

ALEXANDRE PRADO SCHERMA

**EFEITOS DA PENICILINA, METRONIDAZOL
E TETRACICLINA NA RECUPERAÇÃO DE
Candida albicans E NA CANDIDOSE BUCAL
EM RATOS**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área Biopatologia Bucal.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ALEXANDRE PRADO SCHERMA

**EFEITOS DA PENICILINA, METRONIDAZOL
E TETRACICLINA NA RECUPERAÇÃO DE
Candida albicans E NA CANDIDOSE BUCAL
EM RATOS**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área Biopatologia Bucal.

Orientadora: Profa. Dra. Rosilene Fernandes da Rocha

São José dos Campos
2005

Dedico este trabalho

A Deus,

“A Ele que nos deu o dom da vida, que nos presenteou com a liberdade, nos abençoou com a inteligência, nos deu a graça de lutarmos para a conquista de nossas realizações, cabe o louvor e a glória. A nós, só cabe agradecer.”

Obrigado!

Aos meus pais João e Leila,

Faço de minha conquista, instrumento de gratidão e reconhecimento, por terem acrescentado à minha alma os seus predicados, por terem iluminado meus passos rumo ao meu próprio conhecimento e por terem contribuído para que eu me tornasse um ser humano melhor!

Obrigado!

As minhas irmãs Aline e Anelise,

*Que compartilham o meu ideal e meus sonhos, alimentando-os
Sempre incentivando a prosseguir na jornada.*

Aos meus amigos,

Amizade é sentir o carinho, é ouvir o chamado, é saber o momento de ficar calado, é somar alegrias, dividir tristezas, é respeitar o espaço, é silenciar o segredo. É a certeza da mão estendida. A cumplicidade que nem se explica.

Apenas se vive!

Homenageio

A minha orientadora, Prof. Dra. Rosilene Fernandes da Rocha, pela orientação, especial carinho, incentivo e preocupação que teve ao longo de todo o curso.

Agradecimentos

à Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", na pessoa do Diretor da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, **Prof. Paulo Villela Santos Junior**, e ao Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal pela oportunidade de realizar este curso e concretizar este trabalho;

aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Biopatologia Bucal, Área de Concentração em Biopatologia Bucal, em especial à **Profa. Dra. Rosilene Fernandes da Rocha**, coordenadora do Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal, que desenvolveram nossas potencialidades, abrindo-nos, com o conhecimento e o exemplo, a consciência para um mundo rico de possibilidades;

à Universidade de Taubaté - UNITAÚ, na pessoa do Magnífico Reitor, **Prof. Dr. Nivaldo Zöllner**, pela concessão de bolsa de estudos, que veio facilitar a realização deste curso;

à **Profa. Dra. Maria Lucila J. Barbosa**, diretora do Instituto Básico de Biociências da Universidade de Taubaté, que nesses últimos anos tem acreditado na minha competência e nos meus sonhos, fazendo com que eu tenha força e coragem de lutar pelos meus ideais;

ao **Prof. Adj. Antonio Olavo Cardoso Jorge** expresso os meus agradecimentos e o meu profundo respeito que sempre serão poucos, diante de toda a atenção que me foi oferecida durante toda minha formação científica;

à **Profa. Dra. Maria Stella Amorim da Costa Zöllner**, pela amizade e pelo amor com que sempre fui tratado, pelas oportunidades e incentivos, os quais contribuíram imensamente para o meu aprimoramento pessoal e profissional;

à **Profa. Dra. Juliana Campos Junqueira**, pela competência, atenção, disposição em transmitir seus conhecimentos e oferecer sua ajuda sempre que necessário, com todo carinho e respeito de uma amiga que conquistei nesse período;

à **Profa. Dra. Adriana Aigotti Haberbeck Brandão**, pela colaboração orientando e auxiliando na análise histopatológica;

ao **Prof. Ivan Balducci** pela ajuda na elaboração, ensinamentos e sugestões da análise estatística;

à **Profa. Dra. Emília Ângela Loschiavo Arisawa** que sempre se mostrou prestativa oferecendo seu apoio e incentivo;

ao **Prof. Dr. Luiz Eduardo Blumer Rosa**, **Profa. Adj. Yasmin Rodarte Carvalho** e **Profa. Dra. Cristiane Yumi Koga Ito**, expresso os meus agradecimentos por todo o conhecimento, amizade e respeito que recebi;

a **Maria Salete Faria**, pelo profissionalismo e dedicação no preparo dos corte histológicos;

à secretária **Silvia Scarpel**, pela disponibilidade e competência;

aos funcionários do biotério, **Lourival Jacob** e **Antônio Domingos Sávio Barbosa Maia Vasconcelos**, pelo auxílio e dedicação prestados no manuseio e tratamento dos animais;

às secretárias do Programa de Pós-graduação **Rosemary de Fátima Salgado**, **Erena Michie Hasegawa** e **Maria Aparecida Consiglio de Souza**, pelo esforço e dedicação;

à bibliotecária **Ângela de Brito Bellini**, por toda colaboração e orientação na revisão deste trabalho;

a amiga **Verônica Quispe Yujra**, aluna do Curso de Odontologia de São José dos Campos/UNESP, pela amizade e imensa colaboração prestada durante todos os momentos desta pesquisa;

ao amigo **Gustavo Bandeira da Silva**, que esteve ao meu lado em todos os momentos em que precisei de apoio, sem a sua ajuda e companheirismo eu não teria chegado até aqui;

aos colegas do Programa de Pós Graduação em Biopatologia Bucal, com quem dividi meus sonhos durante este tempo de convivência e

a todos os funcionários da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos/UNESP, que em todos os momentos suplantaram o cumprimento do dever colaborando de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho.

“A sabedoria, por sua mera existência, é o constante questionamento do saber.”

Juan José Saer
Escritor e ensaísta argentino

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| LISTA DE QUADROS..... | 11 |
| LISTA DE TABELAS..... | 12 |
| LISTA DE FIGURAS..... | 15 |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS..... | 22 |
| RESUMO..... | 23 |
| 1 INTRODUÇÃO..... | 24 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA..... | 27 |
| 2.1 <i>Candida albicans</i> | 27 |
| 2.2 Candidose bucal..... | 31 |
| 2.3 Antibióticos..... | 36 |
| 2.3.1 Penicilinas..... | 42 |
| 2.3.2 Metronidazol..... | 47 |
| 2.3.3 Tetraciclina..... | 52 |
| 2.4 Antibioticoterapia e candidose..... | 58 |
| 2.5 Candidose bucal experimental em ratos..... | 67 |
| 3 PROPOSIÇÃO | 75 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS | 76 |
| 4.1 Animais experimentais..... | 76 |
| 4.2 Pesquisa da colonização natural por leveduras do gênero <i>Candida</i> na cavidade bucal dos ratos..... | 76 |
| 4.3 Grupos experimentais..... | 77 |

| | |
|---|----|
| 4.4 Sedação..... | 79 |
| 4.5 Preparo da suspensão de <i>Candida albicans</i> | 80 |
| 4.6 Inoculação da suspensão de <i>Candida albicans</i> | 81 |
| 4.7 Preparo e administração da medicação..... | 81 |
| 4.8 Observação de candidose experimental na língua dos ratos..... | 82 |
| 4.8.1 Período de sacrifício..... | 82 |
| 4.8.2 Análise macroscópica..... | 82 |
| 4.8.3 Microscopia de luz..... | 83 |
| 4.9 Recuperação e contagem de <i>C. albicans</i> | 84 |
| 4.10 Identificação dos isolados..... | 85 |
| 4.10.1 Formação de tubo germinativo..... | 85 |
| 4.10.2 Microcultivo..... | 86 |
| 4.10.3 Fermentação de carboidratos..... | 86 |
| 4.10.4 Assimilação de carboidratos..... | 87 |
| 4.10.5 Interpretação das provas..... | 88 |
| 4.11 Análise estatística..... | 88 |
| 5 RESULTADOS..... | 89 |
| 5.1 Colonização natural por leveduras do gênero <i>Candida</i> na cavidade bucal dos ratos..... | 89 |
| 5.2 Candidose experimental..... | 89 |
| 5.2.1 Análise macroscópica..... | 90 |
| 5.2.1.1 Grupo penicilina..... | 92 |
| 5.2.1.2 Grupo metronidazol..... | 93 |
| 5.2.1.3 Grupo tetraciclina..... | 95 |
| 5.2.1.4 Grupo controle..... | 96 |
| 5.2.2 Análise microscópica..... | 98 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| 5.2.2.1 Grupo penicilina..... | 99 |
| 5.2.2.2 Grupo metronidazol..... | 106 |
| 5.2.2.3 Grupo tetraciclina..... | 111 |

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - Distribuição dos animais de acordo com o antibiótico e o período de medicação a ser utilizado na Candidose experimental..... 78
- Quadro 2 - Distribuição dos animais de acordo com o antibiótico a ser utilizado na recuperação e contagem de *Candida albicans*. 79
- Quadro 3 - Posologia a ser recebida por cada grupo na candidose experimental e na recuperação e contagem de *Candida albicans*..... 82
- Quadro 4 - Escores atribuídos aos campos histológicos para análise do grau de colonização do epitélio por *Candida albicans*... 84
- Quadro 5 - Constituição do meio de cultura quimicamente definido, utilizado para prova de assimilação de carboidratos..... 87
- Quadro 6 - Classificação das espécies de *Candida* de acordo com a formação de tubo germinativo (TG), produção de clamidoconídeos (CLAM) e hifas, fermentação e assimilação de carboidratos; baseado Samaranayake & MacFarlane¹³³ (1990) e Sandvén¹³⁵ (1990) com modificações..... 179

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 1 - | Número (n) e percentual (%) de ratos que apresentaram lesões clínicas nos subgrupos experimentais..... | 91 |
| Tabela 2 - | Número de lesões clínicas encontradas de acordo com sua localização no dorso da língua dos ratos para cada subgrupo experimental..... | 98 |
| Tabela 3 - | Escores atribuídos aos animais de cada subgrupo (n = 6) para análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por <i>C. albicans</i> | 122 |
| Tabela 4 - | Teste de Kruskal-Wallis para a mediana dos valores obtidos na análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por <i>C. albicans</i> para cada grupo em relação ao período estudado..... | 123 |
| Tabela 5 - | Teste de Dunn para os valores obtidos na análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por <i>C. albicans</i> para cada grupo no período de sete dias..... | 124 |
| Tabela 6 - | Teste de Dunn para os valores obtidos na análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por <i>C. albicans</i> para cada grupo no período de 15 dias..... | 125 |
| Tabela 7 - | Número de ratos positivos para <i>C. albicans</i> por subgrupo nos diferentes períodos de recuperação..... | 126 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Tabela 8 - | Médias e desvios-padrão do logaritmo do número das unidades formadoras de colônias (ufc/mL) de <i>C. albicans</i> recuperadas da cavidade bucal de ratos dos subgrupos penicilina, metronidazol, tetraciclina e controle nos diferentes períodos de observação..... | 128 |
| Tabela 9 - | ANOVA de medidas repetidas para os dados de log de ufc/mL de <i>C. albicans</i> recuperadas da cavidade bucal dos ratos..... | 130 |
| Tabela 10 - | Teste de Tukey para análise do número das unidades formadoras de colônias (ufc/mL) de <i>C. albicans</i> recuperadas da cavidade bucal de ratos dos subgrupos Penicilina, Metronidazol, Tetraciclina e Controle em todos os períodos de observação..... | 131 |
| Tabela 11 - | Escores médios obtidos na análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por <i>Candida</i> dos subgrupos do grupo Penicilina, Metronidazol, Tetraciclina e Controle..... | 180 |
| Tabela 12 - | Logaritmo do número das ufc/mL de <i>C. albicans</i> recuperadas da cavidade bucal de ratos do subgrupo penicilina, nos diferentes períodos de observação..... | 181 |
| Tabela 13 - | Logaritmo do número das ufc/mL de <i>C. albicans</i> recuperadas da cavidade bucal de ratos do subgrupo metronidazol, nos diferentes períodos de observação..... | 182 |
| Tabela 14 - | Logaritmo do número das ufc/mL de <i>C. albicans</i> recuperadas da cavidade bucal de ratos do subgrupo tetraciclina, nos diferentes períodos de observação..... | 183 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 15 - Logaritmo do número das ufc/mL de <i>C. albicans</i> recuperadas da cavidade bucal de ratos do subgrupo controle, nos diferentes períodos de observação..... | 184 |
|--|-----|

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Aspecto macroscópico do dorso da língua de rato do grupo penicilina na candidose experimental. Nota-se áreas de atrofia papilar na região de papilas gigantes (↑) circundada por placa branca (↓), papilas verdadeiras (←) e cônicas simples (→)..... 94
- FIGURA 2 - Aspecto macroscópico do dorso da língua de rato do grupo metronidazol na candidose experimental. Nota-se pequenas áreas de atrofia papilar na região de papilas verdadeiras (↓) e gigantes (↑)..... 94
- FIGURA 3 - Aspecto macroscópico do dorso da língua de rato do grupo tetraciclina na candidose experimental. Nota-se grandes áreas de atrofia papilar situadas na região de papilas gigantes (↓) verdadeiras (→), cônicas simples (←) e placa branca (↑)..... 97
- FIGURA 4 - Aspecto macroscópico do dorso da língua de rato do grupo controle na candidose experimental. Nota-se pequenas áreas de atrofia papilar situadas na região de papilas verdadeiras (↑)..... 97

- FIGURA 5 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por sete dias. Intensa proliferação de leveduras e hifas na queratina associada a retificação da superfície (↓). PAS; aumento original 630X..... 101
- FIGURA 6 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por sete dias. Observa-se grande quantidade de leveduras e hifas na queratina (←). PAS; aumento original 630X..... 101
- FIGURA 7 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por sete dias. Microabscessos intra-epiteliais (→), exocitose (↑) e retificação da superfície (↓). PAS; aumento original 400X..... 102
- FIGURA 8 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por sete dias. Intensa proliferação de leveduras e hifas, além de numerosos microabscessos intra-epiteliais. PAS; aumento original 630X..... 102
- FIGURA 9 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por 15 dias. Leveduras e hifas na queratina, além de áreas de retificação do epitélio (↓) e duplicação da camada basal (↑). PAS; aumento original 200X..... 103
- FIGURA 10 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por 15 dias. Leveduras e hifas na queratina e exocitose neutrofílica. PAS; aumento original 630X..... 103

- FIGURA 11 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por 15 dias. Leveduras e hifas (→), microabscessos (←), intensa exocitose neutrofílica (↑) e áreas de retificação do epitélio (↓). PAS; aumento original 400X..... 104
- FIGURA 12 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por 15 dias. Formação de microabscessos (↑) e degeneração hidrópica (←). HE; aumento original 630X..... 104
- FIGURA 13 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por trinta dias. Áreas de retificação da queratina (↓), infiltrado inflamatório na camada basal (↑), e células com degeneração hidrópica (←). HE; aumento original 200X..... 105
- FIGURA 14 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por trinta dias. Verifica-se quantidade menor de leveduras e hifas, assim como de microabscessos. PAS; aumento original 400X..... 105
- FIGURA 15 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por sete dias. Epitélio com degeneração hidrópica (→), espongirose (↓) e exocitose (←). Moderado infiltrado inflamatório e congestão vascular (↑) na lâmina própria. HE; aumento original 200X..... 108
- FIGURA 16 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por sete dias. Detalhe da figura superior. HE; aumento original 400X..... 108

- FIGURA 17 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por 15 dias. Pouca quantidade de leveduras e hifas na superfície da queratina. PAS; aumento original 630X..... 109
- FIGURA 18 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por 15 dias. Discreto infiltrado inflamatório e congestão na lâmina própria. HE; aumento original 400X..... 109
- FIGURA 19 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por trinta dias. Nota-se uma redução no número de leveduras e hifas na superfície da queratina. PAS; aumento original 400X..... 110
- FIGURA 20 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por trinta dias. Epitélio encontra-se próximo ao normal. HE; aumento original 200X..... 110
- FIGURA 21 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por sete dias. Numerosas leveduras e hifas na queratina (↓), acentuadas espongiose (←), exocitose (→), degeneração hidrópica (↑) e hiperplasia epitelial. Intenso infiltrado inflamatório na lâmina própria. PAS; aumento original 200X..... 113
- FIGURA 22 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por sete dias. Formação de microabscesso intraepitelial (→), degeneração hidrópica (←) e espongiose (↓). PAS; aumento original 400X..... 113

- FIGURA 23 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por sete dias. Retificação da superfície (\uparrow), hiperplasia epitelial e moderada inflamação e congestão vascular na lâmina própria. HE; aumento original 200X..... 114
- FIGURA 24 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por sete dias. Detalhe da foto superior. HE; aumento original 400X..... 114
- FIGURA 25 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por 15 dias. Leveduras e hifas na queratina, microabscessos, degeneração hidrópica e espongirose. Retificação da superfície e hiperplasia epitelial. PAS; aumento original 200X..... 115
- FIGURA 26 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por 15 dias. Perda das papilas filiformes (\downarrow), hiperplasia epitelial, degeneração hidrópica (\rightarrow), espongirose (\leftarrow) e exocitose (\uparrow). Moderado infiltrado inflamatório na lâmina própria. HE; aumento original 200X..... 115
- FIGURA 27 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por 30 dias. Pequena quantidade de leveduras e hifas na queratina, menor intensidade da hiperplasia epitelial e das alterações inflamatórias. PAS; aumento original 200X..... 116

- FIGURA 28 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por 30 dias. Menor intensidade da inflamação, regressão dos microabscessos e das alterações epiteliais como degeneração, espongirose e exocitose. HE; aumento original 400X..... 116
- FIGURA 29 - Dorso da língua de rato controle aos sete dias. Pequena quantidade de leveduras e hifas na queratina, duplicação e hiperchromatismo da camada basal (↑), discreto infiltrado inflamatório na lâmina própria. PAS; aumento original 400X.....

- FIGURA 34 - Dorso da língua de rato controle aos trinta dias. Epitélio com moderada degeneração hidrópica e discreta inflamação na lâmina própria. HE; aumento original 400X..... 121
- FIGURA 35 - Faixa (máximo e mínimo) e valores medianos obtidos na análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por *C. albicans*..... 124
- FIGURA 36 - Número das unidades formadoras de colônias (ufc/mL) de *C. albicans* recuperadas da cavidade bucal de ratos dos subgrupos Penicilina, Metronidazol, Tetraciclina e Controle com relação aos períodos de recuperação..... 129
- FIGURA 37 - Aspecto macroscópico do dorso da língua no 307º dia de recuperação de *C. albicans* após a inoculação para o grupo penicilina. Nota-se grande área de atrofia papilar situada na região de papilas gigantes e placa branca..... 132
- FIGURA 38 - Aspecto macroscópico do dorso da língua no 307º dia de recuperação de *C. albicans* após a inoculação para o grupo tetraciclina. Nota-se uma extensa área de atrofia papilar ocupando quase toda a extensão do dorso da língua e presença de placa branca..... 132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | | |
|----------------|---|----------------------------------|
| g | = | Gramma |
| gl | = | grau de liberdade |
| GUN | = | gingivite ulcerativa necrosante |
| h | = | Hora |
| HE | = | Hematoxilina-eosina |
| HIV | = | vírus da imunodeficiência humana |
| Ig | = | imunoglobulina |
| kg | = | Quilograma |
| mg | = | Miligrama |
| mL | = | Mililitro |
| mm | = | Milímetro |
| n | = | número de amostras |
| p | = | valor de probabilidade |
| PAS | = | ácido periódico de Schiff |
| pH | = | potencial hidrogênio iônico |
| spp | = | Espécies |
| SNC | = | sistema nervoso central |
| ufc | = | unidades formadoras de colônias |
| µl | = | Microlitro |
| vs | = | Versus |
| x ² | = | qui-quadrado |
| °C | = | grau Celsius |
| µm | = | Micrometro |
| % | = | Porcentagem |

SCHERMA, A. P. **Efeitos da penicilina, metronidazol e tetraciclina na recuperação de *Candida albicans* e na candidose bucal em ratos.** 2005. 185f. Tese (Doutorado em Biopatologia Bucal) - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista. São José dos Campos, 2005.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi verificar os efeitos da penicilina, metronidazol e tetraciclina no desenvolvimento de candidose e na recuperação de *Candida albicans* da cavidade bucal de ratos. Foram utilizados 96 ratos não portadores do gênero *Candida* na cavidade bucal, divididos em duas etapas: candidose experimental, na qual os animais foram medicados por períodos de sete, 15 e trinta dias; e recuperação e contagem, após inoculação com *C. albicans*. O desenvolvimento de candidose no dorso da língua foi observado macroscopicamente e em microscopia de luz. A recuperação de *Candida albicans* foi realizada através da coleta de amostras bucais em intervalos de um, dois, cinco, sete dias, e por mais vinte coletas realizadas a cada 15 dias. Os resultados foram analisados estatisticamente pelos testes Kruskal-Wallis (5%), Dunn (10%), Tuckey (5%) e ANOVA (5%). Macroscopicamente verificou-se no dorso da língua dos ratos que a região de papilas cônicas e papilas verdadeiras foram as mais acometidas por lesões de candidose, sendo as maiores lesões encontradas nos animais medicados com tetraciclina. Analisando histologicamente a mediana dos escores, verificou-se que o grupo medicado por sete dias com penicilina apresentou os maiores índices de colonização do epitélio. A recuperação de *C. albicans* foi mais freqüente nos grupos que receberam penicilina ou tetraciclina, uma vez que 50% dos ratos apresentaram contagens positivas até o 307º dia. Concluiu-se que um maior número de lesões de candidose experimental, assim como uma maior média do logaritmo do número das ufc/mL de *C. albicans* recuperadas foram encontradas nos grupos que receberam antibioticoterapia.

PALAVRAS-CHAVES: *Candida albicans*; candidose bucal; ratos; antibióticos, análise de variância.

Apresentação gráfica e normalização de acordo com:

BELLINI, A. B.; SILVA, E. A. **Manual para elaboração de monografias:** estrutura do trabalho científico. São José dos Campos: FOSJC / UNESP. 2002. 82p.

SCHERMA, A. P. **Efeitos da penicilina, metronidazol e tetraciclina na recuperação de *Candida albicans* e na candidose bucal em ratos.** 2005. 185f. Tese (Doutorado em Biopatologia Bucal, Área Biopatologia Bucal) - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 2005.

1 INTRODUÇÃO

A ruptura do equilíbrio biológico, geralmente resultante de fatores predisponentes (patológicos, fisiológicos, imunológicos ou mecânicos), culmina com um aumento da multiplicação e/ou invasão de microrganismos nos tecidos instalando-se a infecção (ODDS¹¹⁴, 1988; GHANNOUM & ABU-ELTEEN⁵⁶, 1990).

O desequilíbrio da microbiota bucal ou do sistema imunológico podem facilitar o desenvolvimento da ação patogênica, por parte dos microrganismos que a integram, destacando-se entre eles *Candida albicans* (BURNETT et al.²⁶, 1978; ALLEN et al.⁹, 1994; CANNON et al.²⁹, 1995; WEBB et al.¹⁶¹, 1998).

Na cavidade bucal, nutrientes e microrganismos são repetidamente introduzidos e removidos, tornando este local um sistema de crescimento aberto no qual irão permanecer microrganismos que possuam capacidade de aderência às superfícies da mesma (JORGE⁷⁶, 1998; NISENGARD & NEWMAN¹¹¹, 1997).

Fox & Ainsworth⁵⁰ (1958) relataram que em condições locais ou sistêmicas impróprias, o organismo oferece meios para que fungos do gênero *Candida* penetrem e tornem-se patogênicos, causando assim infecção.

Microrganismos do gênero *Candida* são encontrados na cavidade bucal de indivíduos adultos saudáveis, representando 98% de

sua microbiota fúngica, sendo a espécie *Candida albicans* majoritária (RINDUM et al.¹²⁶, 1994). Esta espécie é considerada como causadora da candidose bucal por diversos autores (HERON et al.⁶⁶⁻⁷, 1992 e 1998; JANNIGER & KIHICZAK⁷¹, 1994; RINDUM et al.¹²⁶, 1994; DARWAZEH & AL-BASHIR³⁹, 1995; GUPTA et al.⁶³, 1996).

A microbiota bucal usualmente controla o crescimento de fungos como *Candida albicans*. Por outro lado, como os fungos não são afetados por substâncias antibacterianas, podem crescer excessivamente no tecido mucoso quando a microbiota bacteriana normal for suprimida por antibióticos (ALLEN & BECK⁴, 1987; ODSS¹¹⁴, 1988; FREITAS & BIRMAN⁵⁴, 1989, BUDTZ-JÖRGENSEN²⁵, 1990; GHANNOUM & ABU-ELTEEN⁵⁶, 1990; FRANKER⁵², 1994; SCULLY et al.¹³⁷, 1994; GUPTA et al.⁶³, 1996; COLEMAN et al.³⁶, 1997; NISENGARD & NEWMAN¹¹¹, 1997; TORTORA et al.¹⁵¹, 2000; AKPAN & MORGAN¹, 2002; NEVILLE et al.¹¹⁰, 2002; SHERMAN et al.¹⁴⁰, 2002).

Segundo Takakura et al.¹⁴⁹ (2003) *Candida albicans* é a maior causa de infecção oral e esofagiana em pacientes que fazem uso prolongado de antibióticos.

Allen et al.⁷ (1985) relataram que a exposição antibiótica não é fator essencial na patogênese da candidose, porém, propicia lesões significativamente maiores em animais.

Com o intuito de esclarecer os mecanismos relacionados com a patogênese da candidose bucal, uma variedade de modelos experimentais em ratos foram desenvolvidos, verificando-se que a cavidade bucal desses animais é facilmente colonizada por

Candida e que infecções semelhantes às lesões observadas em seres humanos são desenvolvidas (ALLEN et al.⁹, 1994; SAMARANAYAKE & SAMARANAYAKE¹³⁴, 2001). Dentre esses estudos podemos citar o de Fisker et al.⁴⁸ (1982) e Allen et al.⁷ (1985) os quais estudaram a ação de antibióticos como fatores predisponentes para candidose bucal.

Levando em consideração que a eficácia clínica no tratamento de uma infecção baseia-se no diagnóstico correto do microrganismo presente e na escolha do antibiótico mais específico e eficaz, e que o uso preventivo ou terapêutico do mesmo pode propiciar alterações na microbiota bucal favorecendo a manifestação da candidose bucal, o objetivo deste trabalho foi verificar a inter-relação e os efeitos causados pela ação da penicilina, metronidazol e tetraciclina no desenvolvimento de candidose no dorso da língua e na recuperação de *C. albicans* na cavidade bucal de ratos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Candida albicans*

A microbiota natural do hospedeiro encontra-se num estado contínuo de adaptação determinado por uma variedade de fatores, como idade, dieta, estado hormonal e saúde (MURRAY et al.¹⁰⁸, 2000).

Microrganismos do gênero *Candida* são considerados fungos imperfeitos, pois não apresentam estágio sexual de reprodução (McCULLOUGH et al.¹⁰², 1996; EDMAN⁴⁴, 1998). São fungos dimórficos podendo crescer como leveduras ou hifas (FRANKER⁵², 1997). Leveduras são organismos eucarióticos, unicelulares que medem aproximadamente 2 a 8µm de largura por 3 a 14µm de comprimento, e multiplicam-se por brotamento. Já as hifas são filamentos lineares contendo múltiplas unidades celulares divididas por septos, podendo originar-se de uma hifa já existente ou de uma levedura. A produção de levedura a partir de outras de forma linear resulta na formação de uma pseudohifa (LACAZ et al.⁸⁹, 1998; WEBB et al.¹⁶¹, 1998; FARAH et al.⁴⁷, 2000; LIU⁹⁵, 2001).

Candida pode ser visualizada em tecidos através de colorações especiais como Ácido periódico de Schiff (PAS) e Gridley e Gomori-Grocott. Em ágar Sabouraud, incubado a 37°C por 48-72

horas, apresenta colônias lisas, de textura cremosa, membranosas e úmidas (LACAZ et al.⁸⁹, 1998).

A distribuição das leveduras do gênero *Candida* é muito ampla no meio ambiente, fazendo parte da microbiota normal dos seres humanos participando de algumas patologias (TRABULSI et al.¹⁵⁴, 1999). Sua ocorrência é bastante variável e estão documentadas taxas de isolamento de 10 a 50%, atingindo em alguns relatos até 80% (BRAWNER & CUTLER²², 1989; SCULLY et al.¹³⁷, 1994; JORGE et al.⁸⁰, 1997).

As principais espécies de *Candida*, consideradas importantes patógenos humanos, são: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. kefyr*, e *C. dubliniensis* (SHEPHERD¹³⁹, 1990, CANNON et al.²⁹, 1995; COLEMAN et al.³⁶, 1997; SAMARANAYAKE & SAMARANAYAKE¹³⁴, 2001).

Candida albicans, *C. tropicalis* e *C. glabrata* são as espécies mais frequentemente isoladas de candidoses. No entanto, *Candida parapsilosis*, *C. guilliermondii* e *C. krusei* também podem ser isoladas de diferentes espécimes clínicos (SCULLY et al.¹³⁷, 1994).

Candida albicans é a mais comum das espécies de *Candida* principalmente no que diz respeito à produção de infecções sintomáticas, podendo ser encontrada como microrganismo comensal ou como patógeno oportunista. Provoca doenças sistêmicas em pacientes debilitados ou imunossuprimidos, principalmente aqueles com comprometimento da imunidade celular (CANNON et al.²⁹,

1995; LARONE⁹¹, 1995; McCULLOUGH et al.¹⁰², 1996; EDMAN⁴⁴, 1998). As candidoses por *C. albicans* podem ser superficiais ou profundas, com localização mucosa, mucocutânea, visceral, sistêmica e fungemias (LACAZ et al.⁹⁰, 1998).

Apresenta-se como uma célula oval, Gram-positiva, de parede delgada e com germinação. Em ágar Sabouraud, incubado a 37°C por 48-72 horas, são evidenciadas colônias esbranquiçadas e cremosas, com odor de levedo, medindo de 4 a 8mm de diâmetro (EDMAN⁴⁴, 1998; WEBB et al.¹⁶¹, 1998).

Produz uma projeção a partir das leveduras denominada tubo germinativo quando incubada em soro a 37°C no período de 2 a 3 horas. No microcultivo em ágar fubá Tween 80, forma estruturas esféricas denominadas clamidoconídeos. *C. albicans* fermenta glicose e maltose, e tem ação fermentativa variável para sacarose e galactose. Assimila galactose, maltose, trealose, amido solúvel, D-xilose e D-manitol. Possui notável índice de variação genotípica e fenotípica dando origem a diversos biotipos (LARONE⁹¹, 1995; LACAZ et al.⁹⁰, 1998).

A capacidade do microrganismo se aderir à superfície da mucosa é que determina o grau de colonização e infecção dos tecidos do hospedeiro (McCULLOUGH et al.¹⁰², 1996). Foram sugeridos vários fatores de virulência como mecanismo de patogenicidade para *C. albicans*. Dentre os fatores de patogenicidade destaca-se a aderência. *C. albicans* parece ser a mais aderente das espécies (DOUGLAS⁴², 1987; AKPAN & MORGAN¹, 2002).

A capacidade de aderência de *C. albicans* ocorre devido à expressão de adesinas, sendo a principal delas a manoproteína (CANNON et al.²⁹, 1995; PENDRAK & KLOTZ¹²⁰, 1995; WEBB et al.¹⁶¹, 1998). A formação de tubos germinativos e hifas também estão relacionadas à aderência às células epiteliais (KIMURA & PEARSALL⁸⁴, 1980); assim como, a hidrofobicidade da superfície celular, uma vez que células hidrofóbicas são mais virulentas por possuírem maior capacidade de aderência aos tecidos do hospedeiro (WEBB et al.¹⁶¹, 1998; COTTER & KAVANAGH³⁷, 2000).

Outro fator associado a patogenicidade é a produção das enzimas proteinase aspartil secretória (SAP) e fosfolipase (PL), secretadas predominantemente por *C. albicans* e *C. tropicalis* (CANNON et al.²⁹, 1995; CALDERONE & FONZI²⁷, 2001; HAYNES⁶⁵, 2001).

A produção de toxinas também é considerada um importante fator de virulência (MOURAD & FRIEDMAN¹⁰⁷, 1961). Várias espécies do gênero *Candida* produzem exotoxinas, que são substâncias protéicas com efeitos letais sobre outros fungos e muitas bactérias (SAMARANAYAKE & MacFARLANE¹³³, 1990). Essas exotoxinas são conhecidas como toxinas *Killer*, fator *killer*, zimocina ou micocina (CANDIDO et al.²⁸, 1995). O fenômeno *Killer* foi descrito primeiramente por Bevan & Makower¹⁸ (1963) representando um modelo de competição biológica semelhante à produção de bactericinas (MAGLIANI et al.⁹⁸, 1997). Posteriormente, Polonelli et al.¹²² (1983), preconizaram um método de biotipagem de espécies de

Candida, denominado sistema *killer*, baseado na sensibilidade de uma cepa testada frente às toxinas *killer*.

