



Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Prótese e Periodontia



**MUCOADESIVO CONTENDO NISTATINA COMPLEXADA COM β -
CICLODEXTRINA PARA O TRATAMENTO DE ESTOMATITE
PROTÉTICA: UM ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Projeto submetido para apreciação no Comitê de
Ética e Pesquisa em Seres Humanos da FOB-USP

Pesquisadora responsável: Profa. Dra. Karin Hermana Neppelenbroek

**Bauru
2025**

RESUMO

A estomatite protética (EP) é a candidose oral mais prevalente entre os usuários de próteses removíveis e a lesão bucal mais comum em idosos. Apesar do tratamento convencional com antifúngicos tópicos ou sistêmicos ser eficaz no alívio de seus sinais e sintomas, tem sido comumente observado um quadro de reinfecção da mucosa bucal em até duas semanas após o tratamento. Nas últimas décadas, mucoadesivos com sistema de liberação de fármacos se tornaram uma tendência na tecnologia farmacêutica, pois possibilitam uma absorção mais rápida diretamente no local infectado, além de melhor a adesão nos tecidos mucosos e a biodisponibilidade medicamentosa. Ainda, complexos de inclusão com ciclodextrinas têm sido sugeridos para aumentar a solubilidade dos fármacos e a estabilidade da molécula. Foi demonstrado que complexo de inclusão nistatina:beta-ciclodextrina (Nis:βCD) aumentou a solubilidade aquosa e estabilidade do fármaco e otimizou a atividade antifúngica da formulação, sem interferir com suas propriedades viscoelásticas e mucoadesivas. A complexação da nistatina permitiu também a utilização de uma dose terapêutica do fármaco reduzida em mais da metade em comparação à sua forma livre. Já a formulação mucoadesiva em gel contendo Nis:βCD demonstrou potencial de cicatrização de feridas e ótima citocompatibilidade, inclusive em modelo organotípico de mucosa oral. Esses achados sugerem o potencial dessa formulação para um uso clínico seguro e com eficácia superior aos tratamentos com antifúngicos tópicos convencionais. Dessa forma, o presente ensaio clínico randomizado tem por objetivo: 1) avaliar a eficácia a longo prazo de uma formulação mucoadesiva contendo complexo de inclusão Nis:βCD no tratamento da EP; 2) comparar a efetividade desse método de liberação gradual de fármaco com a terapia antifúngica tópica convencional.; 3) investigar a aceitabilidade da terapia proposta e seu impacto na qualidade de vida associada à saúde bucal (QVSB) e satisfação do paciente com a prótese. Participantes (N=45) portadores de EP e usuários de pelo menos uma prótese total superior (PTS) serão aleatoriamente distribuídos de acordo com um dos tratamentos instituídos por 7 ou 14 dias (n=15): Controle: nistatina suspensão oral (100.000 IU/m) 4x/dia; 2Nis:βCD: mucoadesivo contendo Nis:βCD, 2x/dia; 2Nis:βCD: mucoadesivo contendo Nis:βCD 2x/dia. A efetividade dos tratamentos propostos será avaliada por exames citológicos por esfregaço e culturas micológicas quantitativas obtidos da superfície interna da PTS e mucosa palatina de suporte de todos os pacientes antes e ao final do tratamento e após 30 e 60 de acompanhamento. Para a documentação da resposta clínica, serão obtidas fotografias padronizadas da mucosa palatina dos pacientes em cada consulta. Nesses mesmos períodos de avaliação dos tratamentos, a aceitabilidade das terapias será investigada por análise hedônica e seu impacto na QVSB e na satisfação dos pacientes com a PTS serão avaliados por meio do questionário OHIP-EDENT e da Universidade de McGill, respectivamente. Os dados serão avaliados pelos testes estatísticos mais apropriados ($\alpha=0,05$).

Palavras-chave: Estomatite sob Prótese; *Candida albicans*; Ciclodextrinas, Nistatina; Liberação Controlada de Fármacos.

*Em acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): <http://decs.bvs.br/>

ABSTRACT

Denture stomatitis (DS) is the most prevalent form of oral candidiasis among removable denture wearers and the most common oral lesion in the elderly. Although conventional treatment with topical or systemic antifungals is effective in relieving its signs and symptoms, reinfection of the oral mucosa is commonly observed within two weeks after treatment. In recent decades, mucoadhesive drug delivery systems have become a trend in pharmaceutical technology, as they enable faster drug absorption directly at the infected site, in addition to improving adhesion to mucosal tissues and enhancing drug bioavailability. Furthermore, inclusion complexes with cyclodextrins have been suggested to increase drug solubility and molecular stability. It has been demonstrated that the nystatin:beta-cyclodextrin (Nys:βCD) inclusion complex increases the drug's aqueous solubility and stability and optimizes the antifungal activity of the formulation, without interfering with its viscoelastic and mucoadhesive properties. The complexation of nystatin also allowed the use of a therapeutic dose reduced by more than half compared to its free form. Moreover, the mucoadhesive gel formulation containing Nys:βCD demonstrated wound healing potential and excellent cytocompatibility, including in an organotypic oral mucosa model. These findings suggest the potential of this formulation for safe clinical use with superior efficacy compared to conventional topical antifungal treatments. Thus, the present randomized clinical trial aims to (1) evaluate the long-term efficacy of a mucoadhesive formulation containing the Nys:βCD inclusion complex in the treatment of DS; (2) compare the effectiveness of this gradual drug release method with conventional topical antifungal therapy; and (3) investigate the acceptability of the proposed therapy and its impact on oral health-related quality of life (OHRQoL) and patient satisfaction with the denture. Participants (N=45) with DS and users of at least one maxillary complete denture (MCD) will be randomly assigned to one of the following treatment protocols for 7 or 14 days (n=15): control group receiving oral nystatin suspension (100,000 IU/mL), 4 times/day; 2Nys:βCD group receiving mucoadhesive gel containing Nys:βCD, twice/day; and 4Nys:βCD group receiving mucoadhesive gel containing Nys:βCD, 4 times/day. The effectiveness of the proposed treatments will be evaluated through cytological smear examinations and quantitative mycological cultures obtained from the intaglio surface of the MCD and the supporting palatal mucosa of all patients at baseline, at the end of treatment, and after 30 and 60 days of follow-up. Standardized photographs of the patients' palatal mucosa will be taken at each visit to document clinical response. At the same time points, therapy acceptability will be investigated using a hedonic scale, and the impact on OHRQoL and patient satisfaction with the MCD will be assessed using the OHIP-EDENT questionnaire and the McGill Denture Satisfaction Questionnaire, respectively. Data will be analyzed using the most appropriate statistical tests ($\alpha = 0.05$).

Keywords: Denture Stomatitis; *Candida albicans*; Cyclodextrins; Nystatin; Drug Liberation.

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

1. ENUNCIADO DO PROBLEMA

A estomatite protética (EP) é considerada a forma mais comum de candidíase bucal e a principal lesão bucal em idosos, e pode atingir até dois terços dos palatos de usuários de uma prótese total removível superior (Abuhajar et al., 2023; Alves et al., 2020; Peric et al., 2024). Múltiplos fatores etiológicos podem contribuir com a doença, sobretudo aqueles locais e sistêmicos que favorecem a adesão fúngica e a formação de biofilmes polimicrobianos contendo *Candida*, já que o supercrescimento dessas espécies, especialmente *Candida albicans*, nas bases acrílicas protéticas bem como a infecção fúngica dos tecidos protéticos de suporte têm sido relacionados com 70 a 80% dos casos (Gad; Fouda; 2020; Qiu et al., 2023). Além das condições sistêmicas que levam a redução da imunidade do indivíduo, devem ser considerados os fatores locais como comprometimento da função das glândulas salivares e do fluxo salivar, trauma causado por próteses desadaptadas e antigas, higiene bucal e das próteses comprometida e uso das próteses durante o período do sono (Procópio et al., 2022; Gendreau; Loewy, 2011; McCreynolds et al., 2023).

O tratamento da EP é altamente desafiador devido às elevadas taxas de recorrência da doença após um período curto do término da terapia antifúngica convencional com agentes tópicos ou sistêmicos (Cross et al., 1998; Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022), o que tem sido diretamente relacionado a um aumento na resistência das espécies de *Candida* a esses medicamentos (Kaur et al., 2023). Os agentes antifúngicos tópicos são considerados como a primeira linha de tratamento para a EP (Abuhajar et al., 2023; Gad; Fouda; 2020; Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022; Silva et al., 2012), entretanto, a falha dessa terapia está associada principalmente à persistência do biofilme protético. Isso porque os fármacos tópicos convencionais não apresentam um tempo adequado de retenção à mucosa oral e bases protéticas por se diluírem rapidamente no ambiente bucal em razão do fluxo salivar e movimentos da língua e deglutição (Alves et al., 2020; Barua et al., 2017). Como consequência, são necessárias várias aplicações dos fármacos ao longo do dia, aumentando os custos com a medicação, o que somado ao sabor desagradável desses produtos, acabam por levar à diminuição da adesão do paciente ao tratamento (Barua et al., 2017).

Uma limitação associada ao fracasso do tratamento com agentes antifúngicos, sejam tópicos ou sistêmicos, é a dificuldade desses fármacos atingirem as concentrações terapêuticas necessárias nas superfícies internas das próteses para reduzirem eficientemente a colonização fúngica (Rai et al., 2022). Isso se deve à própria estrutura e aos atributos fisiológicos dos biofilmes, que além de inibirem os mecanismos de defesa do hospedeiro, se tornam intrinsecamente tolerantes aos agentes antimicrobianos (Eguia et al., 2020). Ainda, por não receber polimento, a superfície interna da prótese acrílica removível apresenta uma rugosidade média de 3 μm (Bollen et al., 1997), que pode chegar a 7,6 μm (Zissis et al., 2000), sendo valores muito superiores ao limítrofe de 0,2 μm para ocorrer a aderência de microrganismos (Bollen et al., 1997). A rugosidade aumentada combinada às características superficiais da resina acrílica como a hidrofobicidade e a própria topografia favorecem a colonização de *Candida* spp. em uma profundidade de até 631 μm (Latib et al., 2016), o que torna o biofilme ainda mais protegido da ação de agentes antimicrobianos (Kaur et al., 2023).

