais ou totais, com diagnóstico de estomatite protética segundo a classificação de Newton. A presença de trauma pelo uso das próteses foi clinicamente avaliada. Informações como idade, frequência de utilização e higienização das próteses foram coletadas dos pacientes. Foi também obtida sua história médica de alergias, discrasias sanguíneas, alterações hormonais, nutricionais e uso de medicamentos também foi obtida. Testes alérgicos e exames de sangue foram realizados nos pacientes com histórico de alergias ou que não responderam a tratamentos prévios. A mucosa palatina dos pacientes foi examinada quanto à presença de infecção por bactérias e fungos a partir de semeadura do material coletado dessa área por swab oral. A presença de *Candida* e/ou bactérias na mucosa palatina dos pacientes foi ainda analisada por exames citológicos por esfregaço e a avaliação histológica desse sítio foi realizada por biópsias. O tratamento dos pacientes com hiperemia inicial na mucosa palatina consistiu apenas em substituição das próteses antigas. Aqueles com hiperemia difusa que apresentaram infecção fúngica na análise dos esfregaços foram tratados com

nistatina tópica. Para os pacientes com hiperemia difusa que demonstraram nos exames de esfregaço outros patógenos além de fungos, o tratamento foi realizado com um agente tópico de ação antibiótica e antifúngica (Remiderm). Os pacientes com intolerância à nistatina foram tratados com anfotericina B e para os com queilite angular severa e infecção mista (bacteriana e fúngica), utilizou-se um creme preparado com várias substâncias ativas, incluindo nistatina, gramicidina, neomicina e triancinolona (Triadcortyl). Os pacientes foram avaliados após 1, 3, 6 e 12 meses da suspensão do tratamento. Os resultados demonstraram que os principais agentes etiológicos da estomatite protética foram o trauma causado pelas próteses e a infecção por *C. albicans*. Os pacientes com doenças debilitantes apresentaram maior predisposição à estomatite e a incidência foi maior em mulheres na fase de menopausa. A presença de alergias não demonstrou ser um fator etiológico para essa patologia. No entanto, segundo os autores, possíveis reações de hipersensibilidade na mucosa bucal podem ocorrer devido à presença de monômero residual nas resinas acrílicas das bases após a polimerização e à absorção de agentes de limpeza pelas irregularidades da superfície interna das próteses. Foi observado que 74% dos pacientes com estomatite protética não removiam as próteses da cavidade bucal no período noturno, o que foi associado a menor resistência dos tecidos bucais aos processos infecciosos. Os agentes antifúngicos utilizados (nistatina e anfotericina B) foram considerados efetivos para o tratamento da estomatite protética e a nistatina foi mais aceita quando administrada na forma de creme. O tratamento com anfotericina B foi considerado satisfatório para a maioria dos pacientes, com a vantagem de apresentar sabor mais agradável que a nistatina. O Triadcortyl foi sugerido como o tratamento mais efetivo para a queilite angular. A recorrência de infecção por *C. albicans* foi observada em 48% dos pacientes após 30 dias do término do tratamento. As avaliações após os tratamentos realizados também demonstraram que a infecção fúngica foi recorrente em cinco pacientes após 3 meses, em um paciente após 6 meses e em dois pacientes após 12 meses.

Em 1970, Davenport avaliou a distribuição e a concentração de *Candida* associadas à estomatite protética. Foram selecionados pacientes usuários de próteses removíveis, 50 com estomatite protética e 50 sem alterações na mucosa como grupo controle. Exames citológicos por esfregaço foram obtidos da mucosa palatina e da superfície interna das próteses removíveis, parciais ou totais, de todos os pacientes. Para diferenciar a *C. albicans* de outras espécies, amostras de saliva

estimulada dos pacientes foram cultivadas em ágar comercial e soro de cavalo. A presença de *Candida* na mucosa palatina e na superfície interna das próteses foi também avaliada por meio de culturas em placas de ágar Sabouraud. Foram realizadas biópsias da mucosa palatina inflamada de dez pacientes. A análise dos esfregaços das próteses revelou a presença de leveduras em 94% dos pacientes com estomatite protética e em 30% dos pacientes do grupo controle. A avaliação quantitativa dos esfregaços evidenciou maior número de células de *Candida* nos esfregaços obtidos das próteses em relação aos obtidos na mucosa palatina. As culturas das amostras de saliva demonstraram a presença de *C. albicans* em 70% dos pacientes com estomatite protética e 14% do grupo controle. As culturas em ágar Sabouraud evidenciaram o mesmo padrão de distribuição de *Candida* obtido com os esfregaços. Não foram observadas células de *Candida* em nenhuma das secções das biópsias obtidas. O autor sugeriu que a estomatite protética está relacionada à proliferação de *Candida*, a qual é primariamente associada à presença de placa na superfície interna das próteses.

Hennessey (1973) realizou vários pequenos estudos para avaliar as propriedades antibacterianas da clorexidina, usada tanto no tratamento como na prevenção de patologias bucais. O espectro bacteriostático do fármaco para diferentes bactérias gram-positivas e gram-negativas foi determinado pelo método convencional de diluição em ágar para a obtenção da MCI. Para as bactérias do tipo cocos, as MCIs variaram de 0,19 a 2,0 µg/mL. As cepas de *Pseudomonas aeruginosa* foram as menos sensíveis à clorexidina (MCI ≥ 100 µg/mL), seguidas pelas de *Salmonella* spp., que apresentaram MCIs intermediárias (4,65 µg/mL). As cepas que exibiram menor sensibilidade à clorexidina foram as de *Escherichia coli* (MCI=0,93 µg/mL). Também foi observado que as MCIs foram dependentes do tamanho do inóculo, sendo necessárias concentrações superiores de fármacos quando maiores números de células foram testados. O autor também investigou a atividade bactericida da clorexidina para diferentes micro-organismos. Quando suspensões bacterianas foram expostas à clorexidina 0,02% por 10 min em temperatura ambiente, houve redução dos micro-organismos viáveis em 99,99% na maioria dos casos. A metade dessa concentração (0,01%) ainda foi efetiva em exercer atividade antibacteriana significativa. Esses testes foram realizados em água destilada, mas considerando a interferência dos fluidos biológicos sobre o potencial de ação de antimicrobianos, o autor avaliou o efeito da clorexidina em alguns meios

específicos. Para o mesmo tempo de exposição (10 min), quando o soro de cavalo foi utilizado ao invés da água, foi necessária uma concentração de clorexidina cerca de quatro vezes maior para produzir os mesmos efeitos sobre *P. aeruginosa*. A extensão da ação bacteriana da clorexidina também foi reduzida quando cepas de *Streptococcus mutans* foram cultivadas na presença de sacarose a 5%. Na tentativa de selecionar cepas resistentes de *E. coli* e *S. mutans*, o autor submeteu esses micro-organismos a várias exposições sucessivas de clorexidina e concluiu que esse resultado foi difícil de ser observado. Por outro lado, bactérias resistentes a ampicilina e estreptomicina foram facilmente encontradas. Esses achados laboratoriais foram confirmados in vivo com a observação da mesma susceptibilidade de micro-organismos intestinais de ratos a uma dose de 50 mg/kg de clorexidina administrada por sonda gástrica diariamente por 28 dias. Entretanto, uma dose diária de 100 mg/kg do fármaco pelo mesmo período rapidamente causou enterite letal nos animais. O autor ainda realizou um pequeno estudo in vivo com três pacientes e observou que o uso de um enxaguatório bucal contendo digluconato de clorexidina a 0,2%, duas vezes ao dia por sete semanas, resultou em uma pequena, mas significativa alteração na susceptibilidade dos micro-organismos salivares à ação bacteriostática do fármaco. Foi concluído que a clorexidina é um agente bactericida e bacteriostático de amplo espectro, embora seja mais eficaz contra bactérias gram-positivas. O autor sugeriu que a importância de se conhecer a susceptibilidade através da MCI está no fato de que doses subletais dos antimicrobianos podem levar ao desenvolvimento de micro-organismos resistentes aos mesmos.

A importância da *C. albicans* na patogenia da estomatite protética foi discutida por Budtz-Jørgensen (1974). Segundo o autor, a presença de próteses removíveis parciais ou totais na cavidade bucal é considerada um fator predisponente primário para o desenvolvimento dessa patologia. Sua patogenia pode ser agravada pela infecção por *C. albicans*, comumente associada à utilização de próteses com bases acrílicas. Apesar de a infecção fúngica ser facilmente tratada, as recorrências são frequentes e o comprometimento de outras áreas da cavidade bucal, como língua e comissura labial, é habitualmente verificado. Em indivíduos saudáveis, a estomatite protética não é considerada uma condição patológica grave. Entretanto, a candidose bucal pode evoluir para quadros de infecções sistêmicas em pacientes debilitados, principalmente quando submetidos a

terapias prolongadas com antibióticos, corticosteróides ou medicamentos imunossupressores. Os efeitos patogênicos das espécies de *Candida* estão ligados à degradação da superfície epitelial da mucosa pela ação de enzimas e ao desenvolvimento de resposta hipersensitiva tardia, não sendo observada a penetração tecidual na mucosa palatina de pacientes infectados. As endotoxinas produzidas por *Candida* spp. podem agravar as lesões decorrentes do uso de próteses removíveis. Considerando a significância das espécies de *Candida* no desenvolvimento da estomatite protética, o autor sugeriu ser imprescindível prevenir a colonização da mucosa palatina e da superfície protética por estes micro-organismos. Entre as medidas de prevenção foram citadas higienização adequada das próteses, cuidados com a higiene bucal, eliminação de traumas locais e remoção das próteses no período noturno. Para a recuperação das mucosas infectadas, a terapia antifúngica tópica pode ser recomendada, porém, para o tratamento de estomatite protética, é necessário que o método promova a eliminação de *Candida* spp. da superfície interna das próteses.

Nikawa et al. (1997) realizaram um estudo para avaliar o efeito da película de saliva e soro humano sobre o crescimento da *C. albicans*, a formação de biofilme e a invasão fúngica em condicionadores de tecido. Corpos de prova de uma resina acrílica termopolimerizável e seis condicionadores teciduais foram recobertos com saliva, soro ou água (controle) e incubados por 1 h a 37°C após a adição de uma solução de proteínas. Então, a solução foi removida e uma suspensão contendo *C. albicans* foi dispensada sobre a superfície de cada corpo de prova para incubação por 2 h a 37°C com o intuito de promover a adesão e a colonização fúngica. Em seguida, meio de cultura Sabouraud foi adicionado aos corpos de prova, que foram incubados a 37°C por até 120 h para mensuração de pH como um parâmetro de crescimento fúngico. Os autores observavam que tanto a saliva quanto o soro reduziram os efeitos antifúngicos dos materiais reembasadores macios. A formação de biofilme sobre estes materiais variaram de acordo com o material testado, a solução de proteínas utilizada e o tipo de película (saliva ou soro). As películas aumentaram a formação de biofilme bem como a densa colonização e a invasão de hifas pelas leveduras nos corpos de prova dos materiais avaliados. Os autores sugeriram que o nível de invasão pareceu ser regulado pelo tipo de plastificante do condicionador tecidual. De acordo com os resultados, foi concluído que as interações entre películas de proteína, condicionadores de tecido e fungos são complexas, podendo

estar associadas a vários mecanismos como redução dos efeitos antifúngicos dos materiais resilientes, favorecimento da formação de biofilme, densa colonização e invasão de hifas. Além disso, a composição dos materiais resilientes também foi relacionada à susceptibilidade fúngica.

O estudo de Arendorf e Walker (1979) teve por objetivo determinar a densidade e a frequência de colonização por *C. albicans* na mucosa bucal e na superfície interna de próteses totais. Foram avaliados 52 pacientes com estomatite protética e 60 sem alterações na cavidade bucal. A avaliação da presença de *C. albicans* na mucosa bucal também foi realizada em 60 indivíduos dentados saudáveis. Na técnica de impressão utilizada pelos autores, esponjas estéreis, cortadas em quadrados foram umedecidas em caldo de Sabouraud. Em seguida, as esponjas foram individualmente mantidas por 60 s em contato com vários sítios da mucosa bucal e da superfície interna das próteses totais. As esponjas foram transferidas para placas de Petri contendo ágar Sabouraud e incubadas a 37°C por 48 h. Após a incubação, a frequência e a densidade de colônias de *Candida* spp. foram calculadas, em unidade de área, para cada sítio avaliado. A *C. albicans* foi diferenciada de outras espécies por testes de fermentação e assimilação de carboidratos e formação de tubo germinativo e clamidósporo. Os resultados demonstraram que a distribuição de *C. albicans* foi variável entre os pacientes usuários de próteses sem alteração na cavidade bucal. Para os pacientes com estomatite protética, foi observada correlação entre a distribuição dessa espécie fúngica e os sítios infectados da mucosa bucal. Esses sítios apresentaram significativamente maiores frequências e densidades de *C. albicans* que aqueles dos usuários de próteses totais sem alteração na cavidade bucal. A densidade de colonização por *C. albicans* nos usuários de próteses totais sem patologias bucais foi significativamente maior do que nos indivíduos dentados. Segundo os autores, a técnica de impressão de culturas poderia ser utilizada para diferenciar os indivíduos portadores de micro-organismos do gênero *Candida* daqueles com candidose bucal, uma vez que houve um limite aparente de densidade de *Candida* em indivíduos dentados e usuários de próteses sem estomatite protética. Nos pacientes com estomatite protética, as mais altas densidades de *Candida* foram observadas no palato, na língua e na superfície interna das próteses, sugerindo que a *C. albicans* deva ser considerada na patologia da estomatite protética. A presença de prótese

total, particularmente associada à utilização no período noturno, foi correlacionada aos aumentos da frequência e da densidade de colonização por *Candida*.

Os fatores relacionados à etiologia e patogenia da candidose bucal, bem como os métodos para tratamento e profilaxia dessa infecção foram discutidos por Budtz-Jørgensen (1990). Segundo o autor, as espécies de *Candida* causam infecção por indução de hipersensibilidade ou produção de toxinas durante a invasão tecidual. A adesão das células microbianas às camadas epiteliais é condição determinante nos processos de colonização e infecção das superfícies mucosas por esses fungos. O processo de aderência in vitro de *Candida* spp. pode ser influenciada por diversos fatores relacionados ao micro-organismo (concentração, fase e meio de crescimento, espécies e cepas), às células epiteliais do hospedeiro e às condições ambientais (temperatura, concentração de íons de hidrogênio, bactérias e anticorpos). A *C. albicans*, a mais patogênica das espécies desse gênero, apresenta alta capacidade de se aderir firmemente às células epiteliais in vitro. Essa aderência parece envolver interações entre a porção proteica das nanoproteínas localizadas nas fibrilas superficiais da levedura e os receptores de glicosídeo das células epiteliais. O autor sugeriu que o processo de adesão de *C. albicans* in vitro pode ser favorecido pela incubação prévia de células epiteliais com certas espécies de bactérias bem como pela adição de carboidratos ao substrato. Além das interações específicas com as células epiteliais do hospedeiro, outro aspecto que deve ser considerado na patogenia da *C. albicans* são as interações não específicas de afinidade e ligação desse micro-organismo às resinas acrílicas das bases das próteses, o que frequentemente proporciona o desenvolvimento de estomatite protética. A presença de carboidratos pode ser considerada um importante fator na maioria dos casos de colonização de *Candida* spp. nas bases acrílicas das próteses imediatamente após a suspensão da terapia com antifúngicos. Após a adesão e colonização, as células de *Candida* spp. invadem os tecidos pela ação de enzimas hidrolíticas. Com a invasão tecidual, inicia-se um processo de resposta inflamatória aguda caracterizada pela predominância de neutrófilos. As condições sistêmicas predisponentes para a candidose bucal envolvem fatores fisiológicos (idade avançada, infância, gravidez, menopausa), desordens endócrinas (diabetes, hipotireoidismo), deficiências nutricionais (deficiências de ferro, vitamina B e ácido fólico) e deficiências imunológicas ou imunossupressão (AIDS, corticoterapia, leucemia aguda). Entre as condições locais predisponentes para essa

patologia foram citadas as seguintes: câncer bucal, xerostomia, antibióticos de amplo espectro, fumo, dieta rica em carboidratos, leucoplasias, uso de próteses, higiene bucal inadequada e traumas locais. O autor conclui que o tratamento para a estomatite protética deveria envolver cuidados com as próteses como higiene, remoção da cavidade bucal durante a noite e imersão em clorexidina e também terapia antifúngica tópica com nistatina, anfotericina B ou miconazol. A terapia com antifúngico sistêmico (fluconazol) deveria ser indicada apenas para os pacientes imunocomprometidos.

A eficácia antifúngica da nistatina, do acetato de clorexidina e de um polipeptídeo homólogo da histidina na superfície de uma resina acrílica para base de prótese foi avaliada in vitro por Spiechowicz et al. (1990). Trinta discos de resina acrílica termopolimerizável (20 mm x 1 mm) foram confeccionados e esterilizados com óxido de etileno para serem imersos nos antimicrobianos testados, simulando a armazenagem noturna das próteses removíveis em água. Metade (n=15) dos discos (pré-tratados) foi submetida aos tratamentos selecionados previamente à contaminação com *C. albicans*. Para isso, quatro discos foram armazenados por 8 h em 20 mL de um dos fármacos testados nas seguintes concentrações: nistatina de 100.000 U/mL (suspensão oral), gluconato de clorexidina a 0,12% (Peridex) e poli-L-histidina de 1 mg/mL solubilizada em ácido acético 0,04 M. Após esse período, os discos pré-tratados com os antimicrobianos juntamente com 15 discos adicionais sem tratamento prévio foram individualmente colocados em placas de Petri contendo *C. albicans* (10^7 células/mL) isolada de paciente com estomatite protética. Todos os discos inoculados foram mantidos em temperatura ambiente por 24 h. Após esse período, durante 8 h, seis discos pré-tratados foram expostos ao ar ambiente e seis armazenados em água destilada. Como controle, três discos pré-tratados e não contaminados foram também expostos ao ar por 8 h. Doze dos discos de resina acrílica não pré-tratados foram primeiramente inoculados com *C. albicans* e, após enxague por 5 min, submetidos por 8 h aos mesmos procedimentos que os pré-tratados, ou seja, deixados ao ar, imersos em água destilada ou expostos a um dos antimicrobianos testados. Três discos não pré-tratados foram mantidos ao ar ambiente e serviram como controle. Para avaliar o efeito antifúngico dos fármacos, swabs orais foram friccionados na superfície de todos os discos de resina acrílica durante 1 min e, então, submetidos às diluições seriadas. O crescimento de *C. albicans* foi monitorado por um colorímetro em comprimento de onda de 600 nm. Foi

evidenciado que, independentemente do momento do tratamento, a poli-L-histidina não inibiu a adesão e o crescimento de *C. albicans* tanto nos discos deixados ao ar quanto nos imersos em água por 8 h, o que foi atribuído à falta de aderência desse antimicrobiano à resina acrílica. Ao contrário desses resultados, a clorexidina aplicada nos discos antes ou após a contaminação com *C. albicans*, foi efetiva na prevenção da aderência e do crescimento fúngico à resina acrílica, mesmo após 8 dias. Tais resultados foram relacionados à rápida capacidade de união da clorexidina a esse substrato. O pré-tratamento com a nistatina apresentou resultados contraditórios haja vista que os discos secos ao ar demonstraram eficácia semelhante à da clorexidina. Entretanto, os discos pré-tratados e imersos em água não evidenciaram inibição fúngica efetiva, o que também foi observado quando a nistatina foi aplicada aos discos acrílicos após a contaminação com *C. albicans*. Segundo os autores, isso ocorreu porque a nistatina, durante o pré-tratamento provavelmente tenha formado uma fina camada sobre a superfície de resina acrílica, a qual foi removida com a imersão em água. Os autores concluíram que, entre os tratamentos testados e para todas as condições estudadas, o acetato de clorexidina a 0,12% foi o único capaz de eliminar a *C. albicans* da resina acrílica termopolimerizável para base de prótese.

Iacopino e Wathen (1992) discutiram, por meio de uma revisão de literatura, os principais fatores etiológicos, as técnicas de diagnóstico e os métodos de tratamento para estomatite protética e outras infecções bucais causadas por *Candida* spp. Segundo os autores, a colonização da cavidade bucal por *Candida* geralmente ocorre em associação a um fator predisponente que promova algum tipo de deficiência nos mecanismos imunológicos do indivíduo. Esses fatores podem ser locais tais como trauma causado pela prótese e xerostomia e também sistêmicos incluindo medicamentos (antibióticos, imunossupressores), regimes de tratamentos (quimioterapia e radioterapia) e desordens (debilidade física, deficiências nutricionais, alterações endócrinas e imunológicas). A infecção por *Candida* pode ser controlada por terapias antifúngicas em indivíduos com boas condições de saúde bucal e geral. Entretanto, para os pacientes debilitados, imunocomprometidos ou portadores de doenças sistêmicas, a candidose bucal pode se tornar crônica e causar risco à vida. Os autores relataram que há várias doenças associadas a essa patologia entre as quais neutropenia, diabetes mellitus e desordens endócrinas. Quanto à morfologia, a *C. albicans* pode adotar forma de blastósporo (levedura) ou

formas miceliais. Ambas as formas podem colonizar superfícies, mas apenas as miceliais são capazes de invadir tecidos. As hifas mais alongadas não são passíveis de fagocitose, sendo eliminadas por mecanismos relacionados às células gigantes. Os mecanismos de defesa do hospedeiro à colonização e invasão por *Candida* envolvem processos de confinamento e proliferação epitelial com posterior descamação. Esses mecanismos são conduzidos por células imunológicas mediadoras, que respondem à injúria tecidual com produção de citocinas. Assim, quando as células imunológicas mediadoras são comprometidas, ocorre o desenvolvimento do processo infeccioso. A forma mais comum de candidose bucal é a estomatite protética, patologia que acomete mais frequentemente a região palatina da mucosa bucal, embora outras superfícies que mantêm contato com as próteses também possam ser infectadas. A *C. albicans* pode ser responsável pelo início, pela manutenção e pela exacerbação da estomatite protética. O diagnóstico clínico dessa patologia é facilmente confirmado por cultura quantitativa e exame citológico por esfregaços. Para o tratamento de estomatite protética, a nistatina tópica pode ser utilizada, entretanto, seu gosto amargo pode causar náuseas e vômitos. Além disso, tem sido relatado que as espécies de *Candida* podem desenvolver resistência à nistatina. Outros fármacos podem ser também recomendados para o tratamento de candidose bucal, como o cetoconazol e outros derivados dos azóis. A higienização das próteses deve ser eficiente, podendo-se realizar a imersão em agentes de limpeza como clorexidina, ácido benzoico e enzimas. Considerando que a *C. albicans* pode proliferar, infectar e reinfectar os tecidos via bases acrílicas, os autores concluíram que o tratamento deveria ser primariamente direcionado à eliminação desses micro-organismos da superfície interna das próteses.

O objetivo do estudo de Lal et al. (1992) foi avaliar a efetividade da solução de clorexidina a 0,12% no tratamento da estomatite protética. Foram selecionados cinco pacientes com presença de *C. albicans* nas próteses totais superiores e com diagnóstico clínico de estomatite protética na região palatina. Réplicas seletivas da superfície interna das próteses foram obtidas em ágar. Durante 24 dias, os pacientes realizaram bochechos com a solução de clorexidina por 30 a 60 s, duas vezes ao dia e imergiram diariamente suas próteses totais superiores na mesma solução durante a noite. Após 14 dias do início do tratamento, réplicas da superfície interna das próteses foram novamente obtidas e a mucosa palatina dos pacientes foi fotografada. Ao final dos 24 dias de tratamento, os pacientes foram aconselhados a

higienizar suas próteses apenas com creme dental e agente de limpeza (Efferdent ou Polident). As réplicas em ágar foram repetidas após cinco semanas da suspensão do tratamento com clorexidina. Os resultados mostraram que, após 14 dias de tratamento com clorexidina, houve redução significativa da inflamação presente nas mucosas palatinas dos pacientes e não houve crescimento de colônias viáveis de *C. albicans* nas placas de Petri referentes às próteses totais superiores. As culturas obtidas após cinco semanas da suspensão do tratamento com clorexidina demonstraram recorrência da levedura nas próteses. Para todos os pacientes, as áreas de infecção por *C. albicans* observadas nas réplicas das próteses durante a fase de recorrência corresponderam às áreas observadas antes do início do tratamento com clorexidina. Além disso, clinicamente, a inflamação da mucosa palatina dos pacientes aumentou após a suspensão do tratamento. Como não foram realizadas culturas das mucosas palatinas dos pacientes, os autores não puderam concluir se a inflamação observada após a suspensão do tratamento foi decorrente da sobrevivência de *Candida* nessa região. Os autores sugeriram que, aparentemente, certas áreas nas superfícies internas das próteses favorecem a aderência e a colonização por *Candida*. Essas áreas são determinadas pelas propriedades físicas e químicas das resinas acrílicas das bases das próteses. Dessa forma, as áreas de recorrência da infecção na mucosa palatina via prótese podem ser ao menos em parte, associadas às áreas das bases de resina acrílica com maior densidade de aderência e colonização por *Candida*. A higienização das próteses com os agentes Efferdent e Polident não foi considerada adequada após a suspensão do tratamento com clorexidina, uma vez que não preveniu o aumento da inflamação da mucosa palatina e a recorrência por *C. albicans*. Como houve reinfecção após a suspensão do tratamento com clorexidina, os autores sugeriram que a utilização diária e contínua dessa solução como enxaguatório bucal e agente de limpeza de prótese poderia ser mais efetiva para o tratamento da estomatite protética. No entanto, como a clorexidina requer prescrição, a sua utilização deveria ser recomendada apenas nos casos mais severos dessa patologia.

O objetivo da revisão da literatura realizada por Lombardi e Budtz-Jørgensen (1993) foi discutir os principais procedimentos adotados para o tratamento da estomatite protética. Segundo os autores, o controle de placa microbiana na superfície interna das próteses removíveis, parciais ou totais, deve ser sempre indicado, independentemente da terapia adotada. A higienização inadequada das

próteses é considerada um dos fatores etiológicos locais da estomatite protética. O uso contínuo das próteses também favorece o desenvolvimento da patologia, uma vez que prolonga o trauma local sobre a mucosa de contato. As próteses antigas também podem traumatizar a mucosa bucal em decorrência da falta de suporte promovida pela reabsorção do rebordo alveolar. Até que possam ser substituídas, próteses com condições inadequadas de suporte e estabilidade devem ser periodicamente reembasadas. A confecção de novas próteses deve ser somente realizada quando a mucosa de suporte estiver saudável e houver boas condições de higiene bucal. Os pacientes devem ser instruídos a remover suas próteses durante a noite e higienizá-las após cada refeição. Vários agentes antifúngicos podem ser utilizados para o tratamento da estomatite protética. A escolha de um agente específico é determinada por diversos fatores, como interação medicamentosa, função dos órgãos vitais (toxicidade) e aceitação (tolerância) pelo paciente. A utilização de agentes sistêmicos deve ser limitada aos pacientes que não responderem à terapia tópica ou quando fatores sistêmicos predisponentes estiverem presentes (diabetes não controlada, neutropenia, disfunções imunológicas e endócrinas). Entre os agentes antifúngicos, a nistatina (Micostatin) deve ser utilizada apenas como tratamento tópico, pois é tóxica quando administrada parenteralmente. Devido ao gosto amargo, esse medicamento pode produzir efeitos colaterais como náuseas e intolerância. A anfotericina B pode ser administrada via intravenosa (candidose sistêmica) ou como agente tópico (candidose superficial). No entanto, esse fármaco pode produzir efeitos hepatotóxicos e náuseas. O cetoconazol (Nizoral) é administrado sistemicamente, sendo indicado para os casos de candidose mucocutânea crônica em pacientes com imunodeficiências. Esse antifúngico é pouco absorvido na ausência de acidez gástrica e pode reduzir a ação de alguns antibióticos. O miconazol (Daktarin) é amplamente utilizado para o tratamento de candidose por apresentar ação fungicida e bacteriostática para microorganismos gram-positivos, uma vez que bloqueia simultaneamente a síntese de esteroides e as proteínas das membranas das células microbianas. Esse fármaco também pode ser utilizado para o tratamento de lesões associadas à estomatite protética, como a queilite angular. O fluconazol (Diflucan) pode ser indicado para o tratamento de candidose bucal em pacientes HIV-positivos, entretanto, pode produzir efeitos colaterais como desconforto gástrico e dor de cabeça. Além disso, o fluconazol pode não apresentar o efeito terapêutico desejado por causa da

resistência desenvolvida por algumas espécies de *Candida*. Como tratamento adjunto, pode-se realizar a imersão das próteses em agentes de limpeza como hipoclorito de sódio, enzimas, peróxidos alcalinos e ácidos. A utilização de substâncias antimicrobianas como a clorexidina também pode ser uma alternativa para a redução da inflamação da mucosa acometida pela estomatite protética. De acordo com os autores, independentemente da terapia antifúngica e do tratamento adjunto selecionados, os pacientes devem ser instruídos quanto à importância da adoção dos procedimentos de higienização das próteses e remoção das mesmas no período noturno. Esses cuidados não atuam apenas no controle da infecção causada pela estomatite protética, mas também na sua prevenção.

Chau et al. (1995) realizaram um estudo para avaliar a possibilidade de penetração de micro-organismos na resina acrílica após curto período de exposição. Corpos de prova de três resinas acrílicas foram polidos apenas em uma de suas faces para simular as superfícies externa e interna (não polida) de uma prótese. Em seguida, os corpos de prova foram imersos por 24 h em meio de cultura contendo bactérias gram-positivas e gram-negativas. Após a contaminação, foram imersos por 10 min em uma das soluções desinfetantes avaliadas (iodóforo, dióxido de cloro e hipoclorito de sódio a 5,25%) ou em uma solução salina estéril (controle). Os dois lados dos corpos de prova desinfetados foram submetidos à coleta de material para as semeaduras em placas de Petri incubadas a 37°C por 48 h. Os autores observaram, pela análise das culturas, que o grupo tratado com iodóforo ou dióxido de cloro apresentou um número de colônias significativamente inferior ao apresentado pelo grupo controle. Por outro lado, o grupo imerso em hipoclorito de sódio não apresentou colônias viáveis nas placas de Petri. Os autores concluíram que a resina acrílica pode ser contaminada em profundidade por bactérias tanto na parte externa quanto na interna. Também sugeriram que o tratamento com hipoclorito de sódio se mostrou eficiente para inativação microbiana, incluindo as bactérias que penetraram em até 3 mm na resina acrílica.

A efetividade de uma solução de nistatina para imersão de próteses como método adjunto para o tratamento de estomatite protética foi avaliada por Banting, Greenhorn e McMin (1995). Todos os pacientes receberam medicação antifúngica tópica (Nistatina) na forma de pastilhas, 3 vezes ao dia, durante 7 dias. As próteses totais dos pacientes foram imersas durante a noite em solução de nistatina ou água (controle) no mesmo período de tratamento com antifúngico tópico. Foram

realizados exames citológicos por esfregaço da mucosa bucal e da superfície interna das próteses totais ao final do tratamento e após 1, 4 e 12 semanas do seu início. Os resultados demonstraram que, ao final do tratamento, todos os pacientes apresentaram melhora significativa dos sintomas e sinais clínicos de estomatite protética. No entanto, a presença de formas invasivas (hifas) de *C. albicans* foi observada na mucosa bucal e/ou superfície interna das próteses de aproximadamente 80% dos pacientes, independentemente da solução de imersão utilizada. A probabilidade de recorrência de estomatite protética (presença de hifas de *C. albicans*) ao longo das 12 semanas de avaliação foi de 66% para os pacientes que realizaram imersão das próteses em solução de nistatina e de 78% para aqueles que as imergiram em água. Os autores concluíram que o tratamento foi efetivo para resolver os sintomas e sinais clínicos da estomatite protética, mas não para remover o agente etiológico da mucosa palatina e das próteses, o que resultou, na maioria dos casos, em recorrência da patologia.