2.2 Candidose bucal

Na década de 30, doenças associadas a espécies de *Candida* eram bem mais raras e a candidose sistêmica era praticamente desconhecida. Em 1958, Fox & Ainsworth⁵⁰ relataram que em condições locais ou sistêmicas impróprias, o organismo oferece meios para que os fungos do gênero *Candida* penetrem e tornem-se patogênicos causando infecção. Segundo Zaitz et al.¹⁶⁴ (1998) a candidose superficial está entre as infecções mais comuns da pele e mucosas.

A candidose bucal é considerada a infecção micótica mais comum da cavidade bucal (FREITAS & BIRMAN⁵⁴, 1989), caracterizando-se pelo aparecimento de placas brancas isoladas ou confluentes, aderentes à mucosa, apresentando aspecto membranoso, às vezes rodeadas por halo eritematoso. É freqüente em pacientes gravemente enfermos e em recém-nascidos quando se associa com a candidose da mucosa vaginal da mãe. A infecção pode ainda se propagar por continuidade à faringe, laringe, esôfago e, mais raramente, disseminar-se via hematogênica (ZAITZ et al.¹⁶⁴, 1998; TRABULSI et al.¹⁵⁴, 1999).

Na década de 50, a administração de antibióticos de amplo espectro fez com que houvesse um aumento no número de infecções por *Candida* aumentando a predisposição à candidose bucal

em humanos (ALLEN & BECK⁴, 1987; ODSS¹¹⁴, 1988; FREITAS & BIRMAN⁵⁴, 1989; BUDTZ-JÖRGENSEN²⁴, 1990; BUDTZ-JÖRGENSEN²⁵, 1990; GHANNOUM & ABU-ELTEEN⁵⁶, 1990; HOLMSTRUP & SAMARANAYAKE⁶⁹, 1990; HERON et al.⁶⁶, 1992; ALLEN et al.², 1994; FRANKER⁵², 1994; SCULLY et al.¹³⁷, 1994; CANNON et al.²⁹, 1995; DOUGALL et al.⁴¹, 1995; GUPTA et al.⁶³, 1996; MCCULLOUGH et al.¹⁰², 1996; COLEMAN et al.³⁶, 1997; NISENGARD & NEWMAN¹¹¹, 1997; SAMARANAYAKE & SAMARANAYAKE¹³⁴, 2001; AKPAN & MORGAN¹, 2002; NEVILLE et al.¹¹⁰, 2002; SHERMAN et al.¹⁴⁰, 2002)

Nos últimos anos, a candidose tornou-se uma doença de importância crescente devido ao aumento do número de pacientes com comprometimento imunológico associado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplantes de órgãos e tratamento terapêutico contra o câncer. Mais da metade dos pacientes com Síndrome da Deficiência Imunológica Adquirida manifesta precocemente esta patologia, sendo que aproximadamente 90% dos casos são de candidose orofaríngea (ALLEN et al.⁹, 1994; CANNON et al.²⁹, 1995; LEHNER⁹², 1996; ZAITZ et al.¹⁶⁴, 1998; SAMARANAYAKE & SAMARANAYAKE¹³⁴, 2001).

Com relação ao diagnóstico da candidose bucal na citologia esfoliativa costumam-se encontrar hifas e pseudohifas de *Candida*, com um número variável de leveduras, células epiteliais descamadas e células inflamatórias. Na biópsia observa-se aumento da espessura da paraqueratina na superfície da lesão, alongamento das cristas epiteliais, microabscessos e acantose; na lâmina própria

infiltrado inflamatório crônico constituído por linfócitos e macrófagos. Usualmente as hifas invadem o epitélio superficial paraqueratinizado, mas não há penetração mais profunda que o extrato córneo (FREITAS & BIRMAN⁵⁴, 1989; HOLMSTRUP & SAMARANAYAKE⁶⁹, 1990; NEVILLE et al.¹¹⁰, 2002).

A candidose pseudomembranosa é a forma mais conhecida de infecção bucal por *Candida*, caracterizada pela presença de placas brancas cremosas e aderentes distribuídas pela mucosa bucal, palato e dorso da língua. Pode ser removida por raspagem, deixando abaixo mucosa normal ou eritematosa e brilhante, freqüentemente com erosão dolorosa. Ocorre em 5% dos recém-nascidos, 5% de pacientes com câncer e 10% de pacientes hospitalizados, debilitados e idosos. Pode ser iniciada pela exposição do indivíduo a antibiótico de amplo espectro ou por prejuízo do sistema imune, sendo a exposição antibiótica tipicamente responsável pela expressão aguda dessa condição (DREIZEN et al.⁴³, 1983; BUDTZ-JÖRGENSEN²⁵, 1990; HOLMSTRUP & AXÉLL⁶⁸, 1990; HOLMSTRUP & SAMARANAYAKE⁶⁹, 1990; JANNIGER & KIHICZAK⁷¹, 1994; CANNON et al.²⁹, 1995; NEVILLE et al.¹¹⁰, 2002; LEHNER⁹², 1996, SHERMAN et al.¹⁴⁰, 2002). Histologicamente, as placas brancas consistem de aglomerados de hifas, leveduras, células epiteliais descamadas e tecido necrótico. A invasão de hifas é observada até a camada espinhosa do epitélio, podendo ser verificada formação de abscessos intra-epiteliais, acantose e infiltrado inflamatório mononuclear subepitelial (FARAH et al.⁴⁷, 2000; REICHART et al.¹²⁵, 2000).

A candidose eritematosa está associada principalmente ao uso de corticosteróides, antibióticos de amplo espectro e infecção por HIV. Clinicamente podem ser observadas áreas eritematosas no dorso da língua ou palato (FARAH et al.⁴⁷, 2000; SHERMAN et al.¹⁴⁰, 2002). Segundo Neville et al.¹¹⁰ (2002) essas alterações clínicas ocorrem principalmente, devido ao uso de antibióticos de amplo espectro, o que muitas vezes ocasiona perda difusa das papilas filiformes na superfície da língua. Apresenta características histológicas semelhantes à candidose pseudomembranosa, entretanto com menor quantidade de hifas penetrando o epitélio e infiltrado inflamatório mononuclear mais intenso no conjuntivo (BUDTZ-JORGENSEN²⁴, 1990).

McCullough et al.¹⁰² (1996) referem que o termo candidose eritematosa vem sendo mais utilizado que candidose atrófica, uma vez que termo eritematoso descreve o aspecto clínico, enquanto atrófico, descreve somente o aspecto histológico.

A candidose hiperplásica ou leucoplásica é um processo crônico, caracterizado pela presença de placas brancas que não podem ser removidas pela raspagem. São encontradas na mucosa jugal, língua e palato, estando frequentemente associadas ao tabagismo (FARAH et al.⁴⁷, 2000; NEVILLE et al.¹¹⁰, 2002; SHERMAN et al.¹⁴⁰, 2002). Histologicamente apresenta intensa penetração de hifas na superfície do epitélio, que exhibe hiperplasia e acantose. No conjuntivo subepitelial pode ser visto infiltrado inflamatório mononuclear que varia de moderado a severo (REICHART et al.¹²⁵, 2000).

Mautoni¹⁰¹ (1997) realizou estudo clínico, laboratorial e terapêutico sobre candidose bucal e concluiu que a forma pseudomembranosa foi a mais encontrada, sendo *C. albicans* a espécie prevalente nessas lesões. Exames complementares avaliaram o perfil imunológico desses pacientes, e observou-se que o sistema imunológico dos mesmos encontrava-se deprimido pelo HIV. Inicialmente, essa infecção que era localizada na mucosa bucal, de forma assintomática e de pequena dimensão, por fim tornava-se invasiva, atingindo a mucosa do palato, região orofaríngea e esofágica.

Moreira et al.¹⁰⁶ (2001) verificaram a ocorrência de candidoses, identificaram a forma clínica e realizaram diagnóstico microbiológico dos pacientes atendidos pelo ambulatório de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia. Para o diagnóstico foi realizada cultura do material coletado das lesões e das próteses dos pacientes. Os resultados obtidos evidenciaram que dos 33 pacientes com suspeita clínica de candidose 69,5% apresentaram candidose eritematosa, 21,8% pseudomembranosa e 8,6% hiperplásica, sendo a cultura para *Candida* positiva em 84,8% dos pacientes.

Birman et al.¹⁹ (1991) realizaram estudo com 170 pacientes para a verificação das principais lesões bucais encontradas no paciente idoso. A faixa etária prevalente foi 70-79 anos com predomínio do gênero feminino, sendo que a candidose eritematosa de localização palatina representou 28,24% das lesões.

Segundo Rocha et al.¹²⁷ (1999) a língua constitui-se na localização anatômica preferencial de diversas patologias. Sendo assim, os autores identificaram as lesões mais prevalentes na borda de cem línguas de indivíduos necropsiados, e concluíram que a maior prevalência foi de candidose (23 casos).

Merly¹⁰³ (1999) examinou e submeteu à raspagem para cultivo de microrganismos do gênero *Candida*, trinta pacientes portadores de carcinoma epidermóide de boca e trinta pacientes controle clinicamente saudáveis. Língua, palato, mucosa jugal e assoalho de boca foram os sítios selecionados para realização da raspagem, sendo o material obtido submetido a exames microbiológicos para identificação das espécies. Verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de crescimento de *Candida* spp. entre os grupos. Entretanto, observou-se diferença em relação à presença de *Candida* spp. nos diversos sítios da cavidade, pois um maior número de sítios colonizados foi encontrado em portadores de carcinoma epidermóide, sendo a língua o local que apresentou maior índice de crescimento nos dois grupos estudados. *Candida albicans* foi a espécie mais encontrada.

2.3 Antibióticos

As infecções que acometem a cavidade bucal são freqüentemente produzidas por invasão microbiana externa ou por desequilíbrio na microbiota bucal do hospedeiro. Quando esse processo se instala, o organismo tenta debelá-lo através de resposta

inflamatória onde irão ocorrer alterações vasculares e celulares com a finalidade de neutralizar o agente agressor.

Segundo Alves¹¹ (1994) quando por qualquer motivo, o organismo encontra-se impotente contra o agente etiológico do processo infeccioso é necessário o uso de antibióticos.

O termo antibiótico, literalmente significa “contra a vida” (do grego, *anti*, contra, e *biosis*, vida) e pode ser definido como substância produzida por microrganismos ou derivado semi-sintético proveniente de substância natural, que inibe o crescimento ou causa a morte de outros microrganismos. Com o desenvolvimento de novos antibióticos, um número cada vez maior de doenças que inicialmente eram debilitantes ou até mesmo fatais tornou-se tratável. Atualmente quase todas as patologias de etiologia bacteriana podem ser tratadas, com graus variáveis de sucesso (MONTGOMERY¹⁰⁵, 2000). A cada dia antibióticos novos e mais poderosos são colocados no mercado, aumentando intensamente o arsenal de que dispõe a moderna Odontologia para tratamento das infecções dentárias e bucais (MIZIARA¹⁰⁴, 1998).

Antes da seleção de um antibiótico para tratamento de uma infecção bacteriana vários fatores devem ser levados em consideração como atividade contra o patógeno; capacidade em atingir o local da infecção em concentrações terapêuticas adequadas; vias de administração e adequação das mesmas ao paciente; efeitos adversos; frequência das doses; estabilidade da substância em várias temperaturas e por fim o custo da medicação (PAGE et al.¹¹⁹, 2004).

É importante enfatizar que a eficácia clínica no tratamento de uma infecção baseia-se na escolha do antibiótico mais específico e eficaz. Para isso é necessário que se determine a sensibilidade do microrganismo infectante ao antibiótico e que esta avaliação seja realizada antes do início do tratamento (OTERO & TEREZAN¹¹⁷, 2000), pois o uso indiscriminado de antibióticos tem como consequência a seleção de microrganismos resistentes. Neste sentido, o conhecimento e o controle da resistência bacteriana tornam-se essenciais para administração mais racional e coordenada. Profissionais da área de saúde devem ser criteriosos na prescrição de medicamentos, limitando o uso de antibióticos às situações em que seja realmente indicado, controlando sua comercialização e orientando seus pacientes sobre os riscos reais do uso indiscriminado dos mesmos (XAVIER & COPPOLA¹⁶², 1998; FONTOURA & MEDEIROS⁴⁹, 1999).

Os antibióticos são divididos em pequeno e amplo espectro. O de pequeno espectro é aquele eficaz principalmente contra microrganismos Gram-positivos ou Gram-negativos, não sendo genericamente eficaz contra ambos. Antibióticos de amplo espectro inibem bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e frequentemente também outros microrganismos. Geralmente a opção é pelo antibiótico de pequeno espectro, pois são mais eficazes contra grupos específicos de microrganismos, além disso, provoca menor alteração na microbiota normal (ELLISON⁴⁵, 1970; SOCRANSKY¹⁴⁶, 1977).

Para Tortora et al.¹⁵¹ (2000) quando determinados microrganismos da microbiota normal não são destruídos pelo

antibiótico, mas seus competidores são, os sobreviventes podem aumentar suas populações e tornarem-se patógenos oportunistas. Um exemplo é o supercrescimento de *Candida albicans*, que geralmente não são sensíveis aos antibióticos. Esse supercrescimento é denominado superinfecção, que são novas infecções que se manifestam por sinais microbiológicos e clínicos que surgem durante tratamento de uma infecção primária (ALVES¹¹, 1994).

Geralmente, quanto maior o espectro de ação, maior a incidência de superinfecção, que também pode estar relacionada à dose do fármaco, à duração do tratamento e à via de administração (SILVA¹⁴³, 1990; LIRA et al.⁹⁴, 2000).

Os antibióticos podem ser bactericidas ou bacteriostáticos. No caso das substâncias bacteriostáticas, o crescimento bacteriano é inibido deixando a bactéria em estado de latência, sendo assim, os microrganismos tornam-se presas fáceis dos fagócitos, uma vez que o hospedeiro utiliza os mecanismos de fagocitose e produção de anticorpos para se defender. Já as substâncias bactericidas exercem efeito letal e irreversível sobre o microrganismo. A penicilina e o metronidazol apresentam ação bactericida, enquanto a tetraciclina é um bacteriostático, que em altas concentrações podem matar microrganismos sensíveis (ALVES¹¹, 1994; ARAÚJO et al.¹², 2001).

O período durante o qual o antibiótico está presente em concentrações eficazes no local da infecção depende da velocidade de inativação da substância através do metabolismo ou excreção, ou ambos. Baseando-se na velocidade normal de biotransformação e

excreção, a dose é repetida a intervalos específicos de forma que sejam mantidas concentrações sanguíneas antibacterianas (MONTGOMERY¹⁰⁵, 2000).

Segundo Miziara¹⁰⁴ (1998) os antibióticos estão indicados na prática diária da Odontologia para o tratamento das infecções dentais agudas e/ou crônicas, para o tratamento profilático em pacientes com algum grau de comprometimento imunológico e de defesa e nos pacientes de risco para o desenvolvimento de endocardite bacteriana.

Microrganismos específicos presentes no biofilme dentário são o agente etiológico da doença periodontal, porém algumas entidades da doença não respondem adequadamente à terapêutica convencional, sendo assim, a administração local ou sistêmica de antibióticos têm sido amplamente utilizadas como forma adjunta de terapia (SALLUM et al.¹³², 1996; OTERO & TEREZAN¹¹⁷, 2000; MAGINI & SCHIOCHETT⁹⁷, 2001).

Araújo et al.¹² (2001) observaram que a antibioticoterapia pode ser realizada através de uma associação de antibióticos, por via sistêmica ou aplicação local. Gordon & Walker⁶⁰ (1993) verificaram que a associação mais promissora de antibióticos como coadjuvante do tratamento periodontal é a do metronidazol com amoxicilina. Estudos realizados por Christersson et al.³³ (1989), Groené et al.⁶¹ (1990), Van Winkelhoff et al.¹⁵⁸ (1992) e Dalberto et al.³⁸ (1998) verificaram que esta combinação obteve excelentes resultados contra *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

Lotufo et al.⁹⁶ (2001) realizaram teste de sensibilidade antimicrobiana *in vitro* para *Bacterioides forsythus* obtidas de pacientes portadores de periodontite. O microrganismo foi sensível ao metronidazol (100% das cepas testadas) e a amoxicilina (94% das cepas testadas), enquanto 72% das cepas foram susceptíveis a tetraciclina. Os autores concluíram que o metronidazol e a amoxicilina parecem ser os antimicrobianos indicados para o tratamento de infecções periodontais nas quais *Bacterioides forsythus* seja o patógeno predominante.

Pesquisas têm demonstrado que a microbiota bucal pode ser significativamente alterada dentro de 24 horas após o início de antibioticoterapia, sendo a duração inadequada do tratamento causa freqüente de falha nos resultados. A cobertura antibiótica deve durar no mínimo 48 horas após a remissão completa dos sinais clínicos. O tratamento das infecções orais habituais de origem bacteriana requer uma média de cinco a sete dias de antibioticoterapia, enquanto o tratamento de infecções orais graves ou infecções em pacientes com redução da resistência pode levar tempo maior. Portanto, quanto maior o tamanho ou extensão da infecção, menos eficaz será a antibioticoterapia, porque o aumento do número de bactérias geralmente requer a presença de uma concentração maior de antibióticos no local da infecção. Esta relação enfatiza a importância de se tratar uma infecção o mais rápido possível, porque um menor número de bactérias estarão presentes em seus estágios iniciais e, sendo assim, o resultado geralmente será mais eficaz (XAVIER &

COPPOLA¹⁶², 1998; FONTOURA & MEDEIROS⁴⁹, 1999; MONTGOMERY¹⁰⁵, 2000; OTERO & TEREZAN¹¹⁷, 2000).

Os profissionais de saúde devem estar seguros quanto à indicação, seleção e modo de administração de um antibiótico, devendo-se considerar a correta indicação frente aos achados clínicos, verificando-se quando possível, o agente causal antes de prescrever o antibiótico. Não menos importante está a certificação de que o paciente pode receber aquele tipo de medicação e se

levaram à pesquisa de derivados que pudessem ser eficazes por via oral, que tivessem espectro mais amplo, que fossem excretados com menor velocidade pelos rins e que fossem resistentes às penicilinas. Os resultados foram a penicilina V, que ainda hoje é uma das penicilinas orais mais usadas e de maior importância em Odontologia.

Todas as penicilinas, exceto a amdinocilina, possuem o mesmo mecanismo de ação, isto é, a inibição das enzimas responsáveis pela ligação cruzada dos polímeros de peptidoglicanos durante o último estágio da síntese da parede celular bacteriana. Isso leva à inibição da formação de uma parede celular completa, intacta, resultando numa célula bacteriana que é instável na osmolaridade dos líquidos orgânicos dos mamíferos, ocasionando então a lise da mesma. Sendo assim, penicilinas são bactericidas (PAGE et al.¹¹⁹, 2004).

As penicilinas são amplamente distribuídas em todo o organismo, sendo a concentração atingida em determinados locais dependente da vascularização e do fluxo sanguíneo da região. Possuem acesso às feridas, tecidos moles, saliva e abscessos, mas a natureza relativamente avascular dos abscessos limita a concentração dos antibióticos nesses locais. Estão entre os antibióticos mais usados atualmente porque são relativamente seguros, altamente eficazes, possuem espectro de atividade que inclui os patógenos mais comuns, baixo grau de toxicidade e custo não muito elevado (FONTOURA & MEDEIROS⁴⁹, 1999; MYCEK et al.¹⁰⁹, 2001).

Para Silva¹⁴³ (1990) as penicilinas estão entre as substâncias menos tóxicas conhecidas, exceto se presentes em

concentrações excessivas, raramente produzem reações adversas nos seres humanos.

Há dois grupos de derivados da penicilina aos quais se pode aplicar o termo amplo espectro. Um grupo inclui a ampicilina (primeira penicilina de amplo espectro), amoxicilina, ciclacilina e bacampicilina. O segundo grupo contém carbenicilina (primeira penicilina com atividade contra *Pseudomonas* e espécie de *Proteus* indol-positivas), ticarcilina, azlocilina (substância com maior atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*), mezlocilina e piperacilina (MONTGOMERY¹⁰⁵, 2000; OTERO & TEREZAN¹¹⁷, 2000).

Alves¹¹ (1994), assim como Tavares¹⁵⁰ (2001) descrevem que a amoxicilina ou penicilina BRL2333 é uma penicilina semi-sintética introduzida em 1970, resultante de pesquisas realizadas no Laboratório Beecham, Inglaterra. Apresenta as mesmas propriedades antimicrobianas e farmacodinâmicas da ampicilina, diferindo desta por sua melhor absorção oral, motivo pelo qual a maioria das apresentações comerciais da amoxicilina consiste em formulações para este uso. Devido à sua maior absorção, a duração da ação da amoxicilina é o dobro da ampicilina. Sua biodisponibilidade por via oral utilizando como forma farmacêutica às cápsulas é de 70 a 80%, enquanto nas apresentações em suspensão oral a biodisponibilidade atinge mais de 90%. Apresenta nível plasmático efetivo contra a maioria dos microrganismos sensíveis por 8 a 12 horas.

A amoxicilina é um antibiótico bactericida ativo contra microrganismos Gram-positivos e cocos Gram-negativos em baixas

concentrações. Produz concentrações importantes na secreção brônquica, seios paranasais, bile e ouvido médio. Atravessa a barreira hematoencefálica de pacientes com meningoencefalites, atingindo concentrações eficazes no líquido. Atravessa a barreira placentária atingindo níveis terapêuticos no feto e no líquido amniótico (LIRA et al.⁹⁴, 2001; MAGINI & SCHIOCHETT⁹⁷, 2001).

A eliminação da amoxicilina ocorre principalmente por via urinária. Assim como para as outras penicilinas, seu principal efeito colateral está relacionado à hipersensibilidade, sendo exantema maculopapular, prurido, febre e eosinofilia as manifestações mais freqüentes. Vômitos, náuseas, dor abdominal e diarreia, bem como quadros de superinfecção também poderão surgir (PAGE et al.¹¹⁹, 2004).

A administração sistêmica de penicilina, particularmente as de amplo espectro como a amoxicilina, é de grande valor no tratamento inicial de abscessos periapicais e periodontais associados à drenagem, e na gengivite ulcerativa necrosante (GUN) quando estiver associada à dor severa, febre ou linfadenopatia (SUTTER et al.¹⁴⁸, 1983; SALLUM et al.¹³², 1996).

Segundo Valdés et al.¹⁵⁷ (1982) o maior inconveniente das penicilinas é sua eventual degradação pelas beta-lactamases. Esses autores demonstraram que essas enzimas produzidas por patógenos específicos apresentam alta incidência em bolsas periodontais profundas, e uma vez liberadas para o fluido gengival, irão destruir compostos susceptíveis tais como penicilina V, ampicilina e amoxicilina.

Segundo Oliveira¹¹⁶ (1999) as penicilinas têm sido escolhidas primariamente para quadros infecciosos e procedimentos profiláticos da infecção em endodontia, e dentre elas, a amoxicilina parece preencher melhor as necessidades clínicas.

Furtado & Simone⁵⁵ (2000) relataram que a origem da endocardite infecciosa pode estar relacionada a procedimentos odontológicos invasivos, os quais resultam em sangramento, fazendo com que microrganismos presentes na cavidade bucal sejam levados à corrente circulatória, podendo alojar-se e desenvolver-se em pacientes portadores de defeitos cardíacos anatômicos congênitos ou adquiridos e próteses valvares. Mortalidade substancial ocorre devido a esta patologia, portanto, a prevenção primária de endocardite infecciosa é muito importante. As recomendações da terapêutica profilática são baseadas em estudos *in vitro*, experiência clínica e modelos experimentais em animais, sendo a amoxicilina o fármaco de primeira escolha.

Veronese et al.¹⁵⁹ (1999) enfatizaram que a amoxicilina é o antibiótico de eleição para cobertura profilática em indivíduos que apresentam fatores predisponentes à endocardite.

Seabra¹³⁸ (2000) avaliou o uso da profilaxia com antibióticos na cirurgia de colocação de implantes osteointegrados com o intuito de encontrar um regime profilático seguro, e também eficaz contra o desenvolvimento de infecções pós-operatórias locais. O autor concluiu que o uso de 1g de amoxicilina 1 hora antes do ato operatório, mais 500mg de 8 em 8 horas no pós-operatório por 24 horas apresentou os melhores resultados por reduzir o risco de

infecções pós-operatórias locais com a vantagem adicional de diminuir o tempo de uso do antibiótico.

2.3.2 Metronidazol

O metronidazol é um nitromidazol sintético padronizado de acordo com uma substância antiparasitária natural que foi isolada de *Streptomyces* em 1955. Foi sintetizado por pesquisadores do Laboratório Rhone-Polenc-Specia, França, sendo introduzido em 1959 na terapêutica da tricomoníase vaginal. Desde então, o metronidazol tornou-se o fármaco de escolha para várias infecções por protozoários devido à sua potente atividade giardicida e amebicida. Uma observação de que os sintomas da Gengivite ulcerativa necrosante (GUN) foram atenuados em uma mulher que fazia uso de metronidazol para tratamento de tricomoníase vaginal estimulou a pesquisa sobre os efeitos antibacterianos da substância, culminando com sua aprovação em 1981 para o tratamento de infecções bacterianas anaeróbias (MONTGOMERY¹⁰⁵, 2000; TAVARES¹⁵⁰, 2001).

O metronidazol é ativo contra a maioria das bactérias anaeróbias, mas tem maior atividade contra anaeróbios Gram-negativos. É altamente eficaz contra *Bacterioides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Treponema*, *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*. Apresenta também potente ação contra protozoários anaeróbios, incluindo *Entamoeba histolytica*, *Giardia*

lamblia, *Trichomonas vaginalis* e *Balantidium coli* (SUTTER et al.¹⁴⁸, 1983; ALVES¹¹, 1994; PAGE et al.¹¹⁹, 2004).

O metronidazol deve ser utilizado preferencialmente associado a outros antibióticos, seu uso isolado deve ser evitado, pois é eficaz em infecções exclusivamente anaeróbias, e sem a realização de cultura bacteriana esta informação não pode ser obtida (FONTOURA & MEDEIROS⁴⁹, 1999).

Sua ação é quase sempre bactericida e protozoaricida. Reage com o DNA bacteriano, causando sua inibição, e, em algumas situações, mutação do genoma bacteriano. Até hoje, existem poucos relatos de resistência adquirida ao metronidazol (MIZIARA¹⁰⁴, 1998).

Em geral, o metronidazol é administrado por via oral, uma vez que a formulação oral possui biodisponibilidade de praticamente 100%; tem absorção rápida e completa, produzindo concentrações plasmáticas em 1-3 horas, com meia-vida por volta de 7 horas. Dispõe-se também de preparações para uso retal e intravenoso. O metronidazol distribui-se rapidamente por todos os tecidos, atingindo altas concentrações nos líquidos corporais, incluindo líquido cefalorraquidiano. Parte do fármaco é metabolizado, enquanto a maior parte é excretado na urina. Interfere no metabolismo do álcool, de modo que o consumo do mesmo deve ser estritamente evitado durante o tratamento (PAGE et al.¹¹⁹, 2004; RANG et al.¹²³, 2004).

A toxicidade do metronidazol para o ser humano é baixa; entretanto, mostrou-se mutagênico para algumas bactérias. Em altas concentrações provoca neoplasia de pulmão em camundongos e

de fígado e mama em ratos, mas tais efeitos não foram observados em hamsters e não existe comprovação no homem (TAVARES¹⁵⁰, 2001). Os efeitos colaterais mais comuns incluem náusea, anorexia, dor epigástrica, estomatite, língua pilosa negra e gosto metálico, sendo que as superinfecções por *Candida* podem contribuir para algumas dessas reações. Em doses muito altas, como foi administrado experimentalmente em pacientes com câncer, o metronidazol pode causar *rash* cutâneo, neuropatia periférica e vários distúrbios no sistema nervoso central (MONTGOMERY¹⁰⁵, 2000).

É recomendável evitar seu uso no primeiro trimestre de gestação e também na nutriz, pois a substância é eliminada no leite, que fica com gosto desagradável, além de poder modificar a microbiota intestinal do lactente (TAVARES¹⁵⁰, 2001).

Segundo Lira et al.⁹⁴ (2001) o metronidazol não foi adequadamente avaliado para uso na Odontologia. Foi demonstrado ser eficaz para o tratamento da GUN, mas seu uso na maioria das infecções dentárias provavelmente será limitado por ser ineficaz contra bactérias aeróbias e facultativas. No entanto, por ser fortemente ativo contra anaeróbios, pode ser útil no tratamento da periodontite avançada.

Britt & Pohlod²³ (1986) constataram que a concentração obtida com o metronidazol no fluido gengival é igual àquela obtida no plasma, porém não apresenta concentrações iguais às das tetraciclina. Já Magini & Schiochett⁹⁷ (2001) relataram que os níveis de metronidazol no fluido sulcular são levemente maiores que

aqueles encontrados no soro, resultando em concentrações letais para muitas bactérias do biofilme.

Soder et al.¹⁴⁷ (1990), Silva Netto et al.¹⁴⁴ (1995) e Borba et al.²⁰ (1997) referiram que na última década, a importância dos microrganismos anaeróbios na iniciação e progressão da doença periodontal está cada vez mais clara. Entretanto, existem algumas limitações quanto à eficiência da raspagem e alisamento radicular em controlar os patógenos em bolsas profundas, concavidades radiculares, furcas ou em situações de invasão bacteriana dos tecidos. Sendo assim, a terapêutica periodontal com o emprego de metronidazol, substância específica para anaeróbios, tem demonstrado eficiência na diminuição da doença periodontal, quando associada à raspagem e alisamento radicular.

Em contrapartida, Clark et al.³⁴ (1983) verificaram que a administração de metronidazol a pacientes sem evidências de infecção anaeróbia não apresentou resultados significantes.

Novaes Júnior et al.¹¹² (1987) após cinco anos de acompanhamento de um caso de periodontite juvenil generalizada tratado com raspagem e alisamento radicular associado ao uso de sistêmico de metronidazol, verificaram que apesar da paciente não ter cumprido rigorosamente o regime de manutenção recomendado, o tratamento executado obteve sucesso conseguindo-se regeneração óssea na grande maioria das áreas.

Carvalho³⁰ (2002) avaliou os efeitos clínicos e microbiológicos da raspagem e alisamento radicular somente ou associados ao metronidazol de uso sistêmico e/ou à profilaxia

profissional periódica em indivíduos com periodontite crônica. O autor concluiu que o grupo que recebeu raspagem e alisamento radicular, 400mg de metronidazol de uso sistêmico três vezes ao dia por dez dias e profilaxia profissional periódica durante três meses, mostrou as maiores reduções nas médias de profundidade de bolsa à sondagem e nível clínico de inserção.

Pilatti et al.¹²¹ (2002) estudaram o uso coadjuvante de um gel de clorexidina a 1%, gel de metronidazol a 10% ou gel placebo, aplicados a nível subgingival antes e imediatamente após os procedimentos de raspagem e alisamento radicular em dez pacientes com doenças periodontal. Os resultados demonstraram reduções estatisticamente significantes em todos os parâmetros clínicos avaliados, porém não houve diferenças entre os grupos experimentais. Os autores concluíram que os produtos avaliados não promoveram benefícios adicionais em relação à terapia mecânica convencional, ressaltando que novas formas farmacêuticas devem ser estudadas, no sentido de proporcionar liberação controlada dos antimicrobianos, de forma a manter níveis elevados da medicação por períodos prolongados no interior da bolsa periodontal.

Já Silva Netto et al.¹⁴⁵ (1997) relataram que nos tratamentos onde o metronidazol foi aplicado diretamente na bolsa periodontal por vários métodos, em várias concentrações e por vários períodos, pôde ser observado um resultado efetivo do mesmo como auxiliar do tratamento convencional. Além disso, os autores demonstraram que no tratamento local com metronidazol foi possível conseguir efeito máximo com mínima dose da medicação.

Silva¹⁴² (2002) verificou que o emprego tópico da pasta de metronidazol a 10% de lidocaína a 2% em alvéolos dentários acometidos por alveolite proporcionou redução da dor mas não reações adversas locais e/ou sistêmicas, fatos que indicam o seu uso como medicamento eficaz nos quadros de desconforto causados por esse quadro patológico.

Clasen & Aun³⁵ (2002) relataram caso de perda do incisivo central superior direito por insucesso endodôntico, onde foi realizada cirurgia para colocação de implante. Após 16 meses, o paciente relatou dor à palpação nas regiões apical e lateral da fixação implantada. O diagnóstico foi lesão periimplantar lateral e durante os procedimentos cirúrgicos confirmou-se que a lesão era remanescente do dente extraído. Preencheu-se a loja cirúrgica com pasta CFC (ciprofloxacina, metronidazol e hidróxido de cálcio). Na remoção da sutura ficou constatada ausência de sintomatologia, mantendo-se o estado de normalidade nos demais controles realizados.

2.3.3 Tetraciclina

As tetraciclina são antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro, que inibem a síntese de proteínas nas bactérias. Mostram-se eficazes no tratamento de infecções causadas por *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* e outras bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Todas as tetraciclina exibem espectro de ação semelhante, sendo a diferença básica relacionada com as propriedades farmacocinéticas. Apresentam propriedade de difundirem-se para o

interior das células, o que as torna antibióticos de excelente ação contra bactérias de localização intracelular (MURRAY et al.¹⁰⁸, 2000; TAVARES¹⁵⁰, 2001).

