FACULDADE SETE LAGOAS

CAMILLO MARTINS BRINGEL COELHO

OS EFEITOS DA GEOPRÓPOLIS SOBRE PACIENTES COM ESTOMATITE PROTÉTICA

CAMILLO MARTINS BRINGEL COELHO

OS EFEITOS DA GEOPRÓPOLIS SOBRE PACIENTES COM ESTOMATITE PROTÉTICA

Monografia apresentada ao curso de Especialização *Latu Senso* da Faculdade de Sete Lagoas como requisito parcial para a conclusão do curso de Especialização em Prótese Dentária

Orientador: Prof. Dr. Frederico Silva de Freitas Fernandes.

São Luís

Dezembro, 2016

FACULDADE DE SETE LAGOAS

Monografia intitulada **“Os efeitos da geoprópolis sobre pacientes com estomatite protética”**, de autoria do aluno Camillo Martins Bringel Coelho, aprovada pela banca examinadora, constituída pelos seguintes professores:

_____

Prof. Dr.: Frederico Silva de Freitas Fernandes -Universidade Federal do Maranhão-Orientador

_____

Prof. Dr. Júlio Pereira Filho-Universidade Federal do Maranhão-coorientador

_____

Prof.ª Esp. Valquíria Mendes Pereira Girão

São Luís, 11 de Janeiro de 2017

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela certeza de estar sempre presente na minha vida, principalmente nos momentos difíceis, me dando força para alcançar todos os meus objetivos.

Aos meus pais **Milton** e **Katiana**, por estarem sempre ao meu lado, me apoiando e me orientando em todos os momentos da minha vida, mostrando sempre o melhor caminho.

Aos meus irmãos **Danillo** e **Thamires** pelo companheirismo e amizade em todos esses anos de vida, e na certeza de que sempre poderá contar com meu apoio.

A toda minha família, em especial meus avôs **Zeca** e **Filomena** que com todo amor sempre estiveram orando pelo meu sucesso e minha felicidade. Agradecer também a minha tia **Regina** e meu avô **Bebé** que infelizmente não estão mais entre nós para comemorar esse momento incrível, mas que sem dúvida estão no céu festejando e torcendo pelo meu sucesso.

Aos professores **Fred, Júlio** e **Valquíria** pela paciência, carinho e dedicação que sempre estiveram com todos, sempre passando seus conhecimentos da melhor forma possível.

Aos nossos colaboradores, **Maysa, Kellen, Luzemir** e seu **Ozias** pela dedicação em seus trabalhos para que nós pudéssemos desenvolver a clínica da melhor forma possível. A **Ângela Barbosa**, que também se mostrou sempre muito disposta a ensinar com excelência.

À todos os colegas de turma que contribuíram de alguma forma para conclusão da minha pós-graduação, em especial minha dupla **Alessandra Machado** e à querida **Talyta Azevedo** que me ajudou bastante para a finalização do meu trabalho de conclusão de curso.

Aos nossos pacientes, em especial dona **Maria Antônia**, pela confiança em nós depositado e pela amizade adquirida ao longo do curso.

RESUMO

A estomatite protética é uma infecção oportunista causada pelo fungo do gênero *Candida,* especialmente, *Candida albicans*. Afeta, principalmente, pacientes geriátricos, é considerada uma doença de etiologia multifatorial e tem o uso contínuo de prótese, o biofilme bacteriano, xerostomia, traumatismo e outros, como alguns dos fatores predominantes para essa patologia. Tais fatores, associados aos traumas causados pelo uso incorreto de próteses (próteses totais e próteses parciais removíveis) e deficiência na higienização das mesmas, colaboram para que a mucosa subjacente às mesmas fique susceptível a essa infecção. O tratamento indicado para o tratamento desta enfermidade é feito através de medicamentos de uso tópico e sistêmico, variando de acordo com o quadro clínico e o estado geral do paciente. Entretanto, em alguns casos, observa-se a resistência de algumas cepas à aplicação dos antifúngicos convencionais, principalmente em pacientes imunocomprometidos ou que fazem uso prolongado de fármacos industrializados. Estudos mostram que o extrato de geoprópolis atuaria como uma substância terapêutica na prevenção, tratamento e alternativa complementar no combate antifúngico da estomatite protética.

Palavras-chave: Estomatite protética, *Candida albicans*, Geoprópolis.