Banting e Hill (2001) avaliaram a desinfecção de próteses totais por imersão em clorexidina ou irradiação em micro-ondas in vitro, como métodos adjuntos no tratamento de estomatite protética. Pacientes (n=34) portadores de próteses totais superiores com esfregaços positivos para pseudohifas de *C. albicans* foram selecionados para um dos seguintes tratamentos: irradiação da prótese em micro-ondas ou imersão da prótese em solução de clorexidina a 0,2% (controle). Todos os pacientes receberam medicação antifúngica tópica (Nistatina 300000 IU 3 vezes ao dia) por 14 dias. As próteses selecionadas para o tratamento com as micro-ondas foram escovadas com sabão antisséptico e água e então irradiadas por 1 min a 850 W em 3 dias diferentes (1º, 5º e 10º dia). Para o grupo controle, as próteses foram imersas na solução de clorexidina durante a noite por 14 dias, com renovação da solução a cada 2 dias. Essas próteses também foram escovadas em 3 dias diferentes (1º, 5º e 10º dias), estabelecendo parâmetro para comparação entre os grupos. Os resultados demonstraram que, após 14 dias, 53% das próteses irradiadas por micro-ondas apresentaram pseudohifas de *C. albicans* e que essa porcentagem aumentou para 84% para aquelas imersas em clorexidina. Por outro lado, após esse mesmo período, os esfregaços citológicos referentes à mucosa palatina dos pacientes cujas próteses foram irradiadas apresentaram 1/4 do risco de infecção desses tecidos em relação aos esfregaços obtidos dos pacientes que tiveram suas próteses imersas em clorexidina. Três meses após o tratamento, o

grupo controle foi considerado cinco vezes mais susceptível a apresentar pseudohifas de *C. albicans* quando em comparação com o grupo que recebeu tratamento com as micro-ondas. Os autores concluíram que a exposição das próteses às micro-ondas foi efetiva para uma adequada desinfecção nas próteses sem ocasionar efeitos deletérios aparentes nas propriedades das mesmas.

Em 2002, Pires et al. avaliaram a associação entre estomatite protética e o fluxo salivar, bem como a quantificação e a identificação das espécies de *Candida*, antes e seis meses após a substituição de próteses totais superiores. Foram avaliados 77 pacientes, com idade entre 36 e 84 anos, sendo a maioria mulheres (63,6%). A estomatite protética foi classificada de acordo com os critérios de Newton e a higiene da prótese foi qualificada como boa, regular, deficiente ou inadequada. Para a determinação do fluxo salivar, amostras de saliva não estimulada foram coletadas dos pacientes durante 5 min. Aliquotas das amostras coletadas foram semeadas em ágar Sabouraud e, após 48 h de incubação, foi realizada a contagem de colônias viáveis (ufc/mL). As espécies de *Candida* foram identificadas pelos testes de tubo germinativo, produção de clamidósporos e assimilação e fermentação de carboidratos. Todos os pacientes receberam instruções de higiene bucal após a substituição das próteses totais e não foram medicados, sendo que, após seis meses, retornaram para uma segunda avaliação na qual os mesmos procedimentos clínicos e laboratoriais realizados previamente foram repetidos. Os resultados demonstraram que, na primeira avaliação, 50,6% dos pacientes apresentavam estomatite protética e 63% demonstravam higienização inadequada das próteses. Na segunda avaliação, a porcentagem de pacientes com estomatite protética foi reduzida a 18,2% e a higienização das próteses foi considerada regular em 100% dos casos. Em ambas as avaliações, a prevalência de estomatite protética foi maior em pacientes do gênero feminino. O fluxo salivar dos pacientes variou de 0,02 mL/min a 1,66 mL/min e foi semelhante nas duas avaliações. Espécies de *Candida* foram identificadas em 84,4% dos pacientes na primeira avaliação e em 79,2% na segunda, sendo a maioria mulheres. Todos os portadores de estomatite protética apresentaram *Candida* spp. na saliva, e o número de ufc/mL da maioria desses pacientes foi superior a 400. A *C. albicans* foi a espécie mais comum em ambas as avaliações (50%), e a associação mais encontrada foi entre esse micro-organismo e a *Candida tropicalis* (15,4%). Os autores concluíram que a substituição das próteses e a melhora da higiene bucal promoveram a resolução dos sinais clínicos de

estomatite protética. Entretanto, a persistência de elevada contagem de *Candida* spp. na saliva dos pacientes deveria ser considerada como um fator importante na recorrência da patologia. Os autores sugeriram que a substituição periódica das próteses e as instruções adequadas de higiene bucal são fundamentais para prevenir o desenvolvimento da estomatite protética.

Rogers (2002) revisou a literatura com o propósito de estudar os mecanismos de ação de antifúngicos disponíveis e discutir a resistência aos fármacos pelos micro-organismos. Os antifúngicos da classe dos polienos, como a nistatina, possuem um amplo espectro de ação, podendo ser fungicidas e fungistáticos e, por serem tóxicos, seu uso foi restringido à administração tópica. O efeito inibitório da nistatina é resultado da interação de seus polienos com os esteroides da membrana plasmática do fungo, em especial o ergosterol. Isso leva à formação de poros ou canais na membrana que ocasionam a liberação de potássio e de outros componentes citoplasmáticos, causando a morte celular. Uma explicação possível para o desenvolvimento de resistência aos polienos é uma menor quantidade de ergosterol na membrana celular, mas os mecanismos genéticos envolvidos nesse processo ainda não são totalmente definidos. Os antifúngicos azólicos, como o miconazol, o cetoconazol e o itraconazol também agem diretamente na membrana plasmática, porém interferem principalmente na biossíntese do ergosterol, inibindo o citocromo P-450. Embora os azólicos exibam atividade fungistática principalmente in vitro, podem ser fungicidas sob certas circunstâncias in vivo. A resistência a esse tipo de antifúngico pela *C. albicans* ocorre principalmente por uma mutação no gene ERG11, que impede ou diminui a ação do antifúngico na produção de ergosterol. De acordo com os achados da literatura, o autor sugeriu que a resistência aos medicamentos antifúngicos é de grande importância clínica e deve ser levada em consideração no tratamento específico de cada infecção.

A relação entre a presença de *C. albicans* e a estomatite protética foi avaliada por Barbeau et al. (2003). Foram selecionados 68 usuários de próteses totais superiores. O tipo de estomatite protética foi determinado de acordo com a classificação de Newton, bem como por uma classificação modificada, desenvolvida pelos autores. Essa última classificação foi utilizada para determinar tanto o tipo quanto a extensão da inflamação nos tecidos acometidos por essa patologia. Para a avaliação clínica, foram realizadas 3 fotografias da região palatina de cada paciente.

As leveduras foram coletadas da mucosa palatina e da superfície interna das próteses com swab oral. As culturas das suspensões obtidas dos swabs foram realizadas em ágar Sabouraud. Para isolar as leveduras, foi adicionado cloranfenicol aos meios de cultura Sabouraud e Lee, sendo as colônias isoladas congeladas a – 80°C. Para a identificação das espécies de *Candida*, alíquotas das suspensões das colônias isoladas foram cultivadas em meio cromogênico (ChromAgar). Para a diferenciação final das espécies, as suspensões também foram submetidas à avaliação por um sistema comercial de identificação (ID *Candida*). Os resultados demonstraram que a presença de leveduras nas próteses não foi associada à estomatite protética de acordo com a classificação de Newton. Os maiores números de colônias e índices de placa nas próteses foram associados à maior extensão de inflamação, independentemente do tipo de estomatite protética segundo Newton. A presença de *C. albicans* e da associação de mais de uma espécie de *Candida* foi observada mais comumente nos usuários de próteses totais com estomatite protética. As espécies mais associadas com a *C. albicans* foram a *C. tropicalis* e a *Candida glabrata*. A utilização contínua das próteses e o fumo foram considerados fatores de risco associados à extensão da inflamação observada nos pacientes com estomatite protética. Os autores concluíram que a presença de leveduras nas próteses foi significativamente relacionada à extensão da inflamação e não ao tipo de estomatite protética segundo a classificação de Newton. Foi sugerido que a colonização por *Candida* spp. foi favorecida pelo processo de inflamação causado pela estomatite protética e que, portanto, deveria ser considerada no diagnóstico e tratamento dessa patologia.

Coelho et al. (2004) determinaram a frequência de lesões bucais associadas ao uso de próteses em 305 pacientes. Os autores também verificaram a relação entre a frequência das lesões e a idade e o gênero dos pacientes bem como o tipo, o tempo de uso e o método de limpeza das próteses. Essas informações foram registradas em um questionário respondido pelos pacientes, que foram divididos em sete grupos de acordo com o tempo de uso da prótese. O exame clínico da cavidade bucal foi realizado por três patologistas previamente treinados e calibrados. Os autores observaram maior prevalência de lesões no gênero feminino (72%) em relação ao masculino (56%) e que a maioria das mulheres (60 a 70 anos) era mais idosa que os homens (50 a 60 anos). Do total de 444 próteses, 302 eram totais e 142 eram parciais removíveis. A maior parte dos pacientes utilizava prótese total

superior (43,24%) há pelo menos 20 anos. Os usuários de próteses totais estavam na 6ª década de vida, enquanto os portadores de próteses parciais removíveis estavam entre a 3ª e a 5ª década. As lesões bucais predominantemente encontradas em usuários de próteses totais foram as seguintes: estomatite protética (atrófica e hiperplásica), hiperplasia inflamatória fibrosa, úlcera traumática, queilite angular e flacidez de rebordo. A candidose atrófica crônica (estomatite protética) foi a lesão mais frequente, sobretudo nos pacientes com tempo de uso das próteses entre 16 a 20 anos. O método mais comum de higienização foi escovação com dentifrício e escova dental (80,1%). Segundo os autores, a maior frequência de lesão em mulheres poderia ser atribuída à utilização das próteses por períodos maiores em relação aos homens devido a preocupações estéticas. Além disso, com a atrofia da mucosa bucal concomitante à diminuição da secreção ovariana durante ou após a menopausa, o epitélio bucal se torna mais susceptível a traumas e reações inflamatórias. Outro fator a ser considerado é que o tempo de uso das próteses é maior em idosos, que são mais relutantes em substituí-las. Essas próteses antigas podem promover maior acúmulo de placa microbiana, além de traumatizar a mucosa de suporte pela falta de adaptação. Os resultados obtidos sugeriram que as próteses removíveis, parciais ou totais, podem causar comumente vários tipos de lesões na mucosa bucal dos pacientes. De acordo com os autores, essas lesões poderiam ser prevenidas por meio de um programa de preservação que avalie as condições das próteses e forneça as informações de higiene e manutenção da saúde bucal.

O objetivo do estudo de Baena-Monroy et al. (2005) foi avaliar a prevalência de *C. albicans*, *Staphylococcus aureus* e *S. mutans* na mucosa palatina e na superfície interna das próteses totais de pacientes com e sem estomatite protética bem como estabelecer fatores predisponentes dessa patologia. Para medir o pH salivar, amostras de 2 mL de saliva foram coletadas de 105 pacientes. Além disso, o material presente na mucosa palatina e na superfície interna das próteses totais superiores dos pacientes foi coletado com algodão estéril. Para o isolamento e a identificação de *C. albicans*, foi utilizado um meio cromogênico (CandiSelect) específico para crescimento fúngico. Os meios seletivos selecionados para o isolamento e a identificação de *S. aureus* foram ágar Chapman ou ágar manitol salgado. O *S. mutans* foi identificado por meio de semeadura em placas de Petri contendo ágar mitis salivarius. Todas as placas foram incubadas a 37°C por 48 h.

Após essa identificação inicial das bactérias, foram realizadas as provas enzimáticas de catalase e coagulase. Os autores observaram colônias viáveis de *C. albicans* nas placas referentes à mucosa palatina de 54 pacientes, dos quais 43 apresentavam estomatite protética. As culturas em CandiSelect também demonstraram a presença desse micro-organismo na superfície interna de 70 próteses. O *S. aureus* foi isolado da mucosa palatina de 55 pacientes, sendo 42 desses portadores de estomatite protética. Esse micro-organismo também foi isolado da superfície interna de 52 próteses. As culturas da mucosa palatina de 71 pacientes demonstraram a presença de *S. mutans* e desses, apenas oito apresentaram estomatite protética. Os resultados também demonstraram elevada acidez do pH da saliva nos pacientes com estomatite protética bem como nos indivíduos que adotavam dieta rica em carboidratos. A presença simultânea de *C. albicans* e *S. aureus* foi observada na mucosa palatina de 39 pacientes do total de 50 que apresentavam estomatite protética. Essa infecção assim como a colonização microbiana da mucosa palatina e das próteses foram encontradas preferencialmente em indivíduos do gênero feminino e nos portadores de diabetes mellitus e hipertensão arterial, evidenciando a etiologia multifatorial desse tipo de candidose bucal. Os autores concluíram que o tratamento da estomatite protética deveria reduzir tanto a presença de fungos quanto a de bactérias uma vez que foi observada a presença de biofilmes mistos na mucosa palatina e superfície interna das próteses totais de pacientes com essa patologia.

O estudo Neppelenbroek et al. (2008) avaliou a efetividade da desinfecção de próteses totais no tratamento de estomatite protética associada à *Candida* spp. Sessenta pacientes com estomatite protética foram divididos em quatro grupos de acordo com o tratamento instituído: Controle- foram orientados a escovarem suas próteses com sabão de coco e dentifrício, deixando-as imersas em água durante a noite; Mw- as próteses totais superiores dos pacientes foram irradiadas por micro-ondas (650 W/ 6 min), três vezes por semana, durante 30 dias; MwMz- os pacientes receberam o mesmo tratamento do grupo Mw associado à aplicação tópica de miconazol três vezes ao dia, por 30 dias; Mz- apenas receberam terapia antifúngica tópica com miconazol de acordo com a prescrição indicada ao grupo MwMz. Antes do início do tratamento, exames citológicos por esfregaço e culturas micológicas quantitativas foram obtidos da superfície interna das próteses totais superiores e da mucosa palatina de suporte de todos os pacientes. Os esfregaços e as culturas

foram repetidos durante (dia 15), ao final do tratamento (dia 30) e após a sua suspensão (dias 60 e 90). Para a avaliação clínica, foram realizadas fotografias da mucosa palatina dos pacientes em cada consulta. Utilizou-se o teste de qui-quadrado para determinar diferenças entre os tratamentos dos grupos de estudo. A influência de fatores predisponentes na efetividade dos tratamentos também foi avaliada estatisticamente. Nos períodos durante (15 dias) e imediatamente após o tratamento (30 dias), os esfregaços citológicos e culturas quantitativas referentes à mucosa palatina e a superfície interna das próteses dos pacientes dos grupos Mw e MwMz não demonstraram formas miceliais e colônias viáveis de *Candida* spp. Em até 90 dias de avaliação, não foram observadas formas miceliais na mucosa palatina dos pacientes desses dois grupos. No entanto, cinco pacientes do grupo Mw (33,33%) e seis do MwMz (40%) demonstraram recorrência de formas miceliais e colônias de *Candida* spp., e essa diferença não foi estatisticamente significativa. Para esses pacientes com recorrência de ambos os grupos, o tempo de uso da mesma prótese total superior foi significativamente superior (39,4 anos) em comparação com aqueles que não apresentaram reinfecção (15,1 anos). As fotografias da mucosa palatina dos pacientes dos grupos Mw e MwMz demonstraram uma evidente e progressiva redução da inflamação ao longo das avaliações clínicas. A aplicação tópica de miconazol (Mz) promoveu uma melhora considerável na inflamação palatina, mas não eliminou as formas miceliais e as colônias de *Candida* spp., exceto para dois pacientes. Os exames clínicos e micológicos do grupo controle não evidenciaram redução da infecção fúngica em até 90 dias de avaliação. Os autores concluíram que a desinfecção das próteses totais superiores por micro-ondas foi efetiva para o tratamento da estomatite protética associada à *Candida* spp. Independentemente da associação à terapia antifúngica tópica, a recorrência de formas miceliais das espécies de *Candida* na superfície interna das próteses após a suspensão do tratamento foi significativamente reduzida nos pacientes cujas próteses foram submetidas à desinfecção por micro-ondas.

Pereira-Cenci et al. (2008) discutiram os fatores relativos à adesão e espécies de *Candida* associadas à estomatite protética em materiais para base de prótese. Os autores observaram que, embora exista um consenso sobre a importância das propriedades superficiais das próteses na adesão microbiana, há outros fatores relativos à infecção por *Candida* que têm se mostrado contraditórios. Os autores atribuíram essas divergências aos diferentes protocolos de pesquisa e análises

isoladas dos fatores relacionados à estomatite protética pelos estudos científicos disponíveis. É preciso conhecer o mecanismo de adesão das células nas superfícies mucosas e protéticas, bem como a formação do biofilme para evitar ou ao menos reduzir a contaminação por esses fungos. Há evidências de que as espécies de *Candida* são capazes de aderir às resinas acrílicas das próteses, o que é considerado como o primeiro passo no processo de infecção. Essa aderência está diretamente relacionada às propriedades superficiais do substrato polimérico como energia livre, hidrofobicidade e rugosidade. A energia livre de superfície tem sido considerada um dos principais fatores relacionados à estomatite protética, sendo definida como a interação entre as forças de coesão e de adesão. Quanto maior a energia livre de superfície, maior a adesão celular. Outros fatores relacionados ao hospedeiro também devem ser levados em consideração no desenvolvimento da patologia como dieta, composição da saliva e imunologia. Uma maior adesão de outras espécies de *Candida* não-*albicans* pode ser atribuída à energia livre de superfície e à hidrofobicidade desses micro-organismos que parecem ser mais aderentes às resinas acrílicas por serem mais hidrofóbicos. A rugosidade é determinada pela média aritmética entre os valores de vales e picos de uma superfície, influenciando diretamente a aderência inicial do micro-organismo, o desenvolvimento do biofilme e a colonização microbiana. Superfícies mais rugosas geralmente apresentam maior número de leveduras, pois podem servir como um reservatório microbiano, aumentando a retenção do biofilme e sua resistência às forças de cisalhamento da escovação. A saliva pode ter um papel importante na prevenção da infecção, pois a formação de uma película salivar na superfície protética pode diminuir a rugosidade superficial e a energia livre de superfície, dificultando o processo de formação do biofilme. Materiais reembasadores para base de próteses, rígidos ou resilientes, têm sido amplamente utilizados com a finalidade de distribuir as forças oclusais que podem causar danos aos tecidos paraprotéticos, além de atuarem na prevenção e tratamento de traumas na mucosa de suporte. Entretanto, a colonização por *Candida* spp. pode interferir nas propriedades de superfície desses materiais pelo aumento da rugosidade e pelas altas concentrações de exotoxinas e produtos metabólicos produzidos por esses fungos, o que resulta na redução da vida útil dos reembasadores. As espécies de *Candida* também interagem com outros tipos de micro-organismos presentes na cavidade bucal, formando com eles um biofilme complexo e de difícil remoção. O biofilme bucal não é uma mistura

aleatória de espécies de micro-organismos, mas uma estrutura organizada que varia com o tempo, com as propriedades metabólicas das células e com a condição local. A análise à literatura consultada mostrou que a saliva tem um papel importante no processo de infecção, porém sua contribuição ainda não é totalmente esclarecida. Os autores enfatizaram a importância das bactérias na colonização de *Candida* em biofilmes, mecanismo este que ainda requer um significado clínico. Em conclusão, os autores sugeriram a necessidade de padronizar os procedimentos experimentais para preencher a lacuna entre os estudos in vitro e in vivo.

Segundo Puri et al. (2008), as resinas acrílicas são propensas à aderência microbiana, especialmente por *Candida* spp., favorecendo o desenvolvimento de estomatite protética. Como a resistência aos antifúngicos utilizados para o tratamento dessa patologia está cada vez mais frequente, é recomendado prevenir a aderência fúngica às bases acrílicas. Os autores relataram que as histatinas salivares presentes na película adquirida sobre o esmalte dentário apresentam propriedades fungicidas. Essa diferença na composição de proteína da película adquirida sobre a prótese e o esmalte tem sido atribuída à ausência de grupos aniônicos, tais como fosfato, na resina acrílica. Portanto, o desenvolvimento de resinas acrílicas com grupos carregados negativamente tem o potencial para impedir a adesão de *Candida*, com a inibição sendo diretamente proporcional à quantidade da carga negativa no polímero. Considerando esses aspectos, os autores realizaram um estudo para avaliar o efeito da incorporação de fosfato etileno glicol metacrilato (EGMP) sobre quatro propriedades mecânicas e físicas de uma resina acrílica para base de prótese. Para isso, uma resina termopolimerizável (Lucitone 199) foi utilizada como controle e como base para os quatro grupos experimentais utilizando o monômero com concentrações em volume de 10%, 15% e 20% de EGMP. A resina modificada ou não por EGMP foi avaliada quanto às propriedades de resistência ao impacto e à fratura, molhabilidade (ângulo de contato) e capacidade de união a dentes artificiais. Foi observado que a adição do EGMP não alterou significativamente a resistência ao impacto e à fratura, nem afetou a união da resina acrílica aos dentes artificiais. Houve diminuição do ângulo de contato da resina acrílica com o aumento da concentração de EGMP, indicando maior hidrofiliabilidade com a adição de fosfato. As superfícies polidas apresentaram menor ângulo de contato do que as superfícies não polidas. Os autores concluíram que a adição do monômero contendo fosfato não resultou em efeitos físicos adversos

à resina acrílica termopolimerizável testada.

Em 2011, Marin Zuluaga, Gómez Velandia e Rueda Clauijo compararam os resultados do controle da estomatite protética por um condicionador tecidual (Coe-Confort) e um reembasador autopolimerizável rígido (Kooliner). Os autores se propuseram a buscar uma terapia alternativa para essa patologia e, ao mesmo tempo, obter informações sobre o tempo necessário para sua resolução. Quarenta e quatro usuários de prótese total superior com diagnóstico de estomatite protética foram selecionados. Um grupo de pacientes teve a prótese reembasada com Coe-Confort e outro com Kooliner, que foram substituídos semanalmente, durante 4 semanas. Inicialmente e a cada período de substituição dos materiais, foram realizadas fotografias oclusais digitais do palato de cada indivíduo. As imagens foram obtidas por um cirurgião-dentista e o diagnóstico clínico estabelecido de forma cega por outro profissional. O diagnóstico foi comparado com as imagens, que foram entregues a um patologista para análise final. Tanto o condicionador tecidual quanto o reembasador rígido foram eficazes no controle da estomatite. Entretanto, o condicionador de tecido necessitou de um período de tempo significativamente maior para produzir os mesmos resultados que o reembasador. Em 26% dos casos, os pacientes com estomatite protética Tipo III de Newton tiveram os sinais de infecção resolvidos em até duas semanas. Os autores sugeriram que os materiais testados podem ser considerados como uma terapia alternativa para a estomatite protética e recomendaram estudos futuros para avaliar a mesma proposta com outros tipos materiais forradores de prótese.

Salerno et al. (2011) fizeram uma revisão de literatura para descrever a associação de *Candida* com a estomatite protética. A *C. albicans* é uma levedura gram-positiva capaz de viver como comensal na cavidade bucal de indivíduos saudáveis, sendo a mais comumente encontrada em isolados clínicos. De acordo com alterações locais (traumas, pH da saliva, uso de próteses e presença de placa microbiana) e sistêmicas (diabetes, deficiências nutricionais, disfunções renais e xerostomia), as espécies de *Candida* podem se tornar virulentas, causando a infecção conhecida como candidose bucal. Tem sido demonstrado que a presença de próteses removíveis é um fator predisponente para o desenvolvimento desta infecção, visto que a *C. albicans* é capaz de se aderir à superfície protética tanto quanto à mucosa. Por isso o acúmulo de placa microbiana e uma higienização inadequada contribuem para a virulência dessa espécie de *Candida*, que é capaz de

se proliferar em tecidos duros e moles da cavidade bucal, unindo-se a bactérias e formando um biofilme complexo e heterogêneo. Como estratégias terapêuticas, têm sido adotadas as medicações antifúngicas tópicas e/ou sistêmicas e a limpeza das próteses por ação mecânica e outros métodos como utilização de antissépticos, desinfetantes e irradiação por micro-ondas. A candidose pode se manifestar em diferentes sítios da cavidade bucal, estando presente em 60% dos usuários de prótese removível. Embora a *C. albicans* seja a espécie mais comumente associada a esta patologia, outras espécies como *C. krusei*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e, sobretudo, *C. glabrata* também tem sido encontradas com frequência em isolados clínicos. De acordo com os achados da literatura, os autores concluíram que o tratamento da candidose bucal e, em especial, a estomatite protética, é complexo devido a sua etiologia multifatorial, sendo necessária a atuação em cada fator etiológico.

Em 2011, Sanitá et al. compararam a prevalência de *Candida* spp. entre usuários de próteses totais portadores ou não de diabetes mellitus. Foram selecionados 90 pacientes saudáveis, sem diabetes ou estomatite protética como grupo controle, 80 pacientes não diabéticos e com diagnóstico de estomatite protética e 40 pacientes com estomatite protética e diabetes tipo 2 controlada. Os históricos médico e odontológico de cada paciente foram avaliados e informações como idade, gênero, uso de medicamentos, uso de tabaco e tempo de uso da prótese foram recolhidas. Exames bucais clínicos detalhados foram realizados pelo mesmo investigador e as características da mucosa de suporte foram classificadas de acordo com os critérios propostos por Newton: 0 (ausência de inflamação), tipo I (inflamação localizada simples), tipo II (inflamação generalizada simples) e tipo III (hiperplasia inflamatória). Amostras micológicas foram obtidas com *swab* oral da superfície interna das próteses totais superiores de todos os pacientes para a identificação da presença de *Candida* spp. Do material coletado, produziu-se uma suspensão que foi inoculada em CHROM ágar e incubada a 30°C por 5 dias. As colônias foram então identificadas por testes bioquímicos e os resultados mostraram que a *C. albicans* foi a espécie predominante, com prevalência em 81,9% dos pacientes, seguida pela *C. tropicalis* e pela *C. glabrata*, com prevalência de 15,71% e 15,24%, respectivamente. Os autores observaram que as complexas interações entre estas três espécies não são bem definidas, mas os resultados sugeriram que uma relação sinérgica pode estar envolvida, aumentando o potencial patogênico

dessa combinação. A prevalência dessas espécies de *Candida* foi significativamente maior nos grupos de pacientes com estomatite protética, quando comparados ao grupo controle. Outras espécies de *Candida* foram identificadas em todos os grupos, mas não foram encontradas diferenças entre pacientes diabéticos e saudáveis em relação à prevalência de *Candida* spp.

Mima et al. (2012) desenvolveram um estudo clínico randomizado para comparar a eficácia clínica e micológica da terapia fotodinâmica (PDT) com a terapia antifúngica tópica no tratamento da estomatite protética bem como identificar a prevalência das espécies de *Candida* envolvidas com essa patologia. Foram selecionados pacientes edêntulos, usuários de prótese total e com diagnóstico de estomatite protética (Faculdade de Odontologia de Araraquara), classificados de acordo com os critérios de Newton. Os critérios de exclusão foram definidos com base nos fatores que pudessem influenciar a viabilidade da *Candida* spp.: diabetes, anemia, imunossupressão, radioterapia e/ou quimioterapia, administração de antibióticos, antifúngicos ou esteroides nos últimos três meses. Utilizou-se a randomização estratificada para a obtenção dos dois grupos de estudo (n=20) de forma semelhante em relação aos fatores de risco que poderiam influenciar no prognóstico (idade das próteses, tabagismo, uso de medicamentos, hábitos de higiene das próteses totais e uso noturno). Para os pacientes do grupo controle (NYT), foi administrada a suspensão oral de nistatina tópica (100.000 UI), 4 vezes ao dia, durante 15 dias. No grupo experimental (PDT), o palato e as próteses dos pacientes foram pulverizados com 500 mg/L de fotossensibilizador derivado da hematoporfirina (Photogem®) e, após 30 min de incubação, foram iluminados por um diodo emissor de luz a 455 nm, 3 vezes por semana, durante 15 dias. Adicionalmente, todos os pacientes foram orientados em relação à limpeza das próteses com escova e sabão de coco e à necessidade de remoção das mesmas durante a noite por todo o período do experimento (3 meses). Culturas micológicas quantitativas (UFC/mL) foram obtidas da mucosa palatina e da superfície interna das próteses totais e a severidade da infecção foi avaliada clinicamente por fotografias padronizadas dos palatos dos pacientes antes (0 dia), ao final (15 dias) e após 30, 60 e 90 dias do início do tratamento. Nesses mesmos períodos de avaliação, as espécies de *Candida* foram identificadas por testes bioquímicos nos dois grupos de tratamento. Os resultados demonstraram que ambas as terapias avaliadas reduziram significativamente os valores de UFC/mL de *Candida* spp. ao final do

tratamento e após 30 dias do seu início. Apesar disso, a porcentagem do sucesso clínico demonstrada com a avaliação das fotografias foi maior para o grupo NYT (53%) em relação ao grupo PDT (45%). A espécie isolada mais prevalente em todos os períodos investigados foi a *C. albicans* (NYT=63,3%; PDT=54%), seguida respectivamente pela *C. tropicalis* e *C. glabrata*. Os autores sugeriram que a terapia fotodinâmica proposta demonstrou ser tão efetiva para o tratamento da estomatite protética quanto a terapia convencional com nistatina tópica.

A revisão sistemática realizada por Skupien et al. (2013) objetivou determinar a viabilidade de um protocolo para prevenção da colonização por *Candida* spp. em materiais para reembasamento de prótese bem como para um tratamento efetivo nos casos de tal colonização ter ocorrido. A candidose bucal é um tipo de estomatite protética primariamente associada com a presença de espécies de *Candida*. Vários fatores podem influenciar o processo de adesão fúngica tais como a estrutura e composição da superfície dos materiais e propriedades físicas e químicas das superfícies celulares microbianas. Portanto, a colonização depende de numerosos fatores relacionados com as características do substrato que têm um papel importante na adesão dos micro-organismos. Os autores constataram que a nistatina foi o fármaco mais incorporado aos condicionadores de tecidos e reembasadores, tendo sido relatado com menor frequência outros agentes como partículas de prata, fluconazol, clorexidina, anfotericina B, miconazol, peróxido de zinco, clotrimazol, itraconazol, cetoconazol, óxido de magnésio e triazine. A imersão em solução de hipoclorito de sódio foi o método mais descrito na literatura revisada pelos autores para a desinfecção dos materiais, sendo a concentração de 0,5% a mais recomendada. A irradiação por micro-ondas também foi descrita como um método alternativo para a desinfecção dos materiais. Devido a uma falta de padronização dos resultados, sobretudo em relação ao método utilizado para a contagem microbiana, uma meta-análise não pôde ser realizada. Em acordo com a literatura revisada, os autores sugeriram que o hipoclorito de sódio a 0,5% pode ser utilizado para tanto para a desinfecção dos reembasadores de prótese quanto de condicionadores de tecido e que a incorporação de nistatina nesses materiais pode ser viável para tratar e prevenir a estomatite protética. No entanto, segundo os autores, evidências confiáveis são insuficientes para recomendar um método de limpeza como ideal ou a validade da adição de agentes antifúngicos. Por isso, os

autores concluíram que essas questões somente poderão ser resolvidas com a realização de estudos clínicos randomizados bem conduzidos.

