



EFICÁCIA DE AGENTES ANTIFÚNGICOS INCORPORADOS EM MATERIAIS DE BASES DE PRÓTESES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

MONIKA LAMAS FERREIRA¹; ANDRESSA DA SILVA BARBOZA²; GEORGIA ARLA CABRERA KHADER³ FERNANDA GERALDO PAPPEN⁴; RAFAEL GUERRA LUND⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – monikalamasf@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – andressahb@hotmail.com

Universidade Federal de Pelotas – georgiakhader@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – ferpappen@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – rafael.lund@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Materiais poliméricos são um substrato fácil para a colonização de fungos e bactérias e formação de biofilme, devido à algumas propriedades físicas, como ângulo de contato, rugosidade da superfície e energia de superfície livre (KOCH et al., 2013). A formação de biofilme em bases protéticas pode, além de causar estomatite protética, reduzir a vida útil desses dispositivos. Terapias sistêmicas com antifúngicos são prescritas por cirurgiões-dentistas para o combate à estomatite protética, associadas a um protocolo de higiene ou até mesmo à suspensão do uso da prótese por tempo limitado. No entanto, essas estratégias apresentam obstáculos como efeitos colaterais, além de serem sensíveis ao compromisso dos pacientes em utilizá-las corretamente e à coordenação motora dos idosos, que são os usuários habituais. Ainda, também podem ser prescritos agentes de limpeza, para limpeza da prótese ou da cavidade oral, que geralmente são compostos por agentes antimicrobianos. No entanto, esses agentes podem causar alterações nas propriedades físicas e químicas após o uso prolongado, principalmente em casos recorrentes de candidíase (AL-THOBITY et al., 2019).

Para superar esses obstáculos no tratamento da candidíase, agentes antifúngicos estão sendo incorporados aos materiais protéticos como um tratamento tópico alternativo (AL-HADDAD et al., 2014; CHOPDE et al., 2012). Embora seu modo de ação já esteja bem estabelecido no uso oral, ainda é necessário saber se essa incorporação realmente se torna efetiva contra *Candida albicans*, uma vez que o comportamento dessas drogas em materiais poliméricos ainda não está claro. Portanto, o objetivo desta revisão sistemática é investigar e resumir as evidências científicas sobre o efeito da incorporação de antifúngicos convencionais em materiais de base para próteses , no combate à *Candida spp.*

2. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis, PRISMA Guidelines* (MOHERS, 2009). A busca foi realizada por dois revisores independentes (M.L.F. e A.S.B.) em sete bases de dados eletrônicas: PubMed (MEDLINE), Web of Science, Scopus, Scielo, Embase, The Cochrane Library e Lilacs, sem qualquer restrição de idioma ou período. Para identificar os estudos elegíveis para esta revisão, uma estratégia de busca foi desenvolvida usando os termos Medical Subject Headings (MeSH). Todos os estudos identificados foram exportados para o sistema Rayyan (Rayyan Systems Inc.). Inicialmente, o título e



os resumos de todos os artigos disponíveis foram avaliados pelos revisores e, em seguida, os manuscritos foram selecionados para a revisão do texto completo de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: estudos que avaliaram a incorporação de antifúngicos convencionais em materiais protéticos; estudos que realizaram avaliações microbiológicas; estudos com desenhos experimentais.