ABSTRACT

Prosthetic stomatitis is an opportunistic infection caused by the fungus of the genus *Candida*, especially *Candida albicans*. It affects mainly geriatric patients, is considered a disease of multifactorial etiology and has the continuous use of prosthesis, bacterial biofilm, xerostomia, traumatism and others, as some of the predominant factors for this pathology. Such factors, associated with the trauma caused by the incorrect use of prostheses (total prostheses and removable partial dentures) and deficiency in the hygiene of the same, collaborate so that the underlying mucosa is susceptible to this infection. The treatment indicated for the treatment of this disease is made through topical and systemic drugs, varying according to the clinical picture and the general state of the patient. . Studies show that the geopropolis extract would act as a therapeutic substance in the prevention, treatment and complementary alternative in the antifungal combat of prosthetic stomatitis.

Key-words: Prosthetic stomatitis, *Candida albicans*, Geoprópolis.

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO 8

2-PROPOSIÇÃO 10

3-REVISÃO DE LITERTURA 11

4-DICUSSÃO 13

5-CONCLUSÃO 16

6-REFERÊNCIAS 17

1 INTRODUÇÃO

A etiologia da estomatite protética está associada ao uso de próteses totais, sendo extremamente variável, por isso é considerada uma doença multifatorial, na qual o biofilme bacteriano, uso continuo de prótese total, xerostomia, traumatismos e infecções pelo agente fúngico *Candida spp.*, constituem fatores predominantes na patologia dessa alteração[1].

A estomatite protética é uma das lesões mais prevalentes em portadores de próteses removíveis, caracteriza-se por ser uma doença crônica que pode ser diagnosticada por uma inflamação localizada ou generalizada da mucosa bucal e de difícil tratamento devido à etiologia multifatorial[2].

Em relação ao tratamento da estomatite protética, vários agentes antifúngicos de uso tópico e sistêmico são utilizados de acordo com o quadro clínico e estado geral do paciente[3,4]. Crissey *et al*[5], (1995) destacam a ocorrência de resistência de algumas cepas aos antifúngicos convencionais, principalmente em pacientes imunocomprometidos. Isto ocorre principalmente pelo uso indiscriminado e prolongado de fármacos industrializados, tornando o uso de produtos de origem natural uma importante alternativa, destacando-se entre estes a própolis.

A própolis é uma mistura complexa de substâncias resinosas coletadas pelas abelhas, sendo amplamente utilizada no preparo de cosméticos. Sua composição é bastante diversificada. Fazem parte deste produto apícola, resinas, bálsamos, cera, óleos voláteis, pólen, sendo identificados ainda ácidos aromáticos insaturados, flavonoides e microelementos. Pode variar qualitativa e quantitativamente devido à biodiversidade da vegetação de cada região visitada pelas abelhas, à época de coleta e à espécie de abelha[6,7].

Porém, independentemente da variabilidade na composição química, propriedades biológicas, como: antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, citotóxica, hepatoprotetora e imunomodulatória tem sido frequentemente demonstradas em próp olis de abelhas com ferrão, especialmente *Apis mellifera*[8,9,10,11].

A própolis tem sido utilizada pela população mundial como medicamento alternativo, indiscriminadamente e muitas vezes sem indicação

médica. É ainda considerado um cosmético, sendo alvo constante de estudos *in vitro* e *in vivo*, em diversos países, evidenciando a importância de pesquisas que possam indicar o melhor uso desta substância.

Tendo em vista a importância clínica da estomatite protética e sua elevada frequência nos pacientes usuários de próteses removíveis, a geoprópolis tem se tornado uma alternativa viável e complementar no combate antifúngico da estomatite.

2- PROPOSIÇÃO

Esta revisão de literatura tem como propósito apresentar as propriedades do Geoprópolis como um agente complementar no combate às infecções fúngicas que acometem pacientes usuários de próteses dentárias.

3-REVISÃO DE LITERATURA

Vários estudos estão sendo realizados, com o intuito de avaliar as vantagens e desvantagens do extrato de geoprópolis sobre o tratamento de pacientes com estomatite protética, afim de tornar-se uma substância terapêutica na prevenção, tratamento e alternativa complementar no combate antifúngico da estomatite protética. Alegra & Genari[1] (2000) demonstraram que a candidose é uma doença de etiologia multifatorial, que tem como fatores predominantes o biofilme bacteriano, o uso contínuo de prótese total, a xerostomia, traumatismos e infecções pelo agente fúngico *Candida spp*. Arendorf & Walker[12] (1980) e Lucas[13] (1993), preocuparam-se em relatar a incidência de *Candida albicans* em diversas situações. Foi observado de 30 a 45% de adultos sadios com o microorganismo presente; 50 a 65% em indivíduos que usam próteses removíveis. Rodu *et al*[14], (1988) observaram em 90% dos pacientes com leucemia e que foram submetidos a quimioterapia. E por último, Dupont *et al*[15], (1992) constataram que 95% dos pacientes com AIDS apresentavam *Candida albicans* na cavidade bucal.