2.2 PROPRIEDADES ESTRUTURAIS E FÍSICAS DOS MATERIAIS PARA BASE DE PRÓTESE

O trabalho publicado por Farrel (1975), afirma que condicionar um tecido recupera-o de um estado insalubre, deixando-o em estado de aptidão. Os tecidos moles de suporte de próteses removíveis frequentemente se distorcem, prejudicando o osso subjacente e levando a um agravamento continuado da deformação. Para rejuvenescer esse tecido, é preciso condicioná-lo. O autor observou que estudos prévios diferem a respeito dos métodos e da duração do tratamento com condicionadores de tecido, mas não há desacordo a respeito da necessidade de realizá-lo. Anomalias teciduais sob as próteses, de origem sistêmica ou local, devem ser reconhecidas e tratadas para voltarem ao estado de normalidade. Para os fatores locais, é necessário avaliar a higiene bucal do paciente, eliminar traumas oclusais, aliviar a pressão em áreas internas da prótese total, orientar pacientes a dormirem sem as próteses, aumentar áreas de contato oclusal para distribuir melhor as forças, além de alterar a dieta para alimentos mais pastosos. A presença de lesões bucais é uma manifestação comum de síndromes generalizadas e pode ser resultado de deficiências metabólicas, dietas desequilibradas, alcoolismo ou senilidade. Segundo o autor, o médico deve tratar os problemas sistêmicos do paciente, enquanto o cirurgião dentista deve assegurar que o tratamento dentário não irá agravar as manifestações bucais de doenças sistêmicas. Como a prótese apoia-se em uma área associada à musculatura e à articulação temporomandibular, ao iniciar um tratamento reabilitador, qualquer condição anormal dos tecidos protéticos e paraprotéticos deve ser tratada. Além disso, o autor sugeriu que as estruturas anatômicas devem ser acondicionadas previamente para evitar que o problema detectado seja agravado, o que levaria ao insucesso das próteses.

As propriedades de sorção de água e solubilidade de materiais reembasadores resilientes para base de prótese foram avaliadas por Braden e Wright, em 1983. Os corpos de prova de onze materiais resilientes, sendo cinco à

base de silicone (Flexibase, Simpa, Cardex Stabon, Per-Fit e Molloplast-B) e seis à base de resina acrílica (Coe Super-soft, Palasiv 62, Soft Nobiltone, Virina, Verno Soft e Cole Polymers) foram imersos em água destilada a $37^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$ e pesados periodicamente em balança de precisão ($\pm 0,0001\text{ g}$), sempre após secagem com papel absorvente. Verificado ou não o equilíbrio das massas, após um período estendido de mensurações de sorção de água, os corpos de prova foram transferidos para uma estufa bacteriológica a $37^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ contendo dessecante para novas pesagens serem realizadas periodicamente. De acordo com os autores, idealmente, ciclos adicionais de sorção e dessorção de água devem ser realizados até todos os componentes solúveis serem extraídos do material para que seu comportamento possa ser reproduzido em subsequentes processos de sorção e dessorção. Entretanto, essa situação ideal não foi observada para nenhum material estudado, mesmo após pesagens periódicas de sorção e dessorção durante o período de cinco anos. Os materiais auto polimerizáveis à base de silicone apresentaram o maior aumento de massa durante o primeiro ciclo de sorção de água (Flexibase=65%, Simpa=46% e Cardex Stabon=32%). Neste mesmo período, os materiais termo polimerizáveis à base de silicone Per-Fit e Molloplast B apresentaram, respectivamente, perda (-2%) e discreto aumento (1,3%) de massa. Na dessorção, todos os materiais à base de silicone perderam rapidamente a água absorvida e atingiram massa constante em 24 h, sendo verificada maior perda de componentes solúveis para os autopolimerizáveis. O maior e o menor tempo para alcançar o equilíbrio durante, respectivamente, os processos de sorção e dessorção desses materiais foram atribuídos pelos autores ao tipo de carga e ao grau de união da mesma ao silicone. A menor sorção apresentada pelos materiais termopolimerizáveis de silicone foi relacionada ao seu maior grau de polimerização e à melhor união da carga na matriz polimérica. Em relação à solubilidade, os materiais autopolimerizáveis de silicone tem como subproduto da reação o álcool, que é rapidamente extraído pela água destilada. Além disso, o catalisador da reação (sal metálico) presente nesses materiais permanece inalterado durante a polimerização e também é rapidamente liberado na água. Os materiais termo polimerizáveis de silicone Per-Fit e Molloplast B apresentam, respectivamente, ácido acético como subproduto e peróxido de benzoíla como catalisador, ambos componentes com baixa solubilidade. Para os materiais à base de resina acrílica, o equilíbrio depende da quantidade de plastificante liberado na solução de

armazenagem e absorção de água. Os materiais Coe Super-Soft e Soft Nobiltone, que possuem maiores quantidades de plastificantes (31,2% e 56,8%, respectivamente), em alguns ciclos, apresentaram maior perda desses componentes em relação ao ganho de água. Os demais materiais auto polimerizáveis à base de resina acrílica apresentaram um aumento estável de massa desde que o ganho de água sempre excedeu a perda de plastificante. Isso foi atribuído à baixa quantidade de plastificante apresentada pelos materiais Palasiv 62, Virina e Verno Soft e pelo plastificante polimerizável presente no Cole Polymers. A maior solubilidade observada pelos materiais de resina acrílica em relação ao de silicone foi correlacionada à presença de plastificante. As diferenças de solubilidade apresentadas pelos reembasadores de resina acrílica foram atribuídas à quantidade e ao tipo de plastificante presente em suas composições. Nenhum dos materiais à base de resina acrílica alcançou o estágio de equilíbrio e, dessa forma, seus coeficientes de difusão e equilíbrio não puderam ser calculados. Os autores afirmaram que um material ideal deve conter componentes insolúveis e baixa sorção de água, o que não foi constatado para nenhum dos reembasadores resilientes estudados.

A revisão de literatura realizada por Brown (1988) discutiu sobre as propriedades de reembasadores resilientes e condicionadores de tecido. Segundo o autor, a resiliência desses materiais está relacionada à propriedade dos polímeros de atingirem a temperatura de transição vítrea. Abaixo dessa temperatura, os reembasadores são rígidos como a resina acrílica convencional e acima, tornam-se borrachóides. Alguns materiais resilientes como os de silicone atingem a temperatura de transição vítrea abaixo da temperatura intra oral ou mesmo extra oral, apresentando aspecto constantemente macio. Já os reembasadores resilientes à base de resinas acrílicas de polimetil metacrilato ou polietil metacrilato possuem essa temperatura muito acima da observada no ambiente intra-oral, necessitando de agentes plastificantes para reduzi-la a níveis compatíveis com seu uso. Os condicionadores de tecido, embora compostos por polímeros de polietil metacrilato, não possuem monômero (metil metacrilato) em sua composição, que é basicamente à base de uma mistura de plastificante de éster e etanol. Entretanto, o plastificante é lixiviado ao longo do tempo, o que leva a redução de sua resiliência. Isso não é observado com os reembasadores de silicone, que não necessitam de agentes

plastificantes, pois a resiliência é uma das propriedades intrínsecas desses polímeros.

Graham, Jones e Sutow (1991) avaliaram *in vitro* e *in vivo* a perda de plastificantes de materiais resilientes à base de resina acrílica para base de prótese. Dois materiais para reembasamento temporário (Coe-Comfort e Veltec) foram selecionados com base nas diferenças de suas características de geleificação e de composição e potencial de liberação dos plastificantes. Ambos os materiais são constituídos pelo mesmo polímero de polietil metacrilato, mas com diferentes plastificantes. O líquido do Coe-Comfort é composto por 87,3% de benzoato de benzila, 4,5% dibutil ftalato e 8,2% de álcool etílico e o do Veltec por 71,7% butil ftalil butil glicolato, 12,6% dibutil ftalato e 15,7% de álcool etílico. As amostras de ambos os materiais foram imersas em água para a extração com hexano nos períodos correspondentes a 1-6, 6-24, 24-48, 48-72, 72-168, 168-336 e 336-672 h. Os extratos foram então diluídos para a realização da cromatografia gasosa. No estudo clínico, os materiais foram preparados, sendo uma parte separada para a análise quantitativa do conteúdo inicial de plastificante e a outra aplicada como reembasador das próteses de dez pacientes pelo período de 14 dias (Coe-Comfort) ou 30 dias (Veltec). Exceto por um, todos os pacientes utilizaram ambos os materiais resilientes em ocasiões separadas, para um total de 19 avaliações clínicas. Para cada material, as duas amostras obtidas (inicial e após utilização no paciente) foram dissolvidas em acetona e analisadas por cromatografia gasosa. Os resultados da análise *in vivo* foram comparados aos da análise *in vitro*. Os resultados indicaram que uma maior perda de plastificante ocorreu *in vivo* em comparação com os testes *in vitro* para 17 das 19 avaliações clínicas. A média de perda de plastificante *in vivo* para o Coe-Comfort aos 14 dias foi de 122 ± 58 mg/g e para o Veltec aos 30 dias foi de apenas 33 ± 7 mg/g. Esses valores foram comparáveis aos da perda observada *in vitro* no mesmos períodos, que foram de $13,41 \pm 1,11$ mg/g para o Coe-Comfort e de $8,47 \pm 0,73$ mg/g para o Veltec. Os autores enfatizaram que não foi possível conhecer o quanto de plastificante lixiviado no estudo *in vivo* foi ingerido pelos pacientes. Esses foram alertados a não imergirem as próteses em qualquer solução, no entanto, não foi possível determinar o quanto foi perdido de plastificante devido aos procedimentos de limpeza. Os autores sugeriram que é necessário o desenvolvimento de materiais resilientes à base de resina acrílica para base de prótese com quantidade muito inferior de plastificante.

A pesquisa realizada por Kawano et al. (1994) foi conduzida para avaliar a sorção e solubilidade de doze reembasadores resilientes, sendo nove à base de resina acrílica (Durosoft, Super Soft, Pro Tech, Justi Soft, Verno-Soft, Velvesoft, Soft-Pak, Flexor e VinaSoft), dois à base de silicone (Prolastic e Molloplast-B) e um à base de fluorelastômero (Novus). Os testes de sorção e solubilidade foram realizados em acordo com a especificação n. 12 da ADA para polímeros para base de prótese. Cinco corpos de prova em forma de discos (50 mm x 0,5 mm) foram obtidos para cada material. Após a confecção, os corpos de prova foram levados para um dessecador contendo sulfato de cálcio anidro até atingirem uma massa constante (variação de $\pm 0,005$ g entre as pesagens). Os corpos de prova estabilizados foram imersos em água destilada a 37°C por 7 dias e, em seguida, novamente pesados para a determinação da absorção de água. Então, foram recondicionados em dessecador até atingirem novamente uma massa constante para a solubilidade ser calculada. Os processos de sorção e dessorção descritos foram repetidos nos períodos de 1 mês, 3 meses, 6 meses e 1 ano. Os resultados demonstraram que os valores de sorção de água dos materiais resilientes testados variaram de 0,05 mg/cm² em 1 ano de avaliação para o Molloplast-B a 35,65 mg/cm² para o VinaSoft após o mesmo período. Os valores de solubilidade dos reembasadores resilientes estudados variaram de 0,16 mg/cm² em 1 ano para o Flexor a 2,55 mg/cm² para o Velvesoft após o mesmo período. Para a maioria dos materiais, houve aumento da solubilidade e sorção de água após 1 ano de avaliação. Os reembasadores que apresentaram os menores valores de sorção de água foram: Pro Tech, Flexor, Molloplast-B, Velvesoft e Prolastic. Os menores valores de solubilidade foram observados para os seguintes materiais resilientes: Molloplast-B, Novus, Flexor, Soft-Pak e Verno-Soft. Considerando a especificação n. 12 da ADA, os autores concluíram que, após 1 ano, valores desejáveis de sorção de água foram obtidos apenas com os reembasadores Molloplast-B e Prolastic (inferiores a 0,8 mg/cm²) e de solubilidade somente para o material Novus (0,03 mg/cm²).

Ao longo de um ano, Parr e Rueggeberg (1999) investigaram a influência do tipo de polimerização (laboratorial ou clínico) e do tempo de armazenamento em água sobre a dureza, a absorção de água, a solubilidade e a temperatura de transição vítrea de um reembasador macio de longa duração para próteses removíveis (Permasoft). A avaliação da dureza foi realizada em corpos de prova em

forma de disco de 31 mm x 10 mm, que foram produzidos de acordo com as instruções do fabricante quanto à proporção de pó e líquido e às condições de polimerização. O material do grupo de polimerização em consultório foi manipulado, colocado em moldes, recobertos em ambos os lados por filmes plásticos e pressionados entre duas lâminas de vidro. O conjunto foi imerso em banho-maria a 70°C por 15 min. Para o grupo de polimerização em laboratório, os corpos de prova foram confeccionados da mesma forma, porém polimerizados sob pressão de 500 psi a 100°C por 45 min. Os corpos de prova dos grupos avaliados (n = 4) foram armazenados em água destilada a 37°C por 1, 7 e 30 dias, 6 e 12 meses. Nesses tempos, a dureza Shore A foi mensurada, sendo os mesmos corpos de prova utilizados em todos os períodos. Três mensurações foram obtidas de cada corpo de prova e os valores médios de dureza determinados. Para os demais testes, corpos de prova de 44 mm x 8,5 mm x 1,2 mm foram confeccionados e armazenados da mesma forma como descrito. A absorção de água e a solubilidade do material foram avaliadas por pesagens dos corpos de prova inicialmente e após cada tempo de armazenamento. O peso foi obtido logo após a remoção da água e depois da secagem com papel absorvente. A temperatura de transição vítrea foi determinada após submeter os corpos de prova a um analisador térmico dinâmico, variando-se a temperatura entre -100 e 60°C a 2°C/min com frequência de 1 Hz e pico de amplitude de 0,8 mm. Os valores de dureza do material aumentaram significativamente em um ano, mas o modo de polimerização não influenciou as alterações dessa propriedade, o que também foi observado nos resultados para os testes de absorção de água e solubilidade. Houve uma pequena diferença entre a temperatura de transição vítrea entre o grupo polimerizado em consultório (-10°C) e o polimerizado em laboratório (-15°C). De acordo com os resultados, os autores concluíram que não houve interferência do método de polimerização sobre as propriedades avaliadas do Permasoft.

Considerando que a estabilidade dimensional de condicionadores de tecido é caracterizada por sua capacidade de permitir moldagens funcionais na cavidade bucal, Murata et al., em 2001, avaliaram as alterações dimensionais lineares de diferentes materiais em função do tempo de imersão bem como a relação entre essas alterações e às de peso. A absorção de água e a solubilidade destes materiais também foram avaliadas e comparadas. Dez corpos de prova (30 mm x 10 mm x 2 mm) foram confeccionados para cada condicionador de tecido testado (COE

Comfort, FITT, GC Soft-Liner, Hydro-Cast, SR-Ivoseal e Visco-Gel) utilizando uma matriz de teflon entre duas placas de vidro. Para a avaliação da estabilidade dimensional linear, dois indicadores metálicos (esferas de 0,5 mm de diâmetro) distando 20 mm entre si foram posicionados sobre as superfícies dos corpos de prova. A mensuração das alterações dimensionais lineares foi realizada por um microscópio portátil com a resolução de 0,001 mm. A distância entre os dois pontos de referência de cada corpo de prova foi mensurada pelo mesmo operador nos seguintes períodos de imersão em água destilada a 37°C: 2, 8 e 24 h e 2, 4, 7, 14 e 21 dias (após a confecção dos corpos de prova). Para a análise das alterações de peso, sorção de água e solubilidade, os corpos de prova foram pesados 2 h após a confecção, sendo então imersos em água destilada a 37°C pelos mesmos períodos descritos anteriormente para serem novamente pesados. Então, os corpos de prova foram secos em dessecador à vácuo até atingirem massa constante. Os resultados demonstraram que todos os materiais exibiram contração e perda de peso durante a imersão em água, exceto pelo SR-Ivoseal que apresentou expansão e aumento de peso. A maior porcentagem de contração foi observada para o COE Comfort ao longo do período de avaliação. A maior e mais rápida perda de peso foi observada para o COE Comfort enquanto que a menor e mais gradual foi verificada com o Visco-Gel. O material SR-Ivoseal apresentou as maiores porcentagens de sorção (51,9%) e solubilidade (18,8%) dos condicionadores de tecido avaliados. Não foram observadas diferenças significativas entre as porcentagens de sorção de água para os materiais FITT, GC Soft-Liner, Hydro-Cast e Visco-Gel, que se apresentaram inferiores a 3,5%. A menor porcentagem de solubilidade foi observada para o Visco-Gel (4,0%). As porcentagens de solubilidade dos condicionadores de tecido COE Comfort, FITT, GC Soft-Liner e Hydro-Cast foram significativamente superiores às de sorção de água. Por outro lado, a porcentagem de solubilidade para o SR-Ivoseal foi inferior à de sorção de água, enquanto que não houve diferença entre esses valores para o Visco-Gel. Foi constatada uma relação linear positiva entre as alterações percentuais da dimensão linear e aquelas de peso (coeficientes de correlação variando entre 0,797 e 0,986). Os autores sugeriram que a contração dos condicionadores de tecido ocorre quando a perda de álcool etílico e plastificantes de baixo peso molecular (solubilidade) para o meio é superior à absorção de água (sorção). Para todos os materiais testados, as menores contrações lineares foram observadas entre 8 e 24h, o que levaram os autores a recomendarem a utilização

dos condicionadores de tecido com a finalidade de moldagem funcional por um período de até 24 h na cavidade bucal.

Em 2004, Dinçkal Yanikoglu e Yeşil Duymuş avaliaram a sorção de água e solubilidade de materiais resilientes de longa duração para base de prótese após a imersão em diferentes soluções. Cinco materiais foram testados, sendo dois a base de resina acrílica (Fixo-Gel e Visco-Gel) e três de silicone (Mollosil Plus, Molloplast-B e Ufi-Gel P). Corpos de prova discoides (50 mm x 0,5 mm) dos materiais foram submetidos à dessorção até atingirem massa constante para, em seguida, serem imersos em grupos (n=5) em água destilada, saliva artificial (ajustada em pH de 4, 7 e 8) ou solução de limpeza (Dent Fitty) por 1, 4 e 16 semanas. Após cada período, os corpos de prova foram removidos das soluções e o excesso de água retirado com papel absorvente antes de serem pesados novamente. Então, os corpos de prova foram submetidos ao mesmo processo de dessorção descrito anteriormente. A porosidade superficial dos materiais nas diferentes condições experimentais foi avaliada visualmente em 1, 4 e 16 semanas. Os valores de solubilidade e absorção dos materiais avaliados não foram estatisticamente significantes para os diferentes valores de pH de saliva artificial. Os materiais resilientes de resina acrílica demonstram valores de sorção de água superiores aos de solubilidade. Em relação ao Molloplast-B, os materiais de resina acrílica resultaram em maiores porcentagens de sorção e solubilidade ao final de 16 semanas. O Visco-Gel foi o material que mais sofreu alteração pela solução de limpeza. Os níveis de porosidade dos reembasadores resilientes testados variou em acordo com o tempo e compatibilidade do polímero, sendo as maiores alterações observadas com os materiais à base de resina acrílica. Os autores concluíram que todos os materiais reembasadores resilientes testados, exceto o Molloplast-B, apresentaram maior solubilidade em saliva artificial do que em água destilada. A porcentagem de sorção de água para todos os materiais resilientes avaliados foi menor em saliva que em água.

Yilmaz et al. (2004) realizaram um estudo para avaliar os efeitos de diferentes soluções desinfetantes sobre as propriedades físicas de materiais resilientes temporários para base de prótese. Foram selecionados três materiais à base de resina acrílica (Tempo, Immediate e Flexacryl Soft) e um de silicone (Ufi gel P). Para a análise de sorção de água e solubilidade, os corpos de prova discoides (15 mm x 2 mm) de cada material (n=5) foram inicialmente dessecados até uma massa

constante e, então, submetidos à imersão em uma das seguintes soluções: água destilada (controle), Deconex 5% e Savlex 3,5% por 10 min e hipoclorito de sódio a 2% e 5,25% por 5 min. Após a imersão nas soluções, os corpos de prova foram removidos e secos com o auxílio de um papel filtro e, em seguida, imersos em água destilada a 37°C. Os corpos de prova foram removidos da água para pesagem nos dias 4, 7, 11 e 15 e, após esses períodos, foram novamente dessecados e pesados. Corpos de prova discoides (15 mm x 4 mm) de cada material (n=3) foram obtidos para os testes de dureza. Os autores observaram valores de sorção de água variando de 0,01 mg/cm² (Ufi Gel P em hipoclorito de sódio a 5,25% no dia 15) a 0,89 mg/cm² (Tempo, em hipoclorito de sódio a 5,25% no dia 4). Os valores de solubilidade variaram de 0,25 mg/cm² para o reembasador Tempo (Deconex 5%) no dia 4 até 0,73 mg/cm² para o Ufi Gel P (Savlex 3,5%) no dia 15. Todos os materiais avaliados exceto o reembasador Tempo imerso em Deconex 5% (0,86 mg/cm²) e Savlex 3,5% (0,82 mg/cm²) e o grupo controle (0,89 mg/cm²) estiveram nos limites de sorção de água preconizados pela especificação número 12 da ADA para resinas acrílicas termopolimerizáveis para base de prótese. Nenhum dos materiais avaliados apresentou valores aceitáveis de solubilidade de acordo com a mesma especificação. A sorção de água foi afetada com as soluções desinfetantes utilizadas, exceto para Felxacryl nos dias 7 e 15 e Ufi Gel P nos dias 4, 7 e 11. Os valores de solubilidade e de dureza foram influenciados de forma significativa pela imersão nas soluções desinfetantes. O menor valor de dureza foi observado para o reembasador Ufi gel P quando imerso em Savlex 3,5% (39,78 Shore A) e o maior valor para o reembasador Flexacryl Soft quando imerso em hipoclorito de sódio a 5,25% (90,11 Shore A) Os autores concluíram que as soluções desinfetantes testadas interferiram significativamente com as propriedades de sorção de água, solubilidade e dureza dos materiais resilientes temporários avaliados.

O estudo de Hong et al. (2008) comparou a influência de três tipos de métodos de armazenamento sobre a rugosidade superficial dos condicionadores teciduais GC Liner Softone, Softone, Fictioner e Hydro-Cast. Foram confeccionados cinco corpos de prova de cada material para cada tipo de armazenagem: água destilada, ar ou Polident (solução usada na higienização de próteses removíveis). Os materiais foram manipulados, colocados em recipientes de polipropileno com 18 mm de diâmetro e 2,5 mm de espessura e pressionados por uma placa de vidro para produzir uma superfície lisa. As placas foram removidas após 2 h e os corpos de

prova armazenados de acordo com uma das condições avaliadas. A rugosidade superficial foi mensurada no dia da confecção e após 1, 3, 7 e 14 dias. No período dos testes, os corpos de prova eram envolvidos por uma barreira de cera, dentro da qual era colocado gesso pedra manipulado. Após 1 h, os modelos dos corpos de prova eram removidos por 24 h a $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa de 70%. Para medir a rugosidade superficial dos modelos de gesso foi utilizado *cut off* de 0,8 mm e comprimento de medida de 2,5 mm. A porosidade de superfície dos condicionadores teciduais foi examinada e classificada após os tempos de armazenagem em escores, de acordo com a alteração, sendo: 0 (sem alteração), 1 (leve), 2 (moderada), 3 (acentuada) e 4 (grave). Diferenças significativas foram encontradas entre os três tipos de armazenagem. A rugosidade superficial dos materiais aumentou com período de imersão em água destilada e Polident. Quando armazenados ao ar, os condicionadores de tecido avaliados demonstraram maior estabilidade da rugosidade ao longo do tempo, com redução significativa dos valores médios.

Elsemann et al. (2008) avaliaram a degradação de três condicionadores teciduais ao longo de 14 dias por meio da relação entre a dureza Shore A e a quantidade de plastificante. Foram selecionados nove pacientes saudáveis e usuários de prótese total, com média de idade de 63,4 anos. Na superfície interna da prótese superior de cada paciente, confeccionou-se três sulcos (5 mm x 15 mm x 2 mm), os quais foram preenchidos aleatoriamente com um dos condicionadores teciduais testados (Coe-Comfort, Dura Conditioner e Softone). Um corpo de prova (5 mm x 5 mm x 2 mm) de cada material de preenchimento dos sulcos foi recortado nos períodos de 3, 7 e 14 dias. A cada obtenção de amostra, o espaço na superfície interna de cada prótese era preenchido com resina acrílica auto polimerizável para que o paciente pudesse utilizá-la até a próxima consulta. Previamente aos testes nos dias estipulados, os corpos de prova foram novamente recortados na forma de discos com 4 mm de diâmetro. Nos períodos determinados, a dureza Shore A foi analisada com auxílio de um durômetro Teclok e a quantificação do plastificante (ftalato) do material foi avaliada por espectrofotometria de infravermelho. Uma interação estatisticamente significativa foi encontrada em relação ao tempo tanto para a dureza quanto para a quantidade de plastificante. O Coe-Comfort apresentou menor dureza que o Dura Conditioner e o Softone em todos os períodos avaliados, exceto o de 14 dias. Entre os condicionadores teciduais avaliados, a menor perda

relativa de plastificante após 7 dias também foi observada para o Coe-Comfort. Para todos os materiais, as maiores alterações na concentração de ftalato e na dureza Shore A foram encontradas nos 3 primeiros dias. A regressão linear demonstrou que a redução da concentração de plastificante dos materiais foi proporcional ao aumento dos valores de dureza ao longo do tempo. Segundo os autores, isso pode ter ocorrido porque a liberação de plastificante facilita o aumento da sorção de água, levando à degradação hidrolítica e solubilização do polímero, o que provoca as alterações físicas e consequente degradação química. Após 14 dias, todos os materiais apresentaram valores de dureza similares bem como grande perda de plastificante e deterioração superficial visível. De acordo com os resultados encontrados, os autores recomendaram o uso clínico dos condicionadores teciduais testados por até uma semana, com a ressalva da necessidade de substituição dos mesmos em 3 dias no caso de indicação de necessidade de manutenção de suas propriedades originais.

O estudo de Murata et al. (2010) avaliou a compatibilidade entre agentes de limpeza para próteses removíveis e condicionadores de tecido por meio do estudo de suas características superficiais. Para isso, a rugosidade e a porosidade de três condicionadores teciduais (Hydro-Cast, SR-Ivoseal e Visco-gel) foram analisadas antes e após a imersão em três agentes de limpeza de diferentes tipos: enzimático (Pika), peróxido neutro com enzimas (Polident) e peróxido alcalino (Steradent). Os materiais resilientes foram manipulados e vertidos em recipientes de polipropileno com 18 mm de diâmetro interno e 2 mm de espessura. Uma placa de vidro com rugosidade média de 0,008 μm foi pressionada sobre cada recipiente contendo os materiais, sendo removida 2 h após a mistura. Foram obtidos cinco corpos de prova para cada combinação de condicionador de tecido, solução e período de avaliação. Com o intuito de simular as condições de limpeza química de uma prótese durante o período noturno, os corpos de prova foram imersos nas soluções por 8 h a $23\pm 2^\circ\text{C}$. Um grupo controle de cada material foi colocado apenas em água destilada. Após as 8 h de imersão, todos os corpos de prova foram lavados e imersos em água destilada por 16 h a 37°C . Esse processo foi repetido durante 14 dias, sendo as soluções ou a água trocadas diariamente. Em cada recipiente contendo os corpos de prova foi confeccionado um encaixotamento com cera que permitiu vazar gesso pedra tipo IV sobre a superfície dos materiais. Após a presa do gesso, os modelos foram removidos e submetidos aos testes de rugosidade superficial (R_a) em um

rugosímetro (Surfcorder SE-3000) calibrado com comprimento de amostragem (“cut-off”) de 0,8 mm e extensão de tracejamento de 2,5 mm. Os testes de rugosidade superficial foram realizados nos períodos de 0, 1, 3, 7 e 14 dias após a obtenção dos corpos de prova. A porosidade superficial das amostras de cada condicionador de tecido foi classificada por três examinadores, de modo independente e às cegas. Essa classificação foi realizada para graduar a porosidade nos seguintes níveis: 0 (nenhuma), 1 (leve), 2 (moderada), 3 (acentuada) e 4 (severa). As características superficiais dos corpos de prova foram também analisadas por meio de microscopia a laser. Os resultados mostraram que o tempo de imersão foi mais significativo em relação à rugosidade que o tipo de material, com tendência a aumento gradativo ao longo dos 14 dias. Quando imerso em água, o SR-Ivoseal apresentou maior rugosidade superficial entre os materiais avaliados, entretanto, nas mesmas condições, demonstrou a menor porosidade dentre eles. Assim, os autores sugeriram que os resultados de rugosidade não foram consistentes com os de porosidade. Em relação aos respectivos controles, o material Hydro-Cast e, especialmente o Visco-Gel, apresentaram alterações superficiais progressivas após a imersão nos agentes de limpeza, com aumento dos valores médios de rugosidade e do tamanho dos poros ao longo do período de avaliação. As superfícies desses dois materiais sofreram maior deterioração com a solução de Steradent em relação à de Polident, que por sua vez causou efeitos deletérios superiores àqueles verificados com a solução de Pika. Em contraste com os materiais Hydro-Cast e Visco-Gel, o condicionador tecidual SR-Ivoseal apresentou maiores alterações superficiais com a água destilada que com as soluções de limpeza testadas, o que foi atribuído à alta quantidade de álcool etílico em sua composição. De acordo com os resultados obtidos, os autores concluíram que o agente de limpeza à base de enzimas (Pika) foi mais adequado para a limpeza dos condicionadores teciduais testados, não causando deterioração superficial significativa em até 7 dias para os materiais Hydro-Cast e SR-Ivoseal e em até 3 dias para o Visco-Gel. Foi sugerido que a solução enzimática testada pode ser recomendada para a limpeza de próteses removíveis reembasadas com condicionadores de tecido por um período variável entre 3 e 7 dias de acordo com o tipo de material. Por outro lado, os autores não recomendaram o uso de peróxidos alcalinos e peróxidos neutros com enzimas como método químico para limpeza de condicionadores teciduais.

2.3 ADIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM MATERIAIS PARA BASE DE PRÓTESE

Em 1978, Thomas e Nutt estudaram o efeito in vitro do condicionador de tecido Visco-gel modificado pela incorporação de nistatina ou anfotericina B sobre o crescimento de *C. albicans*, *C. krusei* e *C. tropicalis*. Quatro combinações entre o Visco-gel e os fármacos foram obtidas a partir da adição de nistatina de 500.000 e 1.000.000 UI e anfotericina B de 10 e 20 mg. Os antifúngicos foram adicionados ao pó do material, que posteriormente foi manipulado conforme indicações do fabricante. Então, o material manipulado foi espalhado uniformemente em placas de Petri, sendo coberto com 15 mL de ágar Sabouraud. Um grupo controle foi obtido apenas com o meio de cultura. As placas foram semeadas com inóculos das espécies de *Candida*, em concentrações de 10^3 e 10^4 células/mL. As placas foram incubadas por um período variável entre 3 e 7 dias. Nesses períodos, as contagens de colônias foram realizadas, o meio substituído e uma nova cultura obtida para todas as placas. Durante os experimentos, foi observado que a anfotericina B incorporada ao Visco-gel não apresentou qualquer efetividade antifúngica sobre os micro-organismos e, por isso, esse fármaco foi posteriormente adicionado apenas ao meio de cultura. As porcentagens de inibição de todas as condições avaliadas foram calculadas. Os resultados mostraram que a anfotericina B tornou-se ineficaz quando misturada ao Visco-gel, mas quando utilizada isoladamente permaneceu ativa na inibição do crescimento fúngico. Ao longo do período de tempo avaliado, a mistura de nistatina com o condicionador tecidual foi efetiva na inibição do crescimento das espécies de *Candida*.