Como a persistência do biofilme nas superfícies internas das próteses após o término da terapia antifúngica convencional leva à reinfecção da mucosa de suporte, sua remoção torna-se imprescindível para o sucesso do tratamento da EP (Neppelenbroek et al., 2015). É reconhecido que a escovação com água, sabonete ou dentífrico, método de limpeza mais adotado pelos usuários de prótese removível, não é suficiente para remover um biofilme maduro (Gomes et al., 2024). Mesmo quando a escovação foi associada a outros métodos de desinfecção das próteses como imersão em hipoclorito de sódio (Badaró et al., 2020), irradiação por micro-ondas (Silva et al., 2012) ou terapia fotodinâmica (Labban et al., 2021), o biofilme protético não foi completamente removido e houve reincidência da doença, sendo a efetividade do tratamento comparável ao uso de nistatina (Nis) tópica (Labban et al., 2021; Silva et al., 2012).

O reembasamento das próteses removíveis tem sido considerado um método efetivo para a remoção mecânica do biofilme por meio do desgaste da superfície acrílica interna para assegurar espaço para o material reembasador (Procópio et al., 2022). Uma vez que a EP está relacionada a fatores locais como o uso de próteses traumatógenas, seja por desadaptação e/ou presença de biofilme, o reembasamento pode ser considerado uma importante ferramenta adjunta para o sucesso do seu tratamento (Marín Zuluaga et al., 2011; Procópio et al., 2022). Isso porque o material reembasador cria uma nova superfície de contato para os tecidos injuriados, impedindo sua reinfecção via base acrílica contaminada (Ohshima et al., 2018), além de resultar em readaptação das próteses (Marín Zuluaga et al., 2011). Por fim, como uma nova prótese removível apenas pode confeccionada sob tecidos de suporte saudáveis, o reembasamento ainda funciona como uma forma de reduzir o trauma à mucosa até que uma moldagem funcional adequada possa ser realizada (Procópio et al., 2022).

Um recente estudo clínico randomizado demonstrou que, em comparação ao uso tópico de Nis em suspensão, o reembasamento com um material resiliente temporário no tratamento de pacientes com EP foi mais efetivo em reduzir a carga fúngica e as formas miceliais de *Candida* spp. nas bases protéticas e mucosa de suporte. Tal efetividade foi comprovada tanto logo após 14 dias de tratamento quanto em até 60 dias de acompanhamento. Entretanto, clinicamente, a severidade da inflamação da mucosa palatina não foi reduzida significativamente ao final de 14 dias nem no último dia de acompanhamento (60 dias) para nenhum dos dois tratamentos propostos (Procópio et al., 2022). Uma forma de atingir os benefícios terapêuticos pretendidos seria combinar ambos os tratamentos, ou seja, adotar a terapia antifúngica convencional com Nis em uma prótese reembasada, facilitando a ação do fármaco na mucosa de suporte e na nova superfície protética criada pelo reembasador, o qual ainda minimizaria o trauma aos tecidos infectados pela remoção do biofilme protético e readaptação das bases acrílicas. Apesar dos potenciais benefícios dessa estratégia, não foram encontrados estudos na literatura pertinente utilizando a combinação de reembasamento e Nis tópica.

A Nis em suspensão oral (Procópio et al., 2022; Rai et al., 2022) é, ainda, o tratamento mais indicado para a EP, sobretudo devido ao menor potencial de efeitos adversos, uma vez que a formulação não é absorvida pelo trato gastrointestinal (Rai et al., 2022). No entanto, além do curto tempo de retenção no local da infecção, a biodisponibilidade da Nis e, conseqüentemente, sua

eficácia é também comprometida pela baixa solubilidade do fármaco e absorção limitada pela mucosa (Urban et al., 2023). Para minimizar esses problemas, outras estratégias terapêuticas têm surgido para o tratamento da EP, destacando-se as formulações mucoadesivas contendo agentes antifúngicos. Os sistemas mucoadesivos, ao aderirem à superfície da mucosa, podem prolongar o tempo de residência do fármaco no local da infecção e potencializar o resultado terapêutico (Sugio et al., 2024; Uzunoğlu et al., 2021). Ainda, oferecem a vantagem de proporcionar liberação controlada do fármaco, o que melhora sua biodisponibilidade, permitindo a redução da dose terapêutica e/ou da frequência de aplicação diária (Sugio et al., 2024). Nesse contexto, uma combinação de formulações mucoadesivas em um sistema de liberação controlada de fármacos poderia aumentar o tempo de retenção da Nis na mucosa, melhorando sua eficácia (Garcia et al., 2025).

Entre as estratégias de sistemas de liberação de agentes antimicrobianos, o acoplamento com beta-ciclodextrina (β CD) tem atraído considerável atenção devido à sua capacidade única de formar complexos de inclusão com uma ampla gama de fármacos hidrofóbicos, melhorando assim sua solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade (Novatski et al., 2023; Schoeffel et al., 2023; Urban et al., 2023). Esses complexos podem encapsular agentes antifúngicos, oferecendo um benefício adicional em sistemas de liberação de fármacos, sobretudo os pouco solúveis como a Nis (Urban et al., 2023). A combinação da mucoadesão e da formação de complexos de inclusão pode otimizar o efeito terapêutico de fármacos antifúngicos, abordando tanto os desafios da liberação eficaz quanto as limitações das abordagens de tratamento convencionais.

Considerando tal potencial, Garcia et al. (2025) desenvolveram e caracterizaram uma formulação em gel mucoadesivo à base de Nis complexada com β CD, que apresentou maior permeação do fármaco em comparação à forma livre, evidenciando a eficácia da β CD em proporcionar liberação controlada e direcionada. Como consequência, foi observada maior estabilidade e otimização da atividade antimicrobiana (Garcia et al., 2025), o que tem sido associado a melhores desfechos terapêuticos em sistemas de liberação controlada (Alexandrino et al., 2019; Mura et al., 2015; Ribeiro et al., 2010; Tonglairoum et al., 2014; Tonglairoum et al., 2016; Trajano et al., 2020; Veloso et al., 2018). Além disso, foi observado que a complexação da Nis com a β CD resultou em aumento significativo na solubilidade aquosa e na estabilidade térmica físico-química do fármaco sem alterar significativamente as propriedades reológicas, de textura e adesividade à mucosa do gel mucoadesivo (Garcia et al., 2025). Ainda, o complexo Nis: β CD otimizou a atividade antifúngica da formulação, mesmo utilizando-se uma concentração do fármaco reduzida em mais de 50% em relação à forma livre (Garcia et al., 2025), o que pode contribuir para a minimização do risco de toxicidade sistêmica e de efeitos adversos associados (Kaushik et al., 2023). Esse potencial foi comprovado previamente em um bioensaio de toxicidade em que a Nis complexada com β CD foi menos tóxica contra *Artemia salina* comparada à sua forma livre, demonstrando viabilidade acima de 70%, sem danos celulares (Moraes et al., 2024).

Corroborando esses dados, um estudo prévio avaliou a atividade antifúngica, a citocompatibilidade, o potencial de cicatrização de feridas e as propriedades mucoadesivas de uma formulação mucoadesiva contendo Nis complexada ou não com β CD em comparação à formulação sem fármaco e a um gel comercial à base de miconazol (Sugio et al., 2025a). O mucoadesivo em gel

contendo o complexo Nis: β CD exibiu atividade antifúngica significativamente superior às demais formulações. Comparadas às culturas de controle de fibroblastos gengivais humanos (HGFs), aquelas expostas ao gel mucoadesivo com o fármaco complexado apresentaram viabilidade celular significativamente semelhante, bem como parâmetros morfológicos e taxas de apoptose similares e menor liberação de lactato desidrogenase (LDH). Além disso, os lixiviados de Nis: β CD apresentaram citocompatibilidade aprimorada em relação àqueles de Nis em sua forma livre. Ainda, a exposição ao gel modificado com β CD foi associada ao fechamento completo da ferida, efeito anti-inflamatório significativo, com regulação negativa da expressão gênica pró-inflamatória e maior atividade de eliminação de espécies reativas de oxigênio (ROS). A maior citocompatibilidade apresentada pela formulação contendo Nis: β CD era esperada, uma vez que a complexação de nistatina com β CD contribui para o aumento da biocompatibilidade do fármaco (Moraes et al., 2024). A estrutura nanométrica dos complexos com β CD é reconhecida por proteger os fármacos, modular suas taxas de liberação e controlar suas interações com células hospedeiras (Lachowicz et al., 2020). A formação de complexos com β CD altera o comportamento farmacológico, promovendo maior citocompatibilidade com as células hospedeiras (Ferreira et al., 2016), além de potencializar a atividade antifúngica (Teixeira et al., 2012). Foi ainda observado que a formulação com Nis: β CD apresentou mucoadesividade significativamente superior à do gel comercial de miconazol, além de tendência a maiores valores de força de adesão em comparação ao gel mucoadesivo sem fármaco, mantendo distâncias de descolamento semelhantes, o que indica uma retenção eficaz na superfície da mucosa (Sugio et al., 2025a).

Considerando que na literatura disponível apenas haviam sido encontradas investigações sobre sistemas mucoadesivos contendo fármacos antifúngicos avaliando a citotoxicidade das formulações em análises preliminares de monocamadas celulares (Ling et al., 2019; Nematpour et al., 2020; Nikoomanesh et al., 2019; Soe et al., 2023, Sugio et al., 2025a), Sugio et al. (2025b) utilizaram um modelo organotípico de mucosa oral para investigar a citocompatibilidade e o potencial de síntese de colágeno de formulações mucoadesivas contendo Nis e clorexidina complexadas ou não com β CD. Esse modelo mimetiza melhor as características estruturais e funcionais dos tecidos orais humanos em um contexto biológico de alta relevância, o que é essencial para garantir a segurança e o potencial terapêutico de novas formulações para candidíase oral antes dos ensaios clínicos em humanos. Nos testes de citocompatibilidade no modelo organotípico de mucosa oral, os autores observaram que as formulações contendo Nis complexada ou não com β CD apresentaram porcentagens de viabilidade celular e de síntese de colágeno estatisticamente semelhantes ao grupo controle negativo (células expostas apenas ao meio de cultura). Por outro lado, as formulações contendo clorexidina apresentaram viabilidade celular significativamente inferior às culturas celulares do controle negativo, e essa citotoxicidade não foi melhorada com a complexação com β CD (Sugio et al., 2025b).