Bagg *et al*[16] (2003) e Li *et al*[17] (2007) mostraram que o aumento na prevalência de infecções causadas por espécies de Candida não-albicans é preocupante, à medida que essas espécies tornam-se mais resistentes aos agentes antifúngicos convencionais. Entre as espécies de Candida não-albicans, a *Candida glabrata* vem sendo considerada a de maior virulência no desenvolvimento da estomatite induzida por prótese[18,19,20].

Em relação ao tratamento da estomatite protética, vários agentes antifúngicos de uso tópico e sistêmico tem sido utilizados, porém Crissey *et al* [5],

(1995) destacaram a ocorrência de resistência de algumas cepas aos antifúngicos convencionais, principalmente em pacientes imunocomprometidos. Por isso, a própolis tem se tornado uma alternativa viável, entretanto, necessita de mais estudos comprobatórios. Bankova[6], (2005) e Katircioglu & Mercan[7], (2006) mostraram que o extrato de geoprópolis tem uma composição bastante diversificada, e que pode variar qualitativa e quantitativamente devido à biodiversidade da vegetação de cada região visitada pelas abelhas, à época de coleta e à espécie de abelha. Porém, Ahn *et al*[8], (2004), Banskota *et al*[9], (2000), Orsolic & Basic[10], (2005) e Sforcin[11], (2007) viram que, independentemente da variabilidade na composição química, propriedades biológicas como antimicrobiana, antiinflamatória, antioxidante, antitumoral, citotóxica, hepatoprotetora e imunomodulatória têm sido demonstrada em própolis de abelhas com ferrão.

4- DISCUSSÃO

Micro-organismos como *C. albicans* estão associados à mucosa bucal sem causar dano, integrando a sua microbiota. Entretanto, esses micro-organismos, em várias situações, podem colonizar tecidos causando tanto infecções oportunistas localizadas como infecções em manifestações sistêmicas, muitas vezes graves, de difícil controle, sobretudo quando o hospedeiro apresenta alguns fatores predisponentes, tais como: uso prolongado de antibióticos, endocrinopatias, imunossupressão, infecção pelo HIV, entre outros[21,22].

A capacidade de bactérias e fungos superarem os mecanismos de defesa do hospedeiro e colonizarem superfícies depende do resultado da virulência do microorganismo contra a competência da defesa do hospedeiro e a eficiência na remoção destes microorganismos da base da prótese. Por isso a importância da confecção de uma prótese bem adaptada, sem excessos de resina acrílica e porosidade que facilitem a colonização de bactérias e fungos. Se o sistema imunológico do hospedeiro falhar e uma higienização precária associada a traumas estiverem presentes, um ciclo patológico iniciará. Outros fatores, como xerostomia e uso noturno da prótese facilitarão uma proliferação do biofilme microbiano e toxinas penetrarão nos tecidos causando inflamação da mucosa sob a prótese, caracterizando o aparecimento da estomatite protética.

A incidência da *Candida albicans* foi relatada por diversos autores. Arendorf & Walker[12], (1980) e Lucas[13], (1993) observaram 30% a 45% de adultos sadios com o microorganismo presente; 50% a 65% de indivíduos que usam próteses removíveis apresentam o fungo; em 90% dos doentes de leucemia e que foram submetidos a quimioterapia[14]; e 95% dos pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) também apresentavam *Candida albicans* na cavidade bucal[15].

O aumento na prevalência de infecções causadas por espécies de *Candidas* não-albicans é preocupante, à medida que essas espécies tornam-se mais resistentes aos agentes antifúngicos comumente utilizados[16,17]. Sendo assim, candidoses associadas a altos níveis dessas espécies de *Candida* são mais difíceis de serem tratadas[23,24], em especial as infecções ocasionadas pela *Candida glabrata*,

a qual está fortemente associada a infecções sistêmicas generalizadas com alta taxa de mortalidade[17,25].

Responsável por 15% das candidoses ocorridas na mucosa oral[26], *Candida glabrata* vem sendo considerada a espécie de *Candida* não-albicans com maior potencial de virulência no desenvolvimento da estomatite induzida por prótese[18,19,20]. Estudos observaram uma alta prevalência da *Candida glabrata* em casos severos de estomatite protética, especialmente quando em associação com a *Candida albicans*[27,28]. Existiria um sinergismo entre essas duas espécies[17,20], tornando o biofilme misto de *Candida albicans* e *Candida glabrata* menos suscetível à ação da saliva e de agentes químicos e, portanto mais patogênico.