Seu amplo uso e freqüentemente abuso, resultou na seleção de várias cepas bacterianas resistentes, fato que reduziu sua utilidade clínica. Estudos antigos já relatavam que várias bactérias Gram-positivas, incluindo aquelas isoladas de infecções orodentais, apresentam graus variáveis de resistência às tetraciclina. Portanto, devido ao grande número de cepas resistentes, o uso da tetraciclina deve ser evitado (BERGNER-RABINOWITZ & DAVIES¹⁶, 1970; GOPALAKRISHNA & LERNER⁵⁹, 1973).

Page et al.¹¹⁹ (2004) descreveram que as tetraciclina geralmente são administradas por via oral. A absorção pelo trato gastrointestinal é incompleta e variável, dependendo do paciente e da presença de alimento no estômago. À exceção da minociclina e doxiciclina, o alimento retarda a absorção das tetraciclina. Embora a absorção seja incompleta, em circunstâncias habituais são obtidas concentrações plasmáticas adequadas após administração oral de doses recomendadas durante o estado de jejum.

Como as tetraciclina são bacteriostáticas, devem ser mantidas concentrações no local da infecção durante todo o período de tratamento. São bem distribuídas na maioria dos tecidos e líquidos orgânicos, incluindo saliva, líquido prostático, líquido pleural, suor, sêmen e leite. Formam complexos com o cálcio durante a calcificação do osso, dentina e esmalte. Atravessam a placenta e as concentrações fetais podem ser relativamente altas. Em graus variáveis, todos os

derivados da tetraciclina são removidos do sangue pelo fígado e eliminados pela urina e bile (MIZIARA¹⁰⁴, 1998; LIRA et al.⁹⁴, 2001).

Embora intoxicação grave seja rara, produzem grande número de efeitos adversos que podem ocorrer como consequência dos efeitos tóxicos diretos, reações alérgicas e alterações da microbiota. O efeito mais comum é a irritação gastrointestinal, que na maior parte dos casos reflete um efeito tóxico direto das substâncias e está relacionado à dose. Os sintomas incluem anorexia, desconforto epigástrico, distensão abdominal, náusea, vômito, diarreia, úlceras orais e irritação da região perianal, sendo que a diarreia grave, pode ser sinal de superinfecção. A administração de derivados da tetraciclina foi associada a lesão hepática, principalmente quando usado em grandes doses (acima de 2g/dia) ou quando se administram doses habituais na presença de disfunção renal. Devido aos potenciais efeitos adversos induzidos pelas tetraciclinas no feto, não devem ser usadas durante a gravidez, principalmente por atravessarem a placenta e se fixarem nos tecidos ósseos em formação, o que pode resultar em malformações ósseas e dentárias. Podem causar aumento da insuficiência renal pré-existente e produzir sintomas nefrotóxicos em pacientes predispostos a doença renal (MONTGOMERY¹⁰⁵, 2000; MAGINI & SCHIOCHETT⁹⁷, 2001).

Mycek et al.¹⁰⁹ (2001) relataram que a administração de tetraciclina pode alterar drasticamente a natureza da microbiota bacteriana normal e originar superinfecção por alguns microrganismos como *Candida*. Segundo Tortora et al.¹⁵¹ (2000) as superinfecções

podem atingir a cavidade bucal, intestino, vagina, e mais raramente os órgãos internos.

As tetraciclina são depositadas com o cálcio sob a forma de um complexo de ortofosfato de tetraciclina-cálcio no osso e nos dentes, durante períodos de calcificação ativa. O tempo e a exposição à luz provocam oxidação da tetraciclina em substância marrom afetando permanentemente os dentes. A deposição das tetraciclina no esqueleto do embrião e feto humanos pode deprimir o crescimento ósseo. De forma semelhante, pode ocorrer hipoplasia do esmalte se administradas grandes quantidades durante a calcificação da dentição decídua ou permanente (KLINE et al.⁸⁶, 1964).

Maltz & Lacerda⁹⁹ (2001) verificaram que dos 85 pediatras questionados em Porto Alegre sobre influência de medicamentos na formação dos dentes, 35,6% não mencionaram a tetraciclina como prejudicial neste período.

As tetraciclina são os antibióticos que mais foram avaliados, principalmente pela capacidade de interagir com os tecidos dentários. Atingem níveis no fluido gengival maiores que os sanguíneos. A concentração no fluido gengival de tetraciclina e doxiciclina (derivado da tetraciclina) é de duas a quatro vezes maior que no sangue (GORDON & WALKER⁶⁰, 1993). A possível explicação para esse fato é que as tetraciclina podem fixar-se nas superfícies radiculares e, quando liberadas, continuam biologicamente ativas. Esta propriedade ajuda a criar um reservatório de substâncias ativas as quais não são facilmente levadas das bolsas periodontais pelo fluxo do fluido gengival (BAKER et al.¹⁵, 1983).

Segundo Golub et al.⁵⁸ (1984) a tetraciclina inibe a atividade colagenolítica nos tecidos do periodonto até mesmo durante o processo de reabsorção óssea. Sendo assim, a inibição da colagenase irá facilitar a reparação.

Para Sallum et al.¹³² (1996) e Otero & Terezan¹¹⁷ (2000) um número crescente de relatos sugerem que as tetraciclinas podem ser muito benéficas no tratamento de certos tipos de doença periodontal. Um importante exemplo é a periodontite juvenil, uma condição ligada à presença de *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. As tetraciclinas são altamente eficazes contra essa espécie, além de interromperem a rápida perda óssea associada à doença.

Para Komman & Robertson⁸⁷ (1985), Novak et al.¹¹³ (1991) e Christersson & Zambon³² (1993) a maioria dos estudos demonstrou que a raspagem e alisamento radiculares por si só foram ineficientes para eliminar *A. actinomycetemcomitans*, porém quando associados ao uso de tetraciclina e controles periódicos foram obtidos melhores resultados.

A recorrência de *A. actinomycetemcomitans* depois do tratamento com tetraciclina, segundo Gordon & Walker⁶⁰ (1993), pode ser devido a microrganismos dos sítios não instrumentados terem atingido os sítios instrumentados; duração insuficiente do tratamento com antibiótico ou presença de cepas resistentes à tetraciclina. Com a finalidade de amenizar o primeiro e segundo itens, esses autores preconizaram o uso da tetraciclina por um período mínimo de duas semanas e o tratamento cirúrgico de todos os sítios profundos,

enquanto os sítios rasos devem receber raspagem e alisamento radicular durante a cobertura antibiótica.

Assaf & Barboza Júnior¹⁴ (1998) revisaram a literatura pertinente à aplicação da tetraciclina na Periodontia e concluíram que os benefícios clínicos obtidos são devidos à sua alta concentração no fluido gengival, amplo espectro de ação, propriedades antiinflamatórias, capacidade inibitória de colagenases intersticiais e outras enzimas e inibição da reabsorção óssea. Entretanto, segundo Magini & Schiochett⁹⁷ (2001) se as bactérias que apresentarem resistência após o tratamento forem patógenos potenciais, a doença periodontal pode não somente se manter como também se agravar.

Silva et al.¹⁴¹ (1999) relataram que áreas com recessão gengival causam tanto problema estético como sensibilidade dentinária. Os autores realizaram tratamento de recessão duradoura e profunda utilizando recursos de regeneração tecidual guiada (membrana), combinada com condicionamento radicular (tetraciclina). Os achados clínicos obtidos sugeriram que a técnica forneceu resultados satisfatórios no tratamento das recessões gengivais.

Bosco²¹ (2003) avaliou a influência do uso de solução aquosa de tetraciclina a 10% sobre o processo de reparo de alvéolos dentais sob condições favoráveis ao desenvolvimento de alveolite e sobre a microbiota envolvida nessa patologia, além de verificar o percentual de microrganismos resistentes ao antimicrobiano. O autor concluiu que o uso tópico da solução de tetraciclina a 10% reduziu a ocorrência de alveolite nos modelos animais, mesmo quando em condições ambientais favoráveis ao desenvolvimento desta infecção;

modificou qualitativamente e quantitativamente a microbiota isolada de casos de alveolite em ratos, reduzindo significativamente os microrganismos anaeróbios obrigatórios e, em particular, os Gram-negativos. Levou a um aumento aparente na proporção de microrganismos resistentes à tetraciclina após o uso da mesma; promoveu melhor qualidade no reparo do tecido ósseo e recobrimento epitelial da ferida mais acelerado e, através da análise histomorfométrica, foi evidenciada maior quantidade de tecido ósseo neoformado, embora não estatisticamente significativa.

2.4 Antibioticoterapia e candidose

Gundry et al.⁶² (1980) descreveram casos clínicos de cinco pacientes, que desenvolveram disfagia persistente durante recuperação de operação cardíaca. Quatro pacientes receberam quatro dias de profilaxia antibiótica pré e pós-operatória com cefazolina e cefalexina e um tubo nasogástrico foi usado por menos de 24 horas no pós-operatório. O quinto paciente desenvolveu sintomas depois de terapia antibiótica prolongada e variada. Candidose esofágica foi diagnosticada em coexistência com candidose bucal nos cinco pacientes que utilizaram antibióticos.

Palácios Hernandez et al.¹¹⁸ (1987) apresentaram três casos de pacientes com endocardite infecciosa por *Candida* spp. Os pacientes não eram imunodeficientes, mas passaram por cirurgia para implantação de prótese cardíaca e terapia antibiótica por longo período.

Já Castillo Caparros & Montijano Cabrera³¹ (2002) relataram um caso de endocardite em válvula aórtica causada por *C. parapsilosis* em um homem que recebeu antibioticoterapia intravenosa prolongada poucos meses antes do ocorrido. Foi realizada terapia antifúngica específica, remoção de êmbolo e substituição valvular. Entretanto a infecção não pôde ser controlada e o paciente veio a falecer poucos dias depois.

Enweani et al.⁴⁶ (1987), analisaram a incidência de candidose entre 103 estudantes do sexo feminino da Universidade de Jos (Nigéria). Das amostras de urina coletadas foram encontradas 42 amostras positivas para *Candida* (40,78%). As espécies predominantes foram *C. albicans* (38,10%) e *C. tropicalis* (21,43%). Houve significativa correlação entre a incidência de candidose e fatores pré-disponentes como o uso de antibióticos e pílulas contraceptivas, casos de gravidez e casos prévios de infecção do trato urogenital. Já o estado civil ou a idade não apresentaram efeito significativo na incidência da doença.

Vários locais da pele e do trato gastrointestinal de 57 crianças com otite média foram cultivados quantitativamente para *C. albicans* por Honig et al.⁷⁰ (1988) antes e após antibioticoterapia. Terapia sistêmica durante dez dias com amoxicilina foi associado com aumento na recuperação de *C. albicans* do reto e pele. Crianças que desenvolveram dermatite por fralda tiveram aumento significativo no número de *C. albicans* recuperadas nesses locais. Os autores concluíram que o uso de amoxicilina aumentou o risco de desenvolvimento desse tipo de dermatite.

Kinsman & Pitblado⁸⁵ (1989) verificaram que a utilização de antibacterianos via oral ou parenteral atuou na promoção do aumento de crescimento de *Candida* na colonização gastrointestinal em ratos. No entanto, dentre os antibióticos utilizados o metronidazol não afetou os níveis de *Candida*.

Samonis et al.¹³⁰ (1994) também verificaram os efeitos da antibioticoterapia de amplo espectro na colonização do trato gastrointestinal de camundongos por *C. albicans*. Os ratos foram alimentados com alimentos contendo *C. albicans* ou alimentação normal. Subseqüentemente ambos os grupos receberam antibiótico ou solução fisiológica por dez dias. Culturas das amostras foram realizadas antes e no final da administração dos antibióticos e uma semana depois da interrupção do tratamento. Observou-se que as amostras de ratos que receberam alimentação com *C. albicans* e antibioticoterapia apresentaram contagens substancialmente maiores de *Candida* do que a dos ratos controle que receberam alimentação com *C. albicans* e solução fisiológica. Os autores concluíram que a colonização por *Candida* aumentou significativamente após a administração de antibióticos de amplo espectro como a ampicilina.

Samonis et al.¹³¹ (1994), testaram o efeito de quatro antibióticos na microbiota intestinal de humanos. Quarenta pacientes com câncer que receberam terapia antibiótica foram estudados. Amostras quantitativas de leveduras foram executadas imediatamente, antes e no final de uma semana, após o fim do tratamento com antibióticos. A associação amoxicilina-clavulanato causou o maior e o mais persistente aumento na colonização gastrointestinal por leveduras.

O resultado foi similar àqueles obtidos em modelos de candidose gastrintestinal por *C. albicans* em ratos quando os mesmos antibióticos foram usados.

Maraki et al.¹⁰⁰ (2001) verificaram que o uso de amoxicilina e claritromicina de forma isolada ou combinada causam aumento pequeno a moderado na colonização do trato gastrintestinal por *Candida*. Conseqüentemente, esses antibióticos devem ser usados cuidadosamente em pacientes de risco para candidose originadas no trato gastrintestinal.

Ruiz-Sanchez et al.¹²⁸ (2002) relataram o caso de uma menina com oito anos de idade, que se apresentou com infecções recorrentes do trato respiratório e foi tratada com antibioticoterapia de amplo espectro. Após isso, foi diagnosticado um quadro de candidose intestinal sendo *C. albicans* a espécie isolada com maior freqüência. Os autores concluíram que tratamentos prolongados com antibióticos de amplo espectro interferem na microbiota intestinal, resultando na proliferação deste microrganismo, facilitando então o estabelecimento de uma infecção.

Heron et al.⁶⁶ (1992) avaliaram um total de 2150 recém-nascidos, durante um período de 15 meses, onde foram encontrados nove casos (0,4%) de candidose sistêmica neonatal. Com o objetivo de caracterizar os principais fatores de risco envolvidos nestes casos, foi realizada uma análise retrospectiva dos mesmos. Os autores verificaram que todos os casos haviam sido admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (com média de permanência de 26,4 dias), feito uso de nutrição parenteral prolongada e de pelo menos dois

antibióticos por tempo médio de 8,1 dias. Observou-se que sete (77,7%) dos nove recém-nascidos, apresentaram candidose mucocutânea além de outras manifestações clínicas.

Heron et al.⁶⁷ em 1998, estudaram vinte pacientes com candidose sistêmica neonatal, sendo 12 do sexo masculino e oito do feminino, todos apresentaram tempo mínimo de permanência em unidade de terapia intensiva de sete dias, fizeram uso de antibioticoterapia de amplo espectro e receberam nutrição parenteral. A mortalidade associada a candidose sistêmica neonatal neste caso foi de 15% (3/20). Os autores asseguraram que o diagnóstico e o tratamento precoce são fatores determinantes da mortalidade associada a candidose sistêmica, particularmente no período neonatal.

Jaraba Caballero et al.⁷² (1998) realizaram um estudo sobre candidose sistêmica em recém-nascidos admitidos na Unidade Neonatal do Hospital Universitário em Córdoba no período de março de 1994 a setembro de 1997. Os autores verificaram que a incidência de candidose sistêmica foi de 0,62% (14 recém-nascidos). Todos os pacientes apresentaram fatores pré-disponentes como antibioticoterapia de amplo espectro, cateterização intravascular prolongada, nutrição parenteral e ventilação mecânica. A taxa de mortalidade foi de 21%. *C. parapsilosis* foi isolada em sete casos e *C. albicans* nos outros sete restantes. A conclusão foi que a suspeita clínica de candidose invasiva requer a remoção dos cateteres e a iniciação rápida de terapia fúngica sistêmica para reduzir a taxa de mortalidade.

Gupta et al.⁶³ (1996) avaliaram os fatores de risco para candidose bucal em recém-nascidos doentes. Das 650 crianças atendidas na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal durante o período de estudo, foram documentados vinte casos (3,1%) de candidose bucal. Candidose aguda pseudomembranosa foi a forma de apresentação mais comum (19 casos) e *C. albicans* foi isolada em 50% dos casos. Os autores observaram que os recém-nascidos que desenvolveram candidose receberam antibióticos por um período de (6,05 +/- 3,7 dias) e que das vinte crianças que apresentaram candidose, 17 receberam antibióticos.

Gupta et al.⁶⁴ em 2001, conduziram estudo pelo período de seis meses para determinar as espécies de *Candida* causadoras de candidemia em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e analisaram os fatores de risco associados. *C. glabrata* foi a espécie mais comumente envolvida (42,1%). Significante candidemia foi vista em 14/19 (73,6%) dos neonatais. Os fatores de risco associados a candidemia incluíram uso de antibiótico de amplo espectro, uso de nutrição parenteral e ventilação.

Flynn et al.⁵¹ (1993) relataram que espécies de *Candida* respondem por aproximadamente três quartos das infecções fúngicas em pacientes com câncer. Após um período de 12 anos, 19 crianças que receberam tratamento para leucemia, desenvolveram infecção por *C. tropicalis*. O uso de antibióticos de amplo espectro foi apontado como um dos possíveis fatores de risco para o desenvolvimento deste tipo de infecção.

Vera et al.⁴⁰ (1998) relataram que o uso de antibióticos de amplo espectro recomendados para profilaxia de infecção pancreática em pacientes com pancreatite aguda necrosante pode favorecer infecção oportunista por vários agentes. Um dos exemplos que frequentemente ocorre nesses casos é a formação de abscesso pancreático por *Candida*.

Yang et al.¹⁶³ (2003) verificaram que a incidência de infecção por *Candida* nos pacientes com pancreatite aguda necrosante estudados, foi de 17,9% (14/78) e a taxa de mortalidade foi de 28,6% (4/14). A incidência no grupo que recebeu profilaxia antibiótica foi de 19,4% (12/62) e a mortalidade foi de 25% (3/12). No grupo que não recebeu profilaxia foi de 12,5% (2/16) e 50% de taxa de mortalidade. Os autores concluíram que o tratamento profilático antibiótico pode prevenir um curso séptico da pancreatite aguda necrosante, porém, pode favorecer a evolução de infecção por *Candida*.

Tres & Urtiaga¹⁵⁵ (2001) pertencentes ao Centro de Vigilância Farmacológica de Navarra realizaram uma estimativa da incidência de candidose e sua relação com o consumo de antibiótico de amplo espectro. Dos 1.430 pacientes tratados, 49 apresentaram casos de candidose localizada, sendo a penicilina o grupo de antibiótico mais frequentemente envolvido.

Levy et al.⁹³ (2002) acompanharam o caso de uma criança de três meses com doença granulomatosa crônica apresentando febre e hepatoesplenomegalia. O paciente foi medicado com antibioticoterapia de amplo espectro, gama-interferon e posteriormente anfotericina B. Biópsia do fígado revelou presença de

leveduras, além de crescimento de *C. lusitaniae* nas culturas de sangue e urina.

Tufano¹⁵⁶ (2002) verificou que numerosos estudos têm identificado fatores de riscos comuns para o desenvolvimento de infecções fúngicas nos últimos anos. Entre os mais citados estão a antibioticoterapia de amplo espectro, uso de cateteres, nutrição parenteral e imunossupressão. Dado aos benefícios de se iniciar uma terapia o mais cedo possível, um diagnóstico rápido e preciso é essencial. Sendo assim, é importante para o clínico conhecer e identificar os fatores de risco, de modo a evitar a instalação do processo infeccioso.

Viudes et al.¹⁶⁰ (2002) estudaram os fatores envolvidos com candidemia no Hospital Universitário La Fe (Espanha) de 1995 a 1997. *Candida* spp. foi isolada na cultura de sangue de 145 pacientes sendo que 32% eram crianças e destes 25% eram neonatos. A espécie mais comumente isolada foi *C. albicans* e entre os fatores de risco incluíram além de outros a terapia com antibióticos de amplo espectro. A taxa de mortalidade foi de 44%, sendo 50% em crianças e 50% em adultos.

Goldani & Mário⁵⁷ (2003) verificaram que *C. tropicalis* é causa freqüente de fungemia em hospitais na América Latina. Nos hospitais do Brasil, *C. albicans* (33%) foi a espécie mais freqüentemente isolada, seguida por *C. parapsilosis* (27%) e *C. tropicalis* (24%). Os autores realizaram uma revisão de 27 casos de fungemia por *C. tropicalis* ocorridos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 1996 a 1999. A idade média dos pacientes foi 32 anos.

Todos os pacientes encontravam-se em tratamento com antibióticos de amplo espectro por pelo menos sete dias. A presença de febre foi a manifestação clínica mais freqüente (92,5%). A taxa de mortalidade foi de 48,1%, e sete (53,4%) das 13 mortes ocorreram dentro dos dez dias de detecção da candidemia.

Schelenz & Gransden¹³⁶ (2003) realizaram análise retrospectiva de 128 casos de candidemia em um hospital de Londres entre 1995 e 2001 e verificaram que a incidência dessa patologia aumentou de 0,2/1000 admissões em 1995 para 0,5 e 0,4/1000 admissões em 2000 e 2001, respectivamente. Antibioticoterapia representou 74% dos fatores de risco, sendo a espécie mais isolada *C. albicans* (64%) e a taxa de mortalidade 35%. Os autores

incluindo endoftalmite e choque séptico. A taxa de mortalidade associada com candidemia foi de 46%. Os autores concluíram que para a realização de um diagnóstico precoce de candidemia, a realização de culturas de sangue e exame oftalmológico são essenciais, e se o paciente apresentar suspeita de ter cateter relacionado à infecção este deve ser removido rapidamente.

Bessa et al.¹⁷ (2004) avaliaram 1211 crianças brasileiras para verificar a prevalência de alterações na mucosa bucal. As crianças foram divididas em dois grupos: zero a quatro anos e cinco a 12 anos. A frequência de crianças que apresentaram alterações foi de 27%, sendo maior no segundo grupo. Porém, os resultados mostraram que candidose pseudomembranosa e atrófica foram encontradas com maior frequência no grupo de zero a quatro anos, e que seu aparecimento está associado ao uso recente de antibióticos (especialmente os de amplo espectro) e ao uso de chupetas. Os autores concluíram que a frequência de alterações na mucosa bucal de crianças é alta e aumenta com a idade, além de poder estar associada com a história médica e os hábitos dos pacientes.

2.5 Candidose bucal experimental em ratos

Ao tentar esclarecer os mecanismos relacionados com a patogênese da candidose bucal, pesquisadores desenvolveram muitos modelos em vários animais experimentais, principalmente em ratos *Sprague-Dawley* e *Wistar* por apresentarem facilidade de manuseio, baixo custo e tamanho suficiente da cavidade bucal para inoculação de

C. albicans e coleta de amostras (ALLEN², 1994; ALLEN & BECK⁴, 1987; ALLEN et al.⁸, 1988; ALLEN et al.⁵, 1989; REED et al.¹²⁴, 1990; LACASSE et al.⁸⁸, 1990; JORGE et al.⁷⁸, 1993; O'GRADY & READE¹¹⁵, 1993; ALLEN et al.⁹, 1994; TOTTI et al.¹⁵³, 1996; TOTTI¹⁵², 1998; SAMARANAYAKE & SAMARANAYAKE¹³⁴, 2001).

A necessidade de um modelo animal para o estudo da Candidose bucal surgiu devido ao fato dos seres humanos apresentarem algumas variações do ponto de vista científico, seja com relação à raça, cultura, dieta, hábitos sociais, resposta imunológica e fisiologia bucal que poderiam influenciar no desenvolvimento natural da infecção. Já o modelo animal possibilita maior padronização dos fatores envolvidos na candidose e subsequente comparação dos resultados (ALLEN et al.⁹, 1994; SAMARANAYAKE & SAMARANAYAKE¹³⁴, 2001).

C. albicans apresenta predileção por locais anatômicos específicos da cavidade bucal, sendo o dorso da língua o reservatório primário dessa levedura e o restante da mucosa, superfície dos dentes, biofilme dentário e saliva sítios secundários (ARENDORF & WALKER¹³, 1980; SAMARANAYAKE & SAMARANAYAKE¹³⁴, 2001).

Jones & Adams⁷³ (1970) foram os primeiros autores a demonstrar candidose bucal induzida pela inoculação oral com *C. albicans* em ratos. Um volume de 0,25mL de suspensão de *C. albicans*, contendo 3×10^8 células viáveis/mL, foi inoculado na cavidade bucal desses animais. Esse estudo demonstrou, após dez dias

de observação, colonização por *Candida* em todos os ratos estudados produzindo lesões parecidas com as de candidose bucal em humanos e evidências histológicas de candidose em 50% dos animais.

Em 1973, Russel & Jones¹²⁹ estudaram os efeitos da dieta normal ou rica em carboidratos na presença de *Candida* e candidose na cavidade bucal de ratos tratados com tetraciclina na água de beber (0,1%). A administração de tetraciclina resultou em persistência de *C. albicans* em 100% dos animais após um período de 24 dias. Lesões teciduais foram observadas principalmente no dorso da língua, onde foi verificada perda das papilas filiformes, hiperqueratose, acantose e presença de infiltrado inflamatório polimorfonuclear. Os autores concluíram que tanto a persistência de *Candida* como as alterações histológicas não foram influenciadas pela dieta, e que a administração de tetraciclina resultou na persistência dessas alterações.

Jones & Russel⁷⁴ (1974) descreveram características histológicas de infecção por *Candida* após inoculação de leveduras na cavidade bucal de ratos tratados com tetraciclina. Os autores verificaram que após 22 semanas, apenas dois dos quarenta animais apresentavam alterações microscópicas na língua, sugerindo que os efeitos da infecção por *Candida* foram reversíveis.

Fisker et al.⁴⁸ (1982) inocularam *C. albicans* na cavidade bucal de ratos tratados com tetraciclina por uma semana, e recuperaram leveduras em 100% desses animais na primeira semana após a primeira inoculação. A incidência diminuiu nas semanas seguintes chegando a 33% na quinta semana. Gengiva marginal,

mucosa jugal, sulcos alveolares e dorso da língua representaram 98,8% dos focos de infecção. O estudo confirmou que candidose bucal pode ser induzida experimentalmente em ratos *Wistar* adultos após medicação inicial com tetraciclina.

Allen et al.⁶ (1982) verificaram que após inoculação e administração de tetraciclina, tanto os grupos sacrificados após 24 semanas como os grupos sacrificados após quarenta semanas apresentaram alterações clínicas bem delimitadas, além disso, foram encontrados aspectos semelhantes aos da glossite rombóide mediana em humanos. Os autores concluíram que *C. albicans*, é o agente etiológico responsável pela patogênese das lesões características da língua de ratos.

Em 1985, Allen et al.⁷ verificaram os efeitos da tetraciclina na patogenicidade da candidose crônica em língua de ratos. Dois grupos foram utilizados, o Grupo I foi tratado com tetraciclina na água de beber e o Grupo II recebeu apenas água destilada. Ambos os grupos foram submetidos a três inoculações de *C. albicans* em dias alternados durante uma semana e depois em intervalos semanais até o fim do experimento. Decorridas vinte semanas, lesões clínicas e histológicas foram observadas em 16 dos vinte animais do Grupo I (80%) e 17 dos vinte animais do Grupo II (85%), portanto, não houve diferença significativa no número de lesões entre os dois grupos. Entretanto as lesões do Grupo I eram significativamente maiores do que as do Grupo II. Os resultados sugeriram que a exposição ao antibiótico não foi um fator essencial no desenvolvimento de candidose crônica experimental, porém, o uso de

solução de tetraciclina propiciou o aparecimento de grandes áreas de lesões.

Em 1989, Allen et. al.⁵ avaliaram o desenvolvimento de lesões crônicas de candidose no dorso da língua de ratos, previamente inoculados com *Candida albicans*, através de análise clínica, microscopia óptica e eletrônica de varredura. Os autores observaram que na primeira semana após a inoculação, poucas alterações puderam ser observadas clinicamente. Histologicamente foi observada presença de hifas na camada de queratina do epitélio. As maiores alterações foram observadas durante a segunda e terceira semanas com presença evidente de destruição das papilas linguais. Essa destruição iniciou-se na região de papilas gigantes, e gradualmente foi aumentando, abrangendo a região de papilas cônicas e simples. Os autores verificaram que uma única inoculação, com amostra virulenta de *C. albicans*, foi suficiente para induzir lesão na porção mediana posterior do dorso da língua de ratos que não foram tratados com antibióticos ou agentes imunossupressores.

Jorge et al.⁷⁸ (1993) estudaram o efeito da xerostomia, induzida pela remoção cirúrgica das glândulas salivares maiores, na presença de *Candida* na cavidade bucal de ratos. Após inoculações de *C. albicans* durante 32 semanas, 20% dos animais normais e 70% dos ratos xerostômicos apresentaram infecção por *Candida* na língua. Candidose foi mais freqüente nos ratos com xerostomia, mas o aspecto microscópico, foi similar em ambos os grupos.

Jorge et al.⁷⁹ (1993) empregando metodologia semelhante verificaram que cinco semanas após a última inoculação,

C. albicans pôde ser recuperada em 50% dos ratos controle, enquanto nos ratos com xerostomia houve aumento significativo da quantidade e permanência de *C. albicans* na cavidade bucal por mais de quatro meses após a inoculação, com necessidade de uma quantidade mínima de antibiótico. Portanto, os estudos demonstraram que a sialoadenectomia predispõe à candidose bucal, confirmando dessa forma a importância dos constituintes salivares na proteção contra fungos.

O'Grady & Reade¹¹⁵ (1993) elaboraram um modelo experimental para verificar o papel do trauma térmico na infecção bucal por *Candida* em ratos. No grupo de animais em que realizou somente a inoculação da levedura, demonstrou-se evidência de infecção por *Candida* a partir do sexto dia do experimento. No grupo de ratos em que houve somente trauma (através da aplicação de um tubo de cobre a 60° C por cinco segundos no dorso da língua), sem inoculação do microrganismo, seguiu-se um processo habitual de cicatrização, sem evidências de infecção. Já no grupo em que se procedeu tanto ao trauma quanto à inoculação de *Candida*, houve significativo aumento na capacidade de invasão tecidual em relação ao grupo que foi somente inoculado. Os autores concluíram que o trauma facilitaria a ação de enzimas, pelo rompimento da integridade epitelial, facilitando a aderência e invasão mais rápida de fungos.

Totti et al.¹⁵³ (1996) verificaram a persistência de diferentes espécies de *Candida* na cavidade bucal de ratos normais e sialoadenectomizados por um período de trinta dias. Grupos de seis animais foram inoculados com *C. albicans*, *C. parapsilosis*,

C. tropicalis, *C. guilliermondii* e *C. krusei*. Tanto nos animais controle como nos xerostômicos, a única espécie recuperada em grandes quantidades e em todos os períodos foi *C. albicans*. Os autores concluíram que a sialoadenectomia favoreceu a implantação de *C. albicans*, não influenciando na colonização das outras espécies.

Em 2001, Kamai et al.⁸² medicaram camundongos com acetato de cortisona subcutaneamente e tetraciclina na água de beber com a finalidade de desenvolver um modelo de candidose orofaríngea em camundongos. Após a imunossupressão, os animais foram anestesiados, e a seguir, uma bolinha de algodão com 3mm de diâmetro e com 100µL de suspensão de *C. albicans* (10^8 células/mL) foi colocada sublingualmente na cavidade bucal durante duas horas. O número de microrganismos nos tecidos bucais dos animais que receberam acetato de cortisona foi significativamente maior do que nos ratos que não receberam medicação, independente do uso de tetraciclina. Este resultado indicou que o acetato de cortisona induziu e manteve um alto nível de infecção, e que o modelo desenvolvido pode ser utilizado para o estudo da candidose orofaríngea em camundongos.

Junqueira⁸¹ (2003) avaliou o desenvolvimento de candidose e a recuperação de *Candida albicans* na cavidade bucal de ratas controle e ovariectomizadas. O autor verificou que a morfologia do dorso da língua do grupo ovariectomizado não infectado por *Candida* foi semelhante ao controle, e entre as ratas infectadas, o grupo ovariectomizado exibiu menor quantidade de lesões em relação ao controle. A recuperação de *C. albicans* da cavidade bucal dos

animais ovariectomizados foi inferior aos controles em todos os períodos de observação. O autor concluiu que a candidose e a recuperação de *C. albicans* na cavidade bucal das ratas foram menos freqüentes no grupo ovariectomizado em relação ao controle.

Takakura et al.¹⁴⁹ (2003) desenvolveram modelo de candidose pseudomembranosa na cavidade bucal de camundongos. Os animais foram imunossuprimidos com duas injeções subcutâneas de prednisolona e tratados com tetraciclina na água de beber. A inoculação de *C. albicans* foi realizada através de suspensão contendo $2,5 \times 10^7$ células viáveis/mL, aplicada no dorso da língua de camundongos previamente sedados. A sedação foi realizada através da inalação de éter e injeções intramusculares de clorpromazina nas doses de 2, 10 e 50mg/kg, que proporcionam um período de sedação, respectivamente de 5 min, 1,5h, 3h e 24h. Durante sete dias após a inoculação de *C. albicans* foram realizadas recuperações de leveduras da cavidade bucal e análises macroscópicas das lesões no dorso da língua. O grau de infecção aumentou conforme o tempo de sedação, indicando que 10mg/kg (3h) de clorpromazina foi a dose ideal para esse modelo de candidose experimental. Houve também uma correlação positiva entre a contagem de leveduras (ufc/mL) recuperadas da cavidade bucal e a quantidade de lesões de candidose pseudomembranosa formadas na língua, sugerindo que as lesões clínicas refletem o grau de colonização da cavidade bucal por *C. albicans*.