Estudos observacionais, revisões, opiniões de especialistas, resumos de congressos e estudos que investigaram outros agentes antimicrobianos foram excluídos da análise. Eventuais divergências entre os revisores quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por meio de discussão e consenso entre eles. Os dados de interesse foram exportados manualmente para uma planilha (Microsoft Office Excel 2016; Microsoft Corp). Os dados extraídos de cada manuscrito foram autor, ano, país, antifúngico testado, microrganismos testados, material protético testado, testes utilizados, principais resultados e periódico. Dados parcialmente ausentes foram recuperados entrando em contato com os autores.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 7978 estudos foram inicialmente coletados dos bancos de dados. Após a remoção das duplicatas, 6.766 artigos foram avaliados quanto ao título e resumo. Destes estudos, 6.731 foram excluídos, restando 35 para leitura de texto completo; posteriormente, 5 outros estudos foram incluídos após serem selecionados da lista de referências dos artigos incluídos (Figura 1). A maioria dos estudos investigaram a incorporação de agentes antifúngicos em condicionadores de tecido ($n=14$), seguido por PMMA (poli methyl metacrilato) ($n=11$), polímero acrílico PEM/THFM ($n=3$) e adesivo para dentaduras ($n=2$). A nistatina foi o agente antifúngico mais estudado ($n=14$), juntamente com o fluconazol ($n=13$) e o miconazol ($n=9$), a clorexidina foi usada como controle em onze estudos. Em relação à avaliação da qualidade dos estudos, nenhum estudo realizou cálculo de amostra e apenas um realizou randomização. A maioria dos estudos apresentou baixo risco de viés nos seguintes itens: presença de grupo negativo e identificação de cepa. Além disso, metade dos estudos relatou presença de grupo controle.

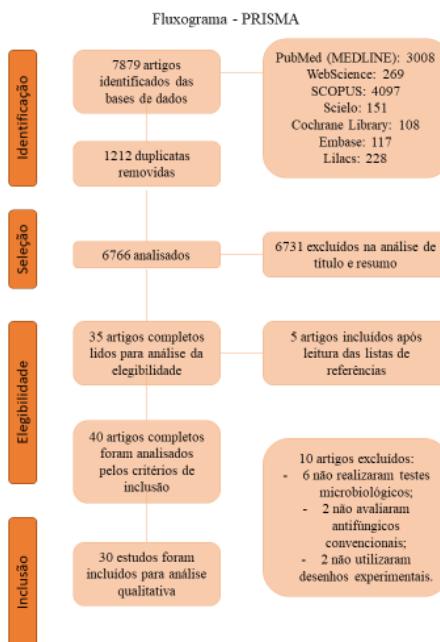


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos (PRISMA).



O interessante dessas propostas é combinar o sistema de liberação de medicamentos com um objeto já utilizado pelos pacientes, que é a prótese dentária, que acaba concedendo uma dupla funcionalidade. A partir daí, os pacientes não precisariam cumprir uma rotina de higiene tão rígida, nem de administração de medicamentos, além de garantir que esses fármacos tenham um tempo prolongado de ação em contato com a mucosa. Para isso, diferentes técnicas têm sido desenvolvidas para a incorporação desses medicamentos em próteses dentárias ou materiais acessórios. Enquanto a maioria dos estudos realizou a incorporação manual dos antifúngicos, quatro estudos realizaram a polimerização de enxertia iniciada por plasma, uma metodologia mais sofisticada onde ocorre a alteração das propriedades físicas da superfície polimérica para promover uma ligação mais forte dos antifúngicos e assim, uma liberação controlada no meio oral (SUN et al., 2013).

O objetivo da maioria dos estudos foi a incorporação de antifúngicos, normalmente já utilizados nas terapias convencionais citadas acima, nesses dispositivos e testar sua eficácia contra microrganismos causadores de candidíase oral, por meio de metodologias *in vitro*. As metodologias de avaliação microbiológica mais utilizadas foram ensaios de difusão em ágar e “camadas de ágar” em placas de Petri, e todos os estudos investigaram efeito inibitório contra espécies de *Candida*. Os medicamentos incorporados a esses dispositivos eram em sua maioria antifúngicos das classes de polienos e triazóis, representados pela nistatina (n=14) e fluconazol (n=13), respectivamente. Em uma visão geral, a nistatina foi o grupo mais investigado incorporado em materiais protéticos e apresentou resultados positivos, mostrando um efeito maior na colonização por *Candida spp.* do que o fluconazol (FALAH-TAFTI et al., 2010; SCHNEID, 1992), a anfotericina B (TRUHLAR et al., 1994) e o clotrimazol (SCHNEID, 1992), e resultados semelhantes ao cetoconazol inibindo completamente o crescimento de *Candida spp.* (BARUA et al., 2017). Já o fluconazol, o agente da classe dos azóis mais investigado, foi incorporado na formulação a 10% p/p, para análise de sua lixiviação e comportamento antibiofilme. Quanto aos demais agentes azólicos, miconazol, itraconazol, clotrimazol e cetoconazol foram incorporados à resina acrílica, condicionadores de tecidos e adesivos para próteses dentárias. Tanto cetoconazol e miconazol mostraram uma inibição de atividade semelhante à nistatina quando incorporados em condicionadores de tecido (BARUA et al., 2017), na mesma concentração em ensaios de ágar, embora tenham menor eficácia do que nistatina. Além disso, o itraconazol teve resultados divergentes em ensaios de difusão em ágar, quando incorporado em condicionadores de tecido. O clotrimazol apresentou liberação sustentada e potente efeito inibidor do biofilme quando enxertado em discos de acrílico (WEN et al., 2016), mas só teve atividade inibidora em altas concentrações, apresentando comportamento dose-dependente, quando incorporado a condicionadores de tecidos (SCHNEID, 1992).