A terapia antifúngica empregada inclui os derivados poliênicos B, que modificam a permeabilidade da membrana celular dos fungos, causando sua morte, como a Nistatina. A droga está disponível na forma de suspensão para bochechos, pode ser deglutida, mas apresenta sabor desagradável, que pode causar náusea e vômito. A Anfotericina B, de uso parenteral, é também um derivado poliênico reservado para casos sistêmicos graves e possui efeitos colaterais como febre, calafrios, náusea, diminuição da função renal com elevação da concentração de ureia e creatinina e redução dos níveis de potássio[29].

O uso de derivados azólicos, como o Cetoconazol, o Itraconazol, o Fluconazol e Miconazol agem bloqueando a síntese de ergosterol da parede celular dos fungos, também é indicado para quadros graves de candidoses severas da cavidade oral ou com envolvimento do trato orofaríngeo[30]. Os efeitos adversos mais comuns do Cetoconazol são náusea e prurido e, menos frequentemente, podem ocorrer problemas gastrointestinais e disfunção hepática, devendo-se sempre realizar monitoramento antes e durante a administração da terapêutica[31].

Uma vez que os métodos mencionados não são absolutamente eficazes, a recorrência da doença é frequente[32]. O desconforto ao paciente pela dificuldade de aplicação do antifúngico, tempo de ação no organismo e sabor desagradável, que pode causar náusea e vômito, muitas vezes se torna motivo de queixa e desistência do tratamento por parte de alguns. Além disso, tem sido relatado que as espécies de *Candida* podem desenvolver resistência à nistatina[33].

É importante ressaltar que a confecção de próteses novas, corretamente acrilizadas e ajustadas, controles periódicos, métodos eficientes de desinfecção e remoção noturna da prótese fazem parte de um conjunto de medidas visando um tratamento preventivo. Quando a doença já está instalada, um tratamento curativo deve ser instituído, incluindo, avaliação e tratamento de doenças sistêmicas que debilitam o sistema imunológico e uso de antifúngicos para eliminação da infecção dos tecidos.

As medicações antifúngicas devem ser empregadas de maneira controlada, por períodos de 15 a 30 dias, nos casos mais severos ou em pacientes imunosuprimidos, e apenas se as outras medidas preventivas não tiverem resolvido a doença, para que não haja uma infecção recorrente com cepas mais resistentes[34].

Com isso, o uso de extratos de geoprópolis tem se tornado uma alternativa no tratamento da estomatite protética, visto que os tradicionais antifúngicos, como nistatina e Fluconazol muitas vezes se tornam motivo de queixa dos pacientes que interrompem a medicação antifúngica antes mesmo de resolver a doença crônica.

5-CONCLUSÃO

A alta prevalência da estomatite protética em todo o mundo exige mais estudos sobre a colonização microbiana das próteses totais e o desenvolvimento de novas terapias no tratamento dessa doença. Com base nisso fica evidente a possibilidade do uso de extratos de geoprópolis como tratamento e alternativa complementar no combate antifúngico da estomatite protética.

6-REFERÊNCIAS

1. ALLEGRA, F & GENARI, PU 2000. **Doenças da mucosa bucal.** São Paulo: Editora Santos, p. 87-88;

2. BUDTZ-JORGENSEN, E. Clinical aspects of Candida infection in denture wearers. **J Am Dent Assoc** . v.96, n.3 p.474-9. 1978

3. MARTINS, ER & LACAZ, CS 1980. Terapêutica das candidíases. In: Lacaz CS. Candidíases. São Paulo: USP, p. 178-189.

4. CURY, AE, et. al. Sensibilidade in vitro de leveduras do gênero Candida à violeta de genciana. *Rev Microbiol*. v. 8 p. 84-88. 1997

5. CRISSEY, JT et. al. Manual of medical mycology. Cambridge: Blackwell Science. 1995

6. BANKOVA, V 2005. Chemical diversity of propolis and the problemof standardization. **J. Ethnopharmacol**., v. 100(1-2), p. 114 – 117.

7. KATIRCIOGLU, H & MERCAN. Antimicrobial Activity and Chemical Composition of Turkish propolis from different regions. **Afr J Biotechnol**., v. 5, p.1151-1153. 2006

8. AHN *et al*., 2004. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea. **J Agric Food Chem** 52, p.7286-7292;

9. BANKSOTA *et al*., 2000. Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China. **J Ethnopharmacol***.,* v.72, p.239-246.