3 PROPOSIÇÃO

Os objetivos deste trabalho foram estudar os efeitos da penicilina, metronidazol e tetraciclina:

- a) no desenvolvimento de candidose no dorso da língua de ratos, utilizando-se análise macro e microscópica;
- b) na recuperação de *Candida albicans* da cavidade bucal de ratos submetidos a antibioticoterapia e ratos controle, após inoculações desta espécie.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais experimentais

Este estudo foi realizado de acordo com os Princípios Éticos para a Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia do Campus de São José dos Campos/UNESP, sob protocolo nº 040/2002-PA/CEP (Anexo A).

Foram utilizados 102 ratos (*Rattus norvegicus*, Albinus, Wistar) com dois meses de idade e peso inicial de aproximadamente 200g, provenientes do Biotério da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos/UNESP

4.2 Pesquisa da colonização natural por leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal dos ratos

Foi determinada inicialmente a colonização natural por leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal de todos os animais. Para isso coletou-se material do dorso da língua, utilizando-se *swab* esterilizado, o qual foi imediatamente semeado em duplicata, na superfície de placas contendo ágar Saboraud dextrose (Difco), adicionado de 0,1mg de cloranfenicol (Carlo Erba - 0,1mg por mL de meio). As placas foram incubadas a 37°C por 48 horas, permanecendo

por mais cinco dias à temperatura ambiente. Após esse período, ao se observar o crescimento de colônias esféricas, branco-foscas, com aparência de porcelana, medindo 4 a 8mm de diâmetro de odor característico, foi realizada a contagem de unidades formadoras de colônias por placa (ufc/placa). A seguir, foram feitos esfregaços corados pelo método de Gram.

Quando na microscopia, eram observadas células ovaladas, Gram-positivas, com ou sem brotamento, apresentando aspecto característico de *Candida*; as colônias eram transferidas para tubos contendo ágar Sabouraud dextrose inclinado, para obtenção de culturas puras.

Os ratos positivos para leveduras do gênero *Candida* não foram utilizados nesse trabalho, sendo então substituídos por outros animais.

4.3 Grupos experimentais

A pesquisa constou de duas etapas. Na primeira etapa do experimento foi estudada a candidose experimental, na qual foram utilizados 72 animais, sendo 54 submetidos a antibioticoterapia e 18 controles. Na segunda etapa do experimento, foi realizada a recuperação e contagem de *Candida albicans* da cavidade bucal de 24 animais, 18 submetidos a antibioticoterapia e seis controle.

Os 72 ratos que participaram da primeira etapa do experimento foram divididos em quatro grupos: a) animais que receberam Penicilina; b) animais que receberam Metronidazol; c) ratos que receberam Tetraciclina; e d) animais que receberam água

destilada. Cada grupo foi subdividido em três subgrupos contendo cada um seis animais (Quadro 1).

Todos os grupos foram inoculados com *Candida albicans* por três dias consecutivos. A partir do primeiro dia de inoculação o grupo P recebeu Penicilina (Amoxil), o grupo M recebeu Metronidazol (Flagyl) e o grupo T Tetraciclina (Cloridrato de tetraciclina manipulado na forma suspensão). Os subgrupos P7, M7 e T7 receberam medicação por sete dias, enquanto P15, M15 e T15 por 15 dias, e, finalmente os subgrupos P30, M30 e T30 foram medicados por trinta dias.

Após o respectivo período de medicação, os animais foram sacrificados e suas línguas avaliadas tanto macro quanto microscopicamente.

Quadro 1 – Distribuição dos animais de acordo com o antibiótico e o período de medicação a ser utilizado na Candidose experimental

| Grupos | Subgrupos (n=6) | Total |
|-----------------|------------------------------|--------------|
| Penicilina | 7 dias 15 dias 30 dias | 18 |
| Metronidazol | 7 dias 15 dias 30 dias | 18 |
| Tetraciclina | 7 dias 15 dias 30 dias | 18 |
| Controle - Água | 7 dias 15 dias 30 dias | 18 |
| Total | | 72 |

Na segunda etapa do experimento formou-se um novo grupo contendo 24 animais (grupo R), contendo 18 ratos que foram submetidos a antibioticoterapia e seis como controles. O grupo R também foi subdividido em quatro subgrupos (RP, RM, RT e RC) todos compostos por seis animais, os quais receberam penicilina (Amoxil), metronidazol (Flagyl), tetraciclina (cloridrato de tetraciclina manipulado na forma suspensão) e água, respectivamente (Quadro 2).

Iniciou-se antibioticoterapia para todos os subgrupos com sete dias de antecedência da primeira coleta e a partir do quinto dia de medicação os animais foram inoculados com suspensão de *C. albicans* por três dias consecutivos. A medicação foi administrada até a recuperação de duas culturas negativas para leveduras em todos os animais do subgrupo controle.

Quadro 2 - Distribuição dos animais de acordo com o antibiótico a ser utilizado na recuperação e contagem de *Candida albicans*

| Grupo | Subgrupos | n |
|--------------|------------------|----------|
| Recuperação | Penicilina | 6 |
| | Metronidazol | 6 |
| | Tetraciclina | 6 |
| | Controle - Água | 6 |
| Total | | 24 |

4.4 Sedação

O Rompun (cloridrato de 2-(2,6 xilidino)-5,6 dihidro-4H-1,3-tiazina) é um sedativo analgésico e relaxante muscular e o Francotar (ketamina base) um anestésico geral. Os ratos foram

sedados para a realização da inoculação e da recuperação com solução de Rompun (Bayer) e Francotar (Virbac) na proporção 1/0,5mL na dose de 0,05mL/100g de peso corporal, via intramuscular.

4.5 Preparo da suspensão de *Candida albicans*

A suspensão de *Candida* inoculada na cavidade bucal dos ratos foi preparada utilizando-se cepa padrão de *C. albicans* (F-72), proveniente do laboratório de Microbiologia da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos/UNESP, isolada de indivíduo que apresentava estomatite por prótese total. Esta cepa apresenta alta letalidade para camundongos e é produtora de proteinase, hialuronidase, condroitin-sulfatase e fosfatase (ALMEIDA¹⁰, 1991).

Para obtenção de uma suspensão com número conhecido de microrganismos, a cepa foi semeada em ágar Saboraud dextrose e incubada a 37°C por 48 horas. O crescimento foi suspenso em 5mL de solução fisiológica esterilizada (NaCl a 0,85%) e centrifugado a 1300Xg durante 10 minutos, desprezando-se o sobrenadante. Esse procedimento foi repetido novamente e o sedimento foi ressuspenso em 5mL de solução fisiológica esterilizada (NaCl a 0,85%).

A contagem do número de células viáveis da suspensão foi feita em câmara de Neubauer, após coloração prévia com azul de metileno a 0,05% (REED et al.¹²⁴, 1990) e a suspensão foi padronizada de forma a se obter a concentração de 5×10^8 células viáveis/mL.

4.6 Inoculação da suspensão de *Candida albicans*

Os ratos receberam um inóculo de células viáveis de *C. albicans* por três dias consecutivos, colocando-se 0,2mL da suspensão de *C. albicans* na cavidade bucal dos animais já sedados, com auxílio de seringa descartável de 1mL e agulha 30 X 8mm de ponta romba. Imediatamente após a inoculação, o material foi espalhado uniformemente pela mucosa do dorso da língua, com auxílio de *swab* previamente esterilizado e embebido na suspensão.

4.7 Preparo e administração da medicação

Os antibióticos utilizados apresentavam-se na forma farmacêutica de solução, possibilitando sua administração através da água de consumo diário dos animais. A dosagem para cada antibiótico foi calculada conforme posologia recomendada por Tavares¹⁵⁰ (2001), onde a dose a ser utilizada foi multiplicada pelo peso médio dos ratos (Quadro 3).

Na semana anterior ao início do experimento, foi controlada a quantidade de água consumida pelos animais de modo a tornar o cálculo para a pesquisa mais preciso. Dessa forma, sabendo-se que um rato consumiu aproximadamente 30mL de água por dia, a dose recomendada de medicamento para cada animal foi acrescida à água de consumo, diariamente, por volta das 17:00 horas. No dia seguinte, observava-se o total de água consumido, pois caso essa viesse a se esgotar, uma nova recarga de água pura era realizada até o horário pré-estabelecido de reposição da medicação.

Durante todo o experimento os animais foram alimentados normalmente e o peso controlado semanalmente para se verificar a necessidade de aumento da posologia utilizada.

Quadro 3 - Posologia a ser recebida por cada grupo na candidose experimental e na recuperação e contagem de *Candida albicans*

| Grupos | Dose recomendada |
|---------------|-------------------------|
| Penicilina | 30mg / kg / dia |
| Metronidazol | 22,5mg / kg / dia |
| Tetraciclina | 30mg / kg / dia |
| Controle | Controle - água |

4.8 Observação da candidose experimental na língua dos ratos

4.8.1 Período de sacrifício

Realizada a inoculação com *Candida albicans* e tendo sido cada subgrupo medicado pelo período proposto, os animais foram anestesiados, e posteriormente decapitados em guilhotina sendo suas línguas removidas para análise macroscópica e, também processadas para análise em microscopia de luz.

4.8.2 Análise macroscópica

Observações e documentações macroscópicas do dorso da língua foram realizadas com auxílio de lupa estereoscópica (Zeiss),

com aumentos crescentes de 6,5, 8, 10 e 12,5 vezes, onde foram procuradas lesões clínicas características de candidose.

4.8.3 Microscopia de luz

Para análise em microscopia de luz, as línguas foram fixadas em formol a 10% por 24 horas e seccionadas em duas partes no sentido sagital. Após inclusão em parafina, foram obtidos cortes de 5µm de espessura, corados pelas técnicas da Hematoxilina-Eosina (HE)978(M)-3.105339(s)2.iÁ-1.53978(i)3.50573(c)-6.09839(i)-2.05339()-6.09943(o).

Quadro 4 – Escores atribuídos aos campos histológicos para análise do grau de colonização do epitélio por *Candida albicans*

| Escores | Quantidade de leveduras/hifas |
|----------------|--------------------------------------|
| 0 | Ausência |
| 1 | de 1 a 5 |

Após o período de incubação, colônias típicas de *Candida* foram contadas nas placas que exibiram entre trinta a trezentas colônias. Placas com número de colônias inferior a trinta na diluição 10^{-2} foram consideradas como 10^{-1} células de *Candida*.

A cada coleta, foram escolhidas aleatoriamente uma placa com colônias características de *Candida*, de um animal medicado e um controle, para obtenção de culturas puras, identificação e confirmação da espécie recuperada.

4.10 Identificação dos isolados

As cepas isoladas durante a pesquisa do gênero *Candida* e na recuperação e contagem de *Candida albicans* foram identificadas de acordo com Samaranayake & MacFarlane¹³³ (1990) e Sandvén¹³⁵ (1990), através da realização das seguintes provas:

4.10.1 Formação de tubo germinativo

Uma alça de cultura pura de 24 horas da levedura foi adicionada em tubo de ensaio (130x17mm) contendo 0,5mL de soro estéril de coelho. Os tubos foram incubados em banho-maria a 37°C por duas e lidos em até três horas. A formação de tubo germinativo foi observada em microscópio de luz, colocando-se uma gota da suspensão entre lâmina e lamínula.

4.10.2 Microcultivo

Utilizou-se meio Corn Meal Ágar (Difco) adicionado de 1% de Tween 80. Para a execução da prova, o ágar previamente fundido foi distribuído em lâminas de vidro colocadas no interior de placas de Petri esterilizadas. Após solidificação do ágar, cada cepa de levedura a ser testada foi semeada em estria na superfície do meio e sendo colocada uma lamínula no centro da lâmina. Após incubação por 48 a 72 horas à temperatura ambiente, realizou-se leitura em microscopia de luz (aumento de 400 vezes), observando-se presença de clamidoconídeos, leveduras e hifas.

4.10.3 Fermentação de carboidratos

Utilizou-se caldo vermelho de fenol (Difco) distribuído em tubos de ensaio, contendo tubos de Durhan em seu interior autoclavados a 121°C/15 minutos. Cada açúcar (galactose, glicose, maltose, sacarose e lactose), foi esterilizado por filtração (filtro Millipore, GSWP-02500), e adicionado de forma a obter concentração de 1%. Os tubos foram semeados a partir de cultura pura de 24 horas da levedura em ágar Sabouraud dextrose. A leitura foi realizada após 48 horas e confirmada após uma semana, considerando-se a produção de ácidos pela alteração de pH do meio (mudança da cor vermelha para amarela) e a produção de gás pela formação de bolhas no interior dos tubos de Duhran.

4.10.4 Assimilação de carboidratos

Preparou-se uma suspensão de levedura em solução fisiológica esterilizada (NaCl 0,85%), a partir de cultura pura de 24 horas, semeada em ágar Sabouraud dextrose, obtendo-se concentração correspondente ao tubo 10 da escala McFarland. Foi colocado 0,1mL dessa suspensão em placa de Petri esterilizada. Em seguida, meio de cultura quimicamente definido (Quadro 5), previamente liqüefeito à temperatura de 45°C, foi vertido na placa sobre a suspensão de levedura agitando-se delicadamente (semeadura em *pour plate*).

Após solidificação do meio de cultura, discos de papel filtro, esterilizados e embebidos em solução de carboidratos a 10% (glicose, maltose, sacarose, lactose, galactose e rafinose), foram colocados a intervalos regulares na superfície do meio. Após incubação de 48 horas a 37°C, a leitura da prova foi realizada pela observação da formação de halo de crescimento da levedura ao redor do açúcar assimilado.

Quadro 5 – Constituição do meio de cultura quimicamente definido, utilizado para prova de assimilação de carboidratos

| | |
|---|--------|
| Sulfato de Amônia (Reagen)..... | 5,0g |
| Fosfato de potássio básico (Merck)..... | 1,0g |
| Sulfato de Magnésio (Reagen)..... | 0,5g |
| Ágar (Difco)..... | 20,0g |
| Água destilada (qsp.)..... | 1000mL |

4.10.5 Interpretação das provas

Os resultados obtidos nas provas de identificação foram interpretados conforme Apêndice A, Quadro 6.

4.11 Análise estatística

A análise estatística para comparação entre as medianas dos escores obtidos na análise histológica da colonização do epitélio por *Candida*, para os grupos estudados na candidose experimental, foi realizada através dos testes de Kruskal-Wallis (5%) e Dunn (10%).

Para recuperação de *Candida albicans* da cavidade bucal de ratos, as médias dos logaritmos do número de ufc/mL recuperadas entre os grupos, foram comparadas pelo teste de Tuckey (5%) e ANOVA (5%).

5 RESULTADOS

5.1 Colonização natural por leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal dos ratos

Dos 102 ratos utilizados nesse estudo, apenas seis (5,88%) apresentaram positividade para leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal e não foram utilizados nesse trabalho, sendo então substituídos por outros animais.

Com relação à identificação dos isolados, foram encontradas três cepas de *C. guilliermondii* (50%), duas de *C. tropicalis* (33,33%) e uma de *C. lusitaniae* (16,66%).

5.2 Candidose experimental

Uma vez finalizado o período de medicação correspondente para cada subgrupo, os animais foram sacrificados e suas línguas removidas para análise macroscópica e sob microscopia de luz. É importante ressaltar que todos os animais apresentaram-se saudáveis no decorrer do experimento. Durante o período de estudo, o peso corporal dos animais aumentou de forma crescente e variou de forma insignificante entre os grupos.

5.2.1 Análise macroscópica

As lesões clínicas de candidose foram caracterizadas pela presença de áreas de atrofia papilar, geralmente bem delimitadas. A presença de placas brancas também foi observada, uma vez que foi removida através de raspagem da superfície acometida.

Dos 72 ratos estudados, 57 (79,16%) apresentaram lesões clinicamente visíveis no dorso da língua. Foram observadas lesões nos 18 animais do grupo Penicilina (100%) e do grupo Tetraciclina (100%). No grupo Metronidazol 12 (66,66%) animais estavam comprometidos e no grupo Controle nove (50%). As maiores áreas de lesões foram encontradas no grupo Tetraciclina, seguido respectivamente pelo grupo Penicilina. Os grupos Metronidazol e Controle também apresentaram áreas de lesões, porém menores quando comparadas aos outros grupos. O percentual de animais que apresentaram lesões clínicas em cada subgrupo está representado na Tabela 1.

Tabela 1 - Número (n) e percentual (%) de ratos que apresentaram lesões clínicas nos subgrupos experimentais

| Subgrupos (n=6) | n | % |
|----------------------------|-----------|--------------|
| P7 | 6 | 100 |
| P15 | 6 | 100 |
| P30 | 6 | 100 |
| M7 | 5 | 83,33 |
| M15 | 4 | 66,66 |
| M30 | 3 | 50 |
| T7 | 6 | 100 |
| T15 | 6 | 100 |
| T30 | 6 | 100 |
| C7 | 3 | 50 |
| C15 | 3 | 50 |
| C30 | 3 | 50 |
| Total | 57 | 79,16 |

P: penicilina ; M: metronidazol ; T: tetraciclina ; C: controle ; 7: sete dias; 15: 15 dias ; 30: trinta dias.

Foram observadas 94 lesões: dez lesões (10,63%) foram encontradas no grupo Controle, 17 (18,08%) no grupo Metronidazol, 31 (32,97%) no grupo Penicilina e 36 (38,30%) no grupo Tetraciclina (Tabela 2).

A região de papilas cônicas simples, assim como a região de papilas verdadeiras foram as regiões mais acometidas e apresentaram respectivamente 36 lesões (38,30%). A região de papilas gigantes apresentou 22 lesões (23,40%). Esses resultados estão apresentados na Tabela 2.

5.2.1.1 Grupo penicilina

Foi observada a presença de 31 (32,97%) áreas de lesões nesse grupo. Além disso, todos os animais de cada subgrupo exibiram lesões de candidose. No subgrupo P7 foi verificada a presença de 11 (35,48%) áreas de lesões; cinco ratos apresentaram áreas evidentes de atrofia papilar, e um rato exibiu área de atrofia papilar circundada por placa branca. Das 11 lesões, quatro estavam presentes na região de papilas cônicas simples, uma na região de papilas gigantes e seis na região de papilas verdadeiras.

No subgrupo P15 observou-se a presença de 12 (38,70%) áreas de lesões, três ratos apresentaram áreas evidentes de atrofia papilar, e três ratos exibiram áreas de atrofia papilar e áreas com placa branca. Das 12 lesões, cinco estavam presentes na região de papilas cônicas simples, duas na região de papilas gigantes e cinco na região de papilas verdadeiras.

No subgrupo P30 notou-se a presença de oito (25,80%) áreas de lesões, quatro ratos exibiram áreas evidentes de atrofia papilar, e dois ratos apresentaram áreas de atrofia papilar e áreas com placa branca. Das oito lesões, três estavam presentes na região de papilas cônicas simples, duas na região de papilas gigantes e três na região de papilas verdadeiras.

Logo, das 31 lesões encontradas, 14 (45,16%) estavam presentes na região de papilas verdadeiras, 12 (38,70%) na região de papilas cônicas simples, e cinco (16,13%) na região de papilas gigantes (Tabela 2). O aspecto macroscópico da lesão de candidose de um dos animais do grupo Penicilina pode ser observado na Figura 1.

5.2.1.2 Grupo metronidazol

Esse grupo apresentou 17 (18,08%) áreas de lesões. No subgrupo M7 notou-se a presença de oito (47,05%) áreas de lesões, cinco ratos apresentaram pequenas áreas de atrofia papilar, e um rato não exibiu evidência clínica de lesão. Das oito lesões, três estavam presentes na região de papilas cônicas simples, duas na região de papilas gigantes e três na região de papilas verdadeiras.

No subgrupo M15 foi verificada a presença de cinco (29,41%) áreas de lesões, quatro ratos exibiram pequenas áreas de atrofia papilar, e dois ratos não apresentaram nenhuma evidência clínica de lesão. Das cinco lesões, três estavam presentes na região de papilas cônicas simples, uma na região de papilas gigantes e uma na região de papilas verdadeiras.

Já no subgrupo M30 observou-se a presença de quatro (23,52%) áreas de lesões, sendo que apenas três dos seis ratos apresentaram pequenas áreas de atrofia papilar. Das quatro lesões, uma estava presente na região de papilas cônicas simples, duas na região de papilas gigantes e uma na região de papilas verdadeiras.

Portanto, das 17 lesões encontradas no grupo Metronidazol, sete (41,17%) estavam presentes na região de papilas cônicas simples, cinco (29,41%) na região de papilas gigantes, e cinco (16,13%) na região de papilas verdadeiras (Tabela 2). O aspecto macroscópico da lesão de candidose de um dos animais deste grupo pode ser observado na Figura 2.

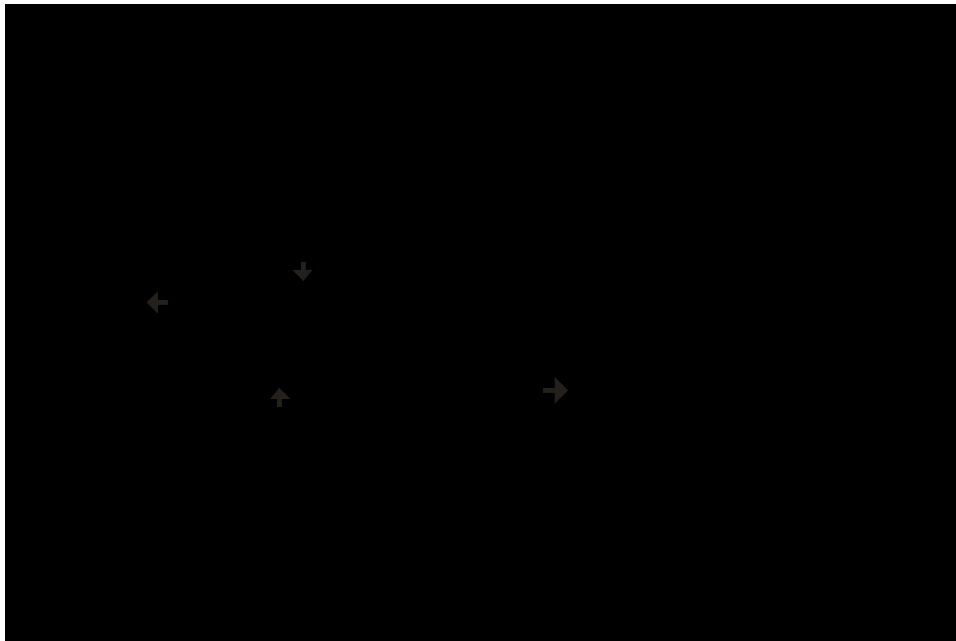


FIGURA 1 - Aspecto macroscópico do dorso da língua de rato do grupo penicilina na candidose experimental. Nota-se áreas de atrofia papilar na região de papilas gigantes (↑) circundada por placa branca (↓), papilas verdadeiras (←) e cônicas simples (→).

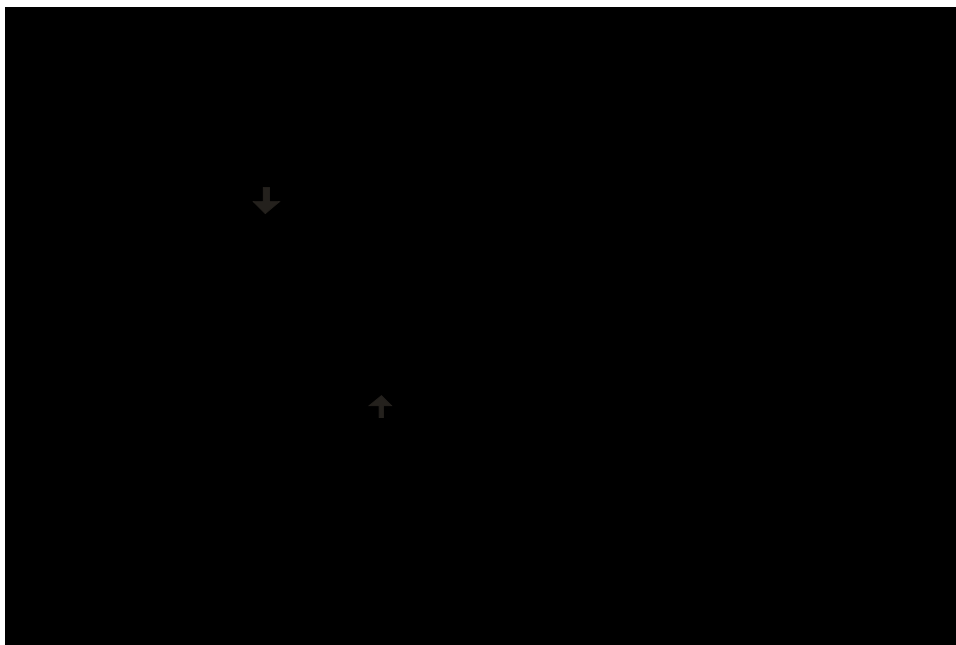


FIGURA 2 - Aspecto macroscópico do dorso da língua de rato do grupo metronidazol na candidose experimental. Nota-se pequenas áreas de atrofia papilar na região de papilas verdadeiras (↓) e gigantes (↑).

5.2.1.3 Grupo tetraciclina

Foi observada a presença de 36 (38,30%) áreas de lesões nesse grupo. Além disso, 100% dos animais de cada subgrupo exibiram lesões de candidose. No subgrupo T7 observou-se a presença de 11 (30,55%) áreas de lesões, todos os ratos apresentaram áreas grandes e evidentes de atrofia papilar, estando duas áreas de atrofia circundadas por placa branca. Das 11 lesões, duas estavam presentes na região de papilas cônicas simples, três na região de papilas gigantes e seis na região de papilas verdadeiras.

No subgrupo T15 notou-se a presença de 15 (41,66%) áreas de lesões, três ratos apresentaram áreas grandes e evidentes de atrofia papilar, e os outros três restantes também exibiram áreas de atrofia papilar, porém, menores. Das 15 lesões, cinco estavam presentes na região de papilas cônicas simples, quatro na região de papilas gigantes e seis na região de papilas verdadeiras.

Já no subgrupo T30 foi verificada a presença de dez (27,77%) áreas de lesões, onde todos os ratos apresentaram áreas de atrofia papilar, no entanto, essas áreas foram menores quando comparadas ao subgrupo T7. Das dez lesões, três estavam presentes na região de papilas cônicas simples, quatro na região de papilas gigantes e três na região de papilas verdadeiras.

Sendo assim, das 36 lesões encontradas no grupo Tetraciclina, 15 (54,54%) estavam presentes na região de papilas verdadeiras, 11 (27,27%) na região de papilas gigantes, e dez (18,18%) na região de papilas cônicas simples (Tabela 2). O aspecto

macroscópico da lesão de candidose de um dos ratos

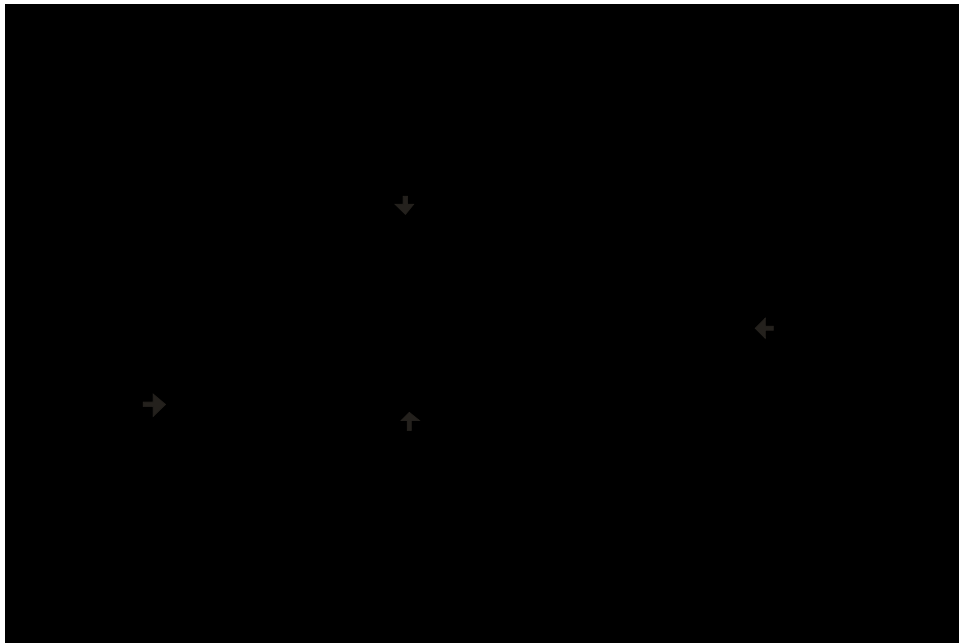


FIGURA 3 - Aspecto macroscópico do dorso da língua de rato do grupo tetraciclina na candidose experimental. Nota-se grandes áreas de atrofia papilar situadas na região de papilas gigantes (↓) verdadeiras (→), cônicas simples (←) e placas brancas (↑).

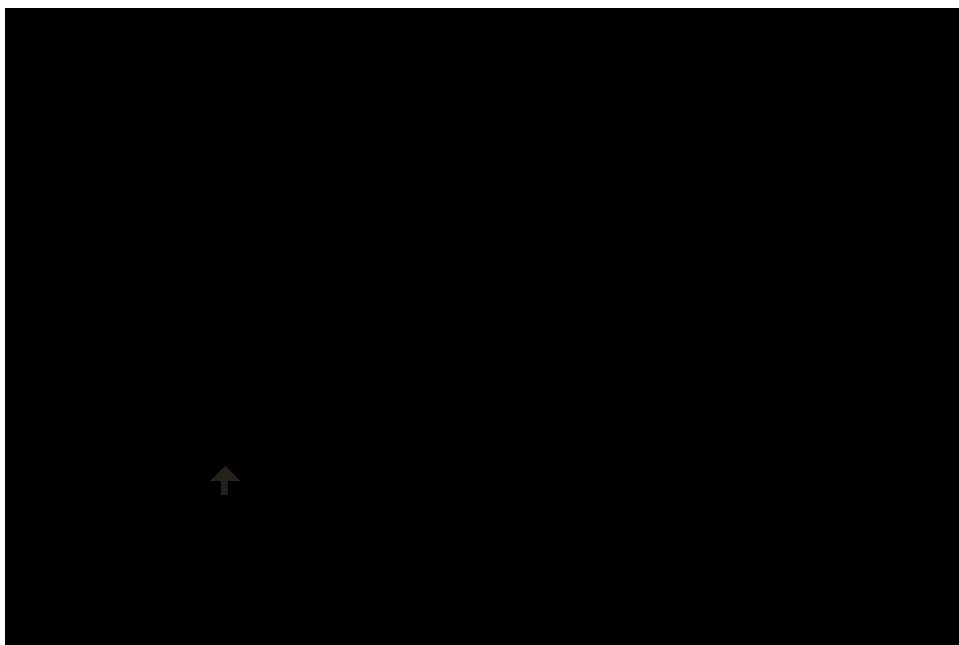


FIGURA 4 - Aspecto macroscópico do dorso da língua de rato do grupo controle na candidose experimental. Nota-se pequenas áreas de atrofia papilar situadas na região de papilas verdadeiras (↑).

Tabela 2 – Número de lesões clínicas encontradas de acordo com sua localização no dorso da língua dos ratos para cada subgrupo experimental

| Subgrupos (n=6) | Número de lesões clínicas | Localização das lesões | | |
|--------------------|---------------------------------|------------------------|-----------|-----------|
| | | PCS | PG | PV |
| P7 | 11 | 4 | 1 | 6 |
| P15 | 12 | 5 | 2 | 5 |
| P30 | 8 | 3 | 2 | 3 |
| Total | 31 | 12 | 5 | 14 |
| M7 | 8 | 3 | 2 | 3 |
| M15 | 5 | 3 | 1 | 1 |
| M30 | 4 | 1 | 2 | 1 |
| Total | 17 | 7 | 5 | 5 |
| T7 | 11 | 2 | 3 | 6 |
| T15 | 15 | 5 | 4 | 6 |
| T30 | 10 | 3 | 4 | 3 |
| Total | 36 | 10 | 11 | 15 |
| C7 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| C15 | 4 | 2 | 0 | 2 |
| C30 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Total | 10 | 7 | 1 | 2 |
| Total | 94 | 36 | 22 | 36 |

PCS: papilas cônicas simples; PG: papilas gigantes; PV: papilas verdadeiras; P: penicilina ; M: metronidazol ; T: tetraciclina ; C: controle ; 7: sete dias; 15: 15 dias; 30: trinta dias

5.2.2 Análise microscópica

A presença de candidose foi avaliada através de observação da superfície do dorso da língua em lâminas coradas pelas técnicas de HE e PAS, sob microscopia de luz, utilizando-se aumento de 400 vezes. Na descrição dos cortes histológicos foi considerada a

quantidade de leveduras e hifas presentes, localização e extensão das lesões e alterações dos tecidos envolvidos.