Entre as publicações disponíveis, há apenas quatro investigações que avaliaram a eficácia clínica de mucoadesivos contendo agentes antimicrobianos fitoterápicos no tratamento da EP (Pina et al., 2017; Tatapudi et al., 2021; Tay et al., 2024; Vasconcelos et al., 2003). Os resultados dessas investigações mostraram que a eficácia desse tratamento foi semelhante à observada com a terapia

antifúngica tópica convencional. Além dessa limitação, nenhum dos estudos supracitados avaliou a efetividade do tratamento a longo prazo, ou seja, após o término das terapias propostas. Tal avaliação é imprescindível haja vista que a grande problemática das abordagens terapêuticas da EP é justamente as altas taxas de recidiva após, geralmente, duas semanas após o final do tratamento. Ainda, tais investigações não avaliaram a presença de formas invasivas de *Candida* (pseudohifas e hifas) nas superfícies das próteses e palatos dos participantes, que é considerado um indicador importante da presença de infecção por esses microrganismos (Puryer, 2017). Essa análise, realizada por meio de exame citológico por esfregaço, diferencia as formas invasivas daquelas comensais (leveduras), o que não é possível com as culturas micológicas quantitativas, que apesar de serem amplamente utilizadas como único método micológico nos estudos clínicos de EP (Afroozi et al., 2019; De Souza et al., 2023; Lee Muñoz et al., 2023; Mima et al., 2012; Pina et al., 2017; Silva et al., 2012; Tatapudi et al., 2021; Tay et al., 2024; Vasconcelos et al., 2003), foram relatadas como uma prova não confiável da infecção por *Candida* (Budtz-Jørgensen; Bertram, 1970). Portanto, em um ensaio clínico randomizado de tratamento para EP, torna-se imprescindível realizar uma avaliação a longo prazo da efetividade das terapias propostas combinando-se métodos micológicos que incluam a investigação de formas invasivas de *Candida* aliados à análise clínica da severidade da doença. Além dos parâmetros micológicos e clínicos, é relevante avaliar outros como o impacto do tratamento na qualidade de vida e satisfação dos pacientes com as próteses, além de sua aceitabilidade frente à terapia proposta.

A qualidade de vida associada à saúde bucal (QVSB) tem sido amplamente avaliada em estudos clínicos por ser parte de um construto multidimensional, que permite definir medições subjetivas de saúde bucal, que assim como a sistêmica, podem ter influência na mensuração e percepção da qualidade de vida (Souza et al., 2010). A satisfação dos usuários com o desempenho da prótese removível é outro importante conceito que tem sido avaliado em estudos clínicos, englobando análises específicas como retenção, conforto e estabilidade, além de aspectos com a satisfação geral (de Souza et al., 2020). Tradicionalmente os ensaios clínicos com próteses removíveis têm relacionado as análises de satisfação dos pacientes a aspectos envolvendo função (Tanaka et al., 2023) ou, até mesmo, limpeza (Barbosa Ribeiro et al., 2022) das próteses. A avaliação hedônica da abordagem terapêutica pode trazer importantes informações a respeito de sua aceitabilidade por parte do paciente, o que pode indicar o grau de aderência ao tratamento (Pina et al., 2017). Apesar disso, a literatura é escassa quanto à avaliação hedônica (Pina et al., 2017) dos tratamentos de EP bem como do seu impacto na qualidade de vida (Al-Aali et al., 2023) e satisfação dos pacientes com as próteses.

Haja vista os achados dos estudos in vitro prévios que avaliaram os géis mucoadesivos contendo Nis (Garcia et al., 2025; Sugio et al., 2025a; Sugio et al., 2025b), é possível concluir que o complexo de inclusão Nis:βCD aumentou a solubilidade aquosa e estabilidade do fármaco e otimizou a atividade antifúngica da formulação, preservando suas propriedades reológicas e mucoadesivas. Além disso, o gel mucoadesivo contendo Nis:βCD demonstrou potencial de cicatrização de feridas e ótima citocompatibilidade, inclusive em modelo organotípico de mucosa oral, com a vantagem de se utilizar uma dose terapêutica do fármaco reduzida em mais da metade em comparação à sua forma

livre. Esses dados sugerem o potencial do uso dessas formulações para um uso clínico seguro e com eficácia superior aos tratamentos com antifúngicos tópicos convencionais. Dessa forma, o presente ensaio clínico randomizado pretende avaliar a longo prazo a efetividade de uma formulação mucoadesiva contendo Nis:βCD no tratamento de EP em comparação à terapia antifúngica tópica convencional, bem como investigar a aceitabilidade da abordagem proposta e seu impacto na qualidade de vida e satisfação dos pacientes com a prótese.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O presente ensaio clínico randomizado tem como objetivo avaliar a efetividade clínica a longo prazo de um sistema mucoadesivo contendo Nis complexada com βCD, em comparação à terapia antifúngica tópica convencional com Nis em suspensão no tratamento da EP. Adicionalmente, este estudo irá investigar a aceitabilidade da abordagem terapêutica proposta bem como seu impacto na QVSB e na satisfação dos pacientes com as próteses.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar a eficácia clínica de uma abordagem terapêutica para EP com mucoadesivo contendo Nis:βCD com a terapia antifúngica tópica convencional com Nis em suspensão, tanto ao final do tratamento quanto após 30 e 60 dias de acompanhamento, em função da redução:
 - dos escores de formas miceliais de *Candida* spp. nos exames citológicos por esfregaço referentes à mucosa palatina e superfície interna das próteses totais superiores (PTS)
 - da carga microbiana de *Candida* spp. nas culturas micológicas quantitativas referentes à mucosa palatina e superfície interna das PTS
 - dos escores do nível clínico de severidade das lesões de EP da mucosa palatina dos pacientes
- b) Investigar, nos mesmos períodos de avaliação dos tratamentos, a aceitabilidade das terapias por análise hedônica e seu impacto na QVSB e na satisfação dos pacientes com a PTS, utilizando o questionário OHIP-EDENT e da Universidade de McGill, respectivamente.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Esta investigação será um ECR cego, paralelo, de três braços, cujo projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo (CEP-FOB/USP), sendo então devidamente registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC).

3.2. SELEÇÃO DOS PACIENTES

Após a aprovação final no CEP, os participantes serão recrutados das clínicas de Prótese da FOB/USP e da Unisagrado, e terão sua cavidade bucal examinada por um único dentista previamente

treinado (BTR). Os critérios de inclusão serão indivíduos usuários de PTS e com diagnóstico clínico de EP na mucosa palatina de suporte das próteses. Serão excluídos os indivíduos com anemia e endocrinopatologias não controladas, que estiverem sob tratamento antineoplásico (radio ou quimioterapia) ou feito uso de antibióticos, esteroides e antifúngicos nos últimos três meses e os usuários da mesma PTs por mais de 30 anos (Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022). Todos os participantes selecionados (ou seu acompanhante responsável) assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido devidamente aprovado no CEP.

3.3. ANAMNESE E EXAME CLÍNICO

Os participantes inicialmente selecionados serão submetidos a um exame clínico completo. Os dados demográficos serão coletados e as informações sobre estado geral de saúde e histórico de saúde familiar serão registradas. O exame clínico intraoral englobará uma avaliação clínica detalhada dos tecidos moles para observar a presença de outras lesões bucais associadas à infecção por *Candida* spp. como glossite romboide mediana e queilite angular, além daquelas relacionadas ao uso de próteses removíveis como hiperplasia fibrosa inflamatória. Serão, ainda, avaliadas clinicamente a qualidade da higiene bucal e condições associadas à PTS de retenção, suporte, estabilidade, adaptação e desgaste dos dentes artificiais. Os seguintes fatores de risco, que podem influenciar no prognóstico do tratamento, serão considerados neste ensaio clínico: idade e uso noturno da PTS, presença de biofilme protético (condições de higiene da PTS), tabagismo, xerostomia e uso de medicamentos que podem induzir essa condição como anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e antidepressivos (Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022). A EP será clinicamente classificada de acordo com a classificação de Newton (1962) em um dos seguintes tipos: Tipo I: Hiperemia puntiforme –áreas puntiformes de inflamação dispersas pela mucosa normal, geralmente próximas aos orifícios dos ductos das glândulas salivares palatinas menores; Tipo II: Hiperemia difusa- inflamação generalizada sobre a mucosa recoberta pela prótese, a qual se apresenta lisa e atrófica; Tipo III: Hiperemia granular- mucosa hiperêmica, com aparência nodular, que pode estar presente em toda a região recoberta pela prótese ou, mais frequentemente, restrita à região central do palato.

Os participantes serão submetidos à confirmação do diagnóstico clínico de EP utilizando exames citológicos por esfregaço coletados das áreas eritematosas da mucosa palatina e as áreas da superfície interna das PTs correspondentes aos eritemas. Para serem incluídos em um dos grupos de tratamento deste estudo, será necessário que o esfregaço correspondente a pelo menos uma das superfícies avaliadas (palato e prótese) seja positivo para a presença de formas miceliais (pseudohifas e hifas) de *Candida* spp., que é uma característica morfológica indicativa de infecção por essas espécies (Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022).

3.4. RANDOMIZAÇÃO

Com o intuito de criar grupos de participantes com as mesmas características iniciais antes das intervenções (dados demográficos e fatores de risco), será utilizada uma randomização estratificada de acordo com uma lista de números aleatórios gerados por *software* (Microsoft Excel 2019 - 16.0, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos) (Procópio et al., 2022).