Em 1981, Addy realizou um estudo in vitro sobre o potencial de liberação de clorexidina em resinas acrílicas para base de próteses. Foram confeccionados corpos de prova circulares (25 mm x 3 mm) de duas resinas acrílicas termopolimerizáveis (Trevalon e Croform) e um condicionador de tecido (Visco-gel), com ou sem incorporação de acetato de clorexidina nas concentrações de 2, 5 e 10%. Inicialmente, foi realizado um estudo piloto com clorexidina a 5% incorporada ao pó dos materiais, os quais demonstraram liberação do fármaco em nível antibacteriano (*S. mutans* em 24 h, de acordo com o método dos halos de inibição). Após esse período inicial, os corpos de prova foram reinoculados diariamente nas placas de Petri até que não houvesse mais inibição do crescimento bacteriano. A liberação de fármaco foi também observada em água, simulando sua liberação na

cavidade bucal em presença de saliva. Corpos de prova dos mesmos materiais foram obtidos com ou sem adição de fármaco, sendo três amostras de cada condição deixadas separadamente em frascos contendo 10 mL de água destilada a 37°C. Diariamente, a água da liberação dos fármacos era analisada espectrofotometricamente para comparação com os resultados obtidos em 24h. A cada semana, uma amostra de 150 µL da água destilada que continha os corpos de prova era inoculada em placas contendo *S. mutans* para incubação por 24 h a 37°C. Após esse período, os diâmetros dos halos de inibição eram mensurados. Também foram realizadas análises das superfícies dos corpos de prova em microscópio eletrônico de varredura (MEV) após polimento com lixa de granulação 1200 e irrigação com água destilada. Os resultados dos testes de halos de inibição de *S. mutans* mostraram que a liberação de clorexidina se manteve nas resinas acrílicas por até 32 dias e para o condicionador de tecido por 39 dias. Nenhuma inibição bacteriana foi observada nos grupos sem adição do fármaco. Nas leituras espectrofotométricas, observou-se que o nível de clorexidina liberada sofreu uma queda progressiva para todos os materiais avaliados. No entanto, os períodos de liberação aumentaram com maiores concentrações de fármaco de modo que a adição de acetato de clorexidina a 10% apresentou ação antibacteriana por um período superior a 100 dias. As análises em MEV demonstraram a presença do fármaco em toda a matriz polimérica para os corpos de prova não imersos em água e em apenas em suas superfícies para aqueles que foram imersos.

Addy e Handley, em 1981, estudaram algumas propriedades de uma resina acrílica termopolimerizável (Croform) e um condicionador tecidual (Visco-gel) após a incorporação de acetato de clorexidina. Concentrações de 2, 5 e 10% desse fármaco foram incorporadas ao pó dos materiais, que foram manipulados seguindo as recomendações do fabricante. Grupos controles sem adição de clorexidina foram obtidos nas condições avaliadas. Para a análise de perda de peso e absorção de água, os corpos de prova discoides (25 mm x 3 mm) foram submetidos a secagem até atingirem massa constante e depois imersos em água destilada para serem pesados três vezes por semana durante 87 dias. Para os testes de dureza e resistência à flexão, os corpos de prova dos materiais (70 mm x 2,5 mm e 10 mm) foram submetidos a cargas crescentes até o momento da fratura. As cargas de fratura e deflexão obtidas foram analisadas e, desses valores, obteve-se o módulo de elasticidade. Para a resina acrílica (controle), a porcentagem de ganho de peso

foi mais acentuada nos dez primeiros dias e, após 30 dias, praticamente não houve mais alterações. Nos corpos de prova de resina acrílica contendo clorexidina, o ganho de peso máximo também ocorreu nos dez primeiros dias, sendo verificada perda gradativa de peso após esse período. Todos os corpos de prova do condicionador tecidual apresentaram um progressivo aumento de peso ao longo do período de avaliação, embora o aumento tenha sido mais considerável durante 60 dias. A dureza e o módulo de elasticidade foram significativamente reduzidos na resina acrílica com adição de clorexidina. De acordo com os autores, as mudanças observadas seriam coerentes com o padrão de incorporação de clorexidina na matriz polimérica. Apesar dos resultados, a incorporação de clorexidina nos materiais avaliados é válida para reembasamento de próteses já existentes.

Lamb e Martin (1983) incorporaram acetato de clorexidina em resina acrílica autopolimerizável (Simplex) para avaliar a capacidade de liberação do fármaco no tratamento da candidose bucal induzida em ratos. A clorexidina foi incorporada ao material nas concentrações de 2,5, 5, 7,5 e 10%. Placas de resina acrílica com ou sem fármaco foram confeccionadas com 1 mm de espessura de onde foram retirados discos de 40 mm de diâmetro, dois para cada concentração do fármaco e dois para controle (sem clorexidina). Os discos foram imersos em 20 mL de água e incubados a 37°C. Após 3 dias, os discos foram retirados da água, secos com papel e transferidos para um recipiente com água, onde permaneceram por 4 dias. Posteriormente, os períodos de imersão foram aumentados para 7 dias, até que um período de imersão total de 21 dias tivesse decorrido. Após cada período de imersão, a água residual foi testada para a atividade antifúngica, colocando-se uma alíquota em meio YNB inoculado com *C. albicans* a uma concentração de 10^6 células/mL. As placas com os meios de cultura foram incubadas por 72 h a 30°C e os halos de inibição foram medidos em locais aleatórios para se conseguir uma média do diâmetro inibitório. A mínima concentração que apresentou atividade antifúngica (7,5% de clorexidina) foi a selecionada para os testes in vivo. Para tais testes, foram realizados experimentos com o fármaco como tratamento e profilaxia para candidose bucal. No experimento para testar o efeito preventivo, foram instaladas placas de acrílico no palato de dez ratos, sendo cinco modificadas com acetato de clorexidina e cinco controles. Todos os ratos foram então inoculados oralmente com *C. albicans*. Quatro semanas depois, os animais foram sacrificados e após a fixação e processamento, o epitélio palatino da região intermolares de cada

rato foi corado e examinado quanto à infecção. No experimento para testar o efeito terapêutico, foram instaladas placas acrílicas inoculadas com *C. albicans* em dez ratos. Depois de quatro semanas, quando a candidose no palato foi estabelecida, cinco dos animais tiveram suas placas substituídas por outras contendo clorexidina. Após quatro semanas, os animais foram sacrificados e seus epitélios palatinos da região intermolares foram examinados para a evidência histológica de candidose. Os esfregaços foram inoculados em ágar Sabouraud e examinados para evidenciar o crescimento de fungos após incubação a 37°C por 48 h. Os resultados mostraram ser efetiva a incorporação de acetato de clorexidina no material acrílico como tratamento e prevenção de candidose no palato, uma vez que uma taxa desse fármaco foi encontrada fora das placas em concentrações fungicidas por até três semanas. No entanto, o autor alerta sobre a necessidade de estudos complementares avaliando a influência da incorporação de fármacos sobre as propriedades dos materiais.

O trabalho de Quinn (1985) estudou o efeito da associação de miconazol (Daktarin) e cetoconazol (Nizoral) a três condicionadores teciduais (Ivoseal, Visco-gel e FITT) na inibição do crescimento de *C. albicans*. Como parâmetro para comparação, foi utilizada a incorporação de nistatina e anfotericina B aos materiais resilientes. A proporção e a manipulação dos condicionadores de tecido seguiram as instruções dos fabricantes. Sete medidas do pó de cada material foram obtidas, sendo duas mantidas separadamente. Os comprimidos dos agentes antifúngicos foram triturados, pesados e misturados ao pó dos materiais de forma a produzir cinco combinações diferentes para cada um deles: nistatina (500.000 UI); anfotericina B (10 mg); anfotericina B (20 mg); miconazol (250 mg); cetoconazol (200 mg). O líquido dos materiais foi adicionado a cada mistura bem como às duas medidas separadas de pó, as quais foram utilizadas como controles, sem a incorporação de fármacos. Após a manipulação, as sete misturas de cada material foram vertidas e espalhadas uniformemente em placas de Petri estéreis. Como controle negativo, uma placa de cada material sem antifúngico não recebeu meio de cultura nem inoculação com *C. albicans*. Sobre a camada de material das outras seis placas, sendo cinco experimentais (com adição dos antifúngicos) e um controle positivo (sem adição de fármacos), foram vertidos 15 mL de ágar Sabouraud. As superfícies do ágar dessas seis placas de cada condicionador tecidual foram inoculadas com suspensões contendo 10^3 e 10^4 células/mL de *C. albicans* e

incubadas a 37°C por 14 dias. Neste período, as colônias viáveis foram contadas três vezes por semana e o ágar substituído e reinoculado no 7º dia. Ao término dos 14 dias de incubação, uma contagem final das colônias foi realizada. Os autores selecionaram duas semanas como período de avaliação por ser este equivalente ao tempo médio de duração de um condicionador tecidual aplicado a uma prótese removível. Aos 14 dias, a verificação de menor quantidade de colônias nas placas experimentais em relação às controles foi considerada como indicativa de inibição de crescimento. Para comparar as várias combinações de antifúngicos e condicionadores, a diferença em número de colônias foi calculada como a porcentagem de inibição do crescimento fúngico. As placas do controle positivo de todos os materiais apresentaram o mesmo padrão de crescimento de *C. albicans* observado com as suspensões utilizadas na inoculação. Não houve crescimento fúngico visível nas placas do controle negativo dos três condicionadores de tecido. Para todos os materiais, não foram observadas diferenças entre os resultados obtidos com anfotericina B em ambas as concentrações testadas. No 3º dia, uma discreta inibição de *C. albicans* foi observada nas placas de Visco-gel e FITT com anfotericina B, ao passo que nas de Ivosel essa inibição foi maior. O crescimento fúngico nas placas de Visco-gel e FITT com anfotericina B se igualou ao observado naquelas referentes ao controle positivo no 6º dia. Neste mesmo período, uma sutil inibição de *C. albicans* ainda era presente nas placas de Ivoseal, mas após 9 dias a anfotericina B perdeu seu efeito antifúngico. Todas as combinações dos materiais testados com nistatina, miconazol e cetonaconazol foram inibitórias do crescimento fúngico ao longo dos 14 dias de avaliação. Segundo os autores, os resultados obtidos comprovaram a ineficácia da anfotericina B como agente antifúngico quando incorporada a materiais resilientes. Foi concluído que, quando adicionados aos condicionadores teciduais testados, o miconazol e o cetonaconazol foram tão efetivos quanto a nistatina na inibição completa do crescimento fúngico visível.

Schneid (1992) investigou a viabilidade de um sistema de liberação de quatro agentes antifúngicos (clorexidina, clotrimazol, fluconazol e nistatina) para o tratamento da estomatite protética. Os antifúngicos foram adicionados ao material nas concentrações de 250, 500 e 1000 mg para a clorexidina, o clotrimazol e o fluconazol e de 125, 250 e 500 mg para a nistatina. Os fármacos foram incorporados ao líquido (4 mL), sendo a manipulação com o pó (1,6 g) realizada de acordo com as instruções do fabricante. Como controle, utilizou-se o material sem adição de

fármaco. Os corpos de prova constituíram-se de discos confeccionados com uma camada de 6 mm de condicionador tecidual sobre 2 mm de resina acrílica termopolimerizável para base de prótese. A mensuração da dureza foi realizada diariamente por um durômetro Shore A, durante 14 dias. Nesse período, os corpos de prova ficaram armazenados em saliva artificial a 37°C. Para os testes de resistência à tração, foram confeccionadas barras cilíndricas do condicionador tecidual (5 mm) com resina acrílica aderida às suas extremidades. Utilizou-se uma máquina de ensaio universal para os ensaios dos corpos de prova e os valores foram obtidos em megapascal (MPa). As falhas resultantes da tração foram classificadas em adesivas ou coesivas. A avaliação da atividade antifúngica consistiu de placas de Petri contendo uma camada de condicionador tecidual impregnado com um dos antifúngicos, coberta por outra camada de ágar Sabouraud. Diariamente, por 16 dias, e semanalmente, por 42 dias, essas amostras eram inoculadas com suspensões de *C. albicans* contendo 10^2 células/mL para o fluconazol ou 10^5 células/mL para os demais fármacos. Avaliações quantitativas do crescimento fúngico eram realizadas cinco dias após cada inoculação. A dureza de todos os grupos experimentais aumentou proporcionalmente com a concentração de fármaco e o tempo de avaliação, entretanto, os valores obtidos foram considerados aceitáveis clinicamente (Shore A $\leq$ 49). As médias de resistência à tração aumentaram em todos os grupos experimentais e foram significativamente superiores às obtidas com o controle. Todas as falhas foram caracterizadas como coesivas. Os fármacos testados demonstraram inibição do crescimento de *C. albicans*, o que não ocorreu no grupo controle. Essa inibição foi mais acentuada com maiores concentrações dos fármacos, sendo reduzida ao longo do tempo de avaliação. Os autores concluíram que os quatro antifúngicos testados poderiam ser combinados com o condicionador tecidual para inibição fúngica. Foi sugerido que a modificação do material pelos fármacos não alterou clinicamente sua dureza e que, apesar de ter aumentado sua resistência à tração, não interferiu com a união à resina acrílica termopolimerizável.

O objetivo do estudo de Truhlar, Shay e Sohnle (1994) foi avaliar a atividade antifúngica de reembasadores resilientes temporários para base de próteses removíveis modificados pela adição de nistatina, bem como o comportamento a longo prazo desse sistema em um ambiente aquoso. O pó da nistatina foi incorporado às proporções de pó dos materiais Lynal e Visco-gel, nas seguintes

dosagens: 0 (controle), 100.000, 300.000, 500.000 e 1.000.000 UI. O líquido dosado (5 mL) de cada material foi adicionado à mistura de pós em uma placa de Petri. Após a plastificação dos materiais, o meio de cultura ágar Sabouraud dextrose contendo cloranfericol e ciclohexamina foi dispensado sobre os mesmos em uma inclinação que permitiu espessuras de ágar variáveis entre 1 e 9 mm. A superfície do ágar foi inoculada com swab estéril contendo *C. albicans* (10^4 células/mL) e todas as placas foram incubadas por 48 h a 37°C. Então, a profundidade máxima na qual se observou inibição de *C. albicans* foi mensurada com sonda periodontal. Após esse procedimento, o ágar de cada placa foi removido da superfície do material, sendo repostado, reinoculado e novamente mensurado. Esse processo foi repetido aos 7, 10 e 14 dias. Para cada concentração de nistatina de ambos os materiais, três placas foram confeccionadas, sendo obtidas seis mensurações por placa. Para avaliar o efeito da exposição em condições aquosas, amostras dos materiais modificados com as mesmas concentrações de nistatina foram preparadas da forma como descrito previamente, cobertas com 40 mL de água destilada e incubadas a 37°C. Decorridos 4 dias, a água foi removida e sobre os materiais secos, o ágar inclinado foi aplicado, inoculado e as mensurações obtidas. Água destilada foi novamente dispensada sobre as mesmas placas e, após 14 dias a 37°C, o ágar foi substituído e inoculado para que novas mensurações fossem efetuadas ao final de um novo período de incubação de 48 h. Com o intuito de simular a constante alteração do ambiente bucal, foi realizado outro experimento com substituição da água das placas em 2, 4, 7, 10 e 14 dias. Ao final do tempo de exposição ao ambiente aquoso, a água foi removida das placas e o material resiliente presente no fundo das mesmas foi seco ao ar. Uma alíquota de 25 mL de ágar inclinado foi dispensada sobre o material de cada placa e, então, inoculada com *C. albicans*. Após 48 h a 37°C, o crescimento fúngico presente nas placas foi mensurado. A média das mensurações de todos os experimentos foi expressa em valores máximos de profundidade de inibição em ágar (mm). Em cada condição, uma placa controle sem adição de nistatina foi confeccionada. A atividade antifúngica da água removida das placas também foi avaliada. Para isso, 1 mL da água de cada amostra foi colocado em tubos de ensaio contendo 1 mL de caldo Sabouraud inoculado com 0,1 mL de *C. albicans* (10^3 células/mL). Posteriormente à incubação por 24 h, os tubos foram centrifugados e visualmente avaliados quanto à turvação, indicativa de crescimento fúngico. Para expressar as profundidades de ágar mensuradas em unidades

disponíveis de nistatina, utilizou-se o método de calibração do dimetilsulfóxido (DMSO). Para ambos os materiais, os resultados revelaram significativa perda inicial da atividade antifúngica das amostras, com a maior redução observada entre os dias 0 e 2. Entretanto, comparado ao Lynal, o material Visco-gel demonstrou menor perda inicial da atividade antifúngica até o dia 4. Entre os dias 7 e 14, os dois reembasadores demonstraram similarmente constantes efeitos inibitórios. Maiores concentrações de nistatina evidenciaram maior inibição do crescimento de *C. albicans*. Os controles de ambos os materiais apresentaram atividade antifúngica insignificante ao longo da avaliação. Quando expostos ao meio aquoso por 14 dias, os materiais demonstraram perda ainda maior das propriedades antifúngicas em relação às condições a seco, sobretudo para as concentrações de nistatina de 300.000 U e 500.000 U. No entanto, amostras de Lynal e Visco-gel contendo 1.000.000 U de nistatina não foram acentuadamente afetadas pelo ambiente aquoso. A análise visual da água removida das amostras de ambos os materiais com 1.000.000 U de nistatina revelou inibição de *C. albicans* até o dia 2, com perda de efetividade antifúngica após o dia 4. Foi concluído que a incorporação de nistatina nos materiais resilientes reembasadores testados permitiu a liberação de fármaco em até 14 dias. Com base nos resultados, os autores sugeriram que a metodologia empregada no estudo poderia ser considerada como uma modalidade terapêutica promissora para a estomatite protética, com a vantagem de menor necessidade participação ativa dos pacientes, sobretudo os idosos e institucionalizados.

A investigação de Matsuura et al. (1997) avaliou o efeito antimicrobiano do zeólito de prata (ZP), um aluminossilicato cristalino com íons de metal, quando incorporado a condicionadores teciduais (Visco-gel, GC Soft Liner, FITT, Ivoseal e Shofu). Metade (n=9) dos corpos de prova (10 mm x 10 mm x 2,5 mm) com e sem adição do ZP foi utilizada para os testes antimicrobianos e metade foi imersa em saliva artificial por quatro semanas. Os corpos de prova foram inoculados com um dos micro-organismos avaliados (*C. albicans*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*) e incubados por 24 h para a contagem de células viáveis. Os resultados mostraram que todos os corpos de prova modificados com ZP, imersos ou não em saliva, demonstraram ausência de crescimento viável para todos os patógenos testados. Para os corpos de prova controle (sem adição de ZP) e não armazenados em saliva, houve crescimento microbiano, exceto com o material Visco-gel. Nos controles

imersos em saliva, a porcentagem das células viáveis de *C. albicans* foi superior àquela observada sem a imersão. Foi concluído que, independentemente da armazenagem em saliva, o ZP, quando incorporado aos condicionadores de tecido testados, apresentou efeitos inibitórios sobre o crescimento fúngico e bacteriano por até quatro semanas.

O estudo de Chow, Matear e Lawrence (1999) avaliou a efetividade da incorporação de antifúngicos em condicionadores teciduais e o uso desse método para a liberação apropriada de fármacos e tratamento da estomatite protética. Os antifúngicos nistatina, fluconazol e itraconazol nas concentrações de 1, 3, 5, 7, 9 e 11%, com e sem saliva, foram incorporados aos materiais Coe Soft, Visco-gel e FITT. Isolados clínicos de *C. albicans* deram origem a um inóculo com 10^3 células/mL. Uma alíquota de 0,1 mL do inóculo foi colocada em cada placa de cultura contendo Sabouraud para incubação a 37°C por 72 h. Foram obtidas cavidades nas placas inoculadas por meio de perfurações no ágar de 6 mm de diâmetro e 5 mm de profundidade. Os materiais, modificados ou não pelos fármacos, foram injetados após a manipulação nas cavidades das placas de cultura e incubados por 14 dias para a mensuração diária dos halos de inibição (mm). Foi demonstrado que as placas contendo apenas os condicionadores teciduais não apresentaram inibição do crescimento fúngico. O pico de atividade dos materiais modificados foi entre 65 e 89 h, período após o qual se observou um platô. O itraconazol apresentou maior atividade fungicida do que o fluconazol ao passo que os menores diâmetros de halos de inibição foram observados com a nistatina. Para todos os fármacos, a concentração de 5% demonstrou maior efeito antifúngico que as misturas com 7, 9 e 11%. Os corpos de prova com saliva apresentaram maior inibição de *C. albicans* quando comparados àqueles sem esse meio, sendo as combinações mais efetivas as de itraconazol a 5% com Coe-soft e FITT, respectivamente. Os autores concluíram que a incorporação de antifúngicos em condicionadores teciduais poderia ser utilizada para o tratamento da estomatite protética. Ainda, recomendaram a utilização de itraconazol a 5% incorporado aos materiais Coe Soft ou FITT para avaliações clínicas. O pico de atividade antifúngica ao terceiro dia sugeriu que os materiais modificados com fármacos poderiam ser substituídos neste período para obter máxima eficácia do método.

Ueshige et al. (1999) realizaram um estudo para avaliar as propriedades viscoelásticas de condicionadores de tecido modificados por zeólito de prata (ZP),

um composto com alta capacidade antimicrobiana devido ao seu efeito contínuo de liberação de pequenas quantidades íons de prata na água ao longo do tempo. Corpos de prova (10 mm x 10 mm x 5 mm) de cinco condicionadores teciduais: Visco-gel (VG), GC Soft-Liner (SL), FITT (FT), Sr-Ivoseal (IV) e Shofu Tissue Conditioner (TC) foram confeccionados contendo umas das seguintes concentrações de ZP: 0 (controle), 2, 5 e 10%. As partículas de ZP foram incorporadas ao pó de cada condicionador de tecido o qual foi então misturado com o respectivo líquido, de acordo com as instruções dos fabricantes. Dos 20 corpos de prova produzidos para cada material nas concentrações determinadas, dez foram imersos em água destilada e dez em saliva artificial a 37°C por 1 ou 28 dias. Nestes períodos, as propriedades viscoelásticas dinâmicas dos materiais foram mensuradas com o auxílio de um viscoelâmetro (Rheovibron), utilizando-se os parâmetros de módulo complexo dinâmico e de tangente de perda. Os resultados mostraram que os valores de módulo complexo do SL diminuíram significativamente com o aumento da concentração de ZP, enquanto os valores de tangente de perda dos materiais FT e IV aumentaram. Os valores de tangente de perda do material VG contendo 10% de ZP foram inferiores aos obtidos com o controle. Não houve alteração dos valores de módulo complexo e tangente de perda com a incorporação de ZP nas concentrações avaliadas apenas para o material TC. Nos materiais FT e TC contendo 2% de ZP, esses valores não foram significativamente diferentes nos períodos de 1 e 28 dias em ambas as soluções de imersão (água e saliva). Como as propriedades viscoelásticas de todos os condicionadores de tecido testados, exceto o TC, foram afetadas pela adição de ZP, os autores sugeriram que esse composto parece influenciar na estrutura dos materiais. O ZP possivelmente influencia a penetração dos plastificantes no material e, conseqüentemente, suas propriedades viscoelásticas. Entretanto, os autores afirmaram que a magnitude desta influência difere entre os materiais testados e que isso pode ser explicado pela diferença entre os pesos moleculares dos plastificantes. Essa diferença bem como os distintos pesos moleculares dos polímeros foram fatores atribuídos às alterações observadas para os materiais VG e SL após a incorporação de ZP. De acordo com os autores, as alterações das propriedades viscoelásticas ao longo do tempo para os materiais IV e FT provavelmente foram resultantes da liberação do etanol, que se difunde facilmente devido ao seu baixo peso molecular, causando grande perda aos condicionadores de tecido, o que influencia as propriedades viscoelásticas durante o

armazenamento. Por apresentar plastificante de menor peso molecular e a menor concentração de etanol dentre os materiais avaliados, o TC modificado por ZP não apresentou alterações em suas propriedades viscoelásticas dinâmicas, sendo recomendado como condicionador de tecido com efeito antimicrobiano.

Em 2006, Urban et al. estudaram a resistência à tração de um condicionador de tecido (Dura Conditioner) com e sem incorporação de nistatina, após 24 h e 7 dias de armazenagem em água. Corpos de prova em forma de haltere com área útil central retangular (33 mm x 6 mm x 3 mm) foram divididos em três grupos de estudo (n= 7) em cada período de armazenagem 37°C: G I (controle – sem nistatina), G II (Nistatina 500.000 UI ou 82,25 mg) e G III (Nistatina 1.000.000 UI ou 164,5 mg). Então, os corpos de prova foram submetidos aos testes de tração em um extensômetro com velocidade de 40 mm/min. Em 24 h, os resultados para os grupos I, II e III foram de 634,29 gf, 561,92 gf e 547,30 gf, respectivamente. Em 7 dias foram de 536,68 gf pra G I, 467,50 pra G II e 500,62 para G III. Diferenças significativas foram observadas entre os períodos de armazenagem, mas não entre os grupos controle e os grupos experimentais. Em relação ao período de 24 h, a imersão em água por 7 dias causou redução na resistência à tração do material, independentemente da adição de nistatina. De acordo com os condições estudadas, foi possível concluir que, a incorporação de nistatina em até 1.000.000 UI não afetou a de resistência à tração do Dura Conditioner.

Amin et al. (2009) investigaram a liberação do fluconazol, da clorexidina e da combinação desses fármacos quando incorporados em resina acrílica autopolimerizável para bases de próteses. Ainda, foi avaliado o efeito da liberação dos agentes antimicrobianos sobre o crescimento de *C. albicans*. Foram confeccionados três grupos de corpos de prova da resina acrílica, que foi manipulada na proporção de 5 g do pó para 3 mL do monômero. No primeiro grupo, adicionou-se fluconazol em pó a 10% ao pó do material, anteriormente à sua manipulação. Da mesma forma, a clorexidina em pó a 10% foi incorporada à resina acrílica no segundo grupo. Para o terceiro grupo, ambos os fármacos foram acrescentados ao material na concentração de 5% cada. Após manipulação e plastificação inicial, a resina acrílica modificada pelos fármacos foi colocada em matrizes em forma de disco de 3,8 mm de diâmetro por 1 mm de espessura. Os corpos de prova obtidos foram imersos em água destilada por 2 h, 4 h, 6 h, 12 h, 1 dia, 2 dias, 4 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas e 4 semanas. Uma análise da

liberação de fármacos foi realizada na água de imersão dos corpos de prova por meio de cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Após cada período, alíquotas da água de imersão foram inoculadas em orifícios confeccionados em placas de Sabouraud semeadas com *C. albicans*, para que a inibição do crescimento fúngico fosse avaliada por meio da mensuração dos halos formados. Os resultados mostraram que os dois fármacos isolados ou em associação puderam ser adequadamente incorporados à resina acrílica uma vez que foi evidenciada a liberação dos mesmos em água destilada de forma contínua ao longo de 28 dias. Conclui-se que a inibição do crescimento de *C. albicans* foi observada em até 28 dias com a resina acrílica modificada pelo fluconazol, pela clorexidina e pela combinação de ambos os fármacos.

O padrão de incorporação de agentes antimicrobianos em um condicionador tecidual foi avaliado por Urban et al. (2009). Os autores utilizaram MEV para analisar se a adição dos fármacos em diferentes concentrações poderia promover mudanças morfológicas na superfície do material. Além disso, foi utilizada a espectroscopia por energia dispersiva de raios X (EDX) para identificar os antimicrobianos (nistatina, miconazol, cetoconazol e diacetato de clorexidina) e os componentes do condicionador tecidual (Softone). Ao pó do material, foram acrescentadas duas concentrações de cada fármaco testado: nistatina (500.000 e 1.000.000 U), miconazol (125 e 250 mg), cetoconazol (100 e 200 mg) e diacetato de clorexidina (5% e 10%). Para possibilitar comparações, um grupo sem adição de fármaco (controle) foi obtido. O líquido do material foi adicionado à mistura de pós e procedeu-se a manipulação de acordo com as recomendações do fabricante. Em seguida, o material modificado ou não pela adição de fármaco foi colocado em matrizes de teflon de 36 mm x 7 mm x 6 mm e prensado entre duas placas de vidro até sua plastificação (10 min). Três áreas aleatórias dos corpos de prova de cada grupo (n = 5) foram selecionadas para as análises em MEV e EDX. Os corpos de prova contendo nistatina apresentaram distribuição uniforme de partículas com formas e tamanhos aleatórios, variando de 10 a 50 µm. As partículas de miconazol dispersas no material se mostraram irregulares, com dimensões entre 25 e 50 µm, enquanto as de cetoconazol eram esféricas e uniformes, variando entre 10 e 25 µm. A análise em MEV exibiu partículas disformes de clorexidina de até 50 µm. A presença de íons de enxofre e cálcio na matriz do condicionador tecidual foi observada na análise em EDX do controle e, consequentemente, em todos os

demais grupos de estudo. Íons cloro foram também identificados nos grupos contendo miconazol e clorexidina. A quantidade de agentes antimicrobianos dispersos nas superfícies do material não foi significativamente alterada quando diferentes concentrações foram incorporadas. Os autores concluíram que o condicionador tecidual modificado demonstrou diferenças quanto à distribuição e tamanho das partículas dos agentes antimicrobianos adicionados à sua matriz plastificada, mas as concentrações dos fármacos não causaram mudanças morfológicas superficiais no material.

Radnai et al. (2010) analisaram a efetividade da incorporação de antifúngicos em gel a um condicionador de tecido na inibição in vitro do crescimento de *C. albicans*. O experimento foi realizado em duas etapas. Na primeira, foi avaliado e comparado o efeito antifúngico de dois fármacos (clorexidina a 1% e miconazol 24 mg/mL) adicionados em diferentes concentrações a um condicionador tecidual (Visco-gel). Para permitir a incorporação dos géis antifúngicos, o material foi manipulado em uma proporção mais viscosa (3 g de pó para 1,8 mL de líquido) que a recomendada pelo fabricante. Ao material manipulado foi adicionado um dos géis antifúngicos testados nas concentrações em volume de 5, 10, 15, 20 e 25%. A mistura resultante de cada condição experimental foi geleificada por 30 min entre duas placas de vidro com o objetivo de formar uma camada de 2 mm de espessura, da qual foram cortados discos de 9 mm de diâmetro. Foram obtidos seis discos de cada uma das concentrações dos antifúngicos utilizados. Como controle geral, o Visco-gel foi manipulado de acordo com as condições do fabricante (3 g de pó para 2,2 mL de líquido) e não recebeu a incorporação dos fármacos. Para a avaliação do efeito antifúngico, uma alíquota de 0,5 mL de *C. albicans* (NCYC 1467) na concentração de 10^7 células/mL foi semeada em placas de Petri contendo Sabouraud. Em cada placa inoculada, foram colocados quatro discos, sendo dois experimentais (um por fármaco em cada concentração), um controle geral e um controle positivo representado por um disco de papel de 5 mm de diâmetro impregnado com 10 µL de clorexidina a 0,2% (Corsodyl). Esses procedimentos foram realizados em duplicata e todas as placas foram incubadas a 37°C por 24 h. Após a incubação, os diâmetros dos halos de inibição do crescimento de *C. albicans* foram mensurados em milímetros com o auxílio de um paquímetro. Os diâmetros médios foram calculados a partir de três mensurações realizadas em cada disco. Na segunda etapa, a inibição de *C. albicans* pelo condicionador de tecido modificado

pela adição do gel de miconazol a 20% foi avaliada após longos períodos de imersão em água. Discos experimentais e controles foram obtidos como descrito na etapa anterior bem como as placas de Sabouraud inoculadas com *C. albicans*. Os discos foram imersos individualmente em 10 mL de água destilada estéril e armazenados a 37°C. Três discos foram obtidos para cada um dos seguintes períodos de armazenagem: 1, 2, 4, 6 e 8 h; 1, 3, 6, 7, 14, 21 e 28 dias. Depois de serem removidos da água, os discos foram enxaguados para remoção de resíduos do antifúngico, suavemente secos em papéis absorventes e colocados nas placas de Sabouraud semeadas com *C. albicans*. Em cada placa, foram colocados três discos experimentais e um controle positivo (disco de papel de 5 mm de diâmetro impregnado com 10 µL de clorexidina a 0,2%). As placas foram incubadas por 24 h a 37°C e os halos de inibição foram mensurados como previamente descrito. Na primeira etapa, a inibição do crescimento de *C. albicans* não foi observada nos discos do controle geral e naqueles contendo clorexidina nas diversas concentrações utilizadas. Por isso, este antifúngico não foi avaliado na segunda etapa. Os diâmetros dos halos de inibição do Visco-gel contendo miconazol foram proporcionalmente maiores com o aumento da concentração. Diferenças estatisticamente significantes foram encontradas entre os halos médios das várias concentrações do antifúngico, exceto entre as de 15 e 20% (21,16 e 21,49 mm, respectivamente). Os discos de papel do controle positivo apresentaram halos de inibição com média de 8,06 mm. Na segunda fase, foi observada uma diminuição gradativa do efeito inibitório do miconazol ao longo do tempo de imersão em água. Ao final de 28 dias, a porcentagem de redução média de inibição atingiu 34%. O estudo mostrou que o gel de miconazol incorporado a um condicionador de tecido foi efetivo em inibir o crescimento de *C. albicans* in vitro, sendo o grau de inibição diretamente proporcional à concentração de fármaco. A ação antifúngica do miconazol foi diminuída ao longo do tempo de imersão em água. Os autores sugeriram que o método de inibição de *C. albicans* avaliado no estudo tem a vantagem de não requerer a colaboração do paciente.