5.2.2.1 Grupo penicilina

No subgrupo P7, os seis animais exibiram focos de invasão de hifas e leveduras. As lesões estavam presentes de forma difusa, atingindo várias papilas, principalmente as papilas verdadeiras. As lesões de candidose eram constituídas por grande quantidade de leveduras e hifas no interior da queratina. Na maioria dos cortes histológicos observou-se perda de estratificação, duplicação da camada basal e exocitose neutrofílica no epitélio. Em algumas regiões foram evidenciadas áreas de descamação da queratina. Degeneração hidrópica foi verificada em todos os cortes. A maioria dos animais apresentou áreas com papilas filiformes atrofiadas e outras já destruídas, além de hiperplasia do epitélio e presença de microabscessos intra-epiteliais. O tecido conjuntivo subjacente exibiu alguns vasos congestionados e infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico (Figuras 5, 6, 7 e 8).

No subgrupo P15 todos os animais exibiram focos de invasão por hifas e leveduras, porém essa infiltração ocorreu de forma mais intensa na região de papilas gigantes e verdadeiras. Atrofia e perda de papilas filiformes, assim como perda de estratificação e duplicação da camada basal, além de degeneração hidrópica foram observadas em todos os cortes, em vários locais do epitélio. A maioria dos animais ainda apresentou hiperortoqueratose e hiperplasia do

epitélio. No entanto, apenas alguns exibiram exocitose, assim como presença de microabscessos intra-epiteliais, geralmente vistos em associação com áreas de invasão de hifas e leveduras. No tecido conjuntivo pôde ser observado infiltrado inflamatório com células mono e polimorfonucleares e também vasos congestos (Figuras 9, 10, 11 e 12).

No subgrupo P30, cinco animais apresentaram áreas de invasão por hifas e leveduras de *C. albicans*, sendo a região de papilas verdadeiras a mais acometida. Nesses pôde-se observar perda das papilas filiformes e da estratificação da camada basal e profunda, também hiperplasia do epitélio, além de duplicação da camada basal e descamação da camada de queratina. Microabscessos intra-epiteliais foram verificados em um corte histológico. O tecido conjuntivo geralmente apresentou vasos congestos e infiltrado inflamatório com predomínio de células mononucleares (Figuras 13 e 14).

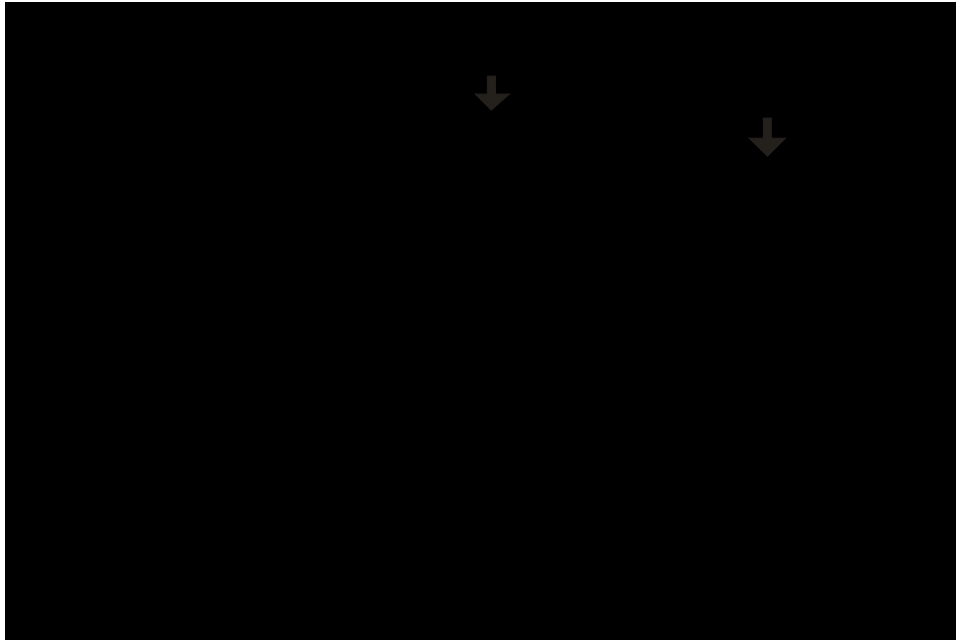


FIGURA 5 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por sete dias. Intensa proliferação de leveduras e hifas na queratina associada a retificação da superfície (↓). PAS; aumento original 630X.

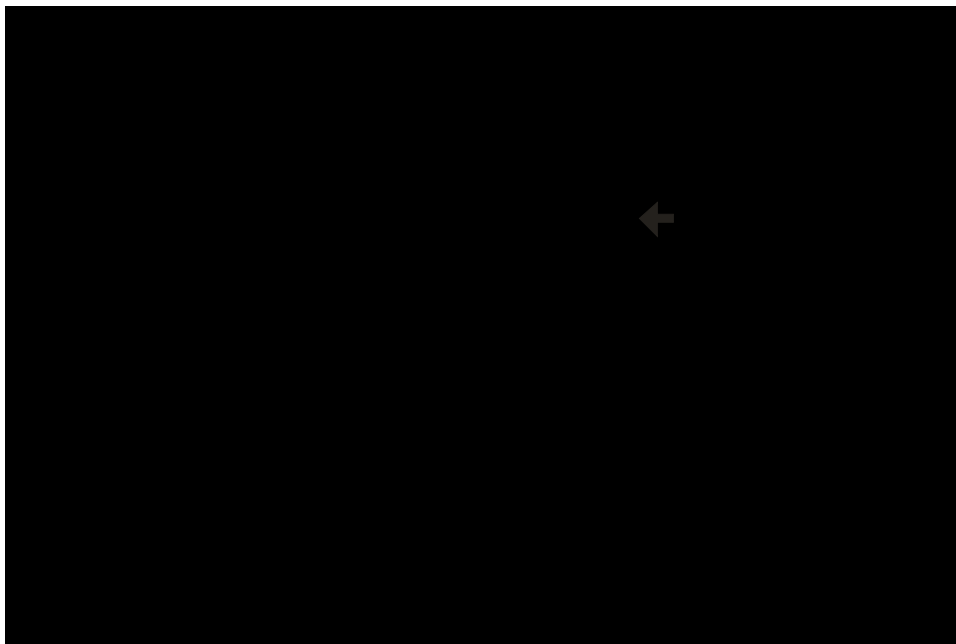


FIGURA 6 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por sete dias. Observa-se grande quantidade de leveduras e hifas na queratina (←). PAS; aumento original 630X.

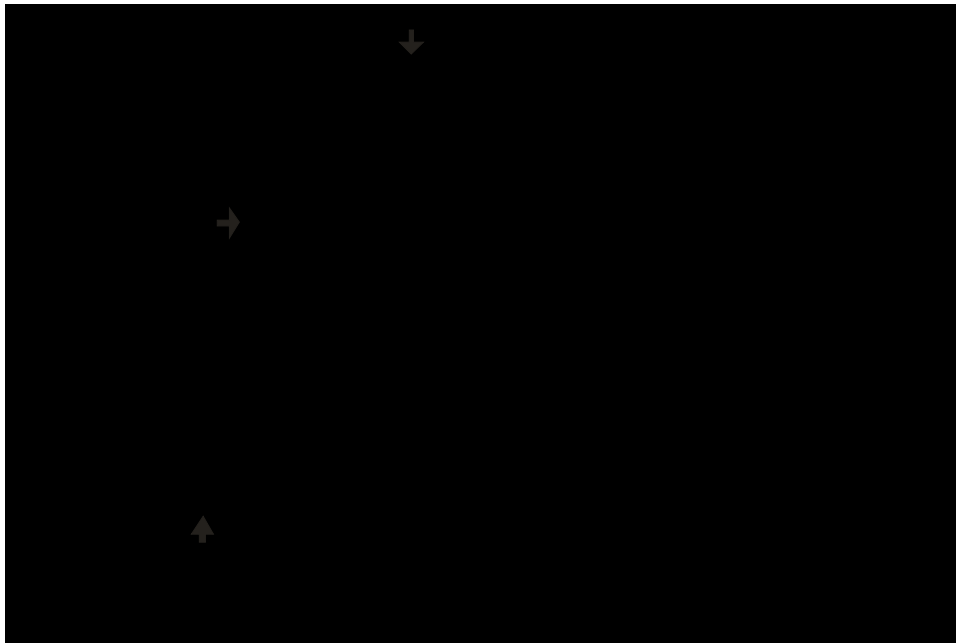


FIGURA 7 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por sete dias. Microabscesso intra-epiteliais (→), exocitose (↑) e retificação da superfície (↓). PAS; aumento original 400X.

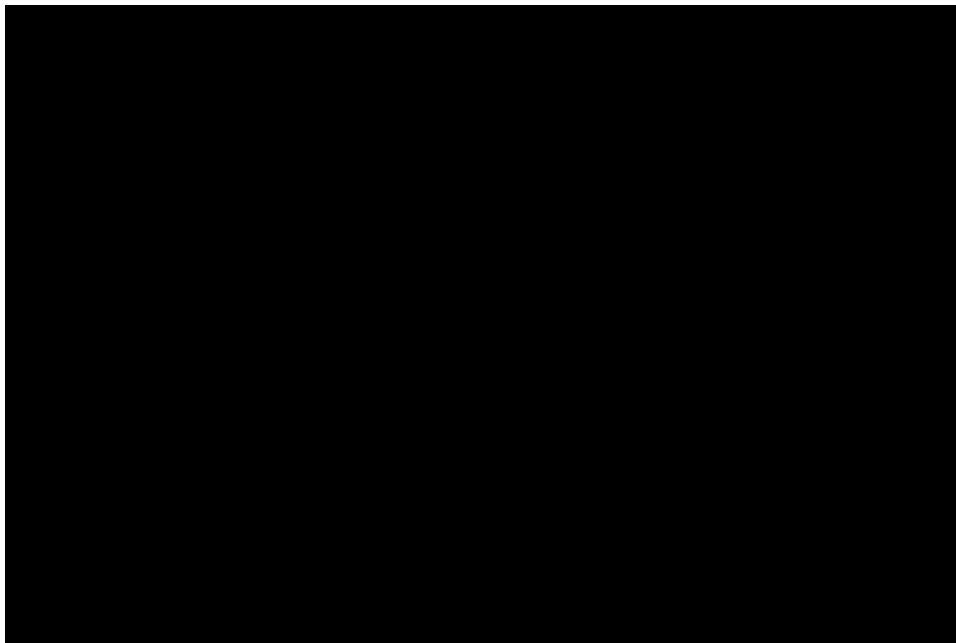


FIGURA 8 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por sete dias. Intensa proliferação de leveduras e hifas, além de numerosos microabscessos intra-epiteliais. PAS; aumento original 630X.

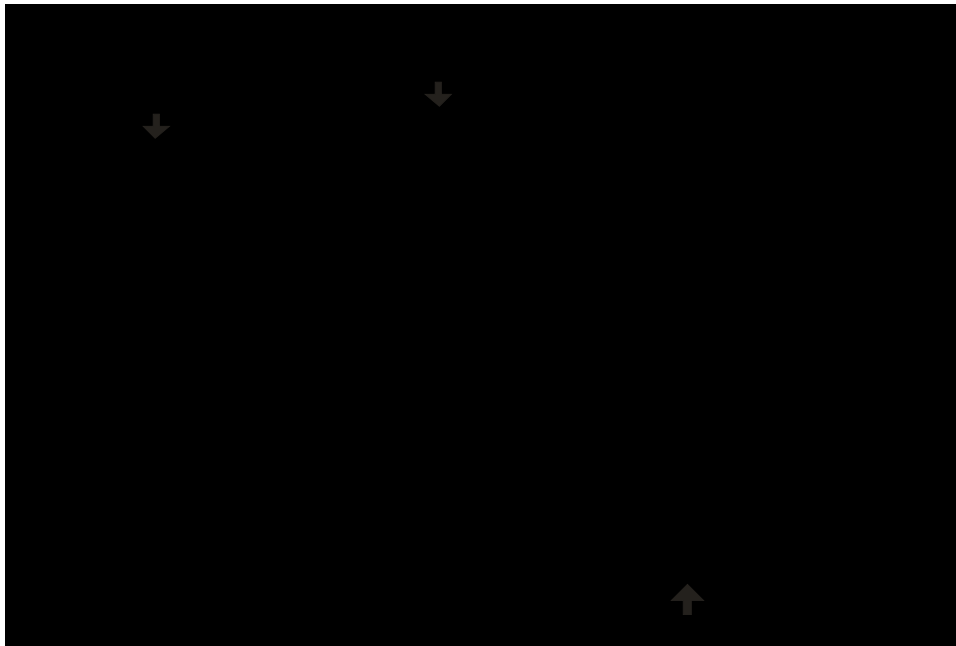


FIGURA 9 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por 15 dias. Leveduras e hifas na queratina, além de áreas de retificação do epitélio (↓) e duplicação da camada basal (↑). PAS; aumento original 200X.

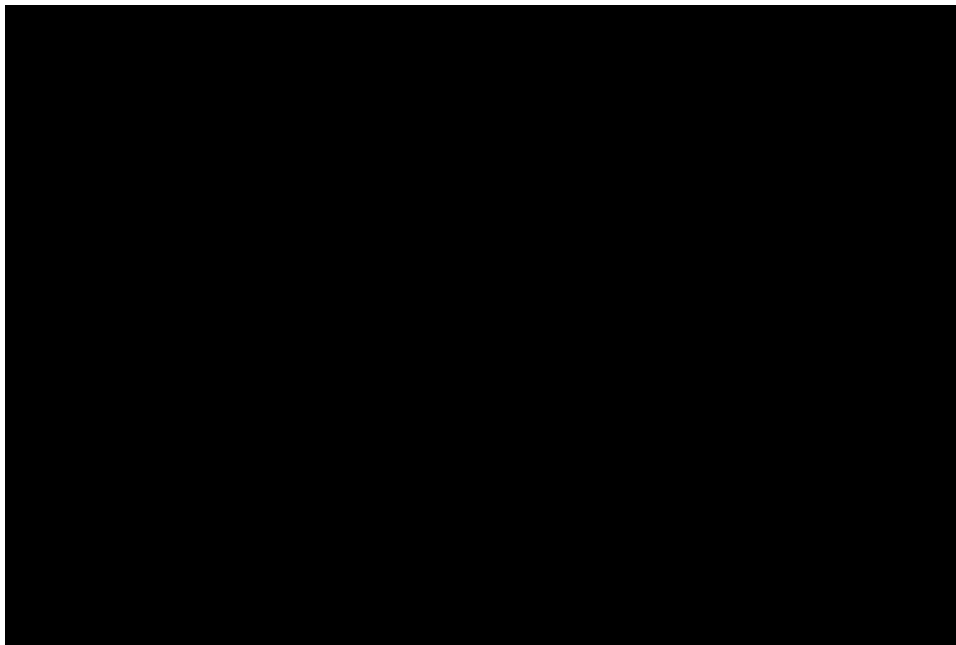


FIGURA 10 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por 15 dias. Leveduras e hifas na queratina e exocitose neutrofilica. PAS; aumento original 630X.

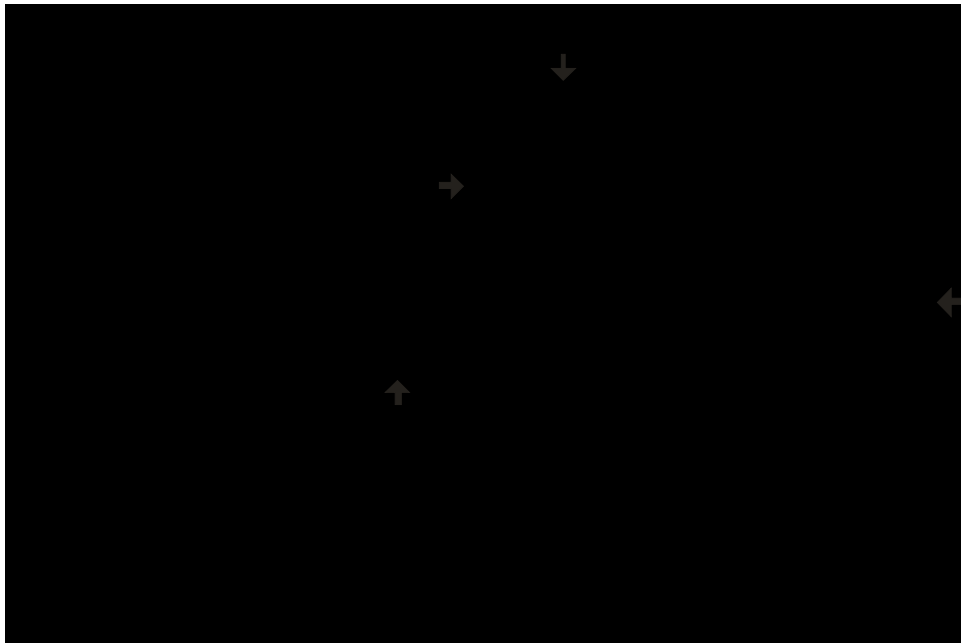


FIGURA 11 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por 15 dias. Leveduras e hifas (→), microabscessos (←), intensa exocitose neutrofílica (↑) e áreas de retificação do epitélio (↓). PAS; aumento original 400X.

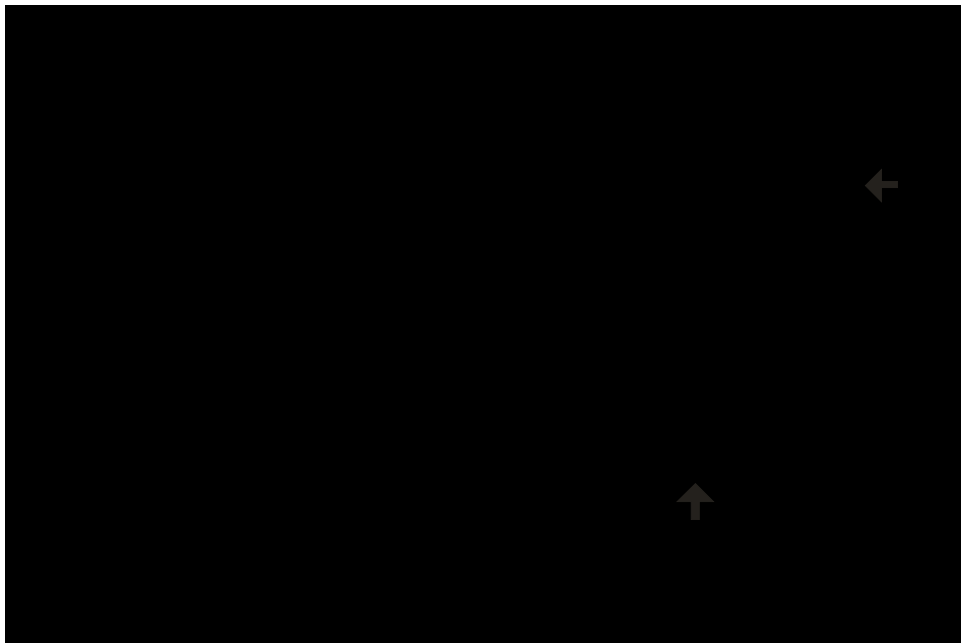


FIGURA 12 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por 15 dias. Formação de microabscessos (↑) e degeneração hidrópica (←). HE; aumento original 630X.

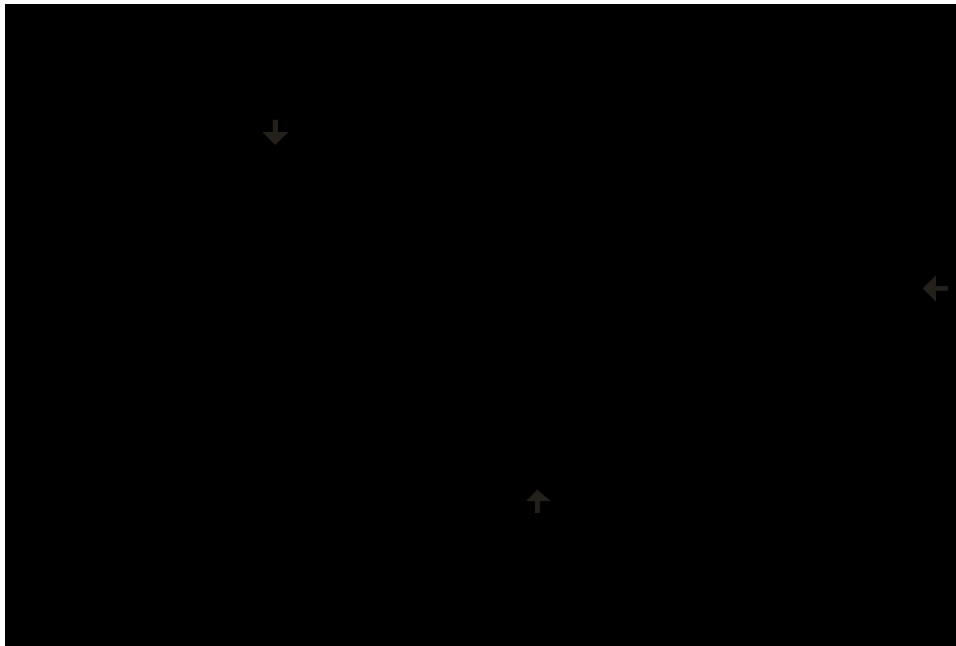


FIGURA 13 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por trinta dias. Áreas de retificação da queratina (↓), infiltrado inflamatório na camada basal (↑), e células com degeneração hidrópica (←). HE; aumento original 200X.

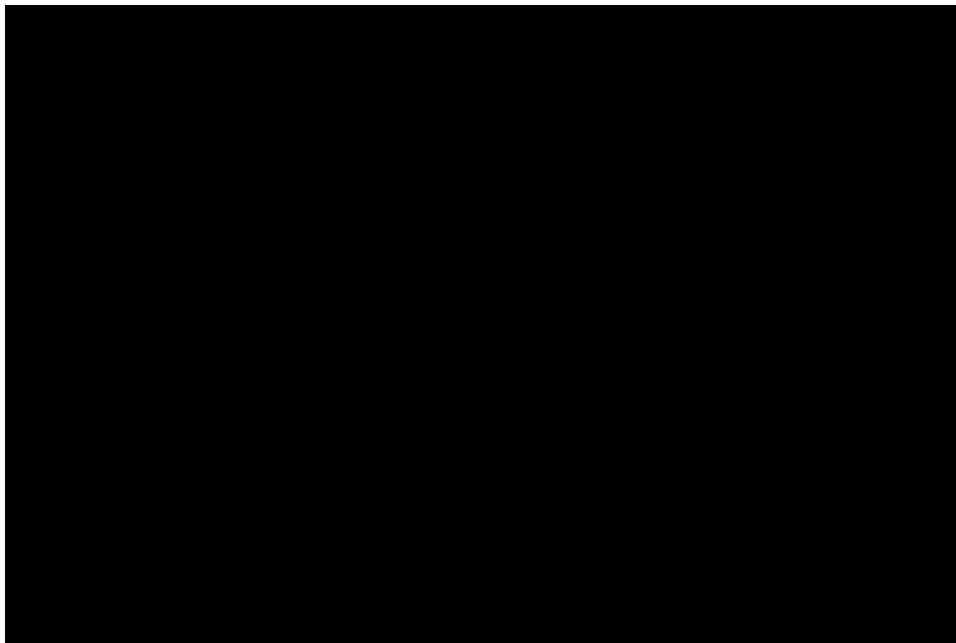


FIGURA 14 - Dorso da língua de rato tratado com penicilina por trinta dias. Verifica-se quantidade menor de leveduras e hifas, assim como de microabscessos. PAS; aumento original 400X.

5.2.2.2 Grupo metronidazol

Com relação ao subgrupo M7, cinco ratos apresentaram focos de invasão de hifas e leveduras, sendo a maioria bem localizados, acometendo algumas papilas cônicas simples, gigantes e verdadeiras. As alterações nesse grupo não foram muito expressivas. Contudo, pôde ser evidenciada acantose da camada espinhosa, exocitose e discretos sinais de desorganização epitelial com comprometimento da camada córnea nos locais de invasão de hifas. Discreto aumento da espessura da camada espinhosa e da camada basal, espongirose (principalmente nos dois terços posteriores do dorso lingual) e poucas regiões com hiperplasia puderam ser observadas. No conjuntivo subjacente estavam presentes alguns vasos congestos e moderado infiltrado inflamatório predominantemente polimorfonuclear (Figuras 15 e 16).

No subgrupo M15 das seis línguas analisadas cinco exibiram áreas de colonização por meio de regiões despapiladas e focos de invasão por hifas e leveduras, porém houve maior comprometimento na região de papilas gigantes e verdadeiras. Algumas dessas áreas apresentaram descamação da camada de queratina. Subjacente às áreas de invasão observou-se presença de alguns leucócitos polimorfonucleares nas camadas espinhosa e basal do tecido epitelial. A lâmina própria exibiu discreto infiltrado inflamatório misto concentrado principalmente entre as papilas dérmicas. O epitélio apresentou-se pouco acantótico e com discreta presença de degeneração hidrópica, principalmente na camada

espinhosa do terço posterior do dorso lingual, ou seja, na região de papilas gigantes e papilas verdadeiras (Figuras 17 e 18).

No subgrupo M30 apenas três animais dos seis analisados exibiram algumas áreas pequenas de invasão por hifas e leveduras de *C. albicans*, principalmente, na região de papilas gigantes e verdadeiras. Nesse subgrupo puderam ser observadas poucas alterações histopatológicas e o epitélio encontrava-se com características bem próximas da normalidade. No entanto, discretos sinais de inflamação crônica puderam ser observados na lâmina própria subjacente (Figuras 19 e 20).

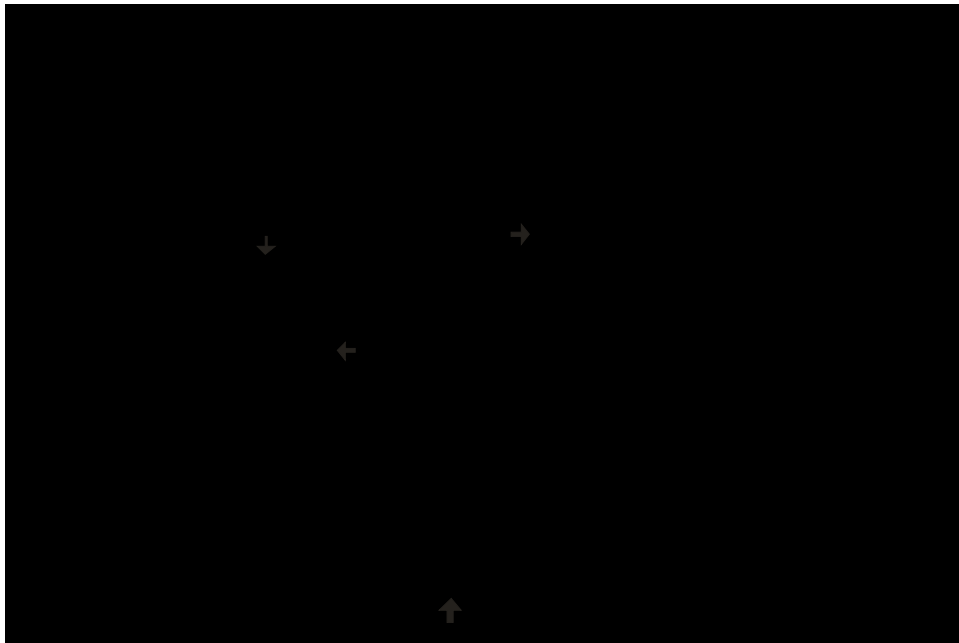


FIGURA 15 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por sete dias. Epitélio com degeneração hidrópica (↔), espongirose (↓) e exocitose (←). Moderado infiltrado inflamatório e congestão vascular (↑) na lâmina própria. HE aumento original 200X.

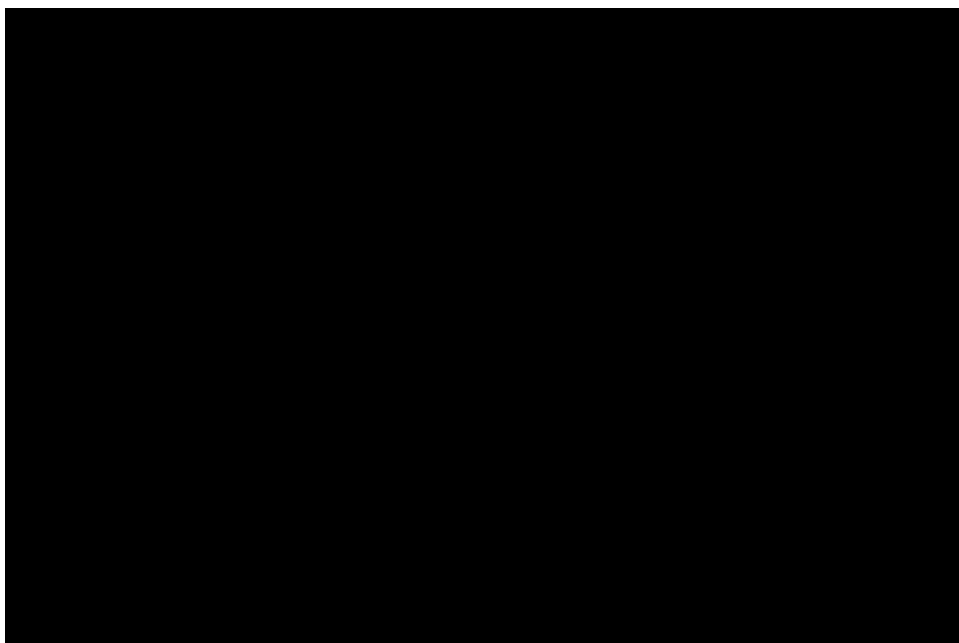


FIGURA 16 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por sete dias. Detalhe da figura superior. HE; aumento original 400X.

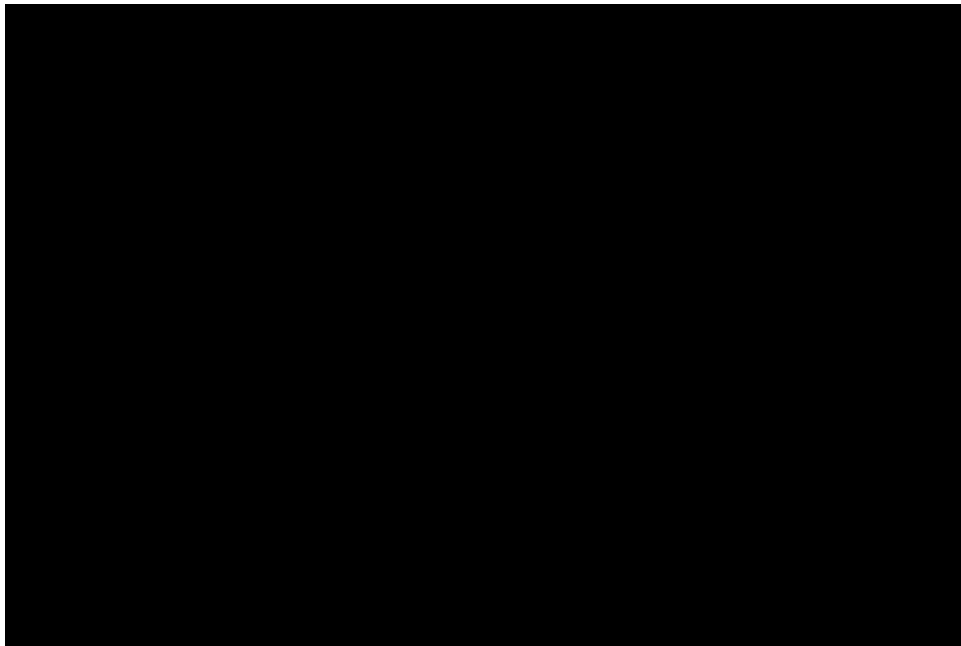


FIGURA 17 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por 15 dias. Pouca quantidade de leveduras e hifas na superfície da queratina. PAS; aumento original 630X.

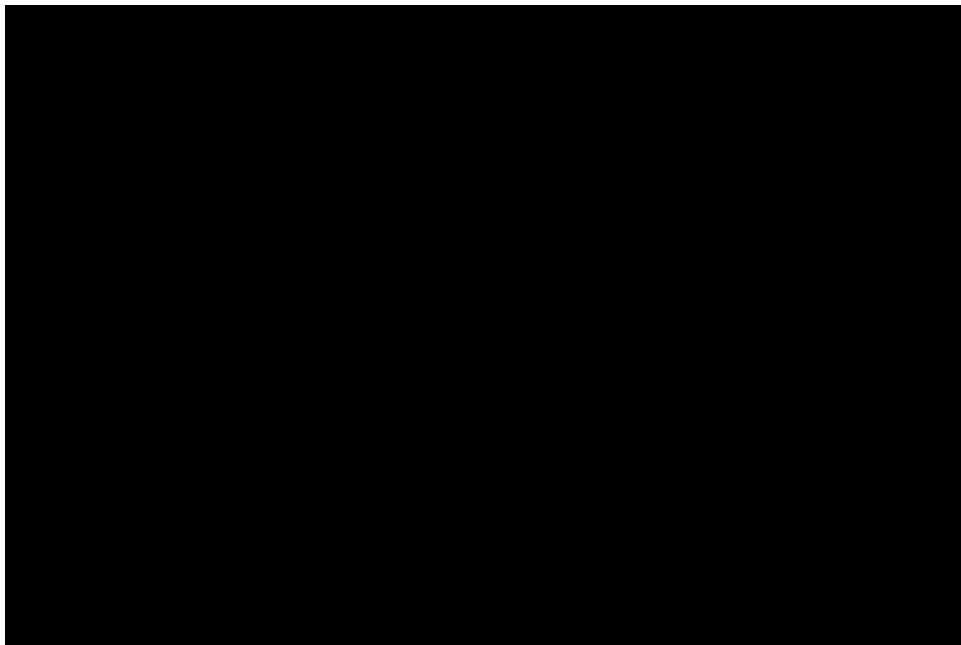


FIGURA 18 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por 15 dias. Discreto infiltrado inflamatório e congestão na lâmina própria. HE; aumento original 400X.