As consultas serão organizadas de modo a evitar a comunicação entre os participantes. O cegamento do participante não será possível por conta da natureza da intervenção, uma vez que o tratamento convencional será realizado com uma medicação em suspensão oral, comercialmente disponível, enquanto o experimental será realizado com uma formulação mucoadesiva em gel. Já o cegamento do pesquisador operador será possível porque um outro pesquisador verificará a lista dos participantes após a randomização e orientará individualmente cada participante de acordo com seu grupo de tratamento, sendo responsável também pela entrega da formulação e do fornecimento das instruções específicas quanto à sua aplicação. O pesquisador operador será responsável pelos procedimentos clínicos executados com o participante, como o reembasamento da PTS, a coleta do material dos esfregaços e das culturas micológicas e a tomada de imagens fotográficas da mucosa palatina com EP. Um terceiro pesquisador será responsável por realizar o processamento das culturas micológicas e das lâminas dos esfregaços, sem ter conhecimento do grupo de tratamento ou do período de avaliação em que o participante se encontra.

3.5. INTERVENÇÕES

Os participantes com esfregaço positivo para *Candida* em uma das superfícies avaliadas (palato e PTS) terão suas PTS reembasadas com Ufi Gel Reline Material Hard C (Voco Dental, Cuxhaven, Alemanha), de modo que todas as superfícies internas estejam padronizadas no início do tratamento, minimizando mais um viés que poderia interferir com a efetividade das terapias. Então, os participantes serão aleatoriamente distribuídos em um dos seguintes grupos (n=10) (Procópio et al., 2022), de acordo com um dos tratamentos instituídos por um período de 7 ou 14 dias:

1. Controle: uso de medicação antifúngica tópica convencional (Nistatina Suspensão Oral, 100.000 UI/mL, Neo Química Com. e Ind. Ltda., Anápolis, Goiás, Brasil) 4x ao dia;
2. 4Nis:βCD: uso de mucoadesivo contendo Nis:βCD 4x ao dia;
3. 2Nis:βCD: uso de mucoadesivo contendo Nis:βCD 2x ao dia;

O gel mucoadesivo à base de nistatina complexada com βCD foi desenvolvido e caracterizado pelo grupo de pesquisa em parceria com a Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) (GARCIA et al., 2025) e possui patente depositada junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI – BR 10 2019 007452 3). Além disso, a formulação foi avaliada quanto à atividade antifúngica, citocompatibilidade, potencial de cicatrização de feridas e indução de síntese de colágeno e propriedades mucoadesivas (SUGIO et al., 2025^a; SUGIO et al., 2025b).

Se houver completa remissão dos sinais clínicos e sintomas aos 7 dias, esse será considerado o período final de tratamento. Caso contrário, o participante continuará em tratamento até 14 dias. Justifica-se a variação da frequência de aplicação dos grupos Nis:βCD porque é conhecido que o gel em sistema mucoadesivo, além de permitir a redução da concentração do fármaco, pela otimização da sua solubilidade e estabilidade, facilitando a liberação controlada, muitas vezes também possibilita a redução da frequência de aplicação, por seu maior tempo de retenção à mucosa (Sugio et al., 2024). No caso do complexo Nis:βCD, sabe-se que a dose de Nis foi reduzida em mais da metade em relação ao fármaco em sua forma livre, entretanto, não foi possível avaliar in vitro se a redução da frequência de aplicação possibilitaria uma mesma eficácia de tratamento.

Para criar espaço para o reembasador rígido, será realizado um desgaste uniforme de 2 mm da superfície interna de cada PTS com o auxílio de uma broca de tungstênio (Maxicut NB78SE-045, DhPro, Rhadartrade, Paranguá, PR, Brasil). A PTS será lavada e seca e, então, o adesivo que acompanha o kit do material será aplicado em suas bordas e superfície interna por 1 min, conforme instruções do fabricante. A superfície externa e os dentes artificiais da PTS serão isolados com vaselina sólida (Quimidrol Comercio Industria Importação Ltda., Joinville, SC, Brasil) para evitar adesão do material (PROCÓPIO et al., 2022). O material, que já vem proporcionado em cartucho posicionado em dispensador automático, será misturado automaticamente em ponta misturadora descartável e, em seguida, dispensado com o auxílio de modo uniforme no interior da PTS. Essa será então levada em posição na cavidade bucal para a realização dos movimentos funcionais ativos (participante) e passivos (operador). Em seguida, o participante será instruído a ocluir gentilmente para manter a dimensão vertical de oclusão. Após a pré-polimerização do material (1,5 min), quando o mesmo ainda estiver na fase plástica, a PTS será cuidadosamente removida da boca e os excessos serão removidos com tesoura clínica e lâmina de bisturi. A PTS será novamente colocada em posição, sendo solicitado para o participante ocluir até a polimerização final do material (5-6 min). Por fim, a prótese será retirada da boca e os excessos finais serão removidos com broca de tungstênio, sendo a emenda externa entre a base da prótese e do material polida com borrachas de acabamento para resina acrílica (American Burrs, Palhoça, SC, Brasil) e pasta polidora (Fotoacril, DHPro, Paranaguá, PR, Brasil).

A formulação mucoadesiva base será preparada por meio da dispersão de quitosana (QS) a 2% (m/v) em solução de ácido acético a 1% (v/v), associada à dispersão aquosa de hidroxietilcelulose (HEC, Natrosol®) a 6% (p/v). Serão incorporados como agentes conservantes o metilparabeno (0,15% p/p), o metabissulfito de sódio (0,1% p/p) e o EDTA (0,1% p/p). Posteriormente, o complexo de inclusão de Nis:β será adicionado à formulação na concentração de 36 mg/g, correspondente a 16,1 mg/g de fármaco (Garcia et al., 2025). A formulação obtida será acondicionada em frascos de vidro âmbar, mantido sob refrigeração.

Todos os participantes receberão uma cartilha educativa contendo as informações necessárias para o tratamento bem como os medicamentos para todo o período do tratamento. No grupo Controle, os participantes receberão um frasco lacrado do medicamento (50 mL) e serão orientados a remover suas próteses e bochechar um conta-gotas (1 mL) da suspensão oral antifúngica de Nis (100.000 UI/mL) por 1 min, 4x ao dia, por 14 dias. Nos grupos 2Nis:βCD e 4Nis:βCD, os participantes receberão frascos âmbar contendo 28g e 56 g do gel mucoadesivo, respectivamente, e serão instruídos a remover suas PTS e aplicar por todo o palato duro a quantidade de 1g do medicamento (1 colher rasa de café) utilizando uma haste flexível com ponta de algodão. A aplicação deverá ser realizada 2x ao dia no grupo 2Nis:βCD e 4x ao dia no grupo 4Nis:βCD. Os frascos contendo os medicamentos testados serão pesados antes e ao final do tratamento como forma de conhecimento acerca do uso adequado pelo participante ao longo dos 14 dias.

O pesquisador responsável pelas instruções do tratamento também fornecerá aos participantes uma escova dental com cerdas macias (Colgate-Palmolive Company, Nova Iorque, Nova York, EUA) e um sabão de coco em barra (Gtex, Itupeva, São Paulo, Brasil) para a limpeza

exclusiva das PTS, os quais serão substituídos mensalmente até o final do período experimental deste estudo. Além disso, serão fornecidas aos participantes dos grupos 2Nis:βCD e 4Nis:βCD hastes flexíveis suficientes para todos os dias de tratamento. Todos os pacientes serão instruídos a escovarem a PTS quatro vezes ao dia com sabão de coco, bem como a removerem a prótese para dormir, deixando-a em 200 mL de água (Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022).

3.6. DESFECHO PRIMÁRIO

O desfecho primário será a diminuição de formas miceliais (hifas e/ou pseudohifas) e das células viáveis (valores de UFC/mL) em ambas as superfícies avaliadas (palato e prótese) acompanhada da redução da severidade da inflamação da mucosa palatina tanto ao final do tratamento quanto nos períodos de acompanhamento em relação ao período inicial, sendo os resultados obtidos com a terapia experimental superiores àqueles obtidos com a medicação antifúngica convencional.

3.7. DESFECHO SECUNDÁRIO

O desfecho secundário será a boa aceitabilidade da terapia experimental proposta bem como o aumento da satisfação com a PTS e da QVSB ao final do tratamento e nos períodos de acompanhamento em relação ao período inicial.

3.8. MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DOS TRATAMENTOS

Serão adotados três diferentes métodos para a avaliação dos tratamentos: exame citológico por esfregaço, cultura micológica quantitativa e avaliação clínica. Esses métodos serão aplicados antes e ao final do tratamento. Para investigar a efetividade de cada tratamento após seu término, os mesmos métodos também serão realizados após 30 e 60 dias de acompanhamento. Após esse período, o pesquisador responsável se compromete a indicar a terapia antifúngica convencional com nistatina suspensão oral por 14 dias para todos aqueles participantes que não responderam ao tratamento experimental proposto neste ensaio clínico. Para aqueles que não responderem bem à terapia convencional com nistatina em suspensão, será utilizado o gel de miconazol a 2% por um período de 14 a 30 dias. Ao final do período experimental, todos os participantes serão encaminhados para as clínicas de Prótese da FOB/USP ou Unisagrado para a confecção de novas próteses ou o reembasamento laboratorial da PTS, segundo a necessidade.

3.8.1. EXAME CITOLÓGICO POR ESFREGAÇO

Para a realização dos exames citológicos por esfregaço, as regiões dos palatos dos participantes e a região interna das próteses serão raspadas com uma espátula metálica nº 31 previamente esterilizada (SSWhite/Duflex Artigos Dentários Ltda, Rio de Janeiro, RJ, Brasil) (Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022). Esse conteúdo será coletado em duplicata e friccionado em lâminas (Knittel Glass, StatLab Company, Braunschweig, Alemanha) para análise em microscópico. As lâminas serão identificadas por códigos de conhecimento apenas do operador que realizou as coletas para, então, serem enviadas a outro pesquisador responsável pelo seu preparo histopatológico, o qual será previamente treinado pelo técnico do Laboratório de Patologia do

Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia da FOB/USP.