A investigação de Falah-Tafit et al. (2010) teve por objetivo avaliar a eficácia in vitro da combinação de dois antifúngicos (nistatina e fluconazol) com um condicionador de tecido (Acrosoft) na adesão e colonização de *C. albicans*. Foram confeccionados oito corpos de prova (5 mm x 1 mm) do material para a adição dos agentes antifúngicos em uma das concentrações testadas (1, 3, 5 e 10%). Um grupo

controle negativo, composto apenas pelo condicionador de tecido, também foi obtido. O inóculo de *C. albicans* foi produzido a uma concentração de 10^6 células/mL e colocado em poços de placas de cultura, nos quais foram imersos os corpos de prova para a incubação a 35°C por 48 h sob agitação de 150 rpm. Após esse período, os corpos de prova foram lavados cinco vezes com água estéril para remoção das células não aderidas e, então, imersos individualmente em tubos contendo solução salina. Os tubos foram deixados em ultrassom por 5 min para remover os micro-organismos aderidos à superfície do material. Do líquido de cada tubo foram realizadas dez diluições seriadas e 100 µL de cada suspensão foram semeados em duplicata em placas contendo ágar Sabouraud. As placas foram incubadas por 48 h previamente à contagem de colônias de *C. albicans*. Todas as concentrações de nistatina foram eficazes na inibição da adesão celular e do crescimento de *C. albicans* na superfície do condicionador tecidual. Para o fluconazol, apenas a concentração de 10% promoveu completa inibição. De acordo com as condições do estudo, os autores concluíram que, quando incorporadas ao condicionador de tecido, as concentrações 1 a 10% de nistatina e de 10% do fluconazol foram capazes de inibir a adesão e o crescimento fúngico.

O estudo de Bueno et al. (2012) avaliou a dureza Shore A de dois materiais resilientes temporários (Trusoft e Softone) para base de prótese modificados pela incorporação da MCI para o biofilme de *C. albicans* (SC 5314) de cinco fármacos utilizados no tratamento de estomatite protética. Corpos de prova retangulares (36 mm x 7 mm x 6 mm) dos materiais resilientes (n= 8) foram confeccionados sem (controle) ou com incorporação dos fármacos em suas MCIs (nistatina= 0,032 g/mL; clorexidina= 0,064 g/mL; cetoconazol= 0,128 g/mL; miconazol= 0,256 g/mL; itraconazol= 0,256 g/mL). Após armazenamento em água destilada a 37°C por 24 h, 7 e 14 dias, foram realizados os testes de dureza em durômetro Shore A (Woltest, GSD-709A). A adição dos antimicrobianos em ambos os materiais não alterou os valores de dureza ou resultou na sua diminuição em relação ao controle, exceto para a incorporação de miconazol ao Softone, que demonstrou significativamente maiores médias após 14 dias. Em todas as condições, as médias de dureza do Softone foram inferiores àsquelas observadas para o Trusoft. Os autores concluíram que a adição de todos os fármacos testados, exceto o miconazol no Softone, não causou alterações deletérias à dureza dos materiais resilientes no período avaliado.

Chladek et al., em 2012, avaliaram o efeito da incorporação nanopartículas de prata na sorção de água, solubilidade, dureza Shore A e resistência de união à tração de um reembasador resiliente de silicone para base de prótese (Ufi Gel SC). Os grupos de estudo foram formados de acordo com as concentrações de nanopartículas adicionadas ao material: 10, 20, 40, 80, 120 e 200 ppm. Um grupo sem adição de prata foi utilizado como controle. Para os testes de dureza, corpos de prova (40 mm x 6 mm) de cada grupo (n=3) foram produzidos e armazenados por 24 h, 7 e 28 dias em água destilada a 37°C. Dez corpos de prova (50 mm x 0,5 mm) de cada grupo de estudo foram confeccionados para o método de sorção e solubilidade, cujas porcentagens foram calculadas após o armazenamento em água destilada a 37°C por 7 e 28 dias. Para os testes de resistência de união, placas (100 mm x 100 mm) de resina acrílica termopolimerizável (Vertez Rapid Simplified) foram desgastadas até a espessura de $3,1 \pm 0,2$ mm. Então, as placas foram cortadas em quadrados de 25 mm de lado e imersas em água destilada a 37°C por 28 dias. Após esse período, as placas foram aos pares removidas da água e secas para receberem a aplicação do adesivo do material resiliente. Sobre uma dessas placas foi colocado um anel de polietileno (11 mm x 3 mm), dentro do qual foi injetado o material resiliente modificado ou não pelas nanopartículas de prata. Sobre esse conjunto, foi colocada a outra placa, sendo mantida sob pressão até polimerização do material. Cada conjunto formou um corpo de prova, sendo produzidos 30 por grupo de estudo. Os corpos de prova foram imersos em água destilada por 24 h, 7 e 14 dias antes dos testes de resistência de união. Os resultados demonstraram que o aumento da concentração de nanopartículas de prata no material resultou significativamente em redução da dureza, aumento da sorção de água e solubilidade e redução na resistência de união com o material de base. O tempo de imersão em água promoveu aumento da solubilidade e redução da resistência de união nos grupos modificados pela prata, mas este efeito foi inferior ao observado com o aumento da concentração de nanopartículas. O efeito do tempo de imersão foi superior ao da concentração de nanopartículas para a sorção de água, resultando em maior valor percentual. Para concentrações de nanopartículas de até 40 ppm, foi verificada predominância de falha adesiva entre o reembasador e a resina de base enquanto que em concentrações superiores, o tipo de falha variou de misto (80 ppm) a coesivo (200 ppm). O tempo de imersão em água não interferiu com o modo de falha de união nem com a dureza Shore A do material reembasador modificado

pela prata. Considerando resultados de estudo prévio que avaliou a efetividade da adição de nanopartículas de prata na redução da colonização de *C. albicans* sobre o material resiliente testado, os autores concluíram que a melhor combinação para se atingir eficácia antifúngica com menores efeitos deletérios para as propriedades avaliadas foi obtida por concentrações que variaram de 20 a 40 ppm. O reembasador resiliente de longa duração modificado nestas concentrações não demonstrou propriedades inferiores quando comparado ao material sem prata, mas exibiu in vitro melhor eficiência antifúngica. Entretanto, em concentrações a partir de 80 ppm de nanopartículas de carga, a dureza e resistência de união do reembasador resiliente à resina de base foram muito reduzidas ao passo que a sorção e solubilidade aumentaram significativamente devido a problemas associados com a polimerização do material modificado nestas condições.

Em 2012, Galitesi et al. avaliaram a resistência à tração de um reembasador resiliente temporário (Trusoft) modificado pelas MCIs de agentes antimicrobianos para biofilme de *C. albicans* (SC5314). Amostras em forma de halteres (n= 7) com área de secção transversal central (6 mm x 3 mm x 33 mm) foram confeccionadas para os grupos testados. Estes consistiram de corpos de prova de Trusoft sem (controle) ou com a incorporação das MCIs de três fármacos: nistatina= 0,032g/mL; diacetato de clorexidina= 0,064g/mL; cetoconazol= 0,128g/mL. Após a plastificação, as amostras foram imersas em água destilada a 37°C por 24 h, 7 e 14 dias e, então, testadas em tensão em máquina universal de ensaios (EMIC_DL-500_MF) a 40 mm/min para a determinação da resistência à tração e porcentagem de alongamento. Para todos os grupos, não houve diferença significativa nas médias de resistência à tração para o Trusoft após 14 dias de avaliação em comparação às 24h. A única diferença significativa para as médias de resistência à tração entre os grupos foi observada com o cetoconazol em 7 dias em relação aos demais períodos. Similarmente, o material modificado com cetoconazol demonstrou maiores porcentagens de alongamento após 14 dias que em 24 h. Nas condições in vitro testadas, foi concluído que em comparação ao controle, a adição das MCIs de clorexidina e nistatina no Trusoft não resultou em efeitos deletérios em suas propriedades de resistência à tração e alongamento em até 14 dias de imersão em água.

O efeito da incorporação de MCIs de agentes antimicrobianos para biofilme o biofilme de *C. albicans* (SC 5314) na rugosidade superficial de materiais resilientes

temporários para base de próteses foi avaliado por Neppelenbroek et al. (2012a) avaliaram Corpos de prova retangulares (36 mm x 7 mm x 6 mm) dos materiais resilientes (n= 8) foram confeccionados sem (controle) ou com incorporação dos fármacos em suas MCIs (nistatina= 0,032 g/mL; clorexidina= 0,064 g/mL; cetozonazol= 0,128 g/mL; miconazol= 0,256 g/mL; itraconazol= 0,256 g/mL). Após armazenamento em água destilada a 37°C por 24 h, 7 e 14 dias, os corpos de prova foram submetidos à análise da rugosidade superficial em rugosímetro (Surftest SJ-301). A incorporação de nistatina aos dois materiais, de clorexidina ao Trusoft e de cetozonazol ao Softone não alterou os valores de rugosidade em relação ao controle após 7 e 14 dias. Nesses períodos, o itraconazol aumentou a rugosidade dos materiais. Em relação às 24 h iniciais, o período de 14 dias mostrou que a rugosidade com a adição de nistatina, miconazol e cetozonazol foi reduzida para o Trusoft e não apresentou alteração para o Softone. Foi concluído que, no período final de avaliação, a adição de nistatina, miconazol e cetozonazol em ambos os reembasadores e de clorexidina no Trusoft não resultou em efeitos adversos à rugosidade superficial.

O objetivo do estudo de Neppelenbroek et al. (2012b) foi avaliar o efeito o efeito da incorporação de MCIs de agentes antimicrobianos para o biofilme de *C. albicans* (SC 5314) na resistência à tração e alongamento de um condicionador de tecido (Softone). Amostras em forma de halteres (n= 7) com área de secção transversal central (6 mm x 3 mm x 33 mm) foram confeccionadas para os grupos testados. Estes consistiram de corpos de prova de Trusoft sem (controle) ou com a incorporação das MCIs de três fármacos: nistatina= 0,032g/mL; diacetato de clorexidina= 0,064g/mL; cetozonazol= 0,128g/mL. Após a plastificação, as amostras foram imersas em água destilada a 37°C por 24 h, 7 e 14 dias e, então, testadas em tensão em máquina universal de ensaios (EMIC_DL-500_MF) a 40 mm/min para a determinação da resistência à tração e porcentagem de alongamento. Para todos os grupos, a resistência à tração do Softone após 14 dias foi significativamente maior que em 24 h. Independentemente da adição de fármaco, os corpos de prova após 14 dias demonstraram significativamente maiores porcentagens de alongamento que em 24 h e 7 dias de imersão em água. Os grupos modificados por clorexidina e nistatina apresentaram maiores porcentagens de alongamento, seguidos respectivamente pelo grupo modificado pelo cetozonazol e o controle. Foi concluído que em relação ao controle, a adição de todos os fármacos em suas MCIs não

promoveu efeitos deletérios na resistência à tração do material resiliente ao longo do período de avaliação. Dentre as condições avaliadas, a incorporação de clorexidina e nistatina no Softone resultou em maiores porcentagens de alongamento.

Em 2012, Alcântara et al. avaliaram o efeito da adição de antimicrobianos na resistência de união ao descolamento de um reembasador resiliente temporário (Soft Confort) a uma resina acrílica termopolimerizável para base de prótese (QC 20). Os corpos de prova de resina acrílica (75 mm x 10 mm x 3 mm) foram obtidos (n=9) e armazenados em água destilada a 37°C por 48 h. As concentrações de fármacos determinadas (nistatina 500.000U-G2; nistatina 1.000.000U-G3; miconazol 125mg-G4; miconazol 250mg-G5; cetoconazol 100mg-G6; cetoconazol 200mg-G7; diacetato de clorexidina 5%-G8 e diacetato de clorexidina 10%-G9) foram incorporados ao pó do reembasador antes da adição do líquido. Um grupo (G1) sem a incorporação de antimicrobiano foi utilizado como controle. Então, os corpos de prova de resina acrílica foram reembasados com o material resiliente modificado ou não pelos fármacos até sua plastificação em acordo com as instruções do fabricante. Os corpos de prova reembasados (n=9) (75 mm x 10 mm x 6 mm) foram imersos em água destilada a 37°C por 24 h para então serem submetidos ao teste de resistência de união ao descolamento a 180° sob velocidade de 10 mm/min. Os resultados (MPa) foram avaliados pela análise de variância ($\alpha=0,05$) e os tipos de falhas classificados visualmente. Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos de estudo avaliados. Falhas coesivas localizadas no material resiliente foram predominantemente observadas entre os grupos testados. De acordo com os resultados obtidos, os autores concluíram que a resistência de união ao descolamento entre a resina de base e o reembasador resiliente testados não foi adversamente afetada pela adição dos agentes antimicrobianos estudados.

Chopde et al. (2012) compararam a atividade antifúngica para *C. albicans* de dois condicionadores de tecido modificados com miconazol, nistatina e fluconazol. Placas de ágar Mueller-Hitton foram inoculadas com uma suspensão de *C. albicans* ajustada ao padrão 0,5 da escala de McFarland. Quatro placas serviram como indicador do crescimento de *C. albicans* pura. Discos dos antifúngicos foram colocados sobre outras 12 placas. Os condicionadores de tecido (GC Soft e Visco-gel) foram misturados e os discos foram completamente incorporados à mistura para serem então levados às placas inoculadas. Essas foram incubadas a 37°C por 24 h para mensuração dos halos de inibição. A inibição fúngica máxima foi observada

com o fluconazol seguido, respectivamente, pelo miconazol e pela nistatina. Quando testados isoladamente, os condicionadores de tecido não demonstraram atividade antifúngica. Os grupos de GC Soft mostraram atividade antifúngica levemente superior aos grupos de Visco-gel. Os autores concluíram que a incorporação dos fármacos testados nos condicionadores teciduais apresentou uma adequada atividade antifúngica para *C. albicans*.

Hong et al. (2012) avaliaram o uso de diferentes plastificantes em materiais resilientes acrílicos com o intuito minimizar a concentração desses componentes e aumentar a longevidade dos condicionadores de tecido. As amostras (10 mm x 10 mm x 2 mm) foram preparadas de acordo com diferentes combinações de três tipos de pó de polímero/copolímero [(PEMA: polietil metacrilato, P-n-BMA: poli (n-butil metacrilato) e P-n-BMA/i-BMA: copoli (n-butil/i-butil metacrilato)] e cinco tipos de plastificantes líquidos [DEHM: di(2-etilhexil) maleato, DIBA: diisobutil adipato, DAA: di-*n*-alquil adipato, DINA: diisononil adipato e EtOH: álcool etílico]. Foram avaliadas as propriedades de viscoelasticidade, absorção de água, solubilidade e alteração de peso dos materiais. As amostras contendo P-n-BMA apresentaram os módulos de armazenamento (G') e de perda (G'') em cisalhamento mais estáveis ao longo de 14 dias de imersão em água. Foi observado maior nível de absorção de água em relação ao de solubilidade nas amostras de PEMA comparadas às de P-n-BMA. Esse último polímero foi considerado o pó em combinação ao líquido DEHM mais adequado para um condicionador de tecido. Foi concluído que a combinação de diferentes polímeros e plastificantes pode melhorar a durabilidade dos condicionadores de tecido.

O objetivo do trabalho de Bueno et al. (2013) foi avaliar a ação antimicrobiana e as MCIs de cinco fármacos utilizados no tratamento de estomatite protética, incorporados a reembasadores resilientes temporários. Um biofilme de *C. albicans* (SC 5314) foi formado sobre corpos de prova circulares (10 mm x 1 mm) dos materiais (Trusoft e Softone) modificados (experimentais) ou não (controle) pelos fármacos (nistatina, miconazol, cetoconazol, itraconazol e diacetato de clorexidina). Diferentes concentrações foram testadas para cada condição ($n=6$) e a viabilidade celular determinada espectrofotometricamente pelo ensaio de redução de sais de tetrazólio- XTT, nos períodos de 24 h, 48 h, 7 e 14 dias. Foram definidas como MCIs as concentrações que inibiram 90% ou mais do crescimento fúngico. A confirmação da susceptibilidade fúngica às MCIs foi realizada pela análise em microscópio

confocal de varredura a laser. As MCIs dos fármacos incorporados aos materiais resilientes foram: 0,032, 0,256, 0,128, 0,256 e 0,064 g/mL para nistatina, miconazol, cetconazol, itraconazol e clorexidina, respectivamente. As imagens microscópicas das MCIs de nistatina, clorexidina e cetconazol não evidenciaram células fúngicas viáveis. Os antimicrobianos incorporados aos materiais resilientes inibiram o crescimento fúngico em até 14 dias, e as menores MCIs foram obtidas com nistatina e clorexidina.

Segundo Sánchez-Aliaga et al., (2013), a adição de fármacos antimicrobianos em reembasadores resilientes tem demonstrado ser efetiva e viável para o tratamento da estomatite protética. As características morfológicas e a distribuição destes fármacos na matriz polimérica têm implicações na sua liberação. Por isso, os autores realizaram um estudo para avaliar o padrão de incorporação dos fármacos (nistatina-Ni, miconazol-Mc, cetconazol-Ce, itraconazol-It e clorexidina-CI) e a morfologia de superfície dos reembasadores temporários Softone-S e Trusoft-T modificados, por microscopia eletrônica de varredura e microanálise de raios-X. Os grupos avaliados foram: S e T (controles); Ni-S; Ni-T; Mc-S; Mc-T; Ce-S; Ce-T; It-S; It-T; CI-S; CI-T. Amostras (n = 3; 30 mm x 5 mm x 4 mm) dos materiais foram confeccionadas, sendo que os antimicrobianos foram adicionados em suas MCIs para o biofilme de *C. albicans*. Após sua confecção, os espécimes foram armazenados em água destilada a 37°C por 24 h, 7 ou 14 dias e, na sequência, submetidos às análises de superfície. Foi observado que Softone apresentou morfologia superficial mais irregular que o Trusoft. Menores e maiores tamanhos de partículas foram observados para Ni e Ce; e It e CI, respectivamente. Todos os espécimes modificados apresentaram características superficiais diferentes dos controles. Foi notada alteração superficial em ambos os materiais, principalmente naqueles contendo fármacos, com o aumento do tempo de imersão. Os autores sugeriram que reembasadores apresentaram potencial para servirem como matrizes para transporte de fármacos no interior da cavidade bucal.

Pellissari et al. (2013) avaliaram o efeito da incorporação dos fármacos nistatina-Ni, miconazol-Mc, cetconazol-Ce, itraconazol-It e clorexidina-CI em reembasadores temporários Softone-S e Trusoft-T sobre a resistência da união ao descolamento a uma resina acrílica para base de prótese. Os grupos avaliados foram: S e T (controles); Ni-S; Ni-T; Mc-S; Mc-T; Ce-S; Ce-T; It-S; It-T; CI-S; CI-T, sendo que os fármacos foram adicionados em suas MCIs para o biofilme de *C.*

albicans. Amostras (n=7; 75 mm x 10 mm x 6 mm) foram confeccionadas e armazenadas em água destilada a 37°C por 24 h, 7 e 14 dias. Os dados foram submetidos à análise de variância 3 fatores seguida pelo teste de Tukey-Kramer ($\alpha=0,05$). Os resultados demonstraram que não houve diferença significativa nos valores de resistência ao descolamento entre os grupos Ni-S, Ce-S, Cl-S e Ni-T, Mc-T, Ce-T em relação aos controles. Foi notado um aumento nos valores de resistência ao descolamento com o tempo de imersão para ambos os materiais. A maioria das falhas foi coesiva dos materiais resilientes, entretanto, falhas mistas e adesivas também foram observadas após 7 e 14 dias para todos os grupos experimentais. Os autores concluíram que a adição dos fármacos, exceto o itraconazol, nos materiais resilientes não resultou em valores inferiores aos sugeridos para resistência da união ao descolamento (0,045 MPa) após 7 e 14 dias de avaliação.

O objetivo do estudo de Urban et al. (2013) foi avaliar o efeito da adição de agentes antimicrobianos para tratamento de estomatite protética na rugosidade superficial e dureza Shore A de materiais resilientes temporários para base de prótese (Softone e Trusoft). Foram confeccionados oito corpos de prova (36 mm x 7 mm x 6 mm) dos dois materiais sem ou com a incorporação dos fármacos nas seguintes concentrações: nistatina (500.000 e 1.000.000 U), miconazol (125 e 250 mg), cetoconazol (100 e 200 mg), itraconazol (100 e 200 mg) e diacetato de clorexidina (5% e 10%). A dureza (Shore A) e rugosidade (Ra) foram avaliadas após a imersão das amostras em água destilada a 37°C durante 24 h, 7 e 14 dias. Os resultados demonstraram um aumento na dureza dos materiais modificados pelos fármacos ao longo do tempo, exceto para o itraconazol. A rugosidade dos materiais não foi alterada pela adição dos fármacos testados, com exceção do miconazol e da clorexidina no Softone, que levaram ao aumento dessa propriedade. Em comparação aos controles, apenas a clorexidina e o itraconazol promoveram diferença de rugosidade para ambos os materiais. Os autores concluíram que as menores alterações de dureza e de rugosidade ao longo dos 14 dias de avaliação foram observadas com a adição de itraconazol nos dois materiais resilientes temporários avaliados.

Proposição

3 PROPOSIÇÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da incorporação de fármacos em suas MCIs para biofilme de *C. albicans* na sorção de água e solubilidade de materiais resilientes em função de:

- um condicionador de tecido e um reembasador resiliente utilizados para reembasamento temporário de próteses removíveis;
- três agentes antimicrobianos recomendados para o tratamento de estomatite protética.

A hipótese investigada neste estudo é que as propriedades físicas de sorção de água e solubilidade dos materiais resilientes, após adição dos fármacos, serão afetadas a partir de diferentes períodos de imersão em água destilada.

Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Os materiais resilientes selecionados para este estudo estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Nome comercial, tipo, fabricante e número de lote dos materiais resilientes selecionados.

Material	Tipo	Fabricante	Lote
Softone™	Condicionador tecidual	Bosworth Company, Skokie, IL, EUA	1108-346
Trusoft™	Reembasador resiliente temporário	Bosworth Company, Skokie, IL, EUA	1110-450

Os materiais resilientes Softone™ e Trusoft™ (Figura 1A e 1B) são apresentados na forma de pó e líquido. Segundo o fabricante, o pó desses materiais consiste de um pré-polímero de polietil metacrilato e o líquido apresenta plastificante com grupamento éster e etil álcool em sua composição.

Figura 1: (A) Condicionador de tecido Softone™; (B) Reembasador resiliente temporário Trusoft™.

Foram selecionados três fármacos recomendados para o tratamento da estomatite protética, sendo um antifúngico poliênico (nistatina, Pharmacia Específica Ltda, Bauru, SP, Brazil), um antifúngico azólico (cetoconazol, Pharmacia Específica

Ltda, Bauru, SP, Brazil) e um antimicrobiano (diacetato de clorexidina a 98%, Acros Organics, New Jersey, NY, USA). Com o objetivo de facilitar a incorporação ao pó do material, os fármacos também foram utilizados na forma de pó (ALCÂNTARA et al., 2012; URBAN et al., 2006; URBAN et al., 2009).

4.2 METODOLOGIA

As análises das propriedades de sorção de água e solubilidade dos materiais Trusoft e Softone foram realizadas utilizando as MCIs para biofilme de *C. albicans* dos três fármacos selecionados, determinadas de acordo com estudo prévio: 0,032 g/mL para a nistatina, 0,064 g/mL para o diacetato de clorexidina e 0,128 g/mL para o cetoconazol (BUENO et al., 2013). Um grupo controle, sem a adição de fármaco, foi testado para cada condição experimental. Com o intuito de determinar os efeitos da adição de fármacos ao longo da vida útil dos materiais resilientes temporários selecionados, as propriedades foram avaliadas após 24 h, 7 e 14 dias (ALCÂNTARA et al., 2012; BUENO et al., 2013; URBAN et al., 2006; URBAN et al., 2009). Para cada período de avaliação foram confeccionados corpos de prova independentes uma vez que as análises de sorção de água e solubilidade envolvem os processos de sorção e dessorção, causando alterações irreversíveis aos materiais resilientes.

4.2.1 CONFECÇÃO DOS CORPOS DE PROVA

Para cada material resiliente e para cada intervalo de tempo considerado, foram obtidos dez corpos de prova modificados por um dos antimicrobianos na MCIs determinadas e dez sem adição de fármacos (controle).

Os corpos de prova dos materiais resilientes modificados ou não pela incorporação de fármacos foram obtidos em acordo com a especificação 10139-2 da International Organization for Standardization-ISO, apresentando dimensões de 50 mm de diâmetro por 0,5 mm de espessura. Cada corpo de prova foi confeccionado individualmente para não diluir erros inerentes aos procedimentos de proporção, manipulação e condições ambientes de plastificação, que podem influenciar nas propriedades dos materiais (BUENO et al., 2013; URBAN et al., 2006; URBAN et al., 2009).

Os corpos de prova foram obtidos a partir de uma matriz circular metálica em aço inoxidável com 50 mm de diâmetro. Essa matriz apresenta um lado aberto e outro parcialmente fechado contendo orifício central para permitir a saída de ar (Figura 2).

Figura 2: Matriz metálica (50 mm) com orifício central

Inicialmente, para cada corpo de prova, o fármaco em pó na concentração definida foi adicionado a 1 g de pó do material testado no interior de um pote dappen de vidro (JON Comércio de Produtos Odontológicos, São Paulo, SP, Brazil) (Figura 3A). Então, o pó do fármaco foi incorporado ao pó do material com auxílio de espátula n.24 (SSWhite/Duflex Artigos Dentários Ltda, Rio de Janeiro, RJ, Brazil) até a obtenção de uma mistura homogênea (Figura 3B). Em seguida, 1 mL do líquido do material, mensurado com auxílio de uma pipeta de vidro (Satelit Artigos para Laboratório Ltda., Araraquara, SP, Brazil) (BUENO et al., 2013; URBAN et al., 2006; URBAN et al., 2009), foi adicionado à mistura, sendo manipulado conforme as instruções do fabricante (Figura 3C).

Figura 3 – Proporção de material e manipulação: (A) Proporção de pós do material e fármaco; (B) Fármaco incorporado ao material; (C) Adição do líquido do material à mistura – material manipulado.

Após a manipulação, a mistura resultante foi vertida em uma placa de vidro isolada previamente com lubrificante à base de água (K-Y®, Johnson & Johnson Indústria e Comércio Ltda., Jacareí, SP, Brazil) e contendo em cada extremidade de sua superfície um espaçador de 0,5 mm de altura (Figura 4A). A seguir, outra placa de vidro também isolada com lubrificante à base de água foi posicionada sobre o conjunto até atingir os espaçadores bilateralmente. O conjunto foi mantido sobre pressão digital até a plastificação nos tempos determinados pelo fabricante (4 - 5 min) (Figura 4B).

Figura 4 – Confeção do corpo de prova: (A) Material manipulado vertido sobre a placa de vidro isolada e com espaçador (branco) na extremidade; (B) Material plastificado após prensagem entre placas de vidro.

A partir do material plastificado na espessura desejável (0,5 mm), a matriz foi posicionada sobre o mesmo para a delimitação de 50 mm de diâmetro (Figura 5A). Com um esculpidor de Lecron (SSWhite/Duflex Artigos Dentários Ltda., Rio de Janeiro, RJ, Brazil) o material foi então cortado na marcação (Figura 5B), originando corpos de prova com 50 mm de diâmetro e 0,5 mm de espessura (Figura 5C).

Figura 5 – Finalização da confecção do corpo de prova: (A) Demarcação do corpo de prova com a matriz; (B) Recorte dos excessos; (C) Corpo de prova finalizado.

4.2.2 CÁLCULOS DAS PORCENTAGENS DE SORÇÃO E SOLUBILIDADE

Após a confecção, os corpos de prova foram submetidos a um processo de secagem com o objetivo de se atingir uma massa constante. Esse processo, denominado de dessorção, é caracterizado pela diminuição temporal das massas dos corpos de prova referente à eliminação de líquidos. Para isso, os corpos de prova foram colocados em um dessecador a vácuo a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ e diariamente pesados por três vezes em balança analítica digital (UMark 210 A, BEL Engineering, Monza, MI, Italy). As massas foram consideradas estáveis quando a diferença entre a média das três pesagens para cada corpo de prova foi inferior a 0,0002 g em um período de 24 h (PERO et al., 2011). Após a obtenção da massa inicial (m_1), os corpos de prova foram submetidos ao processo de sorção de água. Para isso, foram individualmente imersos em recipiente contendo 20 mL de água destilada (Figura 6A) e armazenados a 37°C em estufa bacteriológica (Mod. MA 033, Marconi Equipamentos Laboratoriais Ltda., Piracicaba, SP, Brazil) (ELSEMANN et al., 2008; MACHADO et al., 2011; PARR; RUEGGERBERG, 1999; URBAN, et al., 2006) por 24 h, 7 dias ou 14 dias (BUENO et al., 2013; URBAN et al., 2006; URBAN et al., 2009) (Figura 6B). Após esses períodos, os corpos de prova foram novamente pesados (m_2), sempre após cuidadosa secagem com papel absorvente. Para calcular o grau de sorção e solubilidade em cada período, os corpos de prova foram novamente submetidos ao processo de dessorção descrito (m_3) (Figura 6C).

FIGURA 6 – Processos de sorção de água e dessorção: (A) Imersão individual dos corpos de prova estabilizados a seco em água destilada; (B) Armazenagem dos corpos de prova imersos em água em estufa a 37°C por 24 h, 7 ou 14 dias; (C) Dessorção dos corpos de prova em dessecador à vácuo.

Os valores de sorção de água e solubilidade ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) foram calculados utilizando-se as seguintes fórmulas (ISO 10139-2:2009):

$$\text{Sorção} = \frac{m_2 - m_3}{V}$$

Onde:

m_2 é a massa do corpo de prova (μg) após a imersão em água

m_3 é a massa do corpo de prova após a segunda dessorção

V é o volume do corpo de prova em mm^3 ($V=981,75 \text{ mm}^3$)

$$\text{Solubilidade} = \frac{m_1 - m_3}{V}$$

Onde:

m_1 é a massa do corpo de prova (g) após a primeira secagem

m_3 é a massa do corpo de prova após a segunda dessecação

V é o volume do corpo de prova em mm^3 ($V=981,75 \text{ mm}^3$)

4.3 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

Neste estudo, foram avaliadas duas variáveis: sorção de água e solubilidade. Para cada variável, foram estabelecidos os seguintes fatores de variação: material, em dois níveis (Softone e Trusoft); tipo de antimicrobiano, em quatro níveis (nistatina, clorexidina, cetoconazol e controle) e período de avaliação, em três níveis (24 h, 7 e 14 dias). Foram confeccionadas dez repetições para cada condição experimental, perfazendo o modelo fatorial $2 \times 4 \times 3$, num total de 240 corpos de prova.