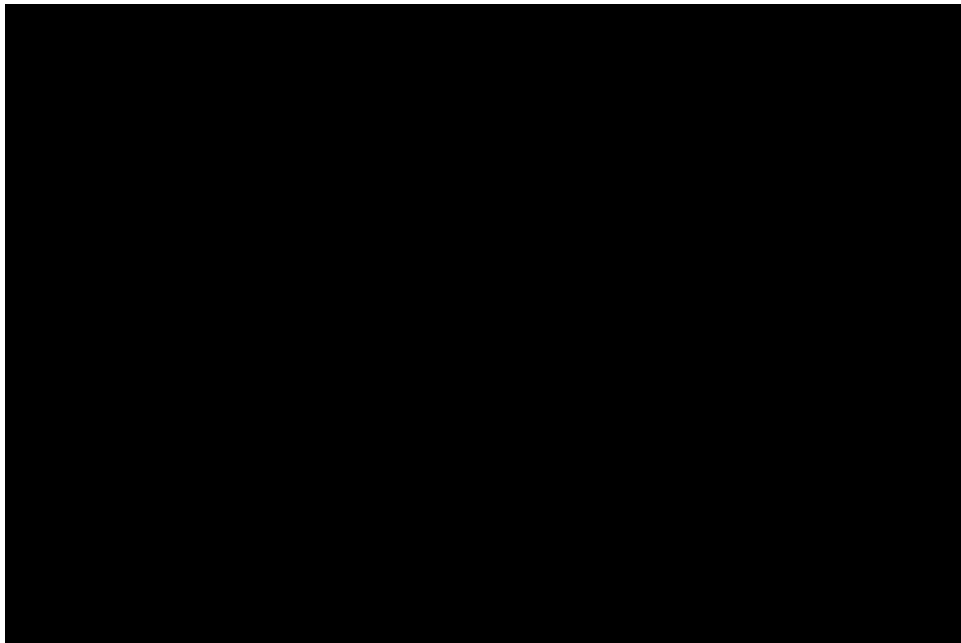


FIGURA 19 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por trinta dias. Nota-se uma redução no número de leveduras e hifas na superfície da queratina. PAS; aumento original 400X.

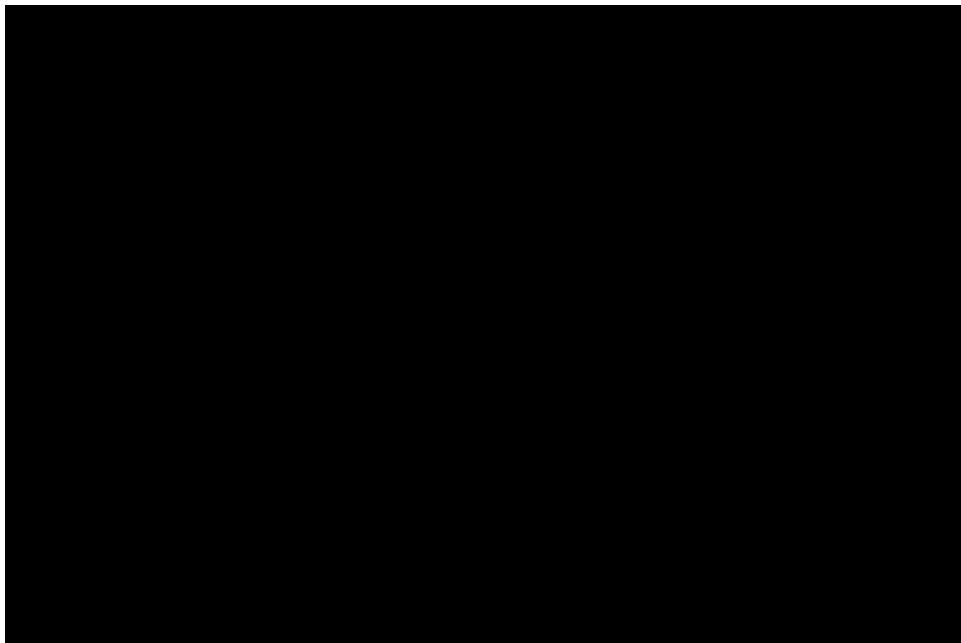


FIGURA 20 - Dorso da língua de rato tratado com metronidazol por trinta dias. Epitélio encontra-se próximo ao normal. HE; aumento original 200X.

5.2.2.3 Grupo tetraciclina

Com relação ao subgrupo T7, todos os animais analisados apresentaram focos de invasão de hifas e leveduras em diversas regiões no dorso da língua, predominantemente nas papilas gigantes e verdadeiras. Hiperparaqueratose, perda das papilas filiformes, retificação do epitélio superficial, perda de estratificação e duplicação da camada basal foram observadas em quase todos os cortes histológicos. Diversas áreas com degeneração hidrópica e hiperplasia do epitélio também foram evidenciadas. Alguns animais exibiram exocitose e microabscessos intra-epiteliais. Vasos congestionados e intenso infiltrado inflamatório misto, inclusive com presença de mastócitos, estavam presentes no tecido conjuntivo, principalmente nas áreas subjacentes às lesões (Figuras 21, 22, 23 e 24).

No subgrupo T15 todos os animais analisados exibiram focos de invasão por hifas e leveduras, porém essa infiltração acometeu principalmente a região de papilas verdadeiras. Na maioria dos cortes houve atrofia irregular e perda das papilas filiformes, retificação da superfície epitelial, duplicação da camada basal, perda de estratificação, descamação da camada de queratina, áreas com hiperplasia epitelial e hiperparaqueratose, principalmente na região de papilas verdadeiras. O infiltrado inflamatório, presente no tecido conjuntivo, apresentou tanto células mononucleares quanto polimorfonucleares, além de vasos congestionados (Figuras 25 e 26).

O subgrupo T30 apresentou áreas de invasão por hifas e leveduras de *C. albicans* em todos os animais analisados, sendo a região de papilas gigantes e papilas verdadeiras mais acometidas.

Todas as alterações já citadas anteriormente puderam ser observadas nesse subgrupo, porém, com menor intensidade. A principal diferença foi maior número de mitoses na camada basal do epitélio, além de infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear no tecido conjuntivo subjacente (Figuras 27 e 28).

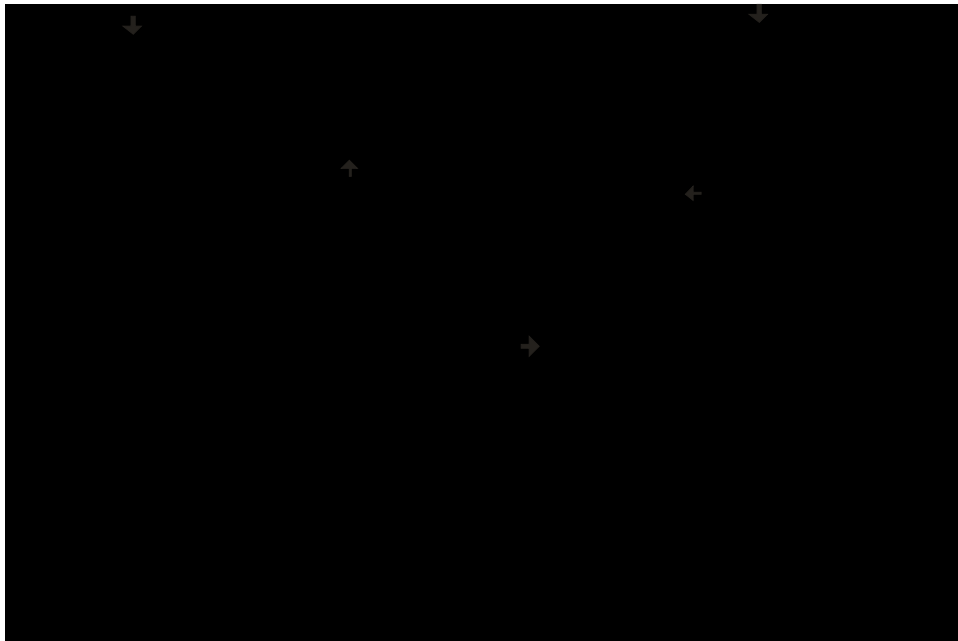


FIGURA 21 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por sete dias. Numerosas leveduras e hifas na queratina (↓), acentuada espongiose (↔), exocitose (→), degeneração hidrópica (↑) e hiperplasia epitelial. Intenso infiltrado inflamatório na lâmina própria. PAS; aumento original 200X.

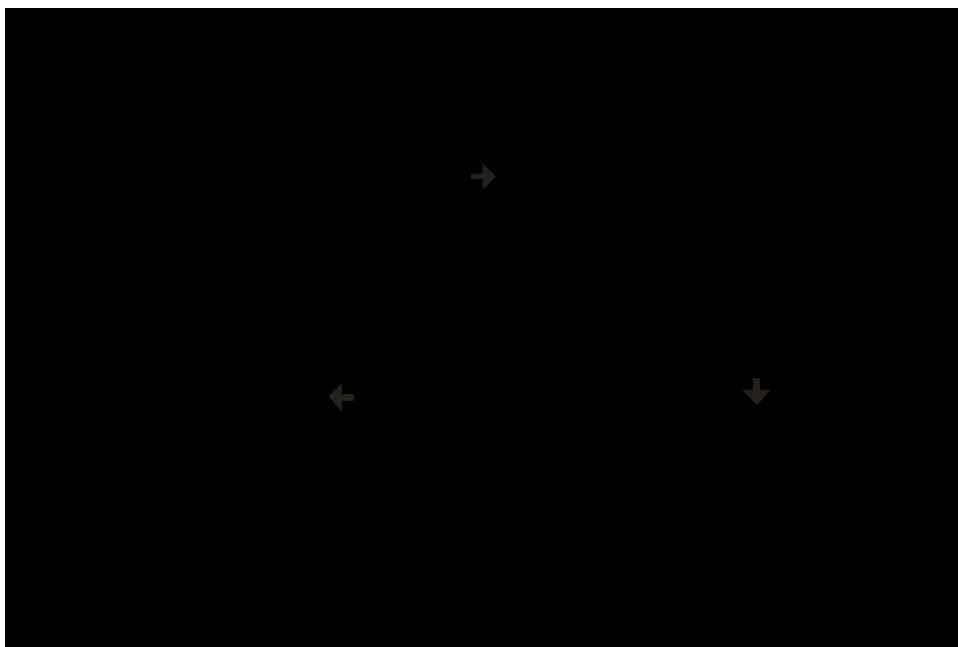


FIGURA 22 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por sete dias. Formação de microabscesso intraepitelial (→), degeneração hidrópica (↔) e espongiose (↓). PAS; aumento original 400X.

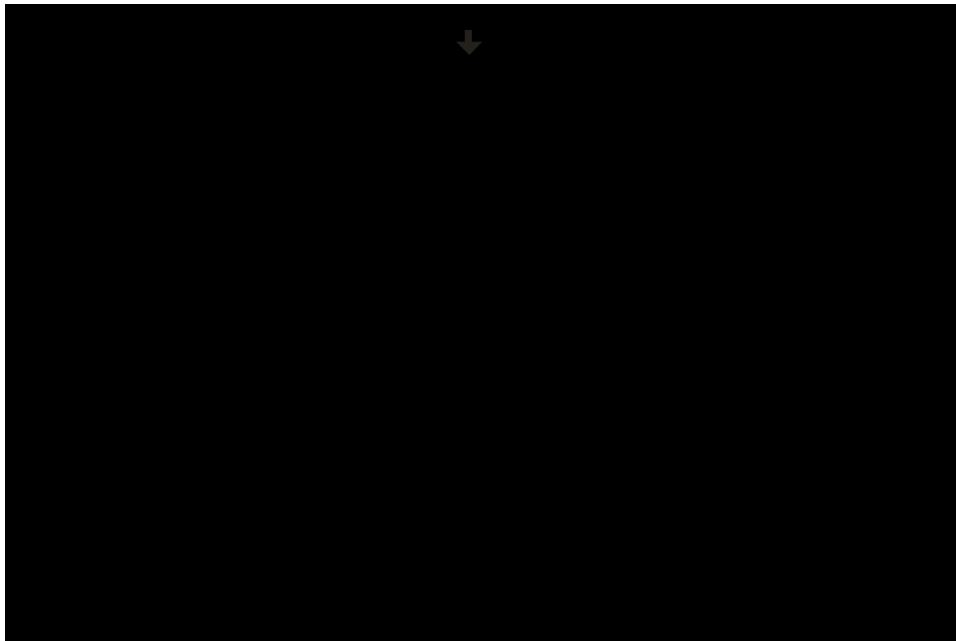


FIGURA 23 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por sete dias. Retificação superfície (↓), hiperplasia epitelial e moderada inflamação e congestão vascular na lâmina própria. HE; aumento original 200X.

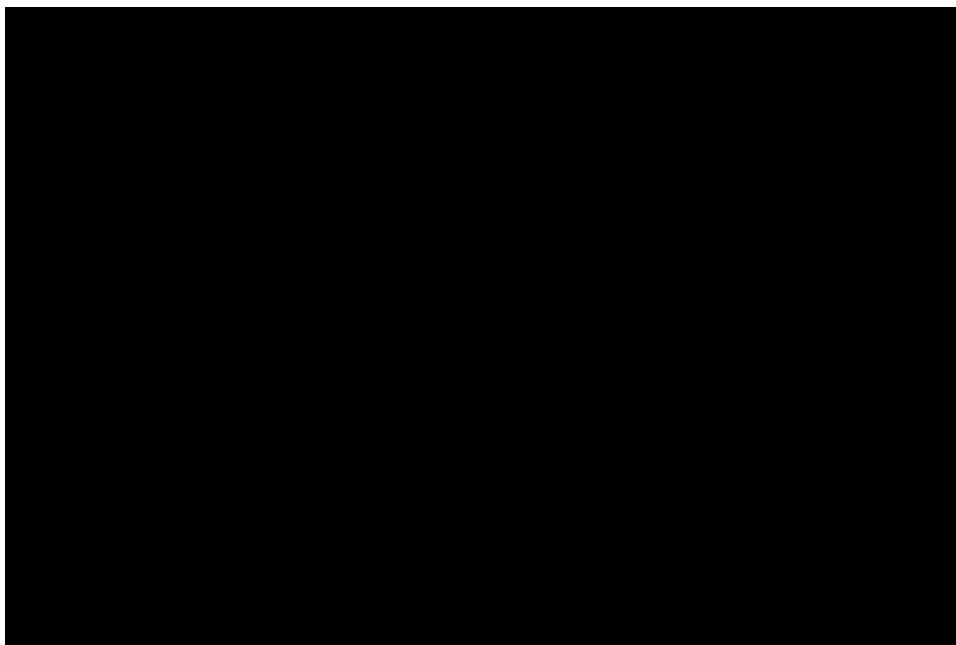


FIGURA 24 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por sete dias. Detalhe da foto superior. HE; aumento original 400X.

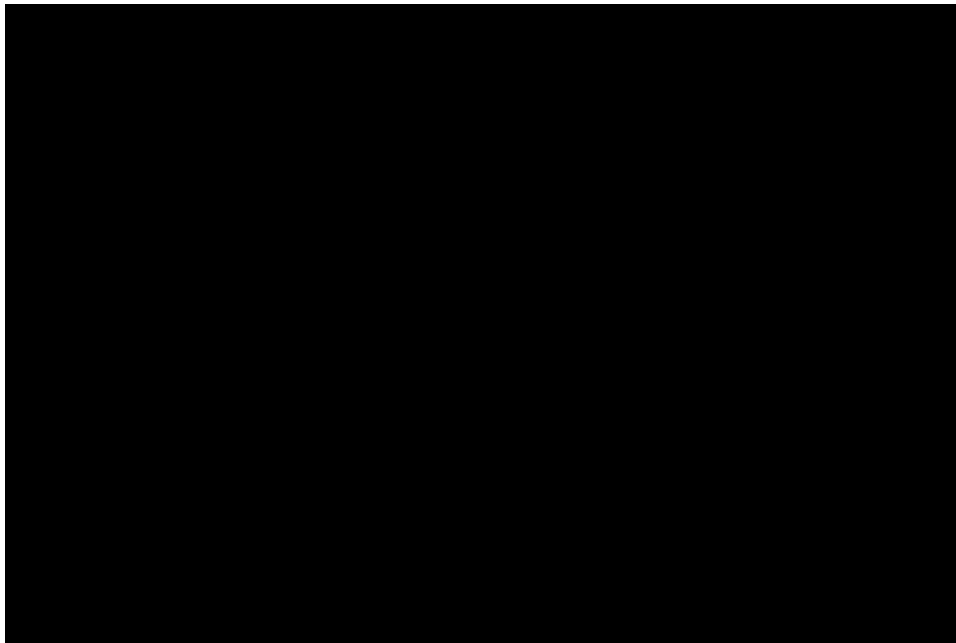


FIGURA 25 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por 15 dias. Leveduras, hifas na queratina, microabscessos, degeneração hidrópica e espongiose. Retificação da superfície e hiperplasia epitelial. PAS; aumento original 200X.



FIGURA 26 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por 15 dias. Perda das papila filiformes (↓), hiperplasia epitelial, degeneração hidrópica (↯), espongiose (←) e exocitose (↑). Moderado infiltrado inflamatório na lâmina própria HE; aumento original 200X.

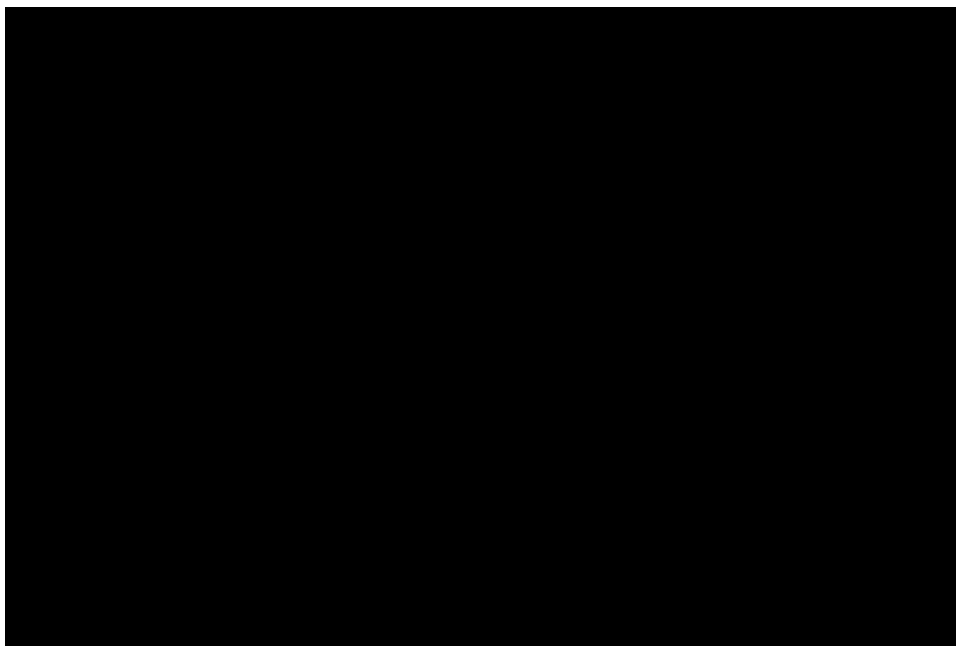


FIGURA 27 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por 30 dias. Pequena quantidade de leveduras e hifas na queratina, menor intensidade da hiperplasia epitelial e das alterações inflamatórias. PAS; aumento original 200X.

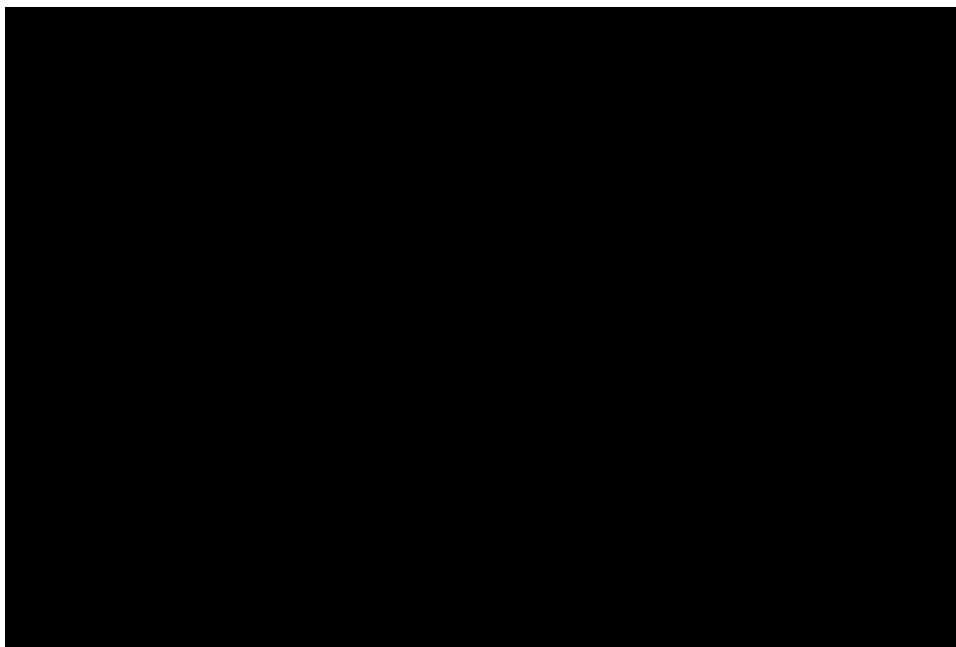


FIGURA 28 - Dorso da língua de rato tratado com tetraciclina por 30 dias. Menor intensidade da inflamação, regressão dos microabscessos e das alterações epiteliais como degeneração, espongirose e exocitose. HE; aumento original 400X.

5.2.2.4 Grupo controle

No subgrupo C7, três animais exibiram focos de invasão por fungos, sendo as lesões constituídas por pequena quantidade de hifas e leveduras no interior da camada córnea, restringindo-se predominantemente à região de papilas gigantes e verdadeiras, geralmente envolvendo poucas papilas. O epitélio apresentou-se acantótico nos espécimes que apresentavam lesões e normal nos restantes. Na maioria dos cortes observou-se discreta degeneração hidrópica restrita à região de papilas gigantes e verdadeiras. Verificou-se também discreta congestão vascular e infiltrado inflamatório misto, com predomínio de células polimorfonucleares no conjuntivo subjacente (Figuras 29 e 30).

O subgrupo C15 também apresentou três animais com poucas áreas de colonização de hifas e leveduras, acometendo principalmente a região de papilas cônicas simples e verdadeiras. Por vezes a camada córnea do epitélio exibia hiperortoqueratose e nas regiões de invasão fúngica também se exibia exocitose, focos de acantose na camada espinhosa e discreta degeneração hidrópica. Nos locais de invasão, havia na lâmina própria infiltrado inflamatório misto e alguns vasos dilatados e congestionados. Nesse subgrupo três animais não apresentaram sinais de invasão de *Candida*, mas discreta inflamação no tecido conjuntivo (Figuras 31 e 32).

No subgrupo C30, três dos seis animais também exibiram colonização por *C. albicans*, caracterizada pela presença de pequenas quantidades de hifas e leveduras. A colonização foi predominante na região de papilas verdadeiras. Um desses três

animais apresentou microabscessos intra-epiteliais. A degeneração hidrópica manifestou-se de maneira difusa. Na lâmina própria encontravam-se vasos congestionados e dilatados e discreto infiltrado inflamatório com predomínio de células mononucleares (Figuras 33 e 34).



FIGURA 29 - Dorso da língua de rato controle aos sete dias. Pequena quantidade de leveduras e hifas na queratina, duplicação e hiperchromatismo da camada basal, discreto infiltrado inflamatório na lâmina própria. PAS; aumento original 400X.

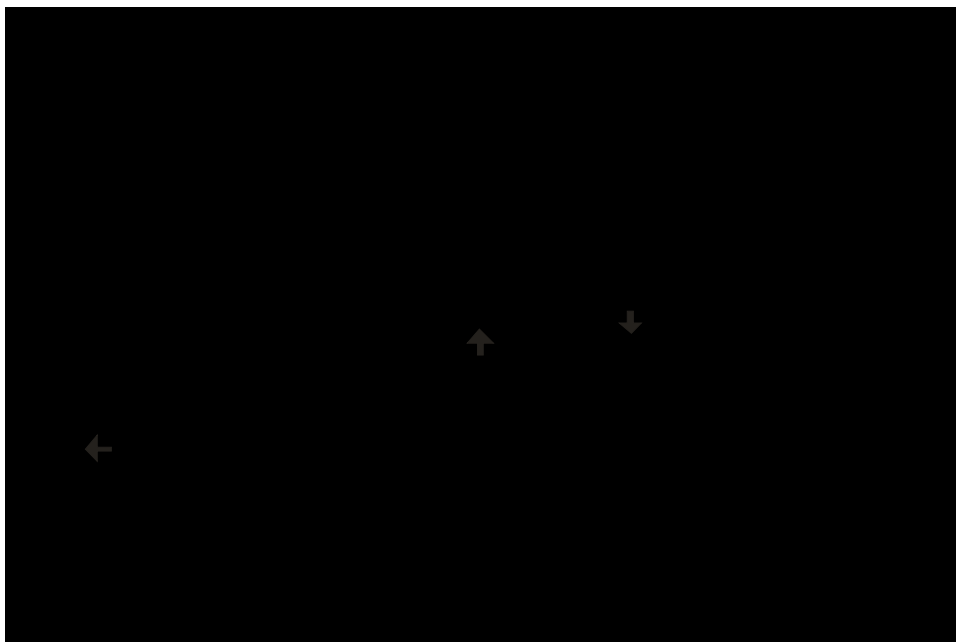


FIGURA 30 - Dorso da língua de rato controle aos sete dias. Moderada quantidade de leveduras e hifas na queratina, discreta degeneração hidrópica (↑) espongiose (↔) e exocitose (↓). PAS; aumento original 400X.

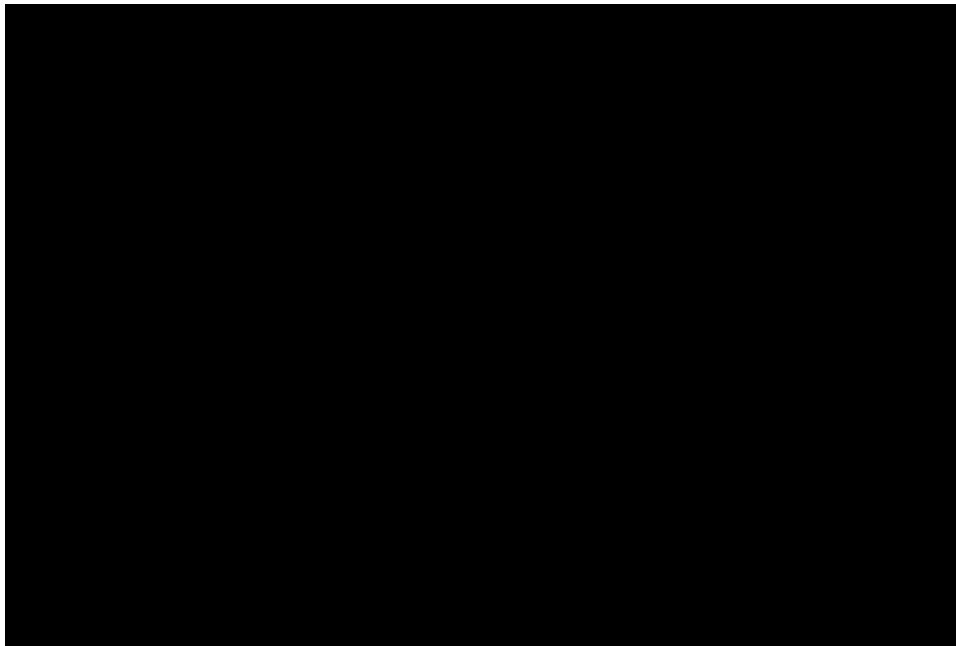


FIGURA 31- Dorso da língua de rato controle aos 15 dias. Pequena quantidade de leveduras e hifas na queratina, raras células com degeneração. PAS; aumento original 400X.

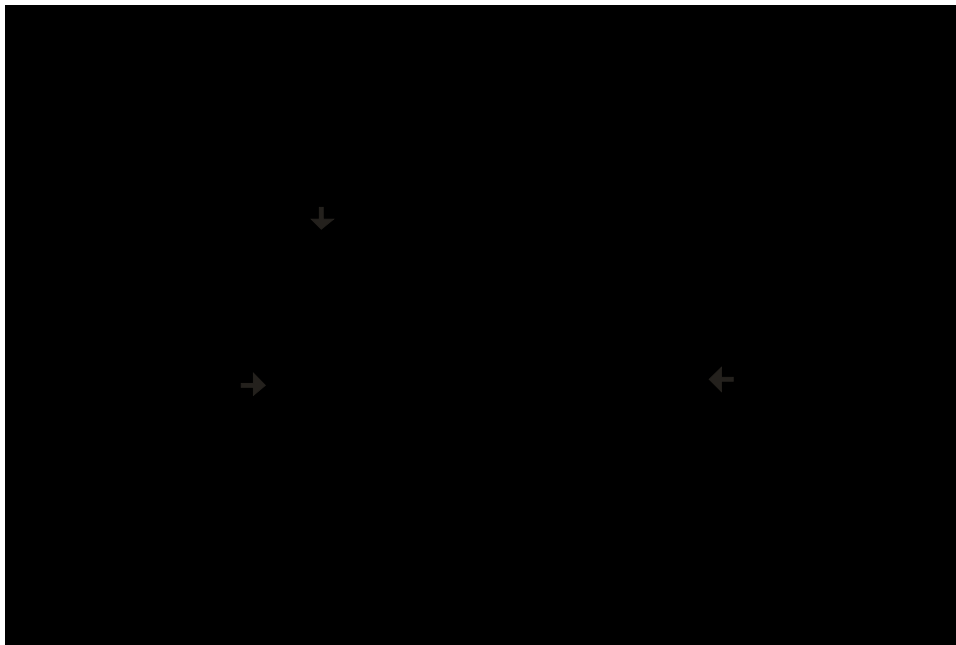


FIGURA 32 - Dorso da língua de rato controle aos 15 dias. Discreta degeneração hidrópica (↓), espongiose (↔) e exocitose (↔). Discreta inflamação na lâmina própria. HE; aumento original 400X.

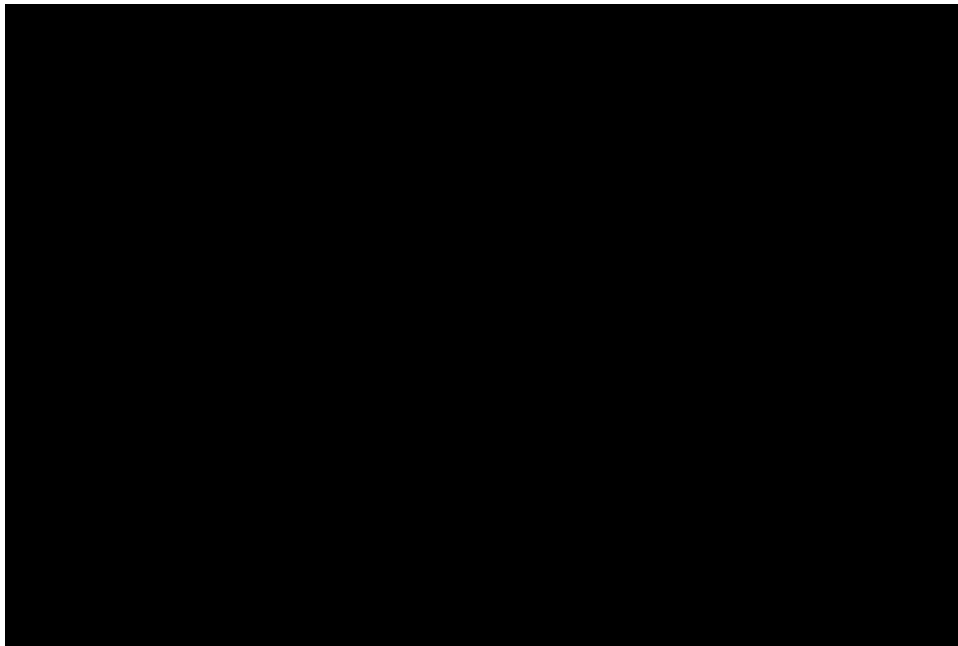


FIGURA 33 - Dorso da língua de rato controle aos trinta dias. Superfície das papila preservada com presença de raras leveduras e hifas. Presença de degeneração hidrópica. PAS; aumento original 400X.