O material coletado nas lâminas será inicialmente fixado em solução de álcool absoluto por 30 min e, em seguida, corado com ácido periódico de Schiff (HistoKit – PAS Easy Path, Grupo Erviegas, Indaiatuba, São Paulo, Brasil) para identificação das formas miceliais de *Candida* spp., estruturas de resistência e patogenicidade com capacidade de invasão tecidual. Para tanto, em cada lâmina do palato e da PTS e em suas duplicatas, 10 campos sequenciais em sentido horário serão selecionados, capturados e fotografados de forma padronizada em microscópio óptico ($\times 400$) (Zeiss AxioStar Plus, Carl Zeiss do Brasil Ltda., São Paulo, Brasil) (Procópio et al., 2022).

Estudos clínicos prévios (Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022) observaram que na avaliação citológica das mucosas palatinas dos participantes haviam raras ou mesmo nenhuma forma micelial de hifa/pseudohifa. Por isso, se realizará uma análise qualitativa dos esfregaços obtidos dos palatos, utilizando o valor de 0 (zero) para aqueles negativos (ausência de forma micelial) e o valor de 1 (um) para os considerados positivos (presença de pelo menos uma forma micelial) (Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022). Diante disso, e considerando todos os períodos, o escore 1 (positivo) será válido quando houver a presença de forma micelial de *Candida* spp. em pelo menos um dos dez campos avaliados em uma das duplicatas.

A análise dos esfregaços da superfície interna das próteses será realizada de maneira quantitativa usando os seguintes escores: 0 = negativo (ausência), 1 = baixo, 2 = moderado e 3 = alto (Procópio et al., 2022). Em cada um dos períodos de avaliação, para calcular o escore final dos esfregaços das PTS, a média de todos os 10 campos avaliados em cada duplicata será obtida. Em seguida, será calculada a média dos escores médios das duplicatas. As imagens microscópicas dos esfregaços do palato e da PTS de cada participante serão analisadas por um estudo duplo cego envolvendo dois examinadores previamente calibrados pelo pesquisador responsável, que não tenham conhecimento acerca dos fatores de risco, do grupo de tratamento e do período da avaliação.

3.8.2. CULTURA MICOLÓGICA QUANTITATIVA

A coleta do material para as culturas micológicas quantitativas será realizada por meio de swab oral estéril (Olen/Kasvi, São José dos Pinhais, Paraná, Brasil) friccionado por 1 min nas áreas eritematosas do palato acometidas por EP e nas regiões correspondentes na superfície interna da PTS. O material coletado será armazenado em 5 mL de solução salina (PBS- Phosphate Buffer Solution; Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, EUA) e agitado em vórtex por 1 min (Aagitador de soluções modelo AP56 Phoenix Luferco., Araraquara, São Paulo, Brasil). Posteriormente, 50 μ L da solução resultante serão semeados em placas de Petri com Agar Sabouraud Dextrose (Kasvi, São José dos Pinhais, Paraná, Brasil) contendo 5 μ g/mL do antibiótico cloranfenicol (Mima et al., 2012; Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022; silva et al., 2012). Além disso, para assegurar a quantificação das colônias fúngicas no caso de suspensões com concentrações muito elevadas, a solução resultante será diluída em PBS, sendo também semeadas as diluições seriadas de 10^{-1} , 10^{-2} e 10^{-3} . Então, as placas serão incubadas a 37°C por 48h para a contagem de colônias das espécies de *Candida* e quantificação em unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) (Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022). Todo esse material utilizado em laboratório será

descartado seguindo as orientações e regras de Centro Integrado de Pesquisa da FOB-USP.

3.8.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA

O acompanhamento clínico da severidade da inflamação da mucosa palatina dos participantes será documentado por meio de fotografias obtidas com o auxílio de uma câmera fotográfica digital (Canon EOS Rebel T6i, Canon, Tóquio, Japão) e espelho intrabucal oclusal. Um único pesquisador ficará responsável por realizar três fotografias padronizadas quanto ao local, à luz, à angulação e ao posicionamento do participante em cada consulta para todos os períodos de avaliação (dias 0, 15, 45 e 75) (Neppelenbroek et al., 2008; Procópio et al., 2022). Das três imagens obtidas em cada consulta, a mais nítida será a selecionada para a avaliação clínica.

As imagens serão analisadas por dois avaliadores independentes previamente treinados e calibrados por um patologista e cegos em relação ao grupo de tratamento bem como do período de avaliação (Procópio et al., 2022). Os examinadores serão orientados a avaliar as características da mucosa palatina de acordo com uma classificação de Newton modificada proposta por Neppelenbroek et al. (2022). Nessa classificação, serão atribuídos 24 escores segundo o grau de severidade clínica da inflamação, sendo 8 para cada tipo de acordo com Newton (Neppelenbroek et al., 2022), considerando as seguintes características relevantes: tipo de hiperemia (puntiforme, difusa e granular ou Newton Tipo I, II e III, respectivamente); extensão da área coberta pela PTS afetada pela inflamação palatina (1, 2, 3 ou 4 quadrantes) e grau de eritema (vermelhidão leve ou intensa). Sendo assim, a pontuação aumentará proporcionalmente ao aumento da gravidade de acordo com o agravamento da hiperemia (puntiforme a granular), o envolvimento dos quadrantes inflamados cobertos pela prótese (1 a 4) e a intensidade do eritema (menor para maior vermelhidão).

3.8.4. SATISFAÇÃO COM A PRÓTESE TOTAL SUPERIOR

A satisfação do participante será quantificada por meio do questionário de satisfação com as próteses de McGill (QSPM) (De Souza et al., 2020) que contém perguntas sobre os seguintes critérios: satisfação geral (tanto com relação a prótese superior quanto com a prótese inferior) e satisfação, conforto e retenção da PTS (Barbosa Ribeiro et al., 2022). As respostas serão dadas em uma escala visual analógica (EVA) de 100 mm, com 0 e 100 mm representando completa insatisfação e satisfação, respectivamente (Apêndice 1).

3.9.5. QUALIDADE DE VIDA ASSOCIADA À SAÚDE BUCAL(QVSB)

Antes e ao final do tratamento e após 30 dias de acompanhamento, a QVSB dos participantes será avaliada pela versão brasileira validada do questionário Oral Health Impact Profile in Edentulous Adults (OHIP-EDENT) (Souza et al., 2010) (Apêndice 2). Esse instrumento é composto por 19 perguntas que são respondidas em uma escala Likert de 3 pontos, fornecendo uma pontuação resumida que varia de 0 a 38. Escores mais baixos representam melhor QVSB, o que tem sido conceitualmente definido como o baixo impacto das condições bucais nas funções orais e bem-estar. Na versão traduzida, os itens foram agrupados em quatro domínios (Tabela 1), representando diferentes domínios ou dimensões de impacto percebido, como desconforto, queixas mastigatórias ou incapacidade psicológica.

Tabela 1 - Divisão das questões do questionário OHIP-EDENT de acordo com os quatro diferentes domínios e suas abordagens

Domínio	Questões	Aspectos considerados
Dor e desconforto orofacial	2-4, 6,7	Grau de dor nos tecidos orais, de adaptação das próteses e conforto
Dor e incapacidade mastigatória	1,5,10,12	Aspectos subjetivos da mastigação
Desconforto e incapacidade psicológica	8,9,11,13,14	Preocupações e emoções relacionadas a saúde bucal
Incapacidade social	15-19	Consequências sociais associadas à saúde bucal

4.8.6. ANÁLISE HEDÔNICA DO MUCOADESIVO POR PAINEL HUMANO

Os pacientes participantes serão questionados quanto à palatabilidade e às características sensoriais da formulação mucoadesiva. Antes da avaliação, cada voluntário realizará um bochecho com 100 mL de água destilada por 30 s, a fim de padronizar as condições orais. Em seguida, a formulação mucoadesiva será inserida no palato pelo próprio paciente. As características sensoriais serão avaliadas utilizando uma escala hedônica de 9 pontos. Os voluntários atribuirão uma pontuação de 1 a 9 aos seguintes parâmetros: sabor, sabor residual (após 5 min da aplicação do produto), e aceitação da forma farmacêutica (Abdelhakim et al., 2020; Liew; Odeniyi; Peh, 2016; Liew; Tan; Peh, 2012). Esse questionário será aplicado antes e ao final de cada tratamento proposto e após 30 de acompanhamento (Apêndice 3). A avaliação será conduzida de acordo com a escala hedônica modificada, conforme apresentado na Tabela 2.

Os dados obtidos serão transferidos para uma planilha do Excel®. Para cada parâmetro avaliado, serão calculadas a média das pontuações e a porcentagem de respostas correspondentes a cada categoria da escala hedônica.

Tabela 2 – Relação entre parâmetros e pontuação usados no estudo de palatabilidade e aceitação.

Sabor	Sabor residual	Conforto	Aceitação da forma farmacêutica	Pontuação
Desgostei extremamente	Desgostei extremamente	Extremamente desconfortável	Desgostei extremamente	1
Desgostei muito	Desgostei muito	Muito desconfortável	Desgostei muito	2
Desgostei moderadamente	Desgostei moderadamente	Moderadamente desconfortável	Desgostei moderadamente	3
Desgostei um pouco	Desgostei um pouco	Levemente desconfortável	Desgostei um pouco	4
Neutro – nem gostei, nem desgostei	Neutro – nem gostei, nem desgostei	Neutro – nem confortável, nem desconfortável	Neutro / Indiferente	5
Gostei um pouco	Gostei um pouco	Levemente confortável	Gostei um pouco	6
Gostei moderadamente	Gostei moderadamente	Moderadamente confortável	Gostei moderadamente	7
Gostei muito	Gostei muito	Muito confortável	Gostei muito	8
Gostei extremamente	Gostei extremamente	Extremamente confortável	Gostei extremamente	9

3.9. FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os dados obtidos serão submetidos aos testes de normalidade e homogeneidade para, então,

serem avaliados pelos testes estatísticos mais apropriados. Em todas as análises estatísticas, será considerado significativo um valor de probabilidade P menor que 0,05.