Resultados

5 RESULTADOS

Inicialmente, um modelo de regressão múltipla foi aplicado para avaliar a normalidade de distribuição dos dados de cada variável em estudo, utilizando o software SAS 8.0 for Windows (SAS Institute Inc., Cary, EUA). Os dados de sorção de água e solubilidade apresentaram distribuição não-normal de probabilidades. Optou-se pela transformação dos dados de solubilidade utilizando raiz quadrada e de sorção de água utilizando raiz quadrada da raiz quadrada para aplicação de teste estatístico paramétrico, por este apresentar maior robustez. Dessa forma, a análise estatística foi realizada pelo teste paramétrico de análise de variância para três fatores de variação. Os testes complementares de Tukey-Kramer e Tukey HSD foram aplicados para que possíveis diferenças estatísticas fossem detectadas entre as condições experimentais. Adotou-se um intervalo de confiança de 95% ($\alpha=0,05$).

Análises do poder da amostra foram realizadas para os dados de sorção de água e solubilidade utilizando o software IBM SPSS 19 (SPSS Inc., IBM Company, Armonk, NY, EUA). Essas análises estão apresentadas nas Tabelas A1 e A2 do Apêndice, respectivamente.

5.1 SORÇÃO DE ÁGUA

Os valores originais de sorção de água ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) obtidos para ambos os materiais avaliados em cada condição experimental estão expostos nas Tabelas A3 e A4 do Apêndice.

O sumário da ANOVA-3 fatores para os valores de sorção de água está apresentado na Tabela A5 do Apêndice. Os resultados da análise de variância demonstraram que houve diferença estatisticamente significativa entre os materiais reembasadores ($P=0,0158$), entre os fármacos incorporados aos materiais ($P<0,0001$), entre os tempos de imersão em água ($P<0,0001$) e na interação de todos os fatores ($P=0,0003$).

O número de corpos de prova utilizado para a avaliação de sorção de água ($n=10$) foi considerado adequado de acordo com poder da amostra na interação “material x fármaco x tempo” (98,5%; $\alpha=0,05$).

Uma vez que os resultados da ANOVA demonstraram significância para os fatores estudados, foi realizado o teste post-hoc Tukey-Kramer. A Tabela A6 do Apêndice apresenta as médias obtidas de sorção de água com os respectivos códigos dos grupos de estudo correspondente a cada valor real de P apresentado na Tabela A7 para as comparações entre as médias na interação “material x fármaco x tempo”.

Na Tabela 2 estão expostos os valores médios e os desvios-padrão de sorção de água ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) e a significância estatística para os grupos avaliados.

Tabela 2. Valores médios e desvios-padrão de sorção de água ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) e significância estatística para os grupos avaliados nos períodos de estudo.

Material	Tempo	Fármacos			
		C	Ni	Ce	Cl
Softone	24 h	53,14 $\pm$ 12,12	103,15 $\pm$ 31,15*	77,03 $\pm$ 32,29	97,66 $\pm$ 26,70*
	7 dias	60,61 $\pm$ 21,00	195,58 $\pm$ 32,91*	168,84 $\pm$ 74,00*	273,58 $\pm$ 46,92*
	14 dias	244,00 $\pm$ 42,00	310,72 $\pm$ 55,00	202,13 $\pm$ 52,28	483,00 $\pm$ 61,00*
Trusoft	24 h	44,25 $\pm$ 10,51	82,66 $\pm$ 12,44*	76,12 $\pm$ 22,82	88,65 $\pm$ 30,46*
	7 dias	79,89 $\pm$ 11,05	167,87 $\pm$ 41,26*	119,13 $\pm$ 15,80	166,67 $\pm$ 52,94*
	14 dias	274,85 $\pm$ 83,12	320,26 $\pm$ 22,89	300,45 $\pm$ 69,49	331,01 $\pm$ 48,18

C= controle; Ni= nistatina; Ce= cetoconazol; Cl= clorexidina

* Diferença estatisticamente significativa ($P<0,05$) da comparação com o grupo controle de cada material em cada tempo.

Médias conectadas por barras verticais representam diferenças estatisticamente significantes ($P<0,05$) da comparação entre os tempos de imersão de 7 e 14 dias e o inicial após 24 h para cada grupo de cada material.

Médias conectadas por colchetes representam diferenças estatisticamente significantes ($P<0,05$) da comparação entre os materiais para cada grupo em cada tempo de imersão.

Pela Tabela 2, é possível observar que a adição de nistatina e clorexidina em ambos os materiais resilientes avaliados resultou em aumento significativo de sua sorção de água em relação aos grupos controles nos períodos de 24 h e 7 dias ($P<0,05$). Após 14 dias de imersão em água, essa diferença não foi mais observada de forma significativa para os materiais testados em comparação aos respectivos controles ($P>0,05$), exceto pelo Softone modificado pela clorexidina ($P<0,0001$). A incorporação de cetoconazol nos dois materiais resilientes temporários nos tempos de imersão avaliados não promoveu alterações significativas em relação aos grupos controles nos mesmos períodos ($P>0,05$), com exceção do Softone após 7 dias de imersão em água ($P<0,0001$).

Houve um aumento significativo da sorção de água após 14 dias de imersão em água em relação ao período inicial de 24 h, para ambos os materiais resilientes em todos os grupos de estudo avaliados ($P<0,0001$) (Tabela 2). Esse aumento não foi estatisticamente significativo após 7 dias de avaliação em comparação às 24 h iniciais apenas no grupo controle do Softone ($P= 1,0000$) e no Trusoft modificado por cetoconazol ($P=0,0783$).

Na comparação entre materiais, considerando cada grupo de estudo em cada tempo de imersão em água, foi possível observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre o Trusoft e Softone sem adição de fármacos (controle) ou quando modificados por nistatina ($P>0,05$) (Tabela 2). Quando o cetoconazol foi adicionado aos materiais resilientes, verificou-se maior sorção de água para o Trusoft em relação ao Softone apenas no período de 14 dias ($P=0,0385$). Para a clorexidina, somente após 7 dias de imersão houve diferença significativa entre os materiais, com menores médias de sorção de água para o Trusoft ($P=0,0007$).

5.2 SOLUBILIDADE

Os valores originais de solubilidade de água obtidos para os materiais resilientes avaliados em cada condição experimental estão expostos nas Tabelas A8 e A9 do Apêndice.

O sumário da ANOVA-3 fatores para os valores de solubilidade de água está apresentado na Tabela A10 do Apêndice. Os resultados da análise de variância demonstraram que houve diferença estatisticamente significativa entre os materiais

reembasadores, entre os fármacos incorporados aos materiais, entre os tempos de imersão em água e entre a interação “material x tempo” ($P < 0,0001$).

O número de corpos de prova utilizado para a avaliação de solubilidade ($n=10$) foi considerado adequado de acordo com poder da amostra na interação “material x tempo” (100%; $\alpha=0,05$) e no fator isolado “fármaco” (100%; $\alpha=0,05$).

Como os resultados da ANOVA demonstraram significância para a interação dupla “material x tempo”, o teste complementar de Tukey-Kramer foi aplicado. A Tabela A11 do Apêndice apresenta as médias obtidas dos valores originais de solubilidade com os respectivos códigos dos grupos de estudo correspondente a cada valor real de P apresentado na Tabela A12 para as comparações entre as médias na interação “material x tempo”.

Na Tabela 3 estão expostos os valores médios percentuais e os desvios-padrão de solubilidade dos materiais resilientes nos diferentes períodos de imersão em água e a significância estatística para a interação “material x tempo”.

Tabela 3. Valores médios percentuais e desvios-padrão ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) de solubilidade e significância estatística para os materiais resilientes temporários avaliados nos períodos de estudo.

Material	Tempo		
	24h	7 dias	14 dias
Softone	18,82 $\pm$ 9,80 Ca	32,16 $\pm$ 4,48 Ba	58,81 $\pm$ 8,79 Aa
Trusoft	12,46 $\pm$ 4,51 Ab	14,34 $\pm$ 5,20 Ab	15,84 $\pm$ 5,68 Ab

Nas linhas, letras maiúsculas diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes ($P < 0,05$). Nas colunas, letras minúsculas diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes ($P < 0,05$).

Pela Tabela 3, é possível observar que houve aumento significativo na solubilidade do Softone ao longo do tempo de imersão em água ($P < 0,0001$). A solubilidade do Trusoft não apresentou alteração significativa com a imersão em água ao longo dos 14 dias de avaliação ($P > 0,05$).

Comparando os materiais resilientes temporários, houve diferença estatisticamente significativa nos três períodos de avaliação, com os maiores valores médios de solubilidade para o Softone ($P < 0,0001$) (Tabela 3).

Como os resultados da ANOVA demonstraram significância para fator isolado “fármaco”, o teste complementar de Tukey-HSD foi aplicado. As Tabelas A13 e A14 do Apêndice apresentam, respectivamente, as médias obtidas dos valores originais de solubilidade e o teste de Tukey-HSD para o fator “fármaco”. Os valores médios percentuais e os desvios-padrão de solubilidade segundo os fármacos testados estão expostos na Tabela 4.

Tabela 4. Valores médios e desvios-padrão ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) de solubilidade com significância estatística para os fármacos avaliados.

Fármaco	C	Ni	Ce	Cl
	22,54 $\pm$ 6,03 B	22,49 $\pm$ 5,93 B	30,87 $\pm$ 5,31 A	27,67 $\pm$ 6,08 A

Letras maiúsculas diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes ($P < 0,05$).

Os resultados da Tabela 4 evidenciam que a nistatina não resultou em alteração significativa da solubilidade para ambos os materiais resilientes temporários avaliados em relação ao controle ($P < 0,05$). A clorexidina e o cetozonazol promoveram um aumento significativo na solubilidade dos materiais resilientes testados em comparação ao controle ($P < 0,05$) (Tabela 4).

Discussão

6 DISCUSSÃO

A presença de próteses removíveis parciais ou totais na cavidade bucal é considerada um fator predisponente primário para o desenvolvimento da estomatite protética uma vez que podem bloquear o fluxo de anticorpos da saliva e a ação mecânica de limpeza da língua, desenvolvendo um ambiente aeróbico e acidulado propício para a proliferação microbiana e a formação de biofilmes (BUDTZ-JORGENSEN, 1974; MAHONEN; VIRTANEN; LARMAS, 1998). A colonização por *Candida* spp, sobretudo a *C. albicans*, é um frequente achado na superfície interna dessas próteses, aumentando a predisposição dos usuários à patologia (BAENA-MONROY et al., 2005; BARBEAU et al., 2003; DAVENPORT, 1970; PIRES et al., 2002; SANITA et al., 2011). Assim, mesmo sem outros fatores predisponentes, a superfície tecidual das próteses, sobretudo as totais superiores, favorece o desenvolvimento da estomatite protética (BUDTZ-JORGENSEN, 1974; MIMA et al., 2012). Por conseguinte, seu tratamento deve ser direcionado à inibição dos micro-organismos colonizadores dessas superfícies (DAVENPORT, 1970; NEPPELENBROEK et al., 2008; OLSEN, 1975).

Tem sido demonstrado que os fármacos utilizados na terapia antifúngica convencional tópica e sistêmica para estomatite protética não atingem uma concentração suficiente para inibir eficientemente o biofilme nas bases das próteses removíveis, o que acarreta comumente em um processo de reinfecção após a suspensão dos tratamentos (BANTING; HILL, 2001; NEPPELENBROEK et al., 2008; RITCHIE et al., 1969; SANITA et al., 2011). A remoção do contato do biofilme das bases acrílicas com os tecidos de suporte das próteses por meio de reembasamento tem sido relatada como eficaz para romper o ciclo de reinfecção por *Candida* e reduzir o trauma causado por essa superfície contaminada, auxiliando o tratamento da estomatite protética (HOLMBERG, 1980; MARIN ZULUAGA; GOMEZ VELANDIA; RUEDA CLAUJO, 2011; MEDEIROS; PACHECO, 2000). Se realizado com materiais resilientes, o reembasamento ainda favorece a recuperação dos tecidos injuriados e promove conforto ao paciente (BROWN, 1988; FARRELL, 1975). Em contrapartida, os reembasadores resilientes, principalmente os temporários, são facilmente degradáveis, o que favorece a recolonização microbiana das superfícies internas das próteses (MAKILA; HOPUSU-HAVU, 1977).

Para aumentar a longevidade clínica desses materiais e reduzir o acúmulo de biofilme, a incorporação de agentes antimicrobianos em reembasadores resilientes temporários tem sido sugerida (DOUGLAS; WALKER, 1973; NIKAWA et al., 1997; SCHNEID, 1992). Essa associação tem sido considerada como uma alternativa viável para o tratamento da estomatite protética (CARTER; KERR; SHEPHERD, 1986; MATSUURA et al., 1997; SCHNEID, 1992; TRUHLAR, MARY R; SHAY, KENNETH; SOHNLE, PETER, 1994) por ser instituída em um período médio correspondente à terapia convencional com antifúngico tópico e apresentar a vantagem de ação simultânea sobre os tecidos paraprotéticos injuriados e a infecção fúngica (CARTER; KERR; SHEPHERD, 1986). Por outro lado, a incorporação de agentes antimicrobianos em concentrações comercialmente disponíveis pode afetar as propriedades físicas, mecânicas e estruturais dos materiais resilientes temporários (ADDY, M; HANDLEY, R, 1981; ALCANTARA et al., 2012; SCHNEID, 1992; URBAN et al., 2006; URBAN et al., 2009).

Segundo Farrel (1975), condicionar um tecido recupera-o de um estado insalubre, deixando-o em estado de aptidão. Idealmente, os materiais resilientes devem promover distribuição dos estresses funcionais sobre o rebordo alveolar, absorvendo a energia sobre a mucosa durante a mastigação (BRADEN, 1970). Esses materiais podem sofrer deformação permanente e, apesar de pequenas modificações serem benéficas para permitir que o reembasador se adapte às alterações naturais dos tecidos de suporte, qualquer mudança significativa pode levar à instabilidade da prótese (HERMANN et al., 2008).

Na busca por concentrações inferiores e mais compatíveis com os reembasadores para base de prótese, Bueno et al. (2013) determinaram que as MCIs mais favoráveis para biofilme de *C. albicans* foram encontradas com os fármacos nistatina, clorexidina e cetoconazol incorporados a dois materiais resilientes temporários (Trusoft e Softone). Ao mesmo tempo, as MCIs desses fármacos não interferiram de forma deletéria ou resultaram nas menores alterações dos materiais avaliados em relação às propriedades de dureza Shore A (BUENO et al., 2012), rugosidade superficial (NEPPELENBROEK et al., 2012a), resistência à tração e porcentagem de alongamento (GALITESI et al., 2012; NEPPELENBROEK et al., 2012b), características morfológicas (SÁNCHEZ-ALIAGA et al., 2013) e resistência da união ao descolamento da resina acrílica para base de prótese (PELLISSARI et al., 2013). Apesar desses resultados favoráveis, para que a

incorporação dos fármacos nas MCIs possa ser testada como alternativa terapêutica para estomatite protética em estudos clínicos, ainda é necessária a avaliação *in vitro* de outras propriedades fundamentais para o desempenho adequado das funções dos materiais resilientes temporários para base de prótese. Entre essas propriedades, destacam-se a sorção de água e a solubilidade (GRAHAM; JONES; SUTOW, 1991; KALACHANDRA; TURNER, 1989; WRIGHT, 1981).

Idealmente, o material reembasador resiliente deve possuir componentes insolúveis e baixa sorção em água (EL-HADARY; DRUMMOND, 2000; KAZANJI; WATKINSON, 1988). Entretanto, ao longo de sua vida útil, esses materiais são imersos em saliva, alimentos, água e soluções de higiene (FRANGOU; KANELAKI, 2001; KAZANJI; WATKINSON, 1988; LEITE et al., 2010; PAVAN et al., 2007; PISANI et al., 2010; POLYZOIS et al., 2013). Como essa exposição ao meio aquoso resulta concomitantemente em sorção de água e perda de plastificantes e outros componentes solúveis (GRAHAM; JONES; SUTOW, 1991; PARKER; BRADEN, 1989), o comportamento e longevidade dos materiais resilientes de resina acrílica depende do equilíbrio desses dois mecanismos (BRADEN; WRIGHT, 1983; PARKER; BRADEN, 1989).

O equilíbrio entre a liberação de componentes e a absorção de fluidos pelos materiais resilientes acrílicos está associado à expansão, distorção, aumento da dureza e rugosidade, perda da integridade superficial, odor indesejável, aderência e colonização microbiana, alterações de cor e até mesmo o descolamento da resina acrílica para base de prótese (ANIL; HEKIMOGLU; SAHIN, 1999; HAYAKAWA et al., 1997; KAWANO et al., 1994; MANCUSO et al., 2009; PARKER; BRADEN, 1989; PISANI et al., 2010). A perda de plastificantes e álcool por esses materiais reduz sua viscoelasticidade e capacidade de absorção de impactos, minimizando o conforto proporcionado pelos mesmos (QUDAH; HUGGETT; HARRISON, 1991) e, até mesmo, causando irritação das áreas de suporte das próteses (JONES et al., 1988).

Considerando os aspectos anteriormente mencionados, o presente estudo avaliou a sorção de água e a solubilidade de um condicionador tecidual e um reembasador temporário modificados pelas MCIs de nistatina, clorexidina e cetonaazol ao longo de 14 dias, simulando o período médio de duração de uma terapia antifúngica tópica convencional para estomatite protética. Pelos resultados obtidos, foi aceita a hipótese testada, ou seja, que a adição dos fármacos nos materiais resilientes alteraria as propriedades físicas avaliadas.

Os materiais resilientes à base de resina acrílica quimicamente ativada para reembasamento de próteses removíveis geralmente consistem de um pó de polietil metacrilato ou copolímero e um líquido contendo etanol e plastificante. Quando o pó é adicionado ao líquido, o polímero é dissolvido na mistura de plastificante e álcool, resultando em um entrelaçamento de cadeias poliméricas e formação de gel (GRAHAM; JONES; SUTOW, 1991; JONES et al., 1988). O agente plastificante é comumente formado por moléculas grandes como ocorre nos ésteres aromáticos, amplamente utilizado nos líquidos dos condicionadores teciduais e reembasadores resilientes temporários (BRADEN, 1970; SINGH et al., 2010). A distribuição das largas moléculas de plastificante minimiza o entrelaçamento das cadeias poliméricas e, assim, permite que cadeias individuais deslizem umas sobre as outras. Essa movimentação promove alterações rápidas na forma dos materiais resilientes quimicamente ativados, levando ao efeito de amortecimento aos tecidos de suporte das próteses (BRADEN, 1970). Os líquidos dos materiais utilizados com essa finalidade clínica não contêm monômeros acrílicos. Logo, esses reembasadores são considerados temporários, diferentemente daqueles ativados termicamente, que são mais duráveis e podem ser utilizados em longo prazo (PARR; RUEGGEBERG, 2002; SINGH et al., 2010).

É bem estabelecido na literatura que, na resina acrílica, a absorção de água causa uma ligeira expansão da massa polimerizada e ao mesmo tempo interfere no entrelaçamento da cadeia polimérica agindo como um plastificante, o que altera as características físicas do material (ANUSAVICE; ZHANG; SHEN, 2006; MELOTO et al., 2006). Nos materiais resilientes à base de resina acrílica, sobretudo os temporários, cuja resiliência é atribuída à alta concentração de plastificantes e solventes, a perda desses componentes para o meio aquoso é muito superior ao efeito plastificante da água (BRADEN; WRIGHT, 1983). Consequentemente, a longevidade desses polímeros se torna comprometida em detrimento da perda de sua resiliência e capacidade de absorção de impactos, o que reduz o conforto proporcionado pelos mesmos (QUDAH; HUGGETT; HARRISON, 1991).

Os resultados deste estudo mostraram que a incorporação de cetonaconazol não alterou a sorção de água dos dois materiais resilientes temporários em relação aos grupos controles ao longo dos 14 dias de avaliação, exceto pelo Softone após 7 dias de imersão em água. Por outro lado, foi observado que a nistatina e clorexidina produziram um aumento da sorção de água dos materiais resilientes testados em

relação aos respectivos controles nos períodos de 24 h e 7 dias. Esses achados corroboram com os estudos anteriores que demonstraram que a nistatina (DOUGLAS; CLARKE, 1975) e clorexidina (ADDY, M; HANDLEY, R, 1981) incorporadas a materiais resilientes resultaram em maior nível de sorção de água. Em geral, os fármacos apresentam certo grau de solubilidade em água, mas são insolúveis em metil metacrilato e plastificantes. Assim, não interferem com a polimerização/plastificação dos materiais resilientes (ADDY, 1981; LAUTENSCHLAGER et al., 1976). Entretanto, a presença física desses fármacos no interior da matriz polimérica pode interferir com a estrutura dos materiais polimerizados/plastificados (ADDY, M; HANDLEY, R, 1981), aumentando sua maciez, fluidez, resistência à compressão e capacidade de absorver de água (DOUGLAS; CLARKE, 1975). Outras explicações para tais resultados envolvem o fato de os processos de lixiviação dos compostos solúveis e absorção de fluidos sofrerem influência do nível de difusão do antimicrobiano via poros ou canais formados na matriz polimérica (BROOK; VAN NOORT, 1985; QUINN, 1985; URBAN et al., 2009). Apesar das diferenças observadas em 24 h e 7 dias, a adição de nistatina em ambos os materiais resilientes e de clorexidina no Trusoft não alterou mais a sorção de água em relação ao controle ao final de 14 dias.

Foi demonstrado na presente pesquisa que a nistatina em sua MCI não resultou em alteração significativa da solubilidade para ambos os materiais resilientes temporários avaliados em relação ao controle. A clorexidina e o cetozonazol promoveram numericamente um pequeno, mas significativo aumento na solubilidade dos materiais resilientes testados em comparação ao controle. Como mencionado previamente, os processos de sorção de água e solubilidade sofrem influência do nível de difusão dos antimicrobianos pelos canais dos polímeros, que por sua vez depende da temperatura e do meio, bem como do peso molecular, do tamanho de partícula e da distribuição e concentração do fármaco (BROOK; VAN NOORT, 1985; QUINN, 1985; URBAN et al., 2009).

Douglas e Clarke (1975) sugeriram que o baixo peso molecular da nistatina e sua insolubilidade em água permitem a liberação lenta desse fármaco da matriz polimérica. No estudo de Urban et al. (2009), a nistatina incorporada a um condicionador de tecido demonstrou pequenas partículas mais uniformemente distribuídas em relação ao cetozonazol e à clorexidina. Esse padrão de distribuição de partículas no interior do condicionador de tecido possivelmente resulta em níveis

de liberação constantes e efetivos para terapias sustentadas. É possível atribuir os achados mencionados à menor MCI apresentada pela nistatina (0,032 g/mL) dentre os fármacos avaliados. Provavelmente, foi o mecanismo lento de liberação da nistatina que permitiu a determinação de sua baixa MCI para inibição de *C. albicans* por até 14 dias (BUENO et al., 2013). Esses fatores podem ter resultado em níveis de solubilidade estatisticamente iguais entre os grupos de materiais modificados pela MCI de nistatina e os grupos não modificados (controles).

O cetoconazol possui baixa solubilidade em água (< 0,001 g/mL), logo o aumento dessa propriedade observado com esse fármaco nos materiais temporários testados neste estudo pode estar associado a outros fatores. Tem sido sugerido que a liberação de um agente antifúngico/antimicrobiano é proporcionalmente relacionada à sua concentração no polímero (TRUHLAR; SHAY; SOHNLE, 1994). Dos fármacos testados nesta pesquisa, o cetoconazol foi o que apresentou a maior concentração, determinada de acordo com a MCI (0,128 g/mL) (BUENO et al, 2013). Além de apresentar partículas esféricas uniformes e levemente distribuídas na matriz polimérica, foi observado que o cetoconazol possui o menor tamanho de partícula entre fármacos avaliados no presente estudo (URBAN et al., 2009). Tem sido relatado que menores tamanhos de partículas podem aumentar a capacidade de liberação do fármaco (URBAN et al., 2009) uma vez que esse nível pode ser controlado pela manipulação da dimensão da partícula (MARK SALTZMAN et al., 1993). Além disso, o peso molecular do cetoconazol é inferior (531,44 g/mol) ao da clorexidina (625,56 g/mol) e nistatina (926,11g/mol). É conhecido que o nível de difusão das moléculas de um fármaco através de uma matriz polimerizada/plastificada é aumentado com a redução do peso molecular do mesmo (BROOK; VAN NOORT, 1985; MARK SALTZMAN et al., 1993). Todos esses mecanismos possivelmente contribuíram para o aumento da solubilidade com a adição de cetoconazol ao Trusoft e Softone.

Apesar de possuir partículas aleatoriamente dispersas na matriz polimérica e de tamanho superior às apresentadas pelo cetoconazol e pela nistatina (URBAN et al., 2009), a clorexidina apresenta a maior solubilidade em água (0,019 g/mL) dos fármacos testados nesta pesquisa. Isso somado aos seus valores intermediários de peso molecular e MCI (concentração no polímero) podem explicar a maior solubilidade causada pela clorexidina quando incorporada aos materiais resilientes temporários deste estudo.

As propriedades dos materiais resilientes podem ser influenciadas por diversos fatores tais como composição, peso molecular e concentração dos agentes plastificantes, presença e concentração de álcool etílico na composição, proporção pó-líquido e características hidrofílicas dos polímeros (CANAY et al., 1999; GRAHAM; JONES; SUTOW, 1991; JONES et al., 1988; MURATA et al., 1998; MURATA et al., 1994). Em todas as condições experimentais avaliadas nesta investigação, os valores obtidos de sorção de água foram superiores àqueles de solubilidade para ambos os materiais resilientes temporários testados. Na comparação entre os dois materiais, considerando cada grupo de estudo em cada tempo de imersão em água, não foi possível observar diferenças entre valores de sorção de água em quase todas as condições experimentais avaliadas, refletindo um comportamento semelhante dos mesmos em relação a essa propriedade.

O fabricante de ambos os materiais resilientes de curta duração testados neste estudo não especifica a composição nem a concentração dos agentes plastificantes presentes nos líquidos. De acordo com a literatura, o Softone e o Trusoft são compostos pelo mesmo polímero (polietil metacrilato), o qual é dissolvido em uma mistura de plastificante de ftalato e etanol (HONG et al., 2008; MACHADO et al., 2011). Além disso, ambos os materiais resilientes possuem a mesma proporção pó-líquido (BUENO et al., 2013).

Os plastificantes de ftalato são adicionados aos líquidos dos materiais resilientes acrílicos para reduzir a absorção de água devido à sua alta hidrofobicidade e capacidade de preencher os microespaços existentes no polímero (KALACHANDRA; TURNER, 1989). Entretanto, essa capacidade é restringida com o tempo uma vez que esses plastificantes são difundidos gradualmente para a superfície do polímero e lixiviados pelo meio aquoso externo (JONES et al., 1988). A absorção de água de uma resina acrílica tem sido atribuída principalmente à hidrofiliabilidade do polímero (KALACHANDRA; KUSY, 1991) característica que aumenta de acordo com o número de grupos de hidrocarbonetos presente no mesmo (HONG et al., 2012). Hong et al. (2012) observaram maior nível de absorção de água em relação ao de solubilidade nas amostras de polietil metacrilato quando comparado às de outros polímeros como o poli (n-butil metacrilato). Outros estudos também demonstraram que os materiais resilientes à base de resina acrílica apresentam valores de sorção de água superiores aos de solubilidade (DINÇKAL YANIKOGLU; YEŞİL DUYSU, 2004; EL-HADARY; DRUMMOND, 2000; KAZANJI;

WATKINSON, 1988). Quando o processo de sorção de água é superior ao de solubilidade ocorre expansão do material, resultante do aumento de massa e volume (KAZANJI; WATKINSON, 1988; MURATA et al., 2001) como foi verificado para os materiais resilientes testados na presente investigação. Além da hidrofiliidade, outros fatores relacionados ao polímero como densidade da matriz e porosidade podem interferir com o grau de absorção de água. Diferentemente das resinas acrílicas com alto grau de polimerização, os materiais resilientes como os testados neste estudo apresentam matriz com baixa densidade devido ao menor entrelaçamento das cadeias poliméricas o que, apesar de aumentar a flexibilidade, resulta em maior difusão de água para seu interior (PARR; RUEGGEBERG, 1999). Ao mesmo tempo, a manipulação dos polímeros acrílicos e plastificantes pode levar à incorporação de bolhas de ar, com consequente formação de microporos no interior da matriz, facilitando a absorção de água (BRADEN; WRIGHT, 1983). Todos esses achados demonstram que o mecanismo primário envolvido na sorção é a absorção de água. Apesar disso, essa propriedade envolve também o mecanismo da adsorção, o qual pode ser considerado nos valores elevados de sorção apresentados pelos materiais resilientes temporários avaliados nesta pesquisa. Como o grau de adsorção refere-se à formação de pontes de hidrogénio entre a água e os grupos carboxílicos, mesmo esterificados, tal fenômeno dependente da composição química do polímero (CANAY et al., 1999) que no caso do presente estudo é o polietil metacrilato.

Os materiais resilientes acrílicos são conhecidos por absorverem a água lentamente no decorrer do tempo devido às propriedades polares das moléculas poliméricas (MIETTINEN; VALLITTU; DOCENT, 1997). Esses materiais não atingem um estágio de equilíbrio de absorção de água mesmo após longos períodos de tempo (até 6 anos) (CANAY et al., 1999), por isso, é difícil caracterizá-los segundo a teoria clássica de difusão, como ocorre com as resinas acrílicas rígidas para base de prótese (BRADEN; WRIGHT, 1983). Apesar do período de avaliação (14 dias), esse comportamento foi observado na presente pesquisa já que ambos os materiais resilientes apresentaram aumento da sorção de água no decorrer do tempo de imersão.

Em relação à solubilidade, a comparação entre materiais mostrou que, independentemente da adição de fármacos, houve aumento progressivo da solubilidade do Softone ao longo dos 14 dias de imersão em água ao passo que a

do Trusoft não apresentou alteração significativa. Além disso, maiores valores de solubilidade foram observados para o Softone em relação ao Trusoft nas diferentes condições experimentais. Os fatores discutidos previamente para sorção de água dos materiais resilientes em relação à composição, porosidade e características hidrofílicas dos polímeros também tem sido associados à sua solubilidade (CANAY et al., 1999; CASEY; SCHEER, 1993). Entretanto, como os materiais testados neste estudo apresentam o mesmo polímero (polietil metacrilato), a diferença de solubilidade observada entre eles pode ser atribuída a outros fatores.

Quanto menor o peso molecular do plastificante e maior a concentração desse componente bem como de álcool etílico em um material resiliente, maior é sua perda de peso e porcentagem de solubilidade durante a armazenagem em água (MURATA et al., 2001). É esperado que o Softone, sendo um condicionador de tecido, apresente maior quantidade de plastificante e álcool que o Trusoft, que é um reembasador resiliente temporário (BRADEN, 1970; SINGH et al., 2010). Em situações clínicas, os condicionadores de tecido, como o Softone, são recomendados idealmente por três ou quatro dias e seu uso não deve ultrapassar o período de duas semanas (HONG et al., 2008; HONG et al., 2012; MURATA et al., 2001). Para um reembasador temporário à base de resina acrílica, tal como o Trusoft, o tempo médio de vida clínica para que o material possa desempenhar adequadamente suas funções é de 14 dias (BAL; YAVUZYILMAZ; YÜCEL, 2008; CHOW; MATEAR; LAWRENCE, 1999; NIKAWA et al., 1994; SCHNEID, 1992). De acordo com o fabricante, pela baixa concentração de plastificantes do Trusoft, esse material pode ser utilizado clinicamente por até 30 dias. Embora ambos os materiais resilientes testados no presente estudo possuam plastificantes de ftalato, existem diferenças na composição dos mesmos. Segundo a literatura pertinente, o líquido do Softone contém os plastificantes dibutil ftalato e butil benzoato (HONG et al., 2008) ao passo que o do Trusoft possui alquil ftalato (MACHADO et al., 2011). O peso molecular do dibutil ftalato presente no Softone (194,19 g/mol) é inferior ao apresentado pelo alquil ftalato do Trusoft (334,44 g/mol) e, provavelmente, sua concentração de etanol (8,3% em volume) é mais elevada (HONG et al., 2008). Tem sido relatado que a redução da concentração do plastificante de baixo peso molecular (ftalato) presente no Softone é rápida, sendo as maiores alterações observadas nos três primeiros dias (ELSEMANN et al., 2008), o que resulta na perda de sua integridade superficial (MALMSTRÖM et al., 2002). Foi demonstrado que o

álcool etílico nos condicionadores de tecido presente é completamente lixiviado dentro de 24 h de armazenagem em água a 37°C. Nesse primeiro momento, a lixiviação do etanol é maior que a perda do plastificante (JONES et al., 1988). Apesar dos condicionadores de tecido apresentarem alta maciez inicial, a rápida perda de etanol e plastificante resulta em aumento significativo da dureza (PINTO et al., 2004; BUENO et al., 2012) e solubilidade (MURATA et al., 2001), limitando a vida útil desses materiais a um período relativamente curto. Assim, os maiores valores de solubilidade do Softone em relação ao Trusoft nas condições experimentais avaliadas nesta investigação podem ser atribuídos a sua provável maior concentração de plastificantes e etanol, associada ao baixo peso molecular do dibutil ftalato e rápida liberação de etanol.