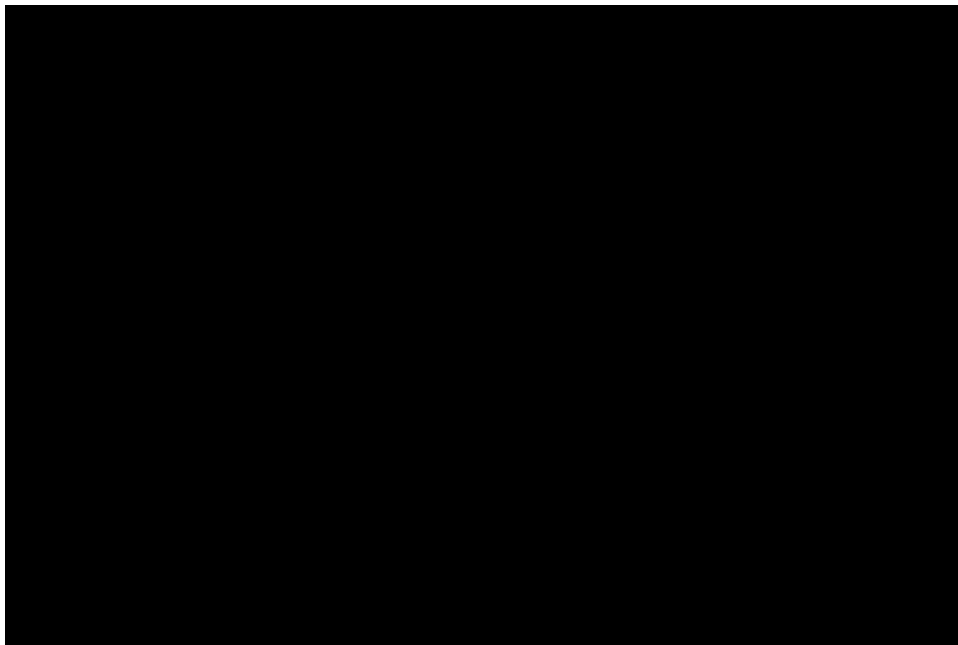


FIGURA 34 - Dorso da língua de rato controle aos trinta dias. Epitélio com moderada degeneração hidrópica e discreta inflamação na lâmina própria. HE; aumento original 400X.

5.2.3 Análise semi-quantitativa do grau de colonização do epitélio por *Candida*

Os resultados da distribuição dos escores para a análise semi-quantitativa do grau de colonização do epitélio por *Candida* para cada subgrupo, estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Escores atribuídos aos animais de cada subgrupo (n = 6) para análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por *C. albicans*

| Período (dias) | Grupos | Escores | | | | | Total |
|----------------|--------|---------|----|----|----|----|-------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| 7 | P | 190 | 28 | 35 | 39 | 44 | 336 |
| | M | 301 | 10 | 10 | 13 | 2 | 336 |
| | T | 255 | 45 | 16 | 17 | 3 | 336 |
| | C | 317 | 6 | 3 | 10 | 0 | 336 |
| 15 | P | 291 | 14 | 17 | 11 | 3 | 336 |
| | M | 313 | 5 | 12 | 5 | 1 | 336 |
| | T | 290 | 24 | 11 | 8 | 3 | 336 |
| | C | 322 | 4 | 3 | 4 | 3 | 336 |
| 30 | P | 321 | 10 | 2 | 3 | 0 | 336 |
| | M | 328 | 5 | 3 | 0 | 0 | 336 |
| | T | 311 | 16 | 6 | 3 | 0 | 336 |
| | C | 317 | 10 | 8 | 1 | 0 | 336 |

P: penicilina ; M: metronidazol ; T: tetraciclina ; C: controle.

Analisando a mediana dos escores obtidos para todos os grupos nos diferentes períodos de observação (Tabela 4), pôde-se

verificar que o grupo Penicilina foi o que apresentou a maior colonização do epitélio por *Candida*, seguido pelos grupos Tetraciclina, Metronidazol e Controle. Além disso, na maioria dos grupos, o período de sete dias foi o que apresentou maior colonização, seguido pelos períodos de 15 e trinta dias (Figura 35).

A análise estatística da mediana dos valores obtidos na análise semi-quantitativa demonstrou que no período de sete dias de observação, a colonização do epitélio por *Candida* no grupo Penicilina (1,07) foi significativamente maior que nos grupos Metronidazol (0,25) e Controle (0,05) (Tabela 4, Tabela 5 e Apêndice A, Tabela 11). No período de 15 dias, houve diferença estatisticamente significativa apenas entre os grupos Penicilina (0,23) e Controle (0,04) (Tabela 4, Tabela 6 e Apêndice A, Tabela 11). Porém, no período de trinta dias não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 – Teste de Kruskal-Wallis para a mediana dos valores obtidos na análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por *C. albicans* para cada grupo em relação ao período estudado

| Períodos | Grupos | | | | p |
|----------|--------|------|------|------|---------|
| | P | M | T | C | |
| 7 dias | 1,07 | 0,25 | 0,47 | 0,05 | 0,0012* |
| 15 dias | 0,23 | 0,12 | 0,16 | 0,04 | 0,0444* |
| 30 dias | 0,03 | 0,00 | 0,10 | 0,07 | 0,4830 |
| Total | 1,33 | 0,37 | 0,73 | 0,16 | |

*Diferença estatisticamente significativa

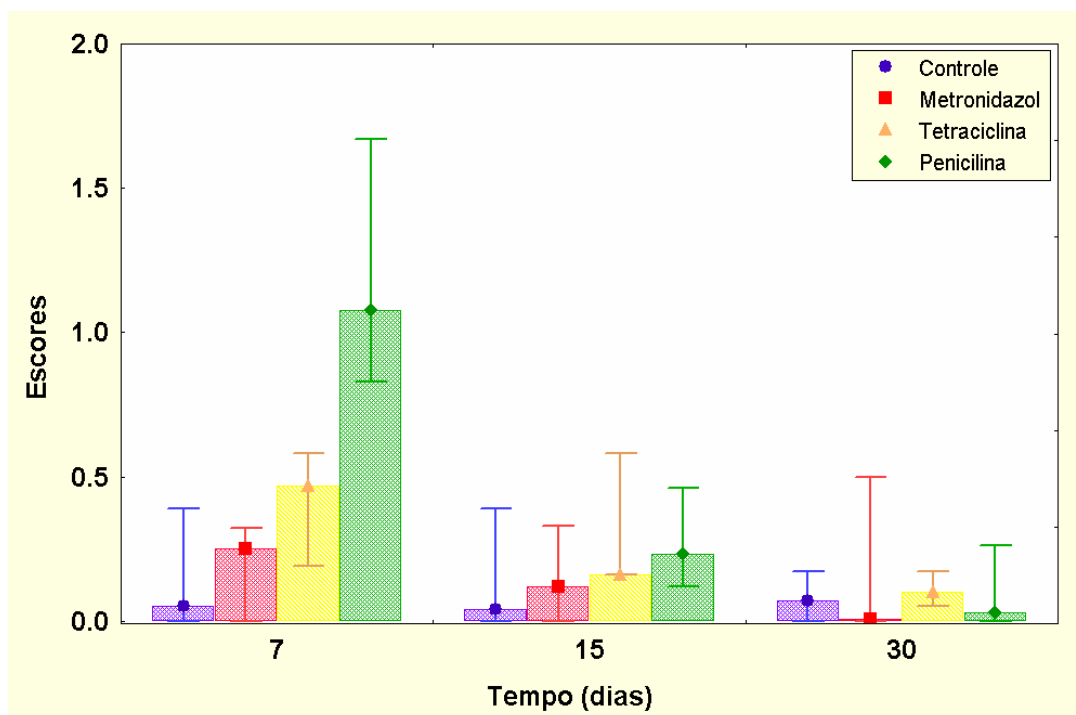


FIGURA 35 – Faixa (máximo e mínimo) e valores medianos obtidos na análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por *C. albicans*

Tabela 5 – Teste de Dunn para os valores obtidos na análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por *C. albicans* para cada grupo no período de sete dias

| Grupos | Mediana | Grupos Homogêneos |
|--------------|---------|-------------------|
| Penicilina | 1,07 | A |
| Metronidazol | 0,25 | B |
| Tetraciclina | 0,47 | AB |
| Controle | 0,05 | B |

Tabela 6 - Teste de Dunn para os valores obtidos na análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por *C. albicans* para cada grupo no período de 15 dias

| Grupos | Mediana | Grupos Homogêneos |
|---------------|----------------|--------------------------|
| Penicilina | 0,23 | A |
| Metronidazol | 0,12 | AB |
| Tetraciclina | 0,16 | AB |
| Controle | 0,04 | B |

5.3 Recuperação e contagem de *C. albicans*

Recuperações positivas para *C. albicans* foram observadas nas coletas de um, dois, cinco, sete e 22 dias para todos os animais de todos os subgrupos (Tabela 7). No 37º dia dois ratos e no 97º mais um animal, todos do subgrupo Penicilina apresentaram contaminação nas placas, causada principalmente por bacilos Gram-negativos, essa contaminação se repetiu na recuperação seguinte, interferindo dessa forma, na leitura dos resultados. No 142º dia, um rato do subgrupo Tetraciclina apresentou a mesma contaminação e sendo assim, esses quatro animais foram sacrificados e excluídos de seus respectivos grupos.

Tabela 7 – Número de ratos positivos para *C. albicans* por subgrupo nos diferentes períodos de recuperação

| Recuperação (dias) | RP n=6 | RM n=6 | RT n=6 | RC n=6 | Total |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| 1 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 2 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 5 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 7 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 22 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 37 | 4 | 6 | 6 | 6 | 22 |
| 52 | 4 | 6 | 6 | 4 | 20 |
| 67 | 4 | 3 | 5 | 2 | 14 |
| 82 | 4 | 3 | 4 | 2 | 13 |
| 97 | 3 | 3 | 4 | 2 | 12 |
| 112 | 3 | 3 | 4 | 2 | 12 |
| 127 | 3 | 3 | 4 | 2 | 12 |
| 142 | 3 | 3 | 3 | 0 | 9 |
| 157 | 3 | 3 | 3 | 0 | 9 |
| 172 | 3 | 3 | 3 | 0 | 9 |
| 187 | 3 | 2 | 3 | 0 | 8 |
| 202 | 3 | 1 | 3 | 0 | 7 |
| 217 | 3 | 1 | 3 | 0 | 7 |
| 232 | 3 | 1 | 3 | 0 | 7 |
| 247 | 3 | 1 | 3 | 0 | 7 |
| 262 | 3 | 0 | 3 | 0 | 6 |
| 277 | 3 | 0 | 3 | 0 | 6 |
| 292 | 3 | 0 | 3 | 0 | 6 |
| 307 | 3 | 0 | 3 | 0 | 6 |

Subgrupos: RP (penicilina); RM (metronidazol); RT (tetraciclina) e RC (controle)

Analisando as médias do logaritmo do número das unidades formadoras de colônias (ufc/mL) de *C. albicans* recuperadas da cavidade bucal de ratos de cada subgrupo por período, pôde ser

observado que no segundo dia os subgrupos Penicilina, Metronidazol e Tetraciclina apresentaram aumento na média dos valores de recuperação quando comparados aos do primeiro dia. A partir desse momento, todos os subgrupos apresentaram um decréscimo nas médias do logaritmo até o 22º dia, quando então os valores de ufc/mL para todas as diluições passaram a variar ao longo dos períodos seguintes (Tabela 8 e Figura 36).

Os animais foram medicados até a obtenção de duas contagens iguais a zero na recuperação do subgrupo controle, a qual ocorreu no 157º dia. Após esse período, os animais de todos os subgrupos passaram a receber apenas água. Na coleta seguinte à interrupção da medicação (172º dia), observou-se queda nos valores de recuperação encontrados para os subgrupos Penicilina e Tetraciclina (Tabela 8 e Figura 36), os quais voltaram a aumentar nos períodos seguintes.

Foram estabelecidas dez recuperações após a interrupção da medicação (157º dia), e nesse período houve variação muito grande na contagem dos subgrupos Penicilina, Metronidazol e Tetraciclina. No 262º dia, o último rato do subgrupo Metronidazol apresentou coleta negativa para *C. albicans*, e os três últimos animais tanto do subgrupo Penicilina quanto do subgrupo Tetraciclina não zeraram na última contagem que foi realizada no 307º dia, sugerindo dessa forma uma cronicidade do processo (Tabela 8 e Figura 36).

Tabela 8 - Médias e desvios-padrão do logaritmo do número das unidades formadoras de colônias (ufc/mL) de *C. albicans* recuperadas da cavidade bucal de ratos dos subgrupos penicilina, metronidazol, tetraciclina e controle nos diferentes períodos de observação

| Recuperação o (dias) | Penicilina n=6 | Metronidazol n=6 | Tetraciclina n=6 | Controle n=6 |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 1 | 5,62 ± 0,42 | 5,15 ± 0,24 | 6,03 ± 0,55 | 5,43 ± 0,06 |
| 2 | 5,75 ± 0,46 | 5,25 ± 0,07 | 6,09 ± 0,34 | 5,43 ± 0,08 |
| 5 | 5,64 ± 0,20 | 4,97 ± 0,35 | 5,62 ± 0,37 | 5,21 ± 0,20 |
| 7 | 5,36 ± 0,22 | 4,73 ± 0,24 | 5,41 ± 0,20 | 5,02 ± 0,15 |
| 22 | 5,33 ± 0,12 | 4,34 ± 0,70 | 5,18 ± 0,26 | 4,50 ± 0,67 |
| 37 | 5,07 ± 0,07 | 5,17 ± 0,20 | 5,02 ± 0,24 | 4,19 ± 0,81 |
| 52 | 4,97 ± 0,33 | 4,32 ± 1,04 | 4,96 ± 0,36 | 2,51 ± 2,17 |
| 67 | 5,04 ± 0,14 | 2,34 ± 2,40 | 5,00 ± 0,43 | 1,27 ± 2,02 |
| 82 | 5,19 ± 0,60 | 2,15 ± 2,63 | 5,32 ± 0,53 | 1,32 ± 2,14 |
| 97 | 5,52 ± 0,34 | 4,19 ± 1,66 | 5,60 ± 0,74 | 1,24 ± 2,00 |
| 112 | 5,46 ± 0,39 | 4,48 ± 1,12 | 5,69 ± 0,59 | 1,31 ± 2,07 |
| 127 | 5,85 ± 0,68 | 4,35 ± 1,49 | 5,65 ± 0,68 | 0,95 ± 1,49 |
| 142 | 5,82 ± 0,45 | 4,45 ± 1,27 | 6,25 ± 0,45 | 0 |
| 157 | 6,03 ± 0,53 | 4,77 ± 0,60 | 6,25 ± 0,45 | 0 |
| 172 | 5,60 ± 0,39 | 4,80 ± 0,25 | 5,64 ± 0,44 | - |
| 187 | 6,09 ± 0,23 | 3,31 ± 2,87 | 5,23 ± 0,50 | - |
| 202 | 5,89 ± 0,59 | 1,68 ± 2,92 | 5,67 ± 0,11 | - |
| 217 | 6,19 ± 0,36 | 2,50 ± 3,53 | 4,99 ± 0,20 | - |
| 232 | 5,85 ± 0,19 | 4,81 | 5,72 ± 0,33 | - |
| 247 | 5,31 ± 0,60 | 4,53 | 5,29 ± 0,48 | - |
| 262 | 5,52 ± 0,40 | 0 | 6,09 ± 0,85 | - |
| 277 | 6,00 ± 0,16 | 0 | 5,80 ± 0,41 | - |
| 292 | 5,82 ± 0,16 | - | 5,68 ± 0,36 | - |
| 307 | 5,93 ± 0,49 | - | 5,71 ± 0,48 | - |
| Média ± DP | 5,61 ± 0,34 | 3,74 ± 1,59 | 5,57 ± 0,39 | 2,74±2,10 |

0 = contagem negativa para *C. albicans*; - = sacrificado

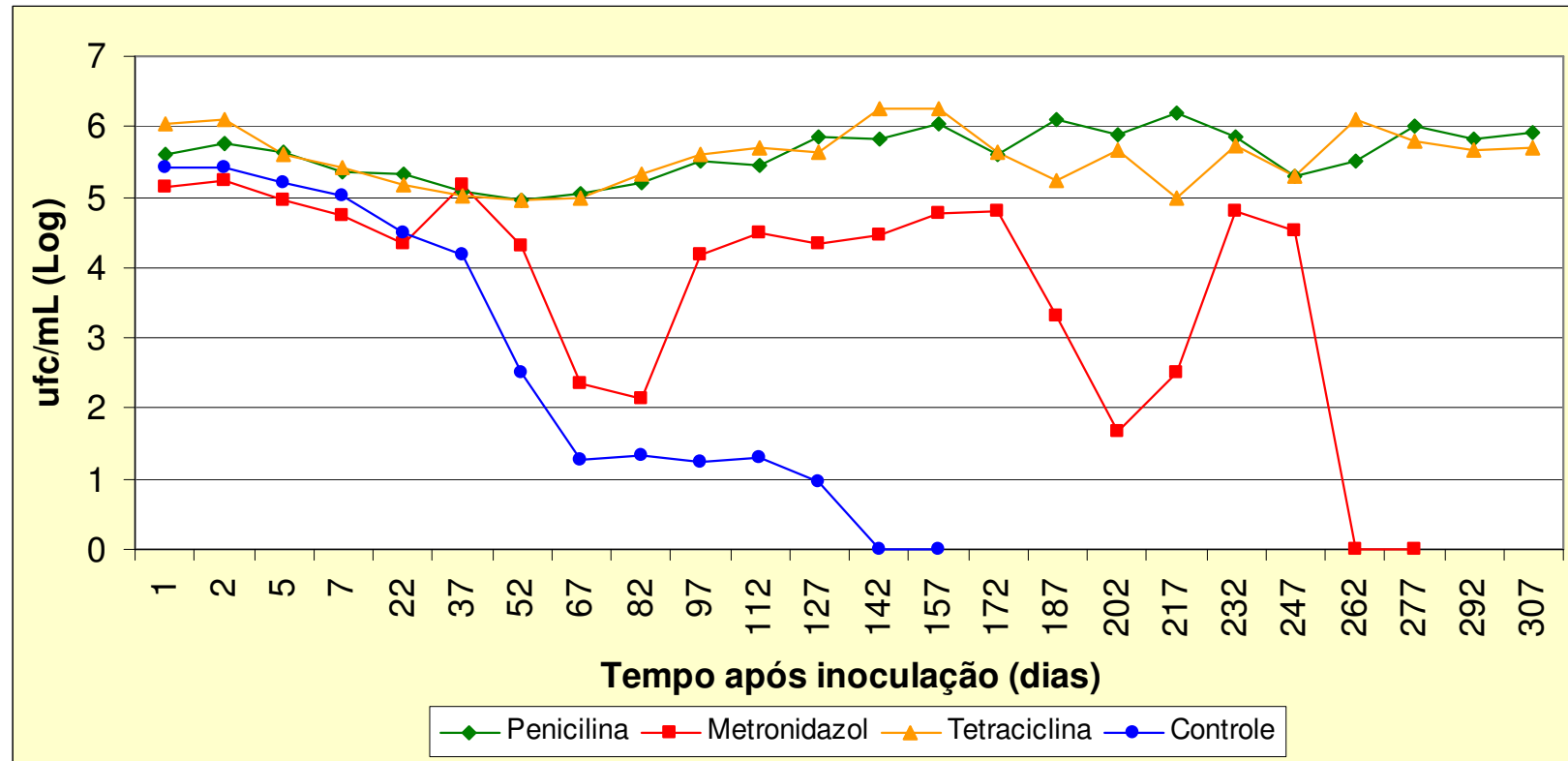


FIGURA 36 – Número das unidades formadoras de colônias (ufc/mL) de *C. albicans* recuperadas da cavidade bucal de ratos dos subgrupos Penicilina, Metronidazol, Tetraciclina e Controle com relação aos períodos de recuperação

O logaritmo do número das ufc/mL de *C. albicans*

Tabela 10 – Teste de Tukey para análise do número das unidades formadoras de colônias (ufc/mL) de *C. albicans* recuperadas da cavidade bucal de ratos dos subgrupos Penicilina, Metronidazol, Tetraciclina e Controle em todos os períodos de observação

| Subrupos | Média | Grupos Homogêneos |
|-----------------|--------------|--------------------------|
| Penicilina | 5,61 | A |
| Metronidazol | 3,74 | B |
| Tetraciclina | 5,57 | A |
| Controle | 2,74 | B |

5.4 Caracterização dos isolados

A cada período de recuperação de *C. albicans* da cavidade bucal dos ratos, foram isoladas três amostras de cada subgrupo estudado totalizando 240 amostras, as quais foram identificadas em nível de espécie. Todas as amostras coletadas apresentaram positividade para os testes de identificação realizados e eram *C. albicans*.

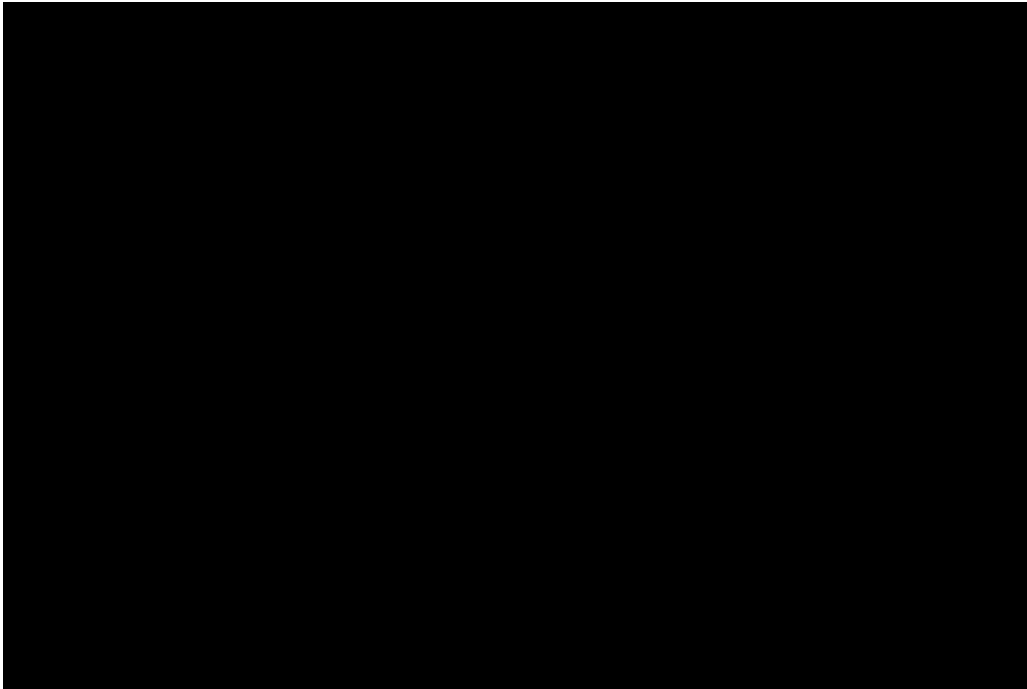


FIGURA 37 - Aspecto macroscópico do dorso da língua no 307º dia de recuperação de *C. albicans* após a inoculação para o grupo penicilina. Nota-se grande área de atrofia papilar situada na região de papilas gigantes e placa branca.

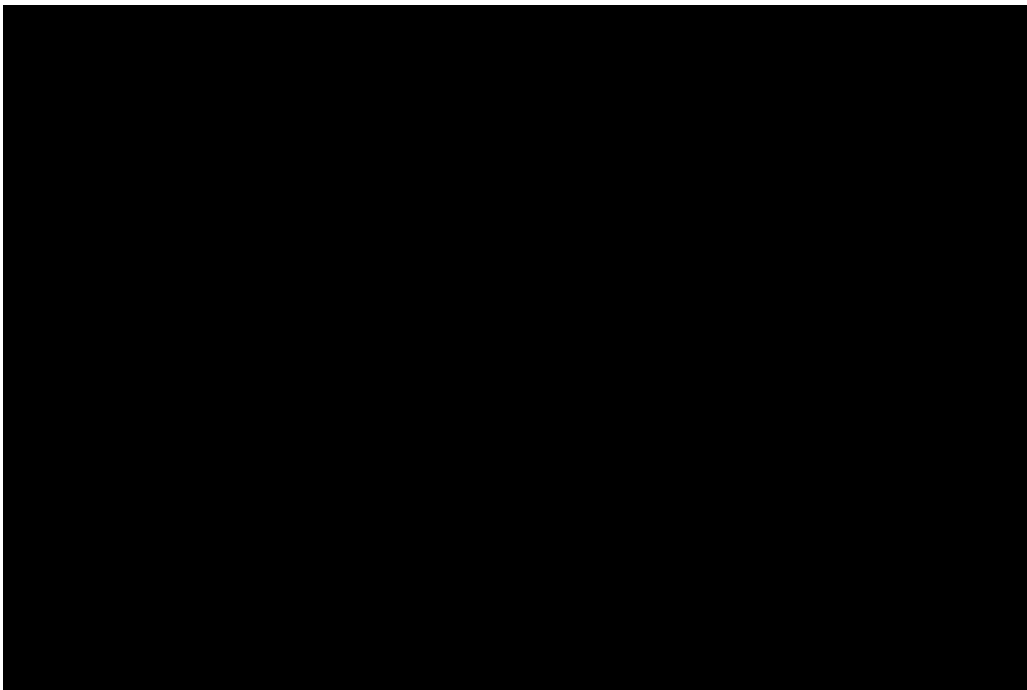


FIGURA 38 - Aspecto macroscópico do dorso da língua no 307º dia de recuperação de *C. Albicans* após a inoculação para o grupo tetraciclina. Nota-se uma extensa área de atrofia papilar ocupando quase toda a extensão do dorso da língua e presença de placa branca.

6 DISCUSSÃO

Antibióticos têm sido implicados na patogênese de muitos casos de candidose bucal em humanos, presumivelmente, devido à supressão da microbiota bucal, o que permite o crescimento dos fungos. Segundo Sherman et al.¹⁴⁰ (2002) a microbiota comensal regula o número de leveduras por inibição da aderência das mesmas à superfície da cavidade bucal através da competição por sítios de aderência bem como pelos nutrientes disponíveis.

Por esta razão, o impacto dos antibióticos tem sido amplamente estudado em modelos animais, os quais têm detectado padrões de colonização e lesões que são similares tanto microscópica quanto histologicamente às lesões humanas. Portanto, esses modelos representam importante instrumento a ser usado na investigação da patogênese, da interação com o hospedeiro e no tratamento da candidose bucal (ALLEN², 1994; SAMARANAYAKE & SAMARANAYAKE¹³⁴, 2001).

Segundo Jones & Adams⁷³ (1970) ratos *Wistar* têm demonstrado serem animais experimentais aceitáveis como modelos para estudo da candidose bucal. Os autores demonstraram que esta patologia pode ser induzida em ratos através da inoculação bucal com *C. albicans*, uma vez que o microrganismo penetra na camada córnea da língua e na mucosa bucal, produzindo lesões características. Tal pensamento foi corroborado por Samaranayake & Samaranayake¹³⁴

(2001) que afirmaram serem os ratos da raça *Sprague-Dawley* e *Wistar* os que melhor demonstram evidências clínicas de candidose bucal *in vivo*, entretanto, estas espécies podem ser portadores naturais do gênero *Candida*.

Com o intuito de evitar qualquer interferência no seguimento normal deste experimento foi avaliada a presença natural do gênero *Candida* na cavidade bucal de todos os animais utilizados. Verificou-se que dos 102 ratos, apenas seis (5,88%) apresentaram positividade para leveduras do gênero *Candida* e foram desprezados. O resultado aqui encontrado mostrou-se baixo assim como os de Fisker et al.⁴⁸ (1982) que isolaram leveduras em apenas dois (1,6%) dos 104 ratos estudados, os de O'Grady & Reade¹¹⁵ (1993) que não encontraram o gênero *Candida* em seu grupo de estudo e de Junqueira⁸¹ (2003) que encontrou 13 (9,48%) ratos colonizados por *Candida* dos 137 utilizados. No entanto, difere dos resultados de Jorge⁷⁵ (1991), Totti¹⁵² (1998) e Jorge et al.⁸⁰ (1997) que encontraram porcentagens de isolamento respectivamente de 17, 42 e 22%.

Quanto à identificação dos isolados, foram encontradas neste trabalho três cepas de *C. guilliermondii* (50%), duas de *C. tropicalis* (33,33%) e uma de *C. lusitaniae* (16,66%). Esses resultados vão de encontro aos de Junqueira⁸¹ (2003) e Jorge et al.⁷⁷ (1997) que encontraram as mesmas espécies em seus experimentos. No entanto, nenhuma espécie de *C. albicans* foi encontrada, pois, segundo Jorge⁷⁵ (1991) e Jorge et al.⁷⁷ (1997) esta é uma espécie pouco freqüente na cavidade bucal de ratos.

Estudos de O'Grady & Reade¹¹⁵ (1993) mostraram claramente que se *C. albicans* está presente na cavidade bucal de ratos sob circunstâncias que facilitem sua capacidade em invadir a mucosa do dorso da língua, ocorrerá colonização. Essas observações apóiam o ponto de vista de Russel & Jones¹²⁹ (1973), os quais relatam que esse modelo animal vem sendo reproduzido com sucesso e que a candidose experimental em ratos produz mudanças histomorfológicas no epitélio do dorso da língua, sendo, portanto, *Candida albicans* importante na etiologia desse processo patológico.

Por esse motivo, a suspensão de *Candida* inoculada na cavidade bucal dos ratos neste experimento foi preparada utilizando-se cepa padrão de *C. albicans*, espécie que também foi utilizada nos trabalhos de Jones & Adams⁷³ (1970), Russel & Jones¹²⁹ (1973), Jones & Russel⁷⁴ (1974), Fisker et al.⁴⁸ (1982), Allen et al.⁶ (1982), Allen et al.⁷ (1985), Allen et al.⁵ (1989), Jorge et al.⁷⁸ (1993), Kamai et al.⁸² (2001), Junqueira⁸¹ (2003) e Takakura et al.¹⁴⁹ (2003).

Nesta pesquisa os ratos receberam um inóculo de células viáveis de *C. albicans* por três dias consecutivos. Na candidose experimental a primeira inoculação ocorreu no mesmo dia do início da medicação, de modo a verificar se essas alterações ocorrendo concomitantemente induziriam modificações na cavidade bucal dos ratos, após os períodos de medicação de sete, 15 e trinta dias. A metodologia adotada difere dos trabalhos de Jones & Russel⁷⁴ (1974), Fisker et al.⁴⁸ (1982) e Allen et al.⁷ (1985) onde a antibioticoterapia antecede a inoculação. Os resultados obtidos nesta etapa mostraram que todos os grupos estudados apresentaram alterações clínicas, as

quais diferiram entre si de acordo como tipo de antibiótico e o período de medicação utilizado.

Já na recuperação, com o intuito de verificar o efeito da antibioticoterapia na recuperação de *C. albicans* nos tempos propostos e sua influência na cronicidade do processo de candidose bucal, iniciou-se a medicação para todos os subgrupos com sete dias de antecedência da primeira coleta, e a partir do quinto dia de medicação, os animais foram inoculados com suspensão de *C. albicans* por três dias consecutivos. No dia seguinte à última inoculação, foi realizada a primeira coleta e pôde ser observado que todos os animais de todos os subgrupos apresentaram recuperações positivas para *C. albicans*.

No presente estudo, os animais de todos os grupos foram sedados seguindo dosagem padrão, previamente estabelecida, de 0,05mL/100g de peso corporal. Segundo Takakura et al.¹⁴⁹ (2003) a sedação evita a ocorrência de candidose sistêmica, uma vez que dificulta a ingestão da suspensão e favorece o desenvolvimento de candidose bucal, pois, aumenta o tempo de permanência das leveduras na cavidade bucal dos animais.

A maioria das lesões de candidose encontradas neste trabalho possuía características semelhantes às de candidose eritematosa: áreas de atrofia papilar, bem delimitadas e de fácil visualização. Observações semelhantes foram encontradas por Allen et al.⁵ (1989) onde uma única inoculação com *C. albicans* foi suficiente para induzir lesão na porção mediana posterior do dorso da língua de ratos, por Allen et al.⁷ (1985) que encontraram características semelhantes após administração de tetraciclina, por

Jorge et al.⁷⁹ (1993) e Freire-Garabal⁵³ (1999) após realização de sialoadenectomia.

Presença de placas brancas, características da candidose pseudomembranosa foram encontradas em associação com áreas de atrofia papilar, ou seja, de candidose eritematosa, em seis animais do grupo penicilina, dois do grupo tetraciclina e dois do grupo controle.