4. RESULTADOS ESPERADOS E MEIOS DE DIVULGAÇÃO

Espera-se que a formulação adesiva experimental seja efetiva de acordo com os parâmetros micológicos e clínico testados para o tratamento da EP ao final de 7 ou 14 dias, mantendo sua ação sem recidivas em até 60 dias de acompanhamento. Também é esperado que não existam diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento com Nis:βCD, possibilitando a redução da frequência de aplicação, além da dosagem, e que essa terapia experimental seja mais eficaz tanto

Etapas	Meses																							
	1º ano												2º ano											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Levantamento bibliográfico	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Aquisição de materiais	X	X	X	X				X	X				X	X	X	X		X	X					
Estudo piloto		X	X	X	X	X	X	X	X															
Realização da metodologia										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Relatório parcial												X												
Tabulação e análise dos dados																	X	X	X	X				
Interpretação e discussão																					X	X	X	
Relatório final																						X	X	X

micologica quanto clinicamente quando comparada à medicação antifúngica convencional. Por fim, espera-se que a o sistema mucoadesivo proposto tenha boa aceitabilidade pelos participantes e aumente o impacto na QVSB bem como na satisfação com a PTS.

5. PLANO DE TRABALHO E CRONOGRAMA DE SUA EXECUÇÃO

O plano de trabalho irá compreender as etapas relacionadas no quadro abaixo de acordo com o seguinte cronograma de atividades:

6. GARANTIA DE BENEFÍCIOS

Os participantes poderão se beneficiar diretamente com a melhora dos sinais e sintomas da EP, uma vez que todos os grupos receberão algum tipo de tratamento antifúngico. Todos serão acompanhados por profissionais especializados, garantindo diagnóstico preciso e monitoramento contínuo. Além disso, terão acesso a materiais educativos, nova escova dental, sabão de coco e reembasamento imediato da prótese, o que pode contribuir para melhores condições de saúde bucal e conforto. O reembasamento das próteses promove adaptação e conforto, removendo o trauma mecânico e também os agentes microbianos causadores da doença, o que favorece mais rapidamente a recuperação da mucosa injuriada. Indiretamente, os resultados desta pesquisa poderão contribuir para o desenvolvimento de terapias alternativas mais eficazes e acessíveis para o tratamento da EP, beneficiando a população em geral. Ao final do período experimental, os participantes serão encaminhados para as clínicas de Prótese da FOB/USP ou Unisagrado para

confeção de novas próteses ou reembasamento laboratorial da PTS, conforme a necessidade identificada. Indiretamente, os resultados desta pesquisa poderão contribuir para o desenvolvimento de terapias alternativas mais eficazes e acessíveis para o tratamento da EP, beneficiando a população em geral. Em caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa, como fratura ou dano irreparável da prótese, os voluntários serão devidamente indenizados.

7. ORÇAMENTO

O orçamento estimado deste estudo está apresentado no quadro abaixo:

Identificação do Orçamento	Valor em reais (R\$)
Reembasador Ufi Gel Hard C - Voco – GC (6 unidades)	1.979,70
Nistatina suspensão oral 100.000 UI/ml (30 frascos com 50 ml)	461,70
Sabão de coco em barra marca UFE 450 g (24 unidades)	567,36
Escova de dentes de cerdas macias marca Colgate (60 unidades)	1.281,00
Nistatina em pó proveniente de Farmácia de Manipulação	57,35
Luvas de procedimento Supermax C/100UN (3 caixas)	81,09
Agar Sabouraud Dextrose 500G	255,00
Swabs estéreis (pacote com 100 unidades)	89,10
Lâminas para microscópio (2 caixas)	11,24
Gorro descartáveis (1 pacote)	16,58
Máscara Descartável 100U (1 caixa)	10,90
Gel mucoadesivo	2.000,00
Total em reais (R\$)	6.811,02

REFERÊNCIAS

- Abdelhakim HE, Abdallah MH, Casettari L, Salama A, Khater D, Elshaer A. Human mouthfeel panel investigating the acceptability of electrospun and solvent cast orodispersible films. *Int J Pharm.* 2020;585:119532.
- Abuhajar E, Ali K, Zulfiqar G, Al Ansari K, Raja HZ, Bishti S, Anweigi L. Management of Chronic Atrophic Candidiasis (Denture Stomatitis)-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 9;20(4):3029.
- Afroozi B, Zomorodian K, Lavaee F, Zare Shahrabadi Z, Mardani M. Comparison of the efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy and nystatin therapy in treatment of denture stomatitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Sep;27:193-197.
- Aguayo S, Marshall H, Pratten J, Bradshaw D, Brown JS, Porter SR, et al. Early Adhesion of *Candida albicans* onto Dental Acrylic Surfaces. *J Dent Res.* 2017 Jul;96(8):917-923.
- Al-Aali KA, Alqahtani AS, AlZaid AA, Almujel SH, Alsalam M, Alanazi KK. Efficacy of adjunct photodynamic therapy on *Candida* growth and oral health quality of life in denture stomatitis patients with type 2 diabetes mellitus wearing implant-retained overdentures: A randomized clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023 Jun;42:103630. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103630. Epub 2023 May 24. PMID: 37236520.
- Alexandrino FJR, Bezerra EM, Da Costa RF, Cavalcante LRL, Sales FAM, Francisco TS, Rodrigues LKA, de Brito DHA, Ricardo NMPS, Costa SN, de Lima-Neto P, Barroso-Neto IL, Caetano EWS, Freire VN. Rose Bengal incorporated to α -cyclodextrin microparticles for photodynamic therapy against the cariogenic microorganism *Streptococcus mutans*. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2019; 25: 111–118.
- Alves, F.; Carmello, J.C.; Alonso, G.C.; Mima, E.G.D.O.; Bagnato, V.S.; Pavarina, A.C. A randomized clinical trial evaluating Photodithazine-mediated Antimicrobial Photodynamic Therapy as a treatment for Denture stomatitis.

Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2020, 32, 102041.

Aoun G, Berberi A. Prevalence of chronic erythematous candidiasis in Lebanese denture wearers: a Clinico-microbiological Study. *Mater Socio Medica*. 2017 29:26–29.

Badaró MM, Bueno FL, Arnez RM, Oliveira VC, Macedo AP, de Souza RF, Paranhos HFO, Silva-Lovato CH. The effects of three disinfection protocols on *Candida* spp., denture stomatitis, and biofilm: A parallel group randomized controlled trial. *J Prosthet Dent*. 2020 Dec;124(6):690-698. doi: 10.1016/j.prosdent.2019.09.024.

Baena-Monroy T, Moreno-Maldonado V, Franco-Martínez F, Aldape-Barrios B, Quindós G, Sánchez-Vargas LO. *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans* colonization in patients wearing dental prosthesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 10:E27–E39.

Barua DR, Basavanna JM, Varghese RK. Efficacy of Neem Extract and Three Antimicrobial Agents Incorporated into Tissue Conditioner in Inhibiting the Growth of *C. Albicans* and *S. Mutans*. *J Clin Diagn Res*. 2017 May;11(5):ZC97-ZC101.

Barbosa Ribeiro A, Borba Araújo C, Vieira Fortes C, Lucarini Bueno F, de Cássia Oliveira V, Macedo AP, de Freitas Oliveira Paranhos H, Watanabe E, De Wever B, Helena Silva-Lovato C. Effect of Denture Hygiene Protocols on Patient Satisfaction, Oral Health-Related Quality of Life, and Salivary Parameters: A Randomized Clinical Trial. *J Prosthodont*. 2022 Jun;31(5):e12-e19. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35150590.

Bollen CM, Lambrechts P, Quirynen M. Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature. *Dent Mater*. 1997;13(4): 258-69.

Budtz-jørgensen E, Bertram U. Denture stomatitis I. The etiology in relation to trauma and infection. *Acta Odontol Scand*. 1970;28(1):71-92.

Cross LJ, Bagg J, Wray D, Aitchison T. A comparison of fluconazole and itraconazole in the management of denture stomatitis: a pilot study. *J Dent*. 1998 Nov;26(8):657-64.

de Souza RF, Ribeiro AB, Oates TW, Feine JS. The McGill Denture Satisfaction Questionnaire revisited: Exploratory factor analysis of a binational sample. *Gerodontology*. 2020 Sep;37(3):233-243.

De Souza R, Chaves C, Rohani K, Bouferguene S, Barbeau J, Borie E, Weber B, Fuentes R, Crizostomo L, Silva-Lovato C, Emami E. Palatal brushing for the treatment of denture stomatitis: A multicentre randomized controlled trial. *J Prosthodont Res*. 2023 Jan 6;67(1):93-102. doi: 10.2186/jpr.JPR_D_21_00258. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35264510.

Eguia A, Arakistain A, De-la-Pinta I, López-Vicente J, Sevillano E, Quindós G, et al. *Candida albicans* biofilms on different materials for manufacturing implant *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Jan 1;25(1):e13-e20.

Ferreira LE, Muniz BV, Dos Santos CP, Volpato MC, de Paula E, Groppo FC. Comparison of liposomal and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin-lidocaine on cell viability and inflammatory response in human keratinocytes and gingival fibroblasts. *J. Pharm. Pharmacol*. 2016, 68, 791–802.

Figueiral MH, Fonseca P, Lopes MM, Pinto E, Pereira-Leite T, Sampaio-Maia B. Effect of Denture-Related Stomatitis Fluconazole Treatment on Oral *Candida albicans* Susceptibility Profile and Genotypic Variability. *J Open Dent J*. 2015. 9: 46-51.

Gad MM, Fouda SM. Current perspectives and the future of *Candida albicans*-associated denture stomatitis treatment. *Dent Med Probl*. 2020 Jan-Mar;57(1):95-102.

Garcia MN, Aenishanslin J, Sugio CYC, Silva TLMS, Urban VM, Marinho MT, Carvalho BM, Neppelenbroek KH, Ferrari PC. Nystatin: β -cyclodextrin and chlorhexidine: β -cyclodextrin mucoadhesive hydrogels for site-specific buccal applications. *Ther. Deliv*. 2025; 20: 1–12.

Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011 Jun;20(4):251-60.