Diferentemente do que ocorre com as resinas acrílicas termopolimerizáveis para base de prótese, não existem normas internacionais para determinação de valores de sorção e água e solubilidade clinicamente aceitáveis para os materiais resilientes de curta duração. Assim, as comparações dos resultados obtidos no presente estudo foram realizadas entre os grupos dos materiais resilientes modificados por fármacos e os grupos controles. Dentro das condições *in vitro* avaliadas nesta pesquisa, a nistatina, além da vantagem de apresentar a menor MCI dos fármacos testados, foi o que demonstrou melhor comportamento, não interferindo de forma significativa com as propriedades de sorção de água e solubilidade de ambos os materiais resilientes temporários ao final de 14 dias. Assim, a incorporação deste fármaco em sua MCI aos materiais resilientes testados pode ser considerada como um protocolo promissor para o tratamento de estomatite protética, pois além de inibir o biofilme de *C. albicans* (BUENO et al., 2013) não apresentou efeitos deletérios às suas características morfológicas (SÁNCHEZ-ALIAGA et al., 2013), propriedades de dureza (BUENO et al., 2012), rugosidade superficial (NEPPELENBROEK et al., 2012a), resistência à tração (GALITESI et al., 2012; NEPPELENBROEK et al., 2012b) e resistência da união ao descolamento da resina acrílica para base de prótese (PELLISSARI et al., 2013).

A nistatina possui o mais largo espectro de ação entre os antifúngicos disponíveis, sendo considerados fungicidas (ROGERS, 2002). Entretanto, o biofilme protético é complexo formado não apenas por fungos, mas por bactérias, as quais favorecem a adesão de células fúngicas às superfícies internas das próteses por coagregação (SATO et al., 1997). Assim, apesar dos resultados favoráveis

demonstrados neste estudo com a nistatina, a adição da MCI de clorexidina deve ser considerada nos estudos in vivo futuros envolvendo terapia de estomatite protética com reembasadores temporários e condicionadores de tecido. A clorexidina apresenta ação antimicrobiana de grande espectro, atingindo bactérias e fungos presentes no biofilme das próteses, além de exibir significativa substantividade, o que resulta em efetividade em períodos maiores de avaliação (HENNESSEY, 1973; REDDING et al., 2009; SPIECHOWICZ et al., 1990). Além disso, como os materiais resilientes temporários são utilizados por curtos períodos de tempo, tem sido sugerido que as alterações de pequenas dimensões nas propriedades físicas como as observadas no presente estudo com a clorexidina não contraindicam a adição de fármacos aos mesmos (ADDY, M; HANDLEY, R, 1981; DOUGLAS; WALKER, 1973; THOMAS; NUTT, 1978; URBAN et al., 2006). Além do tratamento para estomatite protética, esse procedimento é válido especialmente para minimizar traumas aos tecidos de suporte por próteses antigas e/ou instáveis durante o período em que novas próteses estão sendo confeccionadas.

As limitações do presente estudo incluem o fato de apenas uma marca comercial de cada tipo de material (condicionador de tecido e reembasador resiliente temporário) ter sido avaliada, não podendo, dessa forma, estender os resultados a outras marcas. Além disso, os resultados desta pesquisa in vitro devem ser aplicados às condições clínicas com cautela. Durante seu uso na cavidade bucal, os reembasadores resilientes podem sofrer estresses adicionais como alterações térmicas, variações de pH e deformação pela carga oclusal. Tem sido sugerido que a imersão em água destilada não reproduz a magnitude e velocidade das alterações das propriedades observadas clinicamente (JEPSON; MCCABE; STORER, 1993; YILMAZ et al., 2004). Adicionalmente, a perda dos componentes lixiviáveis ocorre de forma mais acelerada em razão do próprio ambiente bucal (GRAHAM; JONES; SUTOW, 1991) e dos alimentos e métodos de limpeza adotados pelo paciente (MURATA et al., 1996). Por isso, uma avaliação final do desempenho dos materiais resilientes modificados somente poderia ser determinada por meio de estudos clínicos in vivo.

A conclusão da presente investigação somada às pesquisas prévias permitiram a avaliação de diversas propriedades relevantes dos materiais temporários modificados pelas MCIs de nistatina, clorexidina e cetonaazol. Mesmo, assim para que esse protocolo possa ser testado in vivo com mais segurança, outras

pesquisas in vitro devem ser realizadas para avaliar outras propriedades como deformação inicial e viscoelasticidade. Também é importante quantificar a concentração diária de fármaco liberado do material modificado e que, conseqüentemente, é deglutida pelo paciente. Ainda, seria pertinente avaliar in vivo, a partir de testes em animais utilizando dispositivos intra-orais reembasados com os materiais modificados, a biocompatibilidade desse método com tecidos bucais.

Conclusões

7 CONCLUSÕES

Com base na metodologia empregada e considerando as limitações deste estudo in vitro, foi possível concluir que:

- ✓ A adição de nistatina e cetoconazol em suas MCIs para biofilme fúngico em ambos os materiais resilientes e de clorexidina no Trusoft não interferiu com a sorção de água ao final de 14 dias de imersão em água;
- ✓ A incorporação de nistatina em sua MCI para biofilme de *C. albicans* não alterou a solubilidade dos dois materiais resilientes temporários em até 14 dias de avaliação;
- ✓ Nas condições experimentais avaliadas, o Softone apresentou maior solubilidade que o Trusoft e, de forma geral, ambos os materiais resilientes apresentaram valores de sorção de água semelhantes;
- ✓ Em todas as condições experimentais, o nível de sorção de água dos materiais resilientes temporários testados foi superior ao de solubilidade;
- ✓ Um aumento significativo na solubilidade do Softone ao longo do tempo de imersão em água foi observado, o que não ocorreu com o Trusoft, cuja solubilidade se manteve estável em até 14 dias.

Referências

REFERÊNCIAS

- Addy M. In Vitro Studies into the Use of Denture Base and Soft Liner Materials as Carriers for Drugs in the Mouth. *Journal of Oral Rehabilitation*. 1981 8(2):131-42.
- Addy M, Handley R. The Effects of the Incorporation of Chlorhexidine Acetate on Some Physical Properties of Polymerized and Plasticized Acrylics. *Journal of Oral Rehabilitation*. 1981 8(2):155-63.
- Addy M, Handley R. The Effects of the Incorporation of Chlorhexidine Acetate on Some Physical Properties of Polymerized and Plasticized Acrylics. *J Oral Rehabil*. 1981 Mar;8(2):155-63.
- Alcantara CS, de Macedo AF, Gurgel BC, Jorge JH, Neppelenbroek KH, Urban VM. Peel Bond Strength of Resilient Liner Modified by the Addition of Antimicrobial Agents to Denture Base Acrylic Resin. *J Appl Oral Sci*. 2012 Nov-Dec;20(6):607-12.
- Amin WM, Al-Ali MH, Salim NA, Al-Tarawneh SK. A New Form of Intraoral Delivery of Antifungal Drugs for the Treatment of Denture-Induced Oral Candidosis. *Eur J Dent*. 2009 Oct;3(4):257-66.
- Anil N, Hekimoglu C, Sahin S. Color Stability of Heat-Polymerized and Autopolymerized Soft Denture Liners. *J Prosthet Dent*. 1999 Apr;81(4):481-4.
- Anusavice KJ, Zhang NZ, Shen C. Controlled Release of Chlorhexidine from UDMA-TegDMA Resin. *J Dent Res*. 2006 Oct;85(10):950-4.
- Arendorf TM, Walker DM. Denture Stomatitis: A Review. *J Oral Rehabil*. 1987 May;14(3):217-27.
- Arévalo MP, Arias A, Andreu A, Rodríguez C, Sierra A. Fluconazole, Itraconazole and Ketoconazole in Vitro Activity against *Candida* Spp. *J Chemother*. 1994 Aug;6(4):226-9.
- Baena-Monroy T, Moreno-Maldonado V, Franco-Martinez F, Aldape-Barrios B, Quindos G, Sanchez-Vargas LO. *Candida Albicans*, *Staphylococcus Aureus* and *Streptococcus Mutans* Colonization in Patients Wearing Dental Prosthesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 10 Suppl 1(E27-39).
- Bal BT, Yavuzylmaz H, Yücel M. A Pilot Study to Evaluate the Adhesion of Oral Microorganisms to Temporary Soft Lining Materials. *J Oral Sci*. 2008 Mar;50(1):1-8.
- Banting DW, Greenhorn PA, McMinn JG. Effectiveness of a Topical Antifungal Regimen for the Treatment of Oral Candidiasis in Older, Chronically Ill, Institutionalized, Adults. *J Can Dent Assoc*. 1995 Mar;61(3):199-200, 3-5.
- Banting DW, Hill SA. Microwave Disinfection of Dentures for the Treatment of Oral Candidiasis. *Spec Care Dentist*. 2001 21(1):4-8.
- Barbeau J, Seguin 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.
- Barnabe W, de Mendonca Neto T, Pimenta FC, Pegoraro LF, Scolari JM. Efficacy of Sodium Hypochlorite and Coconut Soap Used as Disinfecting Agents in the

Reduction of Denture Stomatitis, Streptococcus Mutans and Candida Albicans. J Oral Rehabil. 2004 May;31(5):453-9.

Bergendal T, Isacson G. Effect of Nystatin in the Treatment of Denture Stomatitis. Scand J Dent Res. 1980 Oct;88(5):446-54.

Boscato N, Radavelli A, Faccio D, Loguercio AD. Biofilm Formation of Candida Albicans on the Surface of a Soft Denture-Lining Material. Gerodontology. 2009 Sep;26(3):210-3.

Braden M. Tissue Conditioners. I. Composition and Structure. J Dent Res. 1970 Jan-Feb;49(1):145-8.

Braden M, Wright PS. Water Absorption and Water Solubility of Soft Lining Materials for Acrylic Dentures. J Dent Res. 1983 Jun;62(6):764-8.

Brook IM, van Noort R. Drug Release from Acrylic Polymers Via Channels and Cracks: In Vitro Studies with Hydrocortisone. Biomaterials. 1985 Jul;6(4):281-5.

Brown D. Resilient Soft Liners and Tissue Conditioners. Br Dent J. 1988 Jun;164(11):357-60.

Bruzell EM, Morisbak E, Tønnesen HH. Studies on Curcumin and Curcuminoids. Xxix. Photoinduced Cytotoxicity of Curcumin in Selected Aqueous Preparations. Photochem Photobiol Sci. 2005 Jul;4(7):523-30.

Bueno, MG, Lima, JFM, Sousa, EJB, Soares, S, Urban, VM, Neppelenbroek, KH. Hardness of Temporary Liners Modified by Antimicrobial MICs for *C.albicans*. In: IADR 90th General Session; 2012; Foz do Iguaçu, PR [anais eletrônicos]. Bauru: USP; 2012 [acesso em 2013 jun 28]. Disponível em: <http://iadr.confex.com/iadr/2012rio/webprogram/Paper163099.html>.

Bueno MG, Urban VM, Barbério GS, Silva W, Porto VC, Pinto LR, Neppelenbroek KH. Effect of antimicrobial agents incorporated into resilient denture relines on the *C. albicans* biofilm. Oral Dis. In Press 2013.

Budtz-Jorgensen E. The Significance of Candida Albicans in Denture Stomatitis. Scand J Dent Res. 1974 82(2):151-90.

Budtz-Jorgensen E. Etiology, Pathogenesis, Therapy, and Prophylaxis of Oral Yeast Infections. Acta Odontol Scand. 1990 Feb;48(1):61-9.

Budtz-Jorgensen E, Bertram U. Denture Stomatitis. I. The Etiology in Relation to Trauma and Infection. Acta Odontol Scand. 1970 Mar;28(1):71-92.

Bulad K, Taylor RL, Verran J, McCord JF. Colonization and Penetration of Denture Soft Lining Materials by Candida Albicans. Dent Mater. 2004 Feb;20(2):167-75.

Campanha NH, Pavarina AC, Jorge JH, Vergani CE, Machado AL, Giampaolo ET. The Effect of Long-Term Disinfection Procedures on Hardness Property of Resin Denture Teeth. Gerodontology. 2012 Jun;29(2):e571-6.

Campanha NH, Pavarina AC, Vergani CE, Machado AL. Effect of Microwave Sterilization and Water Storage on the Vickers Hardness of Acrylic Resin Denture Teeth. J Prosthet Dent. 2005 May;93(5):483-7.

- Canay S, Hersek N, Tulunoğlu I, Uzun G. Evaluation of Colour and Hardness Changes of Soft Lining Materials in Food Colorant Solutions. *J Oral Rehabil*. 1999 Oct;26(10):821-9.
- Carter GM, Kerr MA, Shepherd MG. The Rational Management of Oral Candidosis Associated with Dentures. *N Z Dent J*. 1986 Jul;82(369):81-4.
- Casey DM, Scheer EC. Surface Treatment of a Temporary Soft Liner for Increased Longevity. *J Prosthet Dent*. 1993 Mar;69(3):318-24.
- Chan CK, DiMagno TJ, Chen LX, Norris JR, Fleming GR. Mechanism of the Initial Charge Separation in Bacterial Photosynthetic Reaction Centers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Dec;88(24):11202-6.
- Chau VB, Saunders TR, Pimsler M, Elfring DR. In-Depth Disinfection of Acrylic Resins. *J Prosthet Dent*. 1995 Sep;74(3):309-13.
- Chladek G, Kasperski J, Barszczewska-Rybarek I, Zmudzki J. Sorption, Solubility, Bond Strength and Hardness of Denture Soft Lining Incorporated with Silver Nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2012 14(1):563-74.
- Choi Y, Lee U, Lee B, Lee M. Pharmacokinetic Interaction between Itraconazole and Metformin in Rats: Competitive Inhibition of Metabolism of Each Drug by Each Other Via Hepatic and Intestinal Cyp3a1/2. *British journal of pharmacology*. 2010 161(4):815-29.
- Chopde N, Pharande A, Khade MN, Khadtare YR, Shah SS, Apratim A. In Vitro Antifungal Activity of Two Tissue Conditioners Combined with Nystatin, Miconazole and Fluconazole against *Candida Albicans*. *J Contemp Dent Pract*. 2012 2012 Sep-Oct;13(5):695-8.
- Chow CK, Matear DW, Lawrence HP. Efficacy of Antifungal Agents in Tissue Conditioners in Treating Candidiasis. *Gerodontology*. 1999 Dec;16(2):110-8.
- Coelho CM, Sousa YT, Dare AM. Denture-Related Oral Mucosal Lesions in a Brazilian School of Dentistry. *J Oral Rehabil*. 2004 Feb;31(2):135-9.
- Davenport J. The Denture Surface. *British dental journal*. 1972 133(3):101.
- Davenport JC. The Oral Distribution of *Candida* in Denture Stomatitis. *Br Dent J*. 1970 Aug 18;129(4):151-6.
- Dills SS, Olshan AM, Goldner S, Brogdon C. Comparison of the Antimicrobial Capability of an Abrasive Paste and Chemical-Soak Denture Cleaners. *J Prosthet Dent*. 1988 Oct;60(4):467-70.
- Dinçkal Yanikoglu N, Yeşil Duymuş Z. Comparative Study of Water Sorption and Solubility of Soft Lining Materials in the Different Solutions. *Dent Mater J*. 2004 Jun;23(2):233-9.
- Dixon DL, Breeding LC, Faler TA. Microwave Disinfection of Denture Base Materials Colonized with *Candida Albicans*. *J Prosthet Dent*. 1999 Feb;81(2):207-14.
- Dorocka-Bobkowska B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wierusz-Wysocka B, Hedzelek W, Szumala-Kakol A, Budtz-Jorgensen E. *Candida*-Associated Denture Stomatitis in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Oct;90(1):81-6.

Douglas WH, Clarke DA. Physical and Mechanical Properties of Nystatin-Containing Denture Liners. J Prosthet Dent. 1975 Oct;34(4):428-34.

Douglas WH, Walker DM. Nystatin in Denture Liners--an Alternative Treatment of Denture Stomatitis. Br Dent J. 1973 Jul 17;135(2):55-9.

El-Hadary A, Drummond JL. Comparative Study of Water Sorption, Solubility, and Tensile Bond Strength of Two Soft Lining Materials. J Prosthet Dent. 2000 Mar;83(3):356-61.

Elsemann RB, Cosme DC, Souto AA, da Silva DF, de Mello JS, Shinkai RS. Degradation of Tissue Conditioners in Complete Dentures: An in Situ Study. Int J Prosthodont. 2008 Nov-Dec;21(6):486-8.

Emami E, de Grandmont P, Feine JS. Research Approaches in Prosthodontics. Eur J Prosthodont Restor Dent. 2008 Dec;16(4):185-9.

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.

Falah-Tafti A, Jafari AA, Lotfi-Kamran MH, Fallahzadeh H, Hayan RS. A Comparison of the Efficacy of Nystatin and Fluconazole Incorporated into Tissue Conditioner on the in Vitro Attachment and Colonization of Candida Albicans. Dental research journal. 2010 7(1):18.

Farrell DJ. Tissue Conditioning and Tissue Conditioners. Dent Clin North Am. 1975 Apr;19(2):255-68.

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.

Frangou J, Kanellaki M. The Effect of Local Application of Mitomycin-C on the Development of Capsule around Silicone Implants in the Breast: An Experimental Study in Mice. Aesthetic Plast Surg. 2001 Mar-Apr;25(2):118-28.

Galitesi LL, Lima JFM, Urban VM, Hotta J, Soares, S, Neppelenbroek KH. Resistência à tração de reembasador temporário modificado com antimicrobianos. In: 25º Congresso Odontológico de Bauru; 2012; Bauru, SP [anais eletrônicos]. Bauru: USP; 2012 [acesso em 2013 jun 28]. Disponível em: http://www.cobusp.com.br/arquivos/AnaisEletronicos_25COB.pdf

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.

Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and Etiology of Denture Stomatitis. J Prosthodont. 2011 Jun;20(4):251-60.

Goldman GH, da Silva Ferreira ME, dos Reis Marques E, Savoldi M, Perlin D, Park S, et al. Evaluation of Fluconazole Resistance Mechanisms in Candida Albicans Clinical Isolates from Hiv-Infected Patients in Brazil. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Sep;50(1):25-32.

- Goll G, Smith DE, Plein JB. The Effect of Denture Cleansers on Temporary Soft Liners. *J Prosthet Dent*. 1983 Oct;50(4):466-72.
- Graham BS, Jones DW, Sutow EJ. Clinical Implications of Resilient Denture Lining Material Research. Part II: Gelation and Flow Properties of Tissue Conditioners. *J Prosthet Dent*. 1991 Mar;65(3):413-8.
- Gronet PM, Driscoll CF, Hondrum SO. Resiliency of Surface-Sealed Temporary Soft Denture Liners. *J Prosthet Dent*. 1997 Apr;77(4):370-4.
- Hayakawa I, Takahashi Y, Morizawa M, Kobayashi S, Nagao M. The Effect of Fluorinated Copolymer Coating Agent on Tissue Conditioners. *Int J Prosthodont*. 1997 Jan-Feb;10(1):44-8.
- Hazin R, Abuzetun JY, Suker M, Porter J. Rhabdomyolysis Induced by Simvastatin-Fluconazole Combination. *J Natl Med Assoc*. 2008 Apr;100(4):444-6.
- Hennessey T. Some Antibacterial Properties of Chlorhexidine. *Journal of Periodontal Research*. 1973 8(s12):61-7.
- Hermann C, Mesquita MF, Consani RL, Henriques GE. The Effect of Aging by Thermal Cycling and Mechanical Brushing on Resilient Denture Liner Hardness and Roughness. *J Prosthodont*. 2008 Jun;17(4):318-22.
- Hoad-Reddick G, Grant AA, Griffiths CS. Investigation into the Cleanliness of Dentures in an Elderly Population. *J Prosthet Dent*. 1990 Jul;64(1):48-52.
- Holmberg K. Oral Mycoses and Antifungal Agents. *Swed Dent J*. 1980 4(1-2):53-61.
- Hong G, Li Y, Maeda T, Mizumachi W, Sadamori S, Hamada T, et al. Influence of Storage Methods on the Surface Roughness of Tissue Conditioners. *Dent Mater J*. 2008 Mar;27(2):153-8.
- Hong G, Tsuka H, Maeda T, Akagawa Y, Sasaki K. The Dynamic Viscoelasticity and Water Absorption Characteristics of Soft Acrylic Resin Materials Containing Adipates and a Maleate Plasticizer. *Dent Mater J*. 2012 Feb;31(1):139-49.
- Iacopino AM, Wathen WF. Oral Candidal Infection and Denture Stomatitis: A Comprehensive Review. *J Am Dent Assoc*. 1992 Jan;123(1):46-51.
- Jepson NJ, McCabe JF, Storer R. Age Changes in the Viscoelasticity of a Temporary Soft Lining Material. *J Dent*. 1993 Aug;21(4):244-7.
- Jin Y, Zhang T, Samaranayake YH, Fang HH, Yip HK, Samaranayake LP. The Use of New Probes and Stains for Improved Assessment of Cell Viability and Extracellular Polymeric Substances in *Candida Albicans* Biofilms. *Mycopathologia*. 2005 Apr;159(3):353-60.
- Jones DW, Sutow EJ, Hall GC, Tobin WM, Graham BS. Dental Soft Polymers: Plasticizer Composite and Leachability. *Dent Mater*. 1988 Feb;4(1):1-7.
- Kalachandra S, Kusy R. Comparison of Water Sorption by Methacrylate and Dimethacrylate Monomers and Their Corresponding Polymers. *Polymer*. 1991 32(13):2428-34.
- Kalachandra S, Turner DT. Water Sorption of Plasticized Denture Acrylic Lining Materials. *Dent Mater*. 1989 May;5(3):161-4.

- Kawano F, Dootz ER, Koran A, Craig RG. Sorption and Solubility of 12 Soft Denture Liners. *J Prosthet Dent*. 1994 Oct;72(4):393-8.
- Kazanji MN, Watkinson AC. Soft Lining Materials: Their Absorption of, and Solubility in, Artificial Saliva. *Br Dent J*. 1988 Aug;165(3):91-4.
- 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.
- Lal K, Santarpia RP, Pollock JJ, Renner RP. Assessment of Antimicrobial Treatment of Denture Stomatitis Using an in Vivo Replica Model System: Therapeutic Efficacy of an Oral Rinse. *J Prosthet Dent*. 1992 Jan;67(1):72-7.
- Lamb DJ, Martin MV. An in Vitro and in Vivo Study of the Effect of Incorporation of Chlorhexidine into Autopolymerizing Acrylic Resin Plates Upon the Growth of *Candida Albicans*. *Biomaterials*. 1983 Jul;4(3):205-9.
- Lautenschlager EP, Marshall GW, Marks KE, Schwartz J, Nelson CL. Mechanical Strength of Acrylic Bone Cements Impregnated with Antibiotics. *J Biomed Mater Res*. 1976 Nov;10(6):837-45.
- Leite VM, Pisani MX, Paranhos HF, Souza RF, Silva-Lovato CH. Effect of Ageing and Immersion in Different Beverages on Properties of Denture Lining Materials. *J Appl Oral Sci*. 2010 Jul-Aug;18(4):372-8.
- León BL, Del Bel Cury AA, Rodrigues Garcia RC. Water Sorption, Solubility, and Tensile Bond Strength of Resilient Denture Lining Materials Polymerized by Different Methods after Thermal Cycling. *J Prosthet Dent*. 2005 Mar;93(3):282-7.
- Lombardi T, Budtz-Jorgensen E. Treatment of Denture-Induced Stomatitis: A Review. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 1993 Sep;2(1):17-22.
- Machado AL, Giampaolo ET, Pavarina AC, Jorge JH, Vergani CE. Surface Roughness of Denture Base and Reline Materials after Disinfection by Immersion in Chlorhexidine or Microwave Irradiation. *Gerodontology*. 2012 Jun;29(2):e375-82.
- Machado AL, Giampaolo ET, Vergani CE, Souza JF, Jorge JH. Changes in Roughness of Denture Base and Reline Materials by Chemical Disinfection or Microwave Irradiation: Surface Roughness of Denture Base and Reline Materials. *J Appl Oral Sci*. 2011 Oct;19(5):521-8.
- Mahonen K, Virtanen K, Larmas M. The Effect of Prosthesis Disinfection on Salivary Microbial Levels. *J Oral Rehabil*. 1998 Apr;25(4):304-10.
- Makila E, Honka O. Clinical Study of a Heat-Cured Silicone Soft Lining Material. *J Oral Rehabil*. 1979 Apr;6(2):199-204.
- Makila E, Hopsu-Havu VK. Mycotic Growth and Soft Denture Lining Materials. *Acta Odontol Scand*. 1977 35(4):197-205.
- Malmström HS, Mehta N, Sanchez R, Moss ME. The Effect of Two Different Coatings on the Surface Integrity and Softness of a Tissue Conditioner. *J Prosthet Dent*. 2002 Feb;87(2):153-7.

- Mancuso DN, Goiato MC, Zuccolotti BC, Moreno A, dos Santos DM. Evaluation of Hardness and Colour Change of Soft Liners after Accelerated Ageing. *Prim Dent Care*. 2009 Jul;16(3):127-30.
- Marin Zuluaga DJ, Gomez Velandia OC, Rueda Clauijo DM. Denture-Related Stomatitis Managed with Tissue Conditioner and Hard Autopolymerising Reline Material. *Gerodontology*. 2011 Dec;28(4):258-63.
- Mark Saltzman W, Sheppard NF, McHugh MA, Dause RB, Alan Pratt J, Dodrill AM. Controlled Antibody Release from a Matrix of Poly(Ethylene-Co-Vinyl Acetate) Fractionated with a Supercritical Fluid. *Journal of Applied Polymer Science*. 1993 48(8):1493-500.
- Martinez M, López-Ribot JL, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Bachmann SP, Patterson TF. Replacement of *Candida Albicans* with *C. Dubliniensis* in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Oropharyngeal Candidiasis Treated with Fluconazole. *J Clin Microbiol*. 2002 Sep;40(9):3135-9.
- Mathaba L, Davies G, Warmington J. The Genotypic Relationship of *Candida Albicans* Strains Isolated from the Oral Cavity of Patients with Denture Stomatitis. *Journal of medical microbiology*. 1995 42(5):372-9.
- Matsuura T, Abe Y, Sato Y, Okamoto K, Ueshige M, Akagawa Y. Prolonged Antimicrobial Effect of Tissue Conditioners Containing Silver-Zeolite. *J Dent*. 1997 Sep;25(5):373-7.
- McMullan-Vogel CG, Jude HD, Ollert MW, Vogel CW. Serotype Distribution and Secretory Acid Proteinase Activity of *Candida Albicans* Isolated from the Oral Mucosa of Patients with Denture Stomatitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1999 Jun;14(3):183-9.
- Medeiros B, Pacheco F. Relato De Um Caso Clínico De Uma Lesão Por Dentadura (Estomatite Por Prótese) X Uso De Um Antifúngico. *Revista Brasileira de Patologia Oral*. 2000 1(1):1-4.
- Meloto CB, Silva-Concílio LR, Machado C, Ribeiro MC, Joia FA, Rizzatti-Barbosa CM. Water Sorption of Heat-Polymerized Acrylic Resins Processed in Mono and Bimaxillary Flasks. *Braz Dent J*. 2006 17(2):122-5.
- Miettinen VM, Vallittu PK, Docent DT. Water Sorption and Solubility of Glass Fiber-Reinforced Denture Polymethyl Methacrylate Resin. *J Prosthet Dent*. 1997 May;77(5):531-4.
- Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EM, Colombo AL, Bagnato VS, et al. Comparison of Photodynamic Therapy Versus Conventional Antifungal Therapy for the Treatment of Denture Stomatitis: A Randomized Clinical Trial. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Oct;18(10):E380-8.
- Molinari JA, Runnells RR. Role of Disinfectants in Infection Control. *Dent Clin North Am*. 1991 Apr;35(2):323-37.
- Murata H, Chimori H, Hong G, Hamada T, Nikawa H. Compatibility of Tissue Conditioners and Denture Cleansers: Influence on Surface Conditions. *Dent Mater J*. 2010 Aug;29(4):446-53.

Murata H, Hamada T, Djulaeha E, Nikawa H. Rheology of Tissue Conditioners. J Prosthet Dent. 1998 Feb;79(2):188-99.

Murata H, Kawamura M, Hamada T, Saleh S, Kresnadi U, Toki K. Dimensional Stability and Weight Changes of Tissue Conditioners. J Oral Rehabil. 2001 Oct;28(10):918-23.

Murata H, McCabe JF, Jepson NJ, Hamada T. The Influence of Immersion Solutions on the Viscoelasticity of Temporary Soft Lining Materials. Dent Mater. 1996 Jan;12(1):19-24.

Murata H, Murakami S, Shigeto N, Hamada T. Viscoelastic Properties of Tissue Conditioners--Influence of Ethyl Alcohol Content and Type of Plasticizer. J Oral Rehabil. 1994 Mar;21(2):145-56.

Neppelenbroek KH, Pavarina AC, Palomari Spolidorio DM, Sgavioli Massucato EM, Spolidorio LC, Vergani CE. Effectiveness of Microwave Disinfection of Complete Dentures on the Treatment of Candida-Related Denture Stomatitis. J Oral Rehabil. 2008 Nov;35(11):836-46.

Neppelenbroek, K.H.; Bueno, M. G.; Sousa, E. J. B.; Hotta, J.; Soares, S.; Urban, V. M. Incorporation of fungal MICs on Roughness of Denture Liners. In: IADR 90th General Session, 2012a, Foz do Iguaçu, PR [anais eletrônicos]. Bauru: USP; 2012 [acesso em 2013 jun 28]. Disponível em: <http://iadr.confex.com/iadr/2012rio/webprogram/Paper165889.html>

Neppelenbroek, K. H.; Galitesi, L. L.; Bueno, M. G.; Soares, S.; Freitas, R.; Oliveira, P. C. G.; Urban, V. M. Ultimate Tensile Strength of Temporary Liners after Addition of Antimicrobials. In: Sixth International Association for Dental Research Pan-European Region Meeting (IADR/PER), 2012, Helsinki, HEL [anais eletrônicos]. Bauru: USP; 2012b [acesso em 2013 jun 28]. Disponível em: <http://iadr.confex.com/iadr/per12/webprogram/Paper167730.html>

Newton AV. Denture sore mouth as possible etiology. Br Dent J. 1962 May; (1): 357-60.

Nikawa H, Iwanaga H, Hamada T, Yuhta S. Effects of Denture Cleansers on Direct Soft Denture Lining Materials. The Journal of Prosthetic Dentistry. 1994 72(6):657-62.