4. CONCLUSÕES

O uso de agentes antifúngicos incorporados em materiais protéticos é amplamente investigado e apresenta resultados promissores na eficácia antimicrobiana, especialmente contra *Candida spp.* No entanto ainda é necessária uma padronização nas metodologias utilizadas e rigor no delineamento *in vitro* para facilitar a comparação e análise dos resultados na implicação clínica dos achados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-HADDAD, A.; ROUDSARI, R.V.; SATTERTHWAITE, J.D. Fracture toughness of heat cured denture base acrylic resin modified with Chlorhexidine and Fluconazole as bioactive compounds. **Journal of Dentistry**, United Kingdom, v. 42, n. 2, p. 180-184, 2014.
- AL-THOBITY, A.M.; GAD, M.; ARREJAI, A.; ALNASSAR, T.; AL-KHALIFA, K.S. Impact of Denture Cleansing Solution Immersion on Some Properties of Different Denture Base Materials: An *In Vitro* Study. **Journal of Prosthodontics**, United Kingdom, v.28, n.8, p.913–9, 2019.
- BARUA, D.R.; BASAVANNA, J.M.; VARGHESE, R.K. Efficacy of neem extract and three antimicrobial agents incorporated into tissue conditioner in inhibiting the growth of *C. albicans* and *S. mutans*. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, India, v. 11, n. 5, p. ZC97, 2017.
- CHOPDE, N.; KHADE, M.; KHADTARE, Y.; SHAH, S.; APRATIM, A.; PHARANDE, A. *In vitro* antifungal activity of two tissue conditioners combined with nystatin, miconazole and fluconazole against *Candida albicans*. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, United States, v. 13, n. 5, p. 695-8, 2012.
- FALAH-TAFTI, A.; JAFARI, A.A.; LOTFI-KAMRAN, M.H.; FALLAHZADEH, H.; HAYAN, R.S. 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**, United States, v. 7, n. 1, p. 18, 2010.
- KOCH, C.; BÜRGERS, R.; HAHNEL, S. *Candida albicans* adherence and proliferation on the surface of denture base materials. **Gerodontology**, Denmark, v.30, n.4, p.309–13, 2013.
- MOHER, D.; SHAMSEER, L.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M.; GROUP P. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, Canada, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2015.
- SCHNEID, T.R. An *in vitro* analysis of a sustained release system for the treatment of denture stomatitis. **Special Care in Dentistry**, United States, v. 12, n. 6, p. 245-250, 1992.
- SUN, X.; CAO, Z.; YEH, CK.; SUN, Y. Antifungal activity, biofilm-controlling effect, and biocompatibility of poly(N-vinyl-2-pyrrolidinone)-grafted denture materials. **Colloids Surf B Biointerfaces**, United States, v. 110, p. 96-104, 2013.
- TRUHLAR, M.R.; 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**, United States, v. 71, n. 5, p. 517-524, 1994.
- WEN, J.; YEH, C.K.; SUN, Y. Functionalized denture resins as drug delivery biomaterials to control fungal biofilms. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, United States, v. 2, n. 2, p. 224-230, 2016.