10. ORSOLIC, N & BASIC, I. Antitumor, hematostimulative and radioprotective action of water-soluble derivative of propolis (WSDP). **Biomed Pharmacother,** v.59, p.561-570. 2005

11. SFORCIN, JM 2007. Propolis and the immune system: a review. **J Ethnopharmacol***.,* v. 113, p.1-14.

12. ARENDOF,TM & WALKER, DM 1980. Candida albicans: its association with dentures, plaque and the oral mucosa. **J. Dent Assoc** *Afr***.** 35: (563-569).

13. LUCAS, V. Association of psychotropic drugs, prevalence of denture-related stomatitis and oral candidosis. **Community Dent Oral Epidemiol**. v. 21, n. 5, p. 313-316. 1993

14. RODU, B. et al. The pathogenessis and clinical significance of cytologically detectable oral candida in acute leukaemia. Cancer. v. 62: p. 2042-2046. 1998

15. DUPONT, B et al. Fungal infections in AIDS patients. **J Med Mycol**. v. 30 n.1, p. 9-28. 1992

16. BAGG, J et al., 2003. High prevalence of non-*albicans* yeasts and detection of anti-fungal resistance in the oral flora of patients with advanced cancer. **Palliat Med**. v. 17, n. 6, p. 477-81;

17. LI et al.. Candida glabrata: an emerging oral opportunistic pathogen. **J Dent Res** v. 86, p. 204-15. 2007

18. LUO, G & SAMARANAYAKE, LP. Candida glabrata, an emerging fungal pathogen, exhibits superior relative cell surface hydrophobicity and adhesion to denture acrylic surfaces compared with Candida albicans. **Apmis**; v. 110, p. 601-10. 2002.

19. HE *et al*., 2006. In vitro adhesion of Candida species to denture base materials. *Mycoses*; v. 49 p. 80-4. 2006

20. PEREIRA-CENCI T. **Avaliação da formação de biofilme de espécies de Candida sobre a superfície de resinas acrílicas para base e reembasamento de próteses removíveis***.* 2008. Tese (Doutorado) Piracicaba: Universidade Estadual de Campinas. –, Piracicaba. 2001.

21. SARAMANAYAKE, LP. Oral candidosis: an old disease in new guises. **Dent Update**, v. 17 n. 1, p. 36-38. 1990

22. APKAN, A & MORGAN R 2002. Oral candidiasis. **J Postgrad Med**., 78: (455-459).

23. WILLOCKS, L, et al. Fluconazole resistance in AIDS patients. **J Antimicrob Chemother**., v. 28 n. 6, p. 937-9. 1991

24. HITCHCOCK et al. Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother*; v. 37 n.9 p.1962-5. 1993

25. PFFALER, MA & DIEKEMA, DJ 2007. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clin Microbiol Rev**., v. 20, n.1, p. 133-63.

26. CORMAK et al., 1999. An adhesin of the yeast pathogen Candida glabrata mediating adherence to human epithelial cells. **Science;** 285:578-82.

27. BARBEAU *et al*., 2003. Reassessing the presence of Candida albicans in denture-related stomatitis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**., v. 95, n.1, p. 51-59, Jan.2003

28. COCO et al. Mixed Candida albicans and Candida glabrata populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. **Oral Microbiol Immunol;** v. 23 p.377-83. 2008

29. MARQUES, S.A.; CAMARGO, R.M.P. Paracoccidiodomicose. In: Zaitz C. et al. Compêndio de micologia médica. Rio de Janeiro: **Medsi**, p. 231-263. 1998

30. ANDRADE, ED. **Protocolos indicados na Prática Odontológica.** In:Terapêutica medicamentosa em odontologia. São Paulo: Artes Médicas, 1999, p.149-183;

31. SANS, M.; Newman, et al. Drogas individuais. In: Newman M, Komman K. O uso de antibióticos e antimicrobianos na prática odontológica. São Paulo: Quintessence, p.68-88. 1997.

32. MAYER-BISCANIN, M et al. Effects of low-level laser therapy on *Candida albicans* growth in patients with denture stomatitis. **Photomedicine and Laser Surgery**; v. 23, n. 3, p.328-32. 2005

33. CHANDRA, J et al. Antifungal Resistance of Candida Biofilms Forme don Denture Acrylic in vitro. **J Dent Res** v. 80 n.3 p. 903-8. 2001.

34. ANDRADE, ED. **Terapêutica medicamentosa em odontologia:** procedimentos clínicos e uso de medicamentos nas principais situações na prática odontológica. 1ª Ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000. 180 p;