Nikawa H, Iwanaga H, Kameda M, Hamada T. In Vitro Evaluation of Candida Albicans Adherence to Soft Denture-Lining Materials. J Prosthet Dent. 1992 Nov;68(5):804-8.

Nikawa H, Yamamoto T, Hamada T, Rahardjo MB, Murata H, Nakanoda S. Antifungal Effect of Zeolite-Incorporated Tissue Conditioner against Candida Albicans Growth and/or Acid Production. J Oral Rehabil. 1997 May;24(5):350-7.

Novais PM, Giampaolo ET, Vergani CE, Machado AL, Pavarina AC, Jorge JH. The Occurrence of Porosity in Reline Acrylic Resins. Effect of Microwave Disinfection. Gerodontology. 2009 Mar;26(1):65-71.

Olsen I. Denture Stomatitis. Effects of Chlorhexidine and Amphotericin B on the Mycotic Flora. Acta Odontol Scand. 1975 33(1):41-6.

- Parker S, Braden M. Water Absorption of Methacrylate Soft Lining Materials. *Biomaterials*. 1989 Mar;10(2):91-5.
- Parr GR, Rueggeberg FA. Physical-Property Comparison of a Chairside- or Laboratory-Polymerized Permanent Soft-Liner During 1 Year. *J Prosthodont*. 1999 Jun;8(2):92-9.
- Parr GR, Rueggeberg FA. In Vitro Hardness, Water Sorption, and Resin Solubility of Laboratory-Processed and Autopolymerized Long-Term Resilient Denture Liners over One Year of Water Storage. *J Prosthet Dent*. 2002 Aug;88(2):139-44.
- Pavan S, Arioli Filho JN, Dos Santos PH, Nogueira SS, Batista AU. Effect of Disinfection Treatments on the Hardness of Soft Denture Liner Materials. *J Prosthodont*. 2007 Mar-Apr;16(2):101-6.
- Pavarina AC, Machado AL, Giampaolo ET, Vergani CE. Effects of Chemical Disinfectants on the Transverse Strength of Denture Base Acrylic Resins. *J Oral Rehabil*. 2003 Nov;30(11):1085-9.
- Pavarina AC, Neppelenbroek KH, Guinesi AS, Vergani CE, Machado AL, Giampaolo ET. Effect of Microwave Disinfection on the Flexural Strength of Hard Chairside Reline Resins. *J Dent*. 2005 Oct;33(9):741-8.
- Pellissari CVG, Sánchez-Aliaga A, Neppelenbroek KH, Michel MD, Urban VM. Resistência da união ao descolamento entre reembasadores resilientes com adição de antimicrobianos e resina acrílica para base de prótese. In: 30º SBPqO Annual Meeting, Anais eletrônico 2013: <http://www.sbpqo.org.br/resumos/RevistaSupl2013.pdf>
- 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.
- Perezous LF, Flaitz CM, Goldschmidt ME, Engelmeier RL. Colonization of Candida Species in Denture Wearers with Emphasis on Hiv Infection: A Literature Review. *J Prosthet Dent*. 2005 Mar;93(3):288-93.
- Pinto JR, Mesquita MF, Nóbilo MA, Henriques GE. Evaluation of Varying Amounts of Thermal Cycling on Bond Strength and Permanent Deformation of Two Resilient Denture Liners. *J Prosthet Dent*. 2004 Sep;92(3):288-93.
- 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.
- Pisani MX, Bruhn JP, Paranhos HF, Silva-Lovato CH, de Souza RF, Panzeri H. Evaluation of the Abrasiveness of Dentifrices for Complete Dentures. *J Prosthodont*. 2010 Jul;19(5):369-73.
- Polyzois G, Niarchou A, Ntala P, Pantopoulos A, Frangou M. The Effect of Immersion Cleansers on Gloss, Colour and Sorption of Acetal Denture Base Material. *Gerodontology*. 2013 Jun;30(2):150-6.

Puri G, Berzins DW, Dhuru VB, Raj PA, Rambhia SK, Dhir G, et al. Effect of Phosphate Group Addition on the Properties of Denture Base Resins. J Prosthet Dent. 2008 Oct;100(4):302-8.

Qudah S, Huggett R, Harrison A. The Effect of Thermocycling on the Hardness of Soft Lining Materials. Quintessence Int. 1991 Jul;22(7):575-80.

Quinn DM. The Effectiveness, in Vitro, of Miconazole and Ketoconazole Combined with Tissue Conditioners in Inhibiting the Growth of Candida Albicans. J Oral Rehabil. 1985 Mar;12(2):177-82.

Radford DR, Watson TF, Walter JD, Challacombe SJ. The Effects of Surface Machining on Heat Cured Acrylic Resin and Two Soft Denture Base Materials: A Scanning Electron Microscope and Confocal Microscope Evaluation. J Prosthet Dent. 1997 Aug;78(2):200-8.

Radnai M, Whiley R, Friel T, Wright PS. Effect of Antifungal Gels Incorporated into a Tissue Conditioning Material on the Growth of Candida Albicans. Gerodontology. 2010 27(4):292-6.

Radnai M, Whiley R, Friel T, Wright PS. Effect of Antifungal Gels Incorporated into a Tissue Conditioning Material on the Growth of Candida Albicans. Gerodontology. 2010 Dec;27(4):292-6.

Ramage G, Tomsett K, Wickes BL, Lopez-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.

Redding S, Bhatt B, Rawls HR, Siegel G, Scott K, Lopez-Ribot J. Inhibition of Candida Albicans Biofilm Formation on Denture Material. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009 May;107(5):669-72.

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.

Rogers TR. Antifungal Drug Resistance: Does It Matter? International journal of infectious diseases. 2002 6(S47-S53).

Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, et al. Candida-Associated Denture Stomatitis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Mar;16(2):e139-43.

Sánchez-Aliaga A, Pellissari CVG, Michel MD, Arrais CAG, Neppelenbroek KH, Urban VM. Análise morfológica e mapeamento de superfície de reembasadores resilientes modificados pela adição de antimicrobianos. In: 30º SBPqO Annual Meeting, Anais eletrônico 2013: <http://www.sbpqo.org.br/resumos/RevistaSupl2013.pdf>

Sanita PV, Pavarina AC, Giampaolo ET, Silva MM, Mima EG, Ribeiro DG, et al. Candida Spp. Prevalence in Well Controlled Type 2 Diabetic Patients with Denture Stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Jun;111(6):726-33.

Sanitá PV, Pavarina AC, Giampaolo ET, Silva MM, Mima EG, Ribeiro DG, et al. Candida Spp. Prevalence in Well Controlled Type 2 Diabetic Patients with Denture

Stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 Jun;111(6):726-33.

Santarpia RP, Pollock JJ, Renner RP, Spiechowicz E. An in Vivo Replica Method for the Site-Specific Detection of Candida Albicans on the Denture Surface in Denture Stomatitis Patients: Correlation with Clinical Disease. J Prosthet Dent. 1990 Apr;63(4):437-43.

Sato M, Tsuchiya H, Akagiri M, Takagi N, Iinuma M. Growth Inhibition of Oral Bacteria Related to Denture Stomatitis by Anti-Candidal Chalcones. Aust Dent J. 1997 Oct;42(5):343-6.

Schneid TR. An in Vitro Analysis of a Sustained Release System for the Treatment of Denture Stomatitis. Spec Care Dentist. 1992 Nov-Dec;12(6):245-50.

Shapiro RS, Robbins N, Cowen LE. Regulatory Circuitry Governing Fungal Development, Drug Resistance, and Disease. Microbiol Mol Biol Rev. 2011 Jun;75(2):213-67.

Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the Geriatric Patient. J Am Geriatr Soc. 2002 Mar;50(3):535-43.

Silva MM, Mima EG, Colombo AL, Sanitá PV, Jorge JH, Massucato EM, et al. Comparison of Denture Microwave Disinfection and Conventional Antifungal Therapy in the Treatment of Denture Stomatitis: A Randomized Clinical Study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012 Oct;114(4):469-79.

Singh K, Chand P, Singh BP, Patel CB. Study of the Effect of Surface Treatment on the Long Term Effectiveness of Tissue Conditioner. J Oral Sci. 2010 Jun;52(2):261-5.

Skupien JA, Valentini F, Boscato N, Pereira-Cenci T. Prevention and Treatment of Candida Colonization on Denture Liners: A Systematic Review. J Prosthet Dent. 2013 Aug;

Spiechowicz E, Santarpia RP, 3rd, Pollock JJ, Renner RP. In Vitro Study on the Inhibiting Effect of Different Agents on the Growth of Candida Albicans on Acrylic Resin Surfaces. Quintessence Int. 1990 Jan;21(1):35-40.

Srinivasan M, Gulabani M. A Microbiological Evaluation of the Use of Denture Cleansers in Combination with an Oral Rinse in Complete Denture Patients. Indian J Dent Res. 2010 Jul-Sep;21(3):353-6.

Tan H, Woo A, Kim S, Lamoureux M, Grace M. Effect of Denture Cleansers, Surface Finish, and Temperature on Molloplast B Resilient Liner Color, Hardness, and Texture. J Prosthodont. 2000 Sep;9(3):148-55.

Taylor RL, Bulad K, Verran J, McCord JF. Colonization and Deterioration of Soft Denture Lining Materials in Vivo. Eur J Prosthodont Restor Dent. 2008 Jun;16(2):50-5.

Thomas CJ, Nutt GM. The in Vitro Fungicidal Properties of Visco-Gel, Alone and Combined with Nystatin and Amphotericin B. J Oral Rehabil. 1978 Apr;5(2):167-72.

Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Silva EB, Akiti T, Nucci M, et al. Relationship between Salivary Flow Rates and Candida Counts in Subjects with Xerostomia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002 Feb;93(2):149-54.

Truhlar MR, Shay K, Sohnle P. Use of a New Assay Technique for Quantification of Antifungal Activity of Nystatin Incorporated in Denture Liners. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 1994 71(5):517-24.

Truhlar MR, Shay K, Sohnle P. Use of a New Assay Technique for Quantification of Antifungal Activity of Nystatin Incorporated in Denture Liners. *J Prosthet Dent*. 1994 May;71(5):517-24.

Ueshige M, Abe Y, Sato Y, Tsuga K, Akagawa Y, Ishii M. Dynamic Viscoelastic Properties of Antimicrobial Tissue Conditioners Containing Silver-Zeolite. *J Dent*. 1999 Sep;27(7):517-22.

Urban VM, Lima TF, Bueno MG, Gianini M, Arioli-Filho JN, Almedia ALPF, Neppelenbroek KH. Effect of the addition of antimicrobial agents on Shore A hardness and roughness of soft relined materials. *Eur J Oral Sci*. 2013. In Press 2013

Urban VM, de Souza RF, Arrais CA, Borsato KT, Vaz LG. Effect of the Association of Nystatin with a Tissue Conditioner on Its Ultimate Tensile Strength. *J Prosthodont*. 2006 Sep-Oct;15(5):295-9.

Urban VM, Seo RS, Giannini M, Arrais CA. Superficial Distribution and Identification of Antifungal/Antimicrobial Agents on a Modified Tissue Conditioner by Sem-Eds Microanalysis: A Preliminary Study. *J Prosthodont*. 2009 Oct;18(7):603-10.

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.

Webb BC, Thomas CJ, Whittle T. A 2-Year Study of Candida-Associated Denture Stomatitis Treatment in Aged Care Subjects. *Gerodontology*. 2005 Sep;22(3):168-76.

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.

Willis AM, Coulter WA, Fulton CR, Hayes JR, Bell PM, Lamey PJ. The Influence of Antifungal Drugs on Virulence Properties of Candida Albicans in Patients with Diabetes Mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001 Mar;91(3):317-21.

Wright PS. Composition and Properties of Soft Lining Materials for Acrylic Dentures. *J Dent*. 1981 Sep;9(3):210-23.

Wright PS, Clark P, Hardie JM. The Prevalence and Significance of Yeasts in Persons Wearing Complete Dentures with Soft-Lining Materials. *J Dent Res*. 1985 Feb;64(2):122-5.

Yilmaz H, Aydin C, Bal BT, Ocak F. Effects of Different Disinfectants on Physical Properties of Four Temporary Soft Denture-Liner Materials. *Quintessence Int*. 2004 Nov-Dec;35(10):826-34.

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.

Apêndice

APÊNDICE

Tabela A1- Poder da amostra para a variável sorção de água.

Fonte de variação	Parâmetro não-centralizado	Poder observado ^b
Modelo corrigido	1399,737	1,000
Interceptar	53029,282	1,000
Material	5,919	0,678
Fármaco	233,866	1,000
Tempo	1066,797	1,000
Material * Fármaco	27,074	0,996
Material * Tempo	6,569	0,619
Fármaco * Tempo	52,619	1,000
Material * Fármaco * Tempo	27,098	0,985

b. $\alpha = 0.05$

Tabela A2- Poder da amostra para a variável solubilidade.

Fonte de variação	Parâmetro não-centralizado	Poder observado ^b
Modelo corrigido	1148,930	1,000
Interceptar	10883,074	1,000
Material	620,141	1,000
Fármaco	75,131	1,000
Tempo	256,279	1,000
Material * Fármaco	6,218	0,525
Material * Tempo	169,025	1,000
Fármaco * Tempo	9,676	0,610

b. $\alpha = 0.05$

TABELA A3- Valores originais, médias e desvios-padrão de sorção de água ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) para o material Softone modificado ou não pela adição de fármacos nos diferentes períodos de imersão em água.

		24 h				7 DIAS				14 DIAS			
		C	Ni	Ce	Cl	C	Ni	Ce	Cl	C	Ni	Ce	Cl
SOFTONE	CP1	45,43	123,86	77,21	101,76	53,99	177,03	268,50	295,70	308,12	358,34	151,67	686,22
	CP2	37,38	26,89	74,66	83,02	73,13	269,93	73,03	301,30	235,29	388,39	167,05	725,64
	CP3	57,24	124,57	30,97	49,61	39,32	161,34	187,11	304,15	183,65	325,74	126,61	590,99
	CP4	73,24	132,31	62,24	97,28	60,30	195,57	212,99	355,90	184,16	338,78	220,12	411,92
	CP5	71,81	92,69	85,05	124,37	61,22	226,64	259,23	211,66	229,90	225,31	179,58	433,72
	CP6	44,92	106,85	74,46	115,41	106,85	193,23	226,53	263,81	489,43	221,85	263,92	440,34
	CP7	46,75	119,68	33,10	131,09	71,30	163,89	108,68	281,03	283,68	351,82	217,47	278,99
	CP8	44,41	112,25	140,16	66,00	36,47	185,18	154,93	266,97	274,00	303,44	188,95	490,15
	CP9	60,20	113,57	108,79	86,07	59,69	174,38	67,02	191,60	253,32	288,36	302,42	491,77
	CP10	50,01	78,84	83,63	122,03	43,80	208,61	130,38	263,71	240,08	305,17	203,51	522,33
MÉDIA		53,14	103,15	77,03	97,66	60,61	195,58	168,84	273,58	244,00	310,72	202,13	483,00
D.P.		12,12	31,15	32,29	26,70	21,00	32,91	74,00	46,92	42,00	55,00	52,28	61,00

TABELA A4- Valores originais, médias e desvios-padrão de sorção de água ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) para o material Trusoft modificado ou não pela adição de fármacos nos diferentes períodos de imersão em água.

		24 h				7 DIAS				14 DIAS			
		C	Ni	Ce	Cl	C	Ni	Ce	Cl	C	Ni	Ce	Cl
TRUSOFT	CP1	42,27	90,55	44,41	59,69	90,35	124,17	109,19	134,25	181,82	334,91	386,05	303,34
	CP2	48,69	96,26	90,55	81,28	61,62	263,10	123,15	168,27	195,87	315,36	345,81	413,65
	CP3	24,96	90,04	58,37	54,09	67,43	206,57	132,62	79,65	130,38	320,45	304,56	344,18
	CP4	52,76	76,39	124,78	85,05	83,32	142,60	137,41	170,61	284,90	296,82	291,52	397,15
	CP5	28,37	83,22	74,36	88,62	87,09	170,51	100,43	93,51	281,44	359,46	335,63	316,88
	CP6	45,94	75,58	72,73	74,46	89,74	155,23	115,71	186,81	291,93	317,60	284,59	279,81
	CP7	55,31	93,71	66,72	85,77	88,67	129,36	98,60	162,97	367,78	299,47	251,08	331,24
	CP8	55,72	93,40	57,75	73,64	80,98	179,07	142,30	199,54	391,23	341,53	324,93	329,21
	CP9	41,25	58,87	94,83	133,74	64,58	159,10	127,73	224,50	335,12	283,78	345,51	321,16
	CP10	47,23	68,55	76,70	150,14	85,15	149,02	104,20	246,60	288,06	333,28	134,86	273,49
MÉDIA		44,25	82,66	76,12	88,65	79,89	167,87	119,13	166,67	274,85	320,26	300,45	331,01
D.P.		10,51	12,44	22,82	30,46	11,05	41,26	15,80	52,94	83,12	22,89	69,49	48,18

Tabela A5- Análise de variância 3 fatores para os dados de sorção de água.

Efeito	Graus de liberdade	Soma dos quadrados Tipo III	Média quadrática	F	P
Material (A)	1	0,00315970	0,00315970	5,92	0,0158
Fármaco (B)	3	0,12485077	0,04161692	77,96	< 0,0001
Tempo (C)	2	0,56951499	0,28475749	533,40	< 0,0001
A*B	3	0,01445372	0,00481791	9,02	< 0,0001
A*C	2	0,00350692	0,00175346	3,28	0,0394
B*C	6	0,02809093	0,00468182	8,77	< 0,0001
A*B*C	6	0,01446631	0,00241105	4,52	0,0003

Tabela A6- Médias de sorção de água ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) obtidas para os materiais resilientes nas condições avaliadas.

Material	Tempo	Fármacos			
		C	Ni	Ce	Cl
Softone	24 h	53,14 ⁽¹⁾	103,15 ⁽⁴⁾	77,03 ⁽⁷⁾	97,66 ⁽¹⁰⁾
	7 dias	60,61 ⁽²⁾	195,58 ⁽⁵⁾	168,84 ⁽⁸⁾	273,58 ⁽¹¹⁾
	14 dias	244,00 ⁽³⁾	310,72 ⁽⁶⁾	202,13 ⁽⁹⁾	483,00 ⁽¹²⁾
Trusoft	24 h	44,25 ⁽¹³⁾	82,66 ⁽¹⁶⁾	76,12 ⁽¹⁹⁾	88,65 ⁽²²⁾
	7 dias	79,89 ⁽¹⁴⁾	167,87 ⁽¹⁷⁾	119,13 ⁽²⁰⁾	166,67 ⁽²³⁾
	14 dias	274,85 ⁽¹⁵⁾	320,26 ⁽¹⁸⁾	300,45 ⁽²¹⁾	331,01 ⁽²⁴⁾

Entre parênteses códigos dos grupos de estudo correspondentes a cada valor real de *P* apresentado na Tabela A7.

Tabela A7 (1/4)- Valores de P para as comparações entre as médias dos grupos de estudo nas condições avaliadas para os dados de sorção de água.

i/j	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1		1,0000	<0,0001	0,0030	<0,0001	<0,0001	0,8677	<0,0001	<0,0001	0,0084	<0,0001	<0,0001
2	1,0000		<0,0001	0,0448	<0,0001	<0,0001	0,9990	<0,0001	<0,0001	0,1000	<0,0001	<0,0001
3	<0,0001	<0,0001		<0,0001	0,9516	0,8003	<0,0001	0,0361	0,9827	<0,0001	1,0000	<0,0001
4	0,0030	0,0448	<0,0001		<0,0001	<0,0001	0,8271	0,0380	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001
5	<0,0001	<0,0001	0,9516	<0,0001		<0,0001	<0,0001	0,9716	1,0000	<0,0001	0,2193	<0,0001
6	<0,0001	<0,0001	0,8003	<0,0001	0,0039		<0,0001	<0,0001	0,0078	<0,0001	0,9999	0,0047
7	0,8677	0,9990	<0,0001	0,8271	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	0,9414	<0,0001	<0,0001
8	<0,0001	<0,0001	0,0361	0,0380	0,9716	<0,0001	<0,0001		0,9269	0,0153	0,0003	<0,0001
9	<0,0001	<0,0001	0,9827	<0,0001	1,0000	0,0078	<0,0001	0,9269		<0,0001	0,3250	<0,0001
10	0,0084	0,1000	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	0,9414	0,0153	<0,0001		<0,0001	<0,0001
11	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	0,2193	0,9999	<0,0001	0,0003	0,3250	<0,0001		<0,0001
12	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0047	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

Tabela A7 (2/4)- Valores de P para as comparações entre as médias dos grupos de estudo nas condições avaliadas para os dados de sorção de água.

i/j	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
13	1,0000	0,9758	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,1542	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
14	0,5069	0,9457	<0,0001	0,9946	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	0,9996	<0,0001	<0,0001
15	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	0,4943	0,9993	<0,0001	0,0027	0,6275	<0,0001	1,0000	<0,0001
16	0,2322	0,7613	<0,0001	0,9997	<0,0001	<0,0001	1,0000	0,0002	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001
17	<0,0001	<0,0001	0,1284	0,0082	0,9991	<0,0001	<0,0001	1,0000	0,9953	0,0029	0,0019	<0,0001
18	<0,0001	<0,0001	0,5099	<0,0001	0,0007	1,0000	<0,0001	<0,0001	0,0015	<0,0001	0,9933	0,0185
19	0,7581	0,9944	<0,0001	0,9152	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	0,9793	<0,0001	<0,0001
20	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,9989	0,0088	<0,0001	0,0441	0,7997	0,0044	0,9893	<0,0001	<0,0001
21	<0,0001	<0,0001	0,9705	<0,0001	0,0209	1,0000	<0,0001	<0,0001	0,0385	<0,0001	1,0000	0,0009
22	0,1058	0,5296	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	0,9999	0,0007	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001
23	<0,0001	<0,0001	0,0666	0,0194	0,9927	<0,0001	<0,0001	1,0000	0,9746	0,0073	0,0007	<0,0001
24	<0,0001	<0,0001	0,3608	<0,0001	0,0004	1,0000	<0,0001	<0,0001	0,0008	<0,0001	0,9678	0,0572

Tabela A7 (3/4)- Valores de P para as comparações entre as médias dos grupos de estudo nas condições avaliadas para os dados de sorção de água.

i/j	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	1,0000	0,5069	<0,0001	0,2322	<0,0001	<0,0001	0,7581	<0,0001	<0,0001	0,0158	<0,0001	<0,0001
2	0,9758	0,9458	<0,0001	0,7613	<0,0001	<0,0001	0,9944	0,0001	<0,0001	0,5296	<0,0001	<0,0001
3	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	0,1284	0,5099	<0,0001	<0,0001	0,9705	<0,0001	0,0666	0,3608
4	<0,0001	0,9946	<0,0001	0,9997	0,0082	<0,0001	0,9152	0,9989	<0,0001	1,0000	0,0194	<0,0001
5	<0,0001	<0,0001	0,4943	<0,0001	0,9991	0,0007	<0,0001	0,0088	0,0209	<0,0001	0,9927	0,0004
6	<0,0001	<0,0001	0,9993	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	1,0000
7	0,1542	1,0000	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	1,0000	0,0441	<0,0001	0,9999	<0,0001	<0,0001
8	<0,0001	<0,0001	0,0027	0,0002	1,0000	<0,0001	<0,0001	0,7997	<0,0001	0,0007	1,0000	<0,0001
9	<0,0001	<0,0001	0,6275	<0,0001	0,9953	0,0015	<0,0001	0,0044	0,0385	<0,0001	0,9746	0,0008
10	<0,0001	0,9996	<0,0001	1,0000	0,0029	<0,0001	0,9793	0,9893	<0,0001	1,0000	0,0073	<0,0001
11	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	0,0019	0,9933	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	0,0007	0,9678
12	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0185	<0,0001	<0,0001	0,0009	<0,0001	<0,0001	0,0572

Tabela A7 (4/4)- Valores de P para as comparações entre as médias dos grupos de estudo nas condições avaliadas para os dados de sorção de água.

i/j	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
13		<0,0001	<0,0001	0,0078	<0,0001	<0,0001	0,0929	<0,0001	<0,0001	0,0023	<0,0001	<0,0001
14	0,0365		<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	1,0000	0,2754	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001
15	<0,0001	<0,0001		<0,0001	0,0129	0,9816	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	0,0056	0,9372
16	0,0078	1,0000	<0,0001		<0,0001	<0,0001	1,0000	0,4451	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001
17	<0,0001	<0,0001	0,0129	<0,0001		<0,0001	<0,0001	0,4777	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001
18	<0,0001	<0,0001	0,9816	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	1,0000
19	0,0929	1,0000	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001		0,0783	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001
20	<0,0001	0,2754	<0,0001	0,4451	0,4777	<0,0001	0,0783		<0,0001	0,6834	0,6611	<0,0001
21	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	1,0000
22	0,0023	1,0000	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	1,0000	0,6834	<0,0001		0,0003	<0,0001
23	<0,0001	<0,0001	0,0056	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	0,6611	<0,0001	0,0003		<0,0001
24	<0,0001	<0,0001	0,9371	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001	<0,0001	

Tabela A8- Valores originais, médias e desvios-padrão de solubilidade ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) para o material Softone modificado ou não pela adição de fármacos nos diferentes períodos de imersão em água.

		24 h				7 DIAS				14 DIAS			
		C	Ni	Ce	Cl	C	Ni	Ce	Cl	C	Ni	Ce	Cl
SOFTONE	CP1	17,83	30,05	28,52	23,22	30,56	23,12	41,56	45,73	63,00	37,00	61,00	60,80
	CP2	15,48	62,64	27,09	24,75	20,58	32,39	35,14	27,60	46,08	67,33	50,22	60,26
	CP3	26,38	35,04	18,13	20,47	30,76	24,24	42,78	43,29	68,08	34,26	63,00	71,91
	CP4	11,61	9,57	22,82	14,46	30,25	26,99	43,09	37,18	53,78	58,16	67,94	69,00
	CP5	10,59	11,00	22,61	15,69	28,01	24,75	39,72	31,47	72,00	45,53	57,35	84,00
	CP6	13,04	8,96	18,95	25,06	29,23	25,87	41,46	33,92	69,00	36,57	68,65	64,78
	CP7	32,70	27,60	17,83	2,85	31,78	26,79	32,09	34,73	54,00	53,37	46,35	59,00
	CP8	12,94	9,68	31,68	0,20	32,49	27,50	36,26	36,97	76,00	52,46	66,82	56,53
	CP9	16,30	7,54	17,21	12,32	30,05	26,38	35,55	35,35	60,40	38,16	51,00	72,54
	CP10	10,29	8,05	17,01	14,77	30,05	24,85	20,58	35,65	74,19	55,54	49,00	57,55
MÉDIA		16,72	21,01	22,18	15,38	29,38	26,29	36,82	36,19	63,65	47,84	58,13	65,64
D.P.		7,34	17,98	5,30	8,61	3,33	2,54	6,82	5,24	9,95	8,02	8,50	8,70

Tabela A9- Valores originais, médias e desvios-padrão de solubilidade ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) para o material Trusoft modificado ou não pela adição de fármacos nos diferentes períodos de imersão em água.

		24 h				7 DIAS				14 DIAS			
		C	Ni	Ce	Cl	C	Ni	Ce	Cl	C	Ni	Ce	Cl
TRUSOFT	CP1	22,41	15,08	17,83	13,95	2,95	6,01	20,68	23,43	22,47	23,05	22,87	6,01
	CP2	4,58	14,26	11,20	21,39	3,57	16,70	20,78	22,92	12,32	12,45	22,89	12,45
	CP3	6,32	8,96	17,93	12,02	5,40	10,70	18,84	28,32	11,71	22,82	30,34	9,78
	CP4	11,61	8,45	11,10	6,42	9,27	6,82	18,95	9,88	10,68	18,86	28,78	10,80
	CP5	6,11	7,33	21,80	18,13	21,70	7,03	20,47	13,34	10,70	8,66	20,27	24,78
	CP6	11,82	8,05	11,71	6,82	8,76	6,11	19,96	12,43	11,51	16,09	27,50	11,71
	CP7	5,81	10,29	15,18	19,25	20,20	5,19	20,78	9,68	4,99	9,98	20,78	11,80
	CP8	14,57	5,19	14,57	14,06	7,74	11,61	22,82	10,80	27,86	10,59	19,66	7,34
	CP9	8,56	4,99	16,20	18,23	11,20	11,00	19,66	38,30	24,24	13,75	20,87	11,41
	CP10	11,00	5,91	16,20	23,45	9,47	6,72	18,13	15,48	8,76	7,23	17,32	7,81
MÉDIA		10,28	8,85	15,37	15,37	10,03	8,79	20,11	18,46	14,52	14,35	23,13	11,39
D.P.		5,36	3,50	3,41	5,78	6,34	3,62	1,32	9,52	7,53	5,68	4,31	5,182

Tabela A10- Análise de variância 3 fatores para os dados de solubilidade.

Efeito	Graus de liberdade	Soma dos quadrados Tipo III	Média quadrática	F	P
Material (A)	1	0,02620870	0,02620870	620,14	< 0,0001
Fármaco (B)	3	0,00317524	0,00105841	25,04	< 0,0001
Tempo (C)	2	0,01083098	0,00541549	128,14	< 0,0001
A*B	3	0,00026280	0,0008760	2,07	0,1053
A*C	2	0,00714341	0,0357171	84,51	< 0,0001
B*C	6	0,00040892	0,00006815	1,61	0,1457
A*B*C	6	0,00024310	0,00004052	0,96	0,4546

Tabela A11- Médias obtidas de solubilidade ($\mu\text{g}/\text{mm}^3$) para os materiais resilientes nas condições avaliadas para a interação “material x tempo”.

Material	Tempo		
	24h	7 dias	14 dias
Softone	18,82 ⁽¹⁾	32,16 ⁽²⁾	58,81 ⁽³⁾
Trusoft	12,46 ⁽⁴⁾	14,34 ⁽⁵⁾	15,84 ⁽⁶⁾

Entre parênteses estão os códigos das comparações na interação “material x tempo” para os valores reais de *P* apresentados na Tabela A12.

Tabela A12- Valores de *P* para as comparações entre as médias dos grupos de estudo nas condições avaliadas para os dados de solubilidade na interação “material x tempo”.

i/j	1	2	3	4	5	6
1		<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0002	0,0188
2	<0,0001		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
3	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	<0,0001
4	<0,0001	<0,0001	<0,0001		0,7609	0,2675
5	0,0002	<0,0001	<0,0001	0,7609		0,9400
6	0,0188	<0,0001	<0,0001	0,2675	0,9400	

Tabela A13- Médias obtidas de solubilidade para o fator isolado “fármaco”.

Fármaco	C	Ni	Ce	Cl
	22,54 ⁽¹⁾	22,49 ⁽²⁾	30,87 ⁽³⁾	27,67 ⁽⁴⁾

Números entre parênteses representam as comparações realizadas no teste de Tukey para o fator “fármaco” apresentado na Tabela A14.

Tabela A14- Teste de Tukey-HSD aplicado ao fator isolado “fármaco”.

Fármacos (Comparação)	Diferença da médias	Limites de intervalos de confiança 95%		
3 – 4	31,44	-0,000101	0,006389	
3 – 1	90,31	0,005802	0,012261	***
3 – 2	111,40	0,007878	0,014401	***
4 – 3	-31,44	-0,006389	0,000101	
4 – 1	58,87	0,002598	0,009176	***
4 – 2	79,95	0,004674	0,011317	***
1 – 3	-90,31	-0,012261	-0,005802	***
1 – 4	-58,87	-0,009176	-0,002598	***
1 – 2	21,08	-0,001197	0,005414	
2 – 3	-111,40	-0,014401	-0,007878	***
2 – 4	-79,95	-0,011317	-0,004674	***
2 - 1	-21,08	-0,005414	0,001197	

*** Diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$)