Gomes ACG, Maciel JG, Garcia AAMN, Coelho LAS, Rodrigues GM, Porto VC, Polyzois G, Klein MI, Soares S, Urban VM, Neppelenbroek KH. Anti-biofilm effectiveness of protocols for cleaning complete dentures in hospitalized patients: a randomized controlled trial. *J Appl Oral Sci*. 2024 Mar 22;32:e20230381.

Kaur J, Nobile CJ. Antifungal drug-resistance mechanisms in *Candida* biofilms. *Curr Opin Microbiol*. 2023 Feb;71:102237.

Kaur J, Nobile CJ. Antifungal drug-resistance mechanisms in *Candida* biofilms. *Curr Opin Microbiol*. 2023 Feb;71:102237.

Kaushik R, Verma R, Budhwar V, Kaushik D. An overview of recent patents and future perspective based on cyclodextrin complexation. *Recent Adv Drug Deliv Formul*. 2023;17(1):31-46.

Labban N, Taweel SMA, ALRabiah MA, Alfouzan AF, Alshiddi IF, Assery MK. Efficacy of Rose Bengal and Curcumin mediated photodynamic therapy for the treatment of denture stomatitis in patients with habitual cigarette smoking: A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Sep;35:102380.

Lachowicz M, Stańczak A, Kołodziejczyk M. Characteristic of cyclodextrins: Their role and use in the pharmaceutical technology. *Curr. Drug Targets* 2020; 21: 1495–1510.

Latib YO, Owen CP, Patel M. Viability of *Candida albicans* in Denture Base Resin After Disinfection: A Preliminary Study. *Int J Prosthodont*. 2018 Sep/Oct;31(5):436-439.

Latib YO, Owen CP, Patel M. Viability of *Candida albicans* in denture base resin after disinfection: A preliminary study. *Int J Prosthodont*. 2018;31: 436–439.

Lee Muñoz X, Vergara Núñez C, Jerez Fuentes J, Lozano CP. Medium-chain fatty acids as an alternative treatment for denture stomatitis in older people. *Clin Oral Investig*. 2023 Jul;27(7):3713-3720. doi: 10.1007/s00784-023-04987-3. Epub 2023 May 29. PMID: 37247088; PMCID: PMC10225286.

- Liew KB, Odeniyi MA, Peh KK. Application of freeze-drying technology in manufacturing orally disintegrating films. *Pharm Dev Technol.* 2016;21(3):346-53.
- Liew KB, Tan YTF, Peh KK. Characterization of oral disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13:134-42.
- Ling JTS, Roberts C, Billa N. Antifungal and mucoadhesive properties of an orally administered chitosan-coated amphotericin B nanostructured lipid carrier (NLC). *AAPS PharmSciTech.* 2019;20(2):136.
- Marín Zuluaga DJ, Gómez Velandia OC, Rueda Clauijo DM. Denture-related stomatitis managed with tissue conditioner and hard autopolymerising reline material. *Gerodontology.* 2011 Dec;28(4):258-63.
- Martori E, Ayuso-Montero R, Martinez-Gomis J, Viñas M, Peraire M. Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *J Prosthet Dent.* 2014 Apr;111(4):273-9.
- McReynolds DE, Moorthy A, Moneley JO, Jabra-Rizk MA, Sultan AS. Denture stomatitis-An interdisciplinary clinical review. *J Prosthodont.* 2023 Aug;32(7):560-570.
- Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol.* 2016 Jul-Aug;34(4):487-94.
- Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EM, Colombo AL, Bagnato VS, Pavarina AC. 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..
- Moraes GS, Tozetto NM, Pedrosa TAA, et al. Anti-Candida activity and in vitro toxicity screening of antifungals complexed with β -cyclodextrin. *J Appl Toxicol.* 2024 May;44(5):747-755.
- Mura P, Mennini N, Kosalec I, Furlanetto S, Orlandini S, Jug M. Amidated pectin-based wafers for econazole buccal delivery: Formulation optimization and antimicrobial efficacy estimation. *Carbohydr. Polym.* 2015; 121: 231–240.
- Nematpour N, Moradipour P, Zangeneh MM, et al. The application of nanomaterial science in the formulation of a novel antibiotic: Assessment of the antifungal properties of mucoadhesive clotrimazole loaded nanofiber versus vaginal films. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;110:110635.
- Neppelenbroek KH, Falcão Procópio AL, Gurgel Gomes AC, Campos Sugio CY, Maia Neves Garcia AA, Porto VC, Urban VM. A modified Newton classification for denture stomatitis. *Prim Dent J.* 2022 Jun;11(2):55-58.
- 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 KH. The importance of daily removal of the denture biofilm for oral and systemic diseases prevention. *J Appl Oral Sci.* 2015 Nov-Dec;23(6):547-8. doi: 10.1590/1678-77572015ed006. PMID: 26814455; PMCID: PMC4716691.
- Nikoomanesh F, Roudbarmohammadi S, Khoobi M, Haghighi F, Roudbary M. Design and synthesis of mucoadhesive nanogel containing farnesol: Investigation of the effect on HWP1, SAP6 and Rim101 genes expression of *Candida albicans in vitro*. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1):64-72.
- Novatski A, Ribeiro MA, Camilo Junior A, Lenzi EK, Urban AM, Schoeffel AC, Urban VM, Neppelenbroek KH, Jacinto C, Sato F, Astrath NGC, Rudnik LAC, Kanunfre CC, Nadal JM, Farago PV. Chlorhexidine/ β -cyclodextrin inclusion complexes by freeze- and spray-drying: Characterization and behavior in aqueous system. *J. Appl. Phys.* 2023; 133: 034902.
- Ohshima T, Ikawa S, Kitano K, Maeda N. A proposal of remedies for oral diseases caused by Candida: A mini review. *Frontiers in Microbiology.* 2018; 9:9:1522.
- Perić M, Miličić B, Kuzmanović Pfićer J, Živković R, Arsić Arsenijević V. A Systematic Review of Denture Stomatitis: Predisposing Factors, Clinical Features, Etiology, and Global Candida spp. Distribution. *J Fungi (Basel).* 2024 Apr 30;10(5):328.
- Pina GM, Lia EN, Berretta AA, Nascimento AP, Torres EC, Buszinski AF, de Campos TA, Coelho EB, Martins VP. Efficacy of propolis on the denture stomatitis treatment in older adults: A multicentric randomized trial. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2017; 2017: 8971746.
- Procópio ALF, Lara VS, Porto VC, Soares S, Fernandes MH, Urban VM, Neppelenbroek KH. Resilient liner modified by antimicrobials for denture stomatitis treatment: A randomized controlled trial. *J Dent.* 2022 Nov;126:104297.
- Puryear J. Denture stomatitis – a clinical update. *Dent Update.* 2017; 43(6):529-30, 533-5.
- Qiu J, Roza MP, Colli KG, Dalben YR, Maifrede SB, Valiatti TB, et al. Candida-associated denture stomatitis: clinical, epidemiological, and microbiological features. *Braz J Microbiol.* 2023 Jun;54(2):841-848.
- Rai A, Misra SR, Panda S, Sokolowski G, Mishra L, Das R, Lapinska B. Nystatin Effectiveness in Oral Candidiasis Treatment: A Systematic Review & Meta-Analysis of Clinical Trials. *Life (Basel).* 2022 Oct 22;12(11):1677.
- Ramage G, Tomsett K, Wickes BL, López-Ribot JL, Redding SW. Denture stomatitis: A role for Candida biofilms. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2004; 174(1):11-19.
- Ribeiro M, Figueiras A, Freire C, Santos D, Veiga F. Combining strategies to optimize a gel formulation containing miconazole: The influence of modified cyclodextrin on textural properties and drug release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2010; 36: 705–714.
- Schoeffel C, Morikava FS, Urban AM, Novatski A, Moraes GS, Matioli G, Ferrari PC, Neppelenbroek KH, Farago PV, Urban VM. Characterization and antifungal activity of chlorhexidine: β -cyclodextrin inclusion complexes. *Ther. Deliv.* 2023; 14: 295–309.
- Silva MM, Mima EGDO, Colombo AL, Sanitá PV, Jorge JH, Massucato EMS, 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; 114(4):469-79.

Soe HMSH, Junthip J, Chamni S, et al. A promising synthetic citric crosslinked β -cyclodextrin derivative for antifungal drugs: Solubilization, cytotoxicity, and antifungal activity. *Int J Pharm.* 2023;645:123394.

Souza RF, Leles CR, Guyatt GH, Pontes CB, Della Vecchia MP, Neves FD. Exploratory factor analysis of the Brazilian OHIP for edentulous subjects. *J Oral Rehabil.* 2010 Mar;37(3):202-8.

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;21(3):353-6.

Sugio CYC, Garcia AAMN, Kitamoto KAA, Santiago Júnior JF, Soares S, Porto VC, Urban VM, Ferrari PC, Fernandes MH, Neppelenbroek KH. Mucoadhesive delivery systems for oral candidiasis treatment: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2024 Sep;30(6):3771-3787.

Sugio CYC, Martin V, Gonçalves LMD, Ferrari PC, Urban VM, Neppelenbroek KH, Fernandes MH. Antifungal activity, cytocompatibility, and wound healing potential of novel mucoadhesive formulations for oral drug delivery. *J Biomed Mater Res A.* 2025a. *In press* (Manuscript JBMR-A-25-0324)

Sugio CYC, Garcia AAMN, Soares DG, Cassiano FB, Porto VC, Soares S, Ferrari PC, Urban VM, Fernandes MH, Neppelenbroek KH. Characterization, antifungal potential, cytocompatibility and regenerative potential of mucoadhesive gel containing antifungal- β -cyclodextrin inclusion complexes. *Mycoses.* 2025b. *In press*

Sugio CYC, Garcia AAMN, Albach T, Moraes GS, Bonfante EA, Urban VM, et al. Candida-Associated Denture Stomatitis and Murine Models: What Is the Importance and Scientific Evidence? *J Fungi (Basel).* 2020 May 23;6(2):E70.

Tanaka A, Kellesarian SV, Arany S. Xerostomia and patients' satisfaction with removable denture performance: systematic review. *Quintessence Int.* 2021;52(1):46-55. doi: 10.3290/j.qi.a45427. PMID: 33118000.

Tatapudi R, Abdul Samad SK, Manyam R, Dasari D, Lakshmi RV. Efficacy of curcumin in the treatment of denture stomatitis: A randomized double-blind study. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2021 May-Aug;25(2):286-291.

Tay LY, Jorge JH, Herrera DR, Campanha NH, Gomes BP, Andre Dos Santos F. Evaluation of different treatment methods against denture stomatitis: a randomized clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Jul;118(1):72-7.

Teixeira KI, Araújo PV, Sinisterra RD, Cortés ME. Chlorhexidine: beta-cyclodextrin inhibits yeast growth by extraction of ergosterol. *Braz. J. Microbiol.* 2012, 43, 810–818.

Tonglairoum P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Kaomongkolgit R, Opanasopit P. Fast-acting clotrimazole composited PVP/HP β CD nanofibers for oral candidiasis application. *Pharm. Res.* 2014; 31: 1893–1906.

Tonglairoum P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Kaomongkolgit R, Opanasopit P. Fabrication and evaluation of nanostructured herbal oil/hydroxypropyl- β -cyclodextrin/polyvinylpyrrolidone mats for denture stomatitis prevention and treatment. *AAPS PharmSciTech* 2016, 17, 1441–1449.

Trajano VDCD, Brasileiro CB, Henriques JAS, Cota LM, Lanza CR, Cortés ME. Doxycycline encapsulated in β -cyclodextrin for periodontitis: a clinical trial. *Braz. Oral Res.* 2020, 33, e112.

Urban AM, Morikava FS, Schoeffel AC, Novatski A, Moraes GS, Cachoeira VS, Matioli G, et al. Characterization, Antifungal Evaluation against Candida spp. Strains and Application of Nystatin: β -cyclodextrin Inclusion Complexes. *Curr Drug Deliv.* 2023;20(10):1533-1546.

Uzunoğlu B, Wilson CG, Sağiroğlu M, Yüksel S, Şenel S. Mucoadhesive bilayered buccal platform for antifungal drug delivery into the oral cavity. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2021; 11: 318–327. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00798-1>

Vasconcelos MC, Sampaio FC, Sampaio JS, Higino JS. Use of Punica granatum as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. *Mycoses* 2003; 46: 192–196.

Veloso FMC, Benedetti NIGM, Ávila RI, Bastos TSA, Silva TC, Silva MRR, Batista AC, Valadares MC, Lima EM. Intravenous delivery of a liposomal formulation of voriconazole improves drug pharmacokinetics, tissue distribution, and enhances antifungal activity. *Drug Deliv.* 2018, 25, 1585–1594.

Vila T, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Jabra-Rizk MA. Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi (Basel).* 2020 Jan 16;6(1):15.

Yarborough A, Cooper L, Duqum I, Mendonça G, McGraw K, Stoner L. Evidence regarding the treatment of denture stomatitis. *J Prosthodont* 2016 25:288–301.

Zhang LW, Fu JY, Hua H, Yan ZM. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases.* 2016;22(3):185-95.

Zissis AJ, Polyzois GL, Yannikakis SA, Harrison A. Roughness of denture materials: a comparative study. *Int J Prosthodont.* 2000 Mar-Apr;13(2):136-40.

Apêndice 1

TEMPO:

QUESTIONÁRIO DE SATISFAÇÃO COM AS PRÓTESES DE MCGILL (QSPM):

Nós gostaríamos de saber como ficou a satisfação (a) senhor(a) com a dentadura de cima após tratamento. Para isso, pedimos a gentileza que responda esse questionário antes do tratamento e também ao final, após 14 dias. Leia cada uma das questões a seguir e marque uma linha vertical sobre a escala (linha horizontal), no lugar que melhor descrever como o(a) senhor(a) se sente.

1. Satisfação geral

Em geral, o senhor(a) está satisfeito(a) com as suas **dentaduras**?

Nenhum pouco
satisfeito(a) _____ Extremamente satisfeito(a)

2. Satisfação específica

Especificamente em relação em **dentadura de cima**, o senhor(a) está satisfeito(a)?

Nenhum pouco _____ Extremamente satisfeito(a)
satisfeito(a)

3. Conforto

O(a) senhor(a) está satisfeito(a) com o conforto da sua **dentadura de cima**?

Nenhum pouco _____ Extremamente satisfeito(a)
satisfeito(a)

4. Retenção e estabilidade

O(a) senhor(a) está satisfeito(a) com a retenção (firmeza) da sua **dentadura de cima**?

Nenhum pouco _____ Extremamente satisfeito(a)
satisfeito(a)

O(a) senhor(a) está satisfeito(a) com a facilidade em remover sua **dentadura de cima**?

Nenhum pouco _____ Extremamente satisfeito(a)
satisfeito(a)

A **dentadura de cima** se mexe para frente e para trás quando o senhor(a) **mastiga**?

Sempre _____ Nunca

O(a) senhor(a) acha que a sua **dentadura de cima** se solta fácil quando **mastiga**?

Sempre _____ Nunca

O(a) senhor(a) acha que a sua **dentadura de cima** se solta fácil quando **fala**?

Sempre _____ Nunca

O(a) senhor(a) acha que a sua **dentadura de cima** se solta fácil com a **força da língua**?

Sempre _____ Nunca

Apêndice 2

TEMPO:



Qualidade de vida associada à saúde bucal (OHIP-EDENT)

		Nunca	Às vezes	Quase sempre
1.	Você sentiu dificuldade para mastigar algum alimento devido a problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			
2.	Você percebeu que seus dentes ou dentaduras acumulavam alimento?			
3.	Você sentiu que suas dentaduras não estavam corretamente adaptadas?			
4.	Você sentiu sua boca dolorida?			
5.	Você sentiu desconforto ao comer devido a problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			
6.	Você teve pontos doloridos na boca?			
7.	Suas dentaduras estavam confortáveis?			
8.	Você se sentiu preocupado(a) devido a problemas dentários?			
9.	Você se sentiu constrangido(a) por causa de seus dentes, boca ou dentaduras?			
10.	Você teve que evitar comer alguma coisa devido a problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			
11.	Você se sentiu impossibilitado(a) de comer com suas dentaduras devido a problemas com elas?			
12.	Você teve que interromper suas refeições devido a problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			
13.	Você se sentiu perturbado(a) com problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			
14.	Você esteve em alguma situação embaraçosa devido a problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			
15.	Você evitou sair de casa devido a problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			
16.	Você foi menos tolerante com seu cônjuge ou família devido a problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			
17.	Você esteve um pouco irritado(a) com outras pessoas devido a problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			
18.	Você foi incapaz de aproveitar totalmente a companhia de outras pessoas devido a problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			
19.	Você sentiu que a vida em geral foi menos satisfatória devido a problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?			

Apêndice 3

Teste afetivo

O senhor(a) está recebendo um medicamento. Por favor, avalie-o conforme as questões abaixo:

** Indica uma pergunta obrigatória*

1. Nome *

2. Faixa etária *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ entre 40 e 50 anos
- ☐ entre 51 e 60 anos
- ☐ entre 61 e 70 anos
- ☐ acima de 71 anos

3. Sexo *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Feminino
- ☐ Masculino

4. Grau de escolaridade *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Ensino fundamental
- ☐ Ensino médio
- ☐ Superior incompleto
- ☐ Superior completo

5. Como o(a) senhor(a) avaliaria sua **opinião geral** sobre o uso deste medicamento? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ 9 - Gostei muitíssimo
- ☐ 8 - Gostei muito
- ☐ 7 - Gostei moderadamente
- ☐ 6 - Gostei ligeiramente
- ☐ 5 - Não gostei / nem desgostei
- ☐ 4 - Desgostei ligeiramente
- ☐ 3 - Desgostei moderadamente
- ☐ 2 - Desgostei muito
- ☐ 1 - Desgostei muitíssimo

6. Como o(a) senhor(a) avaliaria o **sabor** deste medicamento? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ 9 - Gostei muitíssimo
- ☐ 8 - Gostei muito
- ☐ 7 - Gostei moderadamente
- ☐ 6 - Gostei ligeiramente
- ☐ 5 - Não gostei / nem desgostei
- ☐ 4 - Desgostei ligeiramente
- ☐ 3 - Desgostei moderadamente
- ☐ 2 - Desgostei muito
- ☐ 1 - Desgostei muitíssimo

7. Como o(a) senhor(a) avaliaria o **sabor residual** (gosto que fica na boca) deste medicamento? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ 9 - Gostei muitíssimo
- ☐ 8 - Gostei muito
- ☐ 7 - Gostei moderadamente
- ☐ 6 - Gostei ligeiramente
- ☐ 5 - Não gostei / nem desgostei
- ☐ 4 - Desgostei ligeiramente
- ☐ 3 - Desgostei moderadamente
- ☐ 2 - Desgostei muito
- ☐ 1 - Desgostei muitíssimo

8. Como o(a) senhor(a) avaliaria o **conforto na boca** deste medicamento? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ 9 - Gostei muitíssimo
- ☐ 8 - Gostei muito
- ☐ 7 - Gostei moderadamente
- ☐ 6 - Gostei ligeiramente
- ☐ 5 - Não gostei / nem desgostei
- ☐ 4 - Desgostei ligeiramente
- ☐ 3 - Desgostei moderadamente
- ☐ 2 - Desgostei muito
- ☐ 1 - Desgostei muitíssimo

9. Como o(a) senhor(a) avaliaria a forma de aplicação deste medicamento? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ 5 - Muito fácil de aplicar
- ☐ 4 - Fácil de aplicar
- ☐ 3 - Indiferente
- ☐ 2 - Difícil de aplicar
- ☐ 1 - Muito difícil de aplicar

10. Com base na sua avaliação, se fosse necessário realizar o tratamento novamente, qual seria a sua opinião sobre ele? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ 1 - Decididamente eu usaria novamente
- ☐ 2 - Provavelmente eu usaria novamente
- ☐ 3 - Talvez sim / talvez não
- ☐ 4 - Provavelmente eu não usaria novamente
- ☐ 5 - Decididamente eu não usaria novamente

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.

Google Formulários