O dorso da língua dos ratos foi o local anatômico selecionado para a verificação da colonização por *Candida* neste trabalho, pois, segundo Samaranayake & Samaranayake¹³⁴ (2001), estudos ultra-estruturais revelaram claramente que a superfície da língua de ratos demonstrou colonização preferencial pelas leveduras, particularmente as áreas interpapilares.

Alguns autores relataram que a supressão da microbiota comensal através do uso de antibióticos de amplo espectro é um pré-requisito para iniciar e estabelecer infecção bucal em animais (FISKER et al.⁴⁸, 1982). Jorge et al.⁷⁹ (1993) relataram que a tetraciclina é usada para favorecer a colonização inicial da mucosa bucal; outros estudos, no entanto, indicaram que os antibióticos não são essenciais para iniciar candidose bucal em modelos experimentais (ALLEN et al.⁵, 1989; ALLEN & BECK³, 1983).

Segundo Allen² (1994) tetraciclina é o antibiótico mais utilizado nas pesquisas devido ao seu amplo espectro de atividade e de sua correlação com candidose bucal, porém, neste experimento optou-se pela utilização da penicilina e metronidazol além da tetraciclina, com a finalidade de verificar os efeitos causados por esses

medicamentos no desenvolvimento de candidose no dorso da língua e na recuperação de *C. albicans* na cavidade bucal de ratos.

Verificou-se no presente estudo, que dos 72 ratos analisados na candidose experimental, 57 (79,16%) apresentaram lesões clinicamente visíveis no dorso da língua. Foram observadas lesões nos 18 animais do grupo Penicilina (100%) e do grupo Tetraciclina (100%), o que demonstra que esses antibióticos favoreçam a colonização por *Candida*. O grupo Metronidazol apresentou menor número de animais comprometidos, quando comparado aos outros grupos, (12 animais, 66,66%), e do grupo Controle, apenas nove ratos (50%) apresentaram lesões. Dessa forma, não foi encontrada diferença significativa na manifestação de candidose bucal tanto clínica quanto histologicamente entre o grupo Controle e o grupo Metronidazol, diferente de quando comparado aos grupos Penicilina e Tetraciclina.

Pôde-se constatar, que mesmo o grupo controle, que não foi submetido a antibioticoterapia, mas recebeu inoculações de *C. albicans*, desenvolveu lesões no dorso da língua. Esses dados são condizentes com os de Allen et al.⁵ (1989) os quais sugeriram que a candidose experimental pode ser induzida pela única inoculação de uma cepa patogênica de *C. albicans*.

Lacasse et al.⁸⁸ (1990) verificaram, que três horas após a inoculação de *C. albicans*, pôde ser observada a presença de fungos no epitélio bucal, tendo a colonização máxima ocorrido por volta de 48 horas. Dessa forma, os autores conseguiram induzir colonização

bucal por *C. albicans* em ratos adultos por mais de sete dias sem o uso de nenhum agente comprometedor.

Neste trabalho, as maiores áreas de lesões foram encontradas no grupo medicado com Tetraciclina, estando os resultados de acordo com Allen et al.⁷ (1985) os quais constataram que grandes áreas de lesões parecem estar relacionadas ao uso desse medicamento.

Ainda pôde ser averiguado neste trabalho, que a região de papilas cônicas e de papilas verdadeiras foram as áreas com maior presença de lesões clínicas, o que corrobora com os resultados de Allen et al.⁷ (1985), Jorge et al.⁷⁸⁻⁹ (1993) e Junqueira⁸¹ (2003).

Analisando a mediana dos escores obtidos, observou-se que o grupo Penicilina foi o que apresentou maior índice de colonização do epitélio por *Candida*, seguido pelos grupos Tetraciclina, Metronidazol e Controle.

Kinsman & Pitblabo⁸⁵ (1989) verificaram que dos antibióticos utilizados em seu experimento, o metronidazol foi o que propiciou os menores índices de colonização, além de não afetar os níveis de *Candida* na colonização gastrintestinal em ratos.

Os menores índices de colonização por *C. albicans* encontrados nos ratos tratados com metronidazol, podem estar relacionados ao espectro de ação do antibiótico, que conforme Montgomery¹⁰⁵ (2000), Tavares¹⁵⁰ (2001) e Page et al.¹¹⁹ (2004) é ativo apenas contra bactérias anaeróbias obrigatórias.

Jorge⁷⁶ (1998) considerou que numa microbiota bucal normal encontramos populações bacterianas compostas

principalmente por cocos (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Neisseria*) e bacilos (*Bacteroides*, *Fusobacterium*) Gram-negativos, na sua maioria aeróbios, além de bacilos Gram-negativos anaeróbicos facultativos (*Actinobacillus*), mesmo um tempo prolongado de uso do metronidazol não levaria à supressão da microbiota bucal existente como os outros antibióticos utilizados, uma vez que a competição por sítios de aderência, bem como pelos nutrientes disponíveis continuaria a existir.

Já o fato de somente alguns animais, principalmente do grupo controle, apresentarem candidose, possa ser explicado através do experimento de Allen et al.⁸ (1988), onde os ratos infectados mostraram aparente resolução espontânea das lesões do dorso da língua. Esse achado pode ser consistente com a sugestão feita por Jones & Russel⁷⁴ (1974), na qual o rato pode ser capaz de eliminar *Candida* através de sua própria defesa natural.

Neste trabalho, o período de sete dias, foi o que apresentou maior índice de colonização seguido pelos períodos de 15 e trinta dias, sendo que diferença estatística significativa entre os grupos estudados foi encontrada somente entre os períodos de sete e 15 dias. Jorge⁷⁵ (1991) relatou que após quatro horas de inoculação já é possível verificar formação de hifas a partir da filamentação das leveduras. Junqueira⁸¹ (2003) após seis horas da inoculação de *C. albicans* também observou a presença de aglomerados de leveduras e hifas na queratina, em diversas regiões do dorso da língua, e depois de 24 horas a análise de microscopia de luz revelou intensa proliferação de hifas e descamação da queratina.

Em todos os grupos estudados, grande quantidade de alterações tanto clínicas quanto histopatológicas puderam ser observadas no período de sete dias. Esses resultados foram diferentes dos encontrados por Allen et al.⁵

comparadas ao período de sete dias. Esses dados são condizentes com os de Russel & Jones¹²⁹ (1973), os quais verificaram que trinta dias após inoculação de *C. albicans* em ratos tratados com tetraciclina, as lesões foram freqüentes na língua, local onde pôde ser observada notável perda das papilas filiformes, retificação da camada superficial, além de presença de acantose e focos de atipia.

Com relação às alterações histológicas, a maioria dos estudos relata presença de hiperparaqueratose, acantose, degeneração hidrópica, exocitose, retificação da morfologia do epitélio do dorso da língua, camada basal hiperplásica e resposta inflamatória com presença de microabscessos (ALLEN et al.⁶, 1982; FREITAS & BIRMAN⁵⁴, 1989; HOLMSTRUP & SAMARANAYAKE⁶⁹, 1990; LACASSE et al.⁸⁸, 1990; JORGE et al.⁷⁹, 1993; ALLEN², 1994). Essas e outras alterações puderam ser observadas neste estudo, com maior ou menor grau de intensidade, dependendo do antibiótico e do período de medicação, em vários animais dos subgrupos de todos os grupos avaliados.

Os resultados deste trabalho ainda permitiram observar várias alterações no tecido conjuntivo subjacente, como vasos dilatados e congestos, infiltrado inflamatório, ora constituído por leucócitos polimorfonucleares, ora por mononucleares ou ainda misto, em várias regiões dos cortes histológicos analisados. Segundo Samaranayake & Samaranayake¹³⁴ (2001), apesar da presença de *Candida* estar restrita à camada de queratina na superfície epitelial, várias alterações teciduais podem estar presentes nas camadas mais profundas do epitélio e na lâmina própria.

De modo resumido, verificou-se que o grupo Penicilina apresentou resposta inflamatória mais intensa que os demais grupos, com presença de grande número de microabscessos e células inflamatórias. No grupo Tetraciclina, as alterações epiteliais também foram expressivas, ocorrendo grandes áreas de hiperplasia, acantose e hiperparaqueratose, além de aumento na proliferação da camada basal, alterações estas que constituem mecanismos de defesa. Já nos grupos Metronidazol e Controle, tanto a resposta inflamatória quanto as alterações epiteliais foram mais discretas quando comparadas àquelas dos grupos Penicilina e Tetraciclina, sugerindo, que estes antibióticos de amplo espectro por favorecedores de maiores alterações na microbiota apresentam respostas inflamatórias mais significativas.

Com relação à recuperação, foram observadas recuperações positivas para *C. albicans* nas coletas de um, dois, cinco, sete e 22 dias para todos os animais de todos os subgrupos.

Analisando-se as médias do logaritmo do número das unidades formadoras de colônias (ufc/mL) de *C. albicans* recuperadas da cavidade bucal de ratos de cada subgrupo por período, pôde ser observado que no segundo dia os subgrupos penicilina, metronidazol e tetraciclina apresentaram aumento na média dos valores de recuperação, quando comparados ao primeiro dia. A partir desse momento, todos os subgrupos apresentaram decréscimo nas médias do logaritmo até o 22º dia.

Os resultados observados na recuperação de *C. albicans* para o grupo controle neste trabalho, diferem dos

resultados de Totti et al.¹⁵³ (1996), onde os valores encontrados aumentaram até o quinto dia, mas depois diminuíram.

Com relação ao tipo de tratamento realizado, verificou-se que as médias dos subgrupos Penicilina e Tetraciclina foram superiores às médias dos subgrupos Controle e Metronidazol, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Os subgrupos Penicilina, Tetraciclina e Controle apresentaram diminuição do número das unidades formadoras de colônias (ufc/mL) de *C. albicans* ao longo das recuperações aproximadamente até o 67º dia. Após essa coleta, os valores passaram a variar nos períodos subseqüentes.

Uma observação importante com relação aos subgrupos Controle e Metronidazol, é que apesar do número de ufc/mL de *C. albicans* recuperadas ter sido maior para o subgrupo Controle até o 22º dia, a partir do 37º dia houve aumento na contagem de ufc/mL para o subgrupo Metronidazol, o qual manteve contagens positivas até o 247º dia, diferente do subgrupo Controle que apresentou contagens positivas só até o 127º dia. Sendo assim, o uso de metronidazol fez com que recuperações positivas para *C. albicans* ocorressem por um período de tempo maior.

Junqueira⁸¹ (2003) recuperou *C. albicans* em seu grupo controle até 82 dias após a inoculação. Neste trabalho, no 82º dia, o subgrupo Controle apresentou dois dos seis animais analisados com recuperações positivas para *C. albicans*, sendo que somente a partir do 142º dia a contagem passou a ser negativa para este subgrupo.

Segundo Samaranayake & Samaranayake¹³⁴ (2001) alguns experimentos demonstraram que animais *germ-free* podem manter colonização por mais de 19 semanas com ou sem administração de tetraciclina e que a colonização em ratos convencionais recebendo tetraciclina é mais duradoura do que naqueles sem antibióticos.

Optou-se por medicar os animais, nesta pesquisa, até a obtenção de duas contagens iguais a zero na recuperação do subgrupo controle, a qual ocorreu no 157º dia. Após esse período, os animais de todos os subgrupos passaram a receber apenas água.

Na primeira coleta após a interrupção da medicação, realizada no 172º dia, observou-se queda nos valores de recuperação encontrados para os subgrupos Penicilina e Tetraciclina, porém, os animais continuaram a apresentar contagens positivas para *C. albicans* nas coletas seguintes.

Russel & Jones¹²⁹ (1973) observaram persistência de *C. albicans* na cavidade bucal de 100% dos ratos tratados com tetraciclina durante 24 dias. Esses resultados estão de acordo com os obtidos neste trabalho, onde a mesma porcentagem foi encontrada.

Jones & Russel⁷⁴, em 1974, constataram recuperação de *C. albicans* em 100% dos animais experimentais tratados com tetraciclina na primeira semana após a inoculação, tendo um declínio de 50% na 22ª semana do experimento. Esses resultados diferem dos encontrados nesta pesquisa onde os valores oscilaram durante o respectivo período de estudo, chegando algumas vezes até a

ultrapassar os valores de recuperação encontrados na primeira semana do experimento.

Jones & Russel⁷⁴ (1974) ainda referem que o fato de poucos ratos apresentarem alterações na 22^a semana sugere que os efeitos da infecção por *Candida* são facilmente reversíveis. Porém, essa reversibilidade não foi encontrada neste trabalho, uma vez que, três animais tanto do subgrupo Penicilina quanto do subgrupo Tetraciclina, mesmo na ausência de medicação, não zeraram até a última contagem que foi realizada no 307^o dia, sugerindo dessa forma uma cronicidade do processo.

Estudando candidose crônica em língua de ratos como possibilidade de modelo para glossite rombóide mediana humana, Allen et al.⁶ (1982) verificaram que 67% dos animais mostraram evidências histológicas de infecção após quarenta semanas de tratamento com tetraciclina e inoculação com *C. albicans*. Jones & Russel⁷⁴ (1974) relataram 40% de infecção em ratos após um período de tempo similar. A diferença foi que Jones & Russel⁷⁴ (1974) não observaram nenhuma alteração evidente na mucosa lingual dos ratos infectados por *C. albicans*, enquanto Allen et al.⁶ (1982) observaram claramente alterações na porção posterior mediana do dorso na língua.

Os resultados deste trabalho permitiram evidenciar que nos animais dos subgrupos Penicilina e Tetraciclina (que apresentaram positividade para *C. albicans* até o 307^o dia de recuperação) as

Fisker et al.⁴⁸ (1982) também investigaram o processo de infecção por *Candida* após inoculação com *C. albicans* em ratos durante medicação com tetraciclina. Após alta incidência inicial, um rápido declínio foi registrado. Coletas positivas foram encontradas em 100% dos animais na primeira semana após a primeira inoculação. A incidência diminuiu nas semanas seguintes chegando a 33% na quinta semana. Tal resultado difere daqueles encontrados neste trabalho, uma vez que por volta da quinta semana 100% dos animais do subgrupo Tetraciclina apresentavam positividade para *C. albicans*.

Vários trabalhos científicos confirmam que espécies de *Candida* spp. estão relacionadas a vários processos patológicos. Portanto, estudos em animais são de suma importância para provar novos critérios dentro do complexo biológico do comportamento de *C. albicans*, uma vez que, um número cada vez maior de espécies de *Candida* está surgindo e ressurgindo como agentes de aumento da morbidade e mortalidade em pacientes comprometidos (Samaranayake & Samaranayake¹³⁴, 2001).

Através desses modelos de estudo pôde ser constatado que a candidose bucal pode ser favorecida pela administração de antibióticos, que diferentes locais da cavidade bucal podem ser colonizados, destacando-se entre esses a língua, e que alterações clínicas e histológicas são evidentes.

Verificou-se neste trabalho, que a realização de três inoculações de *C. albicans* contendo 5×10^8 células viáveis/mL, conseguiu induzir colonização na cavidade bucal de 79,16% dos ratos estudados na candidose experimental, sendo o maior número de lesões

encontradas nos animais que receberam medicação. Recuperações positivas para *C. albicans* foram observadas nas coletas de um, dois, cinco, sete e 22 dias para todos os animais de todos os subgrupos, sendo que 50% dos animais dos subgrupos que receberam penicilina e tetraciclina mantiveram contagens positivas para *C.albicans* por 307 dias após a última inoculação.

Cada vez mais o conhecimento sobre os fatores relacionados à candidose bucal vêm sendo esclarecidos e expandidos através dos experimentos realizados. Tendo em vista os avanços obtidos com esses trabalhos, é provável que contínuas pesquisas nos conduzam a maiores taxas de sucesso no diagnóstico, na terapêutica e na eliminação desses e outros patógenos oportunistas responsáveis por essa e outras patologias. Desta forma, semeando e partilhando o conhecimento estaremos melhorando o bem estar, a saúde e a qualidade de vida da população.

7 CONCLUSÕES

Após análise dos resultados encontrados, concluiu-se que:

- a) maior número de lesões de candidose experimental foi encontrado nos grupos de ratos que receberam antibióticos;
- b) as maiores lesões clínicas de candidose foram encontradas no grupo medicado com tetraciclina e os maiores índices de colonização foram encontrados no grupo medicado com penicilina. Pode-se sugerir que esses antibióticos favorecem a colonização por *Candida*;
- c) o metronidazol não interferiu de forma significativa na colonização por *Candida* uma vez que os valores obtidos foram próximos aos do grupo controle;
- d) o período de sete dias, seguido pelos períodos de 15 e trinta dias foi o que apresentou os maiores índices de colonização do epitélio por

C. albicans para todos os grupos estudados na candidose experimental;

- e) a média do logaritmo do número das ufc/mL de *C. albicans* recuperadas foi maior e mais duradoura nos grupos medicados com penicilina e tetraciclina.

8 REFERÊNCIAS*

- 1 AKPAN, A.; MORGAN, R. Oral candidiasis. **Postgrad Med J**, v.78, n. 922, p.455-9, Aug. 2002. Disponível em: www.postgradmedj.com. Acesso em: 23/03/2004.
- 2 ALLEN, C. M. Animal models of oral candidiasis: a review. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.78, n.2, p.216-21, Aug. 1994.
- 3 ALLEN, C. M.; BECK, F. M. Strain-related differences in pathogenicity of *Candida albicans* for oral mucosa. **J Infect Dis**, v.147, n.6, p.1036-40, June 1983.
- 4 ALLEN, C. M.; BECK, F. M. Differences in mucosal reation related to *Candida albicans* isolates. **J Oral Pathol**, v.16, n.28, p.89-93, Jan. 1987.
- 5 ALLEN, C. M.; PAULSON, R.; DUNCAN, R. Clinical, histologic and scanning electron microscopic study of the development of chronic candidiasis of the rat tongue. **J Oral Pathol Med**, v.18, n.6, p.352-9, July 1989.

* Baseado em:
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Rio de Janeiro. **Informação e documentação**: referências, elaboração. NBR 6023. Rio de Janeiro, 2002. 23p.

- 6 ALLEN, C. M. et al. Chronic candidiasis of the rat tongue: a possible model for human Median Rhomboid Glossitis. **J Dent Res**, v.61, n.11, p.1287-91, Nov. 1982.
- 7 ALLEN, C. M. et al. Role of tetracycline in pathogenesis of chronic candidiasis of rat tongues. **Infect Immun**, v.47, n.2, p.480-3, Feb. 1985.
- 8 ALLEN, C. M. et al. Resolution of candidal lesions of the dorsal rat tongue by ketoconazole. **J Oral Pathol**, v.17, n.4, p.158-63, Apr. 1988.
- 9 ALLEN, C. M. et al. Comparison of a lesion-inducing isolate and a non-lesional isolate of *Candida albicans* in an immunosuppressed rat model of oral candidiasis. **J Oral Pathol Med**, v.23, n.3, p.133-9, Mar. 1994.
- 10 ALMEIDA, N. Q. **Influência da produção de hialuronidase, proteínas, condroitin-sulfatase e fosfolipase por algumas espécies de *Candida* sobre a patogenicidade para camundongos.** 1991. 111f. Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 1991. (Abstract).
- 11 ALVES, D. F. Terapêutica antimicrobiana sistêmica em odontologia. **Rev Fac Odontol Pernambuco**, v. 13, n.1, jan./jun. 1994.

- 12 ARAÚJO, M. A. R. et al. O uso dos antibióticos em periodontia. **Rev Paul Odontol**, v.23, n.1, p.36-41, jan./fev. 2001.

- 18 BEVAN, E. A.; MAKOWER, M. The physiological basis of the killer character in yeast. In: INTERNATIONAL CONGRESS GENETIC , 11, 1963, v. 1, p. 202-3 apud MAGLIANI, W. et al. Yeast *killer* systems. **Clin Microbiol Rev**, v. 10, n. 3, p. 369-400, July 1997.
- 19 BIRMAN, E. G.; SILVEIRA, F. R. X.; SAMPAIO, M. C. C. A study of oral mucosal lesions in geriatric patients. **Rev Fac Odontol F Z L**, v.3, n.1, p.17-25, jan./jun. 1991.
- 20 BORBA, S. M.; ASCENCIO, V. B.; LOWCZYK, D. J. Metronidazol na terapia periodontal: mito ou verdade? **Rev Odontol Univ St Amaro**, v.2, n.3, p.36-9, jan./jun. 1997.
- 21 BOSCO, J. M. D. **Avaliação da solução de tetraciclina em alvéolos dentais sob condições favoráveis ao desenvolvimento de alveolite: estudo microbiológico, histomorfológico e histomorfométrico em ratos.** 2003. 199f. Dissertação de mestrado - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, 2003. (Abstract).
- 22 BRAWNER, D. L.; CUTLER. J. E. Oral *Candida albicans* isolates from nonhospitalized normal carriers, immunocompetent hospitalized patients, and immunocompromised patients with or without acquired immunodeficiency syndrome. **J Clin Microbiol**, v.27, n.6, p.1335-41, June 1989.

- 23 BRITT, M. R.; POHLOD, D. J. Serum and crevicular fluid concentrations after a single oral dose of metronidazole. **J Periodontol** v.57, n.2, p.104-7, Feb. 1986.
- 24 BUDTZ-JÖRGENSEN, E. Histopathology, immunology, and serology of oral yeast infections; diagnosis of oral candidosis. **Acta Odontol Scand**, v.48, n.1, p.37-43, Feb. 1990.
- 25 BUDTZ-JÖRGENSEN, E. Etiology, pathogenesis, therapy and prophylaxis of oral yeast infections. **Acta Odontol Scand**, v.48, n.1, p.61-9, Feb. 1990.
- 26 BURNETT, G. W.; SCHERP, H. W.; SCHUSTER, G. S. **Microbiologia oral e doenças infecciosas**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1978. 756 p.
- 27 CALDERONE, R. A.; FONZI, W. A. Virulence factors of *Candida albicans*. **Trends Microbiol**, v.9, n.7, p.327-35, July 2001.
- 28 CANDIDO, R. C. et al. Diferenciação de cepas de *Candida albicans* pelo sistema *Killer*. **Rev Bras Med Tropical**, v.28, n.4, p.321-4, out./dez. 1995.
- 29 CANNON, R.D. et al. Oral *Candida*: clearance, colonization or candidiasis. **J Dent Res**, v.74, n.5, p.1152-61, 1995.

- 30 CARVALHO, L. H. R. A. **Efeitos clínicos e microbiológicos da terapia periodontal básica associada ao metronidazol de uso sistêmico e à profilaxia profissional periódica.** 2002. 135f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2002. (Abstract).
- 31 CASTILLO CAPARROS, A.; MONTIJANO CABRERA, A. M. *Candida parapsilosis* endocarditis after prolonged antibiotic therapy. **Rev Esp Anesthesiol Reanim**, v.49, n.4, p.209-12, Apr. 2002.
- 32 CHRISTERSSON, L.A.; ZAMBON, J.J. Suppression of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in localized juvenile periodontitis with systemic tetracycline. **J Clin Periodontol**, v. 20, p.395-401, 1993.
- 33 CHRISTERSSON, L. A. et al. Systemic antibiotic combination therapy in recalcitrant a recurrent localized juvenile periodontitis. **Dent Res**, v.68, Sp. Jss, p.197, 1989. (Abstract 128)
- 34 CLARK, D. C. et al. Effectiveness of routine periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole therapy in samples of mentally retarded adolescents. **J Periodontol**, v.54, n.11, p.658-65, Nov. 1983.

- 35 CLASEN, N. F.; AUN, C. E. Tratamento da lesão periimplantar lateral: relato de caso. **Rev Odontol UNICID**, v.14, n.2, p.135-40, maio/ago. 2002.
- 36 COLEMAN, D. C. et al. Candidiasis: the emergence of a novel species: *Candida dubliniensis*. **AIDS**, v.11, n.5, p.557-67, 1997.
- 37 COTTER, G.; KAVANAGH, K. Adherence mechanisms of *Candida albicans*. **Br J Biomed Sci**, v.57, n.3, p.241-9, 2000.
- 38 DALBERTO, J. P. S. et al. Periodontite juvenil localizada: relato de um caso clínico. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v.52, n.2, p.121-4, mar./abr. 1998.
- 39 DARWAZEH, A. M. G.; AL-BASHIR, A. Oral candidal flora in healthy infants. **J Oral Pathol Med**, v.24, n.8, p.361-4, Sept. 1995.
- 40 DE VERA, F. et al. Pancreatic abscess caused by *Candida* following wide-spectrum antibiotic treatment **Gastroenterol Hepatol**, v.21, n.4, p.188-90, Apr. 1998.
- 41 DOUGALL, H. T. et al. The effect of amoxicilin on salivary nitrite concentrations: an important mechanism of adverse reactions? **Br J Clin Pharmacol**, v.39, n.4, p.460-2, Apr. 1995.
- 42 DOUGLAS, L. J. Adhesion of *Candida* species to epithelial surfaces. **Crit Rev Microbiol**, v.15, n.1, p.27-43, 1987.

- 43 DREIZEN, S.; BODEY, G. P.; VALDIVIESO, M. Chemotherapy-associated oral infections in adults solid tumors. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v.55, n.2, p.113-20, Feb. 1983.
- 44 EDMAN, J. C. Micologia médica. In: BROOKS, G. F. et al. **Microbiologia médica**. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. cap.45, p.420-43.
- 45 ELLISON, S. A. Oral bacteria and periodontal disease. **J Dent Res**, v.49, Suppl. n.2, p.198-202, 1970.
- 46 ENWEANI, I. B.; OGBONNA, C. I.; KOZAK, W. The incidence of candidiasis amongst the asymptomatic female students of the University of Jos, Nigeria. **Mycopathologia**, v.99, n.3, p.135-41, Sept.1987.
- 47 FARAH, C. S.; ASHMAN, R. B.; CHALLACOMBE, S. J. Oral candidosis. **Clin Dermatol**, v.18, n.5, p.553-62, Sept./Oct. 2000. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com>. Acesso em: 09/03/2004.
- 48 FISHER, A. V.; RINDON-SCHIOTT, C.; PHILIPSEN, H. P. Short-term oral candidoses in rats, with special reference to the site of infection. **Acta Pathol Microbiol Immunol Scand**, v.90, n.1, p.49-57, Feb. 1982.

- 49 FONTOURA, R. A.; MEDEIROS, P. J. D. Antibioticoterapia nas infecções odontogênicas. **Rev Bras Odontol**, v. 56, n. 5, p. 196-200, set./out. 1999.
- 50 FOX, E. C.; AINSWORTH, G. C. A contribution to the mycology of the mouth. **Bacteriology**, v.4, p.37, Oct. 1958. (Letter).
- 51 FLYNN, P. M. et al. Candida tropicalis infections in children with leukemia. **Leuk Lymphoma**, v.10, n.4-5, p.369-76, July 1993.
- 52 FRANKER, C. K. Oral mycology. In: NISENGARD, R. J.; NEWMAN, M. G. **Oral microbiology immunol.** 2.ed. Philadelphia: Saunders, 1997. Cap.23, p.286-96.
- 53 FREIRE-GARABAL, M. et al. Effects of amphetamine on development of oral candidiasis in rats. **Clin Diagn Lab Immunol**, v.6, n.4, p.530-3, July 1999. Disponível em: <http://cdli.asm.org/cgi/reprint/6/4/530.pdf>. Acesso em: 12/01/2004.
- 54 FREITAS, H. R.; BIRMAN, E. G. Candidose bucal: aspectos clínicos e terapêuticos. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v.43, n.5, p.227-30, set./out. 1989.

- 55 FURTADO, M. A. H.; SIMONE, J. L. A importância da antibioticoterapia profilática em Odontologia na prevenção da endocardite infecciosa. **Rev Inst Cienc Saúde**, v.18, n.1, p.49-56, jan./jun. 2000.
- 56 GHANNOUM, M. A.; ABU-ELTEEN, K. H. Pathogenicity determinants of *Candida*. **Mycoses**, v.33, n.6, p.265-82, June 1990. Disponível em: <http://cmr.asm.org/cgi/content/full/13/1/122>. Acesso em: 05/05/2004.
- 57 GOLDANI, L. Z.; MARIO, P. S. *Candida tropicalis* fungemia in a tertiary care hospital. **J Infect**, v.46, n.3, p.155-60, Apr. 2003. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science>. Acesso em: 23/09/2004.
- 58 GOLUB, L. M. et al Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity: a new mechanism in the treatment of periodontal disease. **J Periodontol Res**, v.19, p.651-5, 1984.
- 59 GOPALAKRISHNA, K. V.; LERNER, P. I. Tetracycline-resistant pneumococci: increasing incidence and cross resistance to newer tetracyclines. **Am Rev Respir Dis** v.108, p.1007-10, 1973.
- 60 GORDON, M. J.; WALKER, B. C. Current status of systemic antibiotic usage in destructive periodontal disease. **J Periodontol**, v.64, n.8 (Suppl.), p.760-71, Aug. 1993.

- 61 GROENÉ, R. J. et al. Microbiology in diagnosis and treatment of severe periodontitis; a report of four cases. **J Periodontol**, v.61, p.61-4, Jan. 1990.
- 62 GUNDRY, S. R. et. al. Candida esophagitis following cardiac operation and short-term antibiotic prophylaxis. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v.80, n.5, p.661-8, Nov. 1980.
- 63 GUPTA, P. et al. Clinical profile and risk factors for oral candidosis in sick newborns. **Ind Pediat**, v.33, n.4, p.299-303, Apr. 1996.
- 64 GUPTA, N. et al. Candidemia in neonatal intensive care unit. **Indian J Pathol Microbiol**, v.44, n.1, p.45-8, Jan. 2001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. Acesso em: 23/09/2004.
- 65 HAYNES, K. Virulence in *Candida* species. **Trends Microbiol**, v.9, n.12, p.591-6, Dec. 2001. Disponível em: <http://ti.trends.com>. Acesso em: 17/11/2003
- 66 HERON, M. C.; RAMOS, J. L. A.; LEONE, C. R. Candidíase sistêmica no período neonatal: caracterização clínica e laboratorial. **J Pediatr**, v.68, n.1/2, p.13-7, 1992.

- 67 HERON, M. C.; ROSSI, F. S.; LEONE, C. R. Candidíase sistêmica neonatal: rastreamento rotineiro em UTI neonatal e seu efeito sobre a mortalidade associada. **Pediatria**, v.20, n.2, p.93-8, 1998.
- 68 HOLMSTRUP, P.; AXÉLL, T. Classification and clinical manifestations of oral yeast infections. **Acta Odontol Scand**, v.48, n.1, p.57-9, Feb. 1990.
- 69 HOLMSTRUP, P.; SAMARANAYAKE, L. P. Acute and AIDS related oral candidoses. In: SAMARANAYAKE, L.P.; Mac FARLANE, T.W. **Oral Candidosis**. London: Wright, 1990. Cap.8, p.133-55.
- 70 HONIG, P. J. Amoxicillin and diaper dermatitis. **J Am Acad Dermatol**, v.19, n.2, pt .1, p.275-9, Aug. 1988.
- 71 JANNIGER, C. K.; KIHICZAK, T. C. Childhood oral candidiasis (Oral Thrush). **Cutis**, v.53, n.1, p.30-3, Jan. 1994.
- 72 JARABA CABALLERO, S. et al. Prospective study of Candida-related sepsis in the neonate. **An Esp Pediatr**, v.48, n.6, p.639-43, June 1998.
- 73 JONES, J. H.; ADAMS, D. Experimentally induced acute oral candidosis in the rat. **Br J Dermatol**, v.83, n.6, p.670-3, Dec. 1970.

- 74 JONES, J. H.; RUSSEL, C. The histology of chronic candidal infection of the rat's tongue. **J Pathol**, v.113, n.2, p.97-100, June 1974.
- 75 JORGE, A. O. C. **Efeitos da sialoadenectomia na presença de Candida albicans e candidose na cavidade bucal de ratos.** 1991. 235f. Tese (Doutorado em Biologia e Patologia Bucodental) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 1991.
- 76 JORGE, A. O. C. **Microbiologia bucal.** 2.ed. São Paulo: Ed. Santos, 1998. Cap.1, p.1-20.
- 77 JORGE, A. O. C.; SALES, N. C. B.; MARTINS, C. A. P. Presença de leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal de *Rattus norvegicus*. **Rev Biociênc**, v.3, n.2, p.131-6, jul./dez. 1997.
- 78 JORGE, A. O. C. et al. Oral candidiasis established in the sialoadenectomized rat. **J Oral Pathol Med**, v.22, n.2, p.54-6, Feb. 1993.
- 79 JORGE, A. O. C. et al. Effect of sialoadenectomy on the carriage of *Candida albicans* in the mouths of rats. **J Oral Pathol Med**, v.22, n.3, p.138-40, Mar. 1993.

- 80 JORGE, A. O. C. et al. Presença de leveduras do gênero *Candida* na saliva de pacientes com diferentes fatores predisponentes e de indivíduos controle. **Rev Odontol Univ São Paulo**, v.11, n.4, p.279-85, out./dez. 1997.
- 81 JUNQUEIRA, J. C. **Candidose experimental e recuperação de *Candida albicans* na cavidade bucal de ratas ovariectomizadas.** 2003. 143f. Tese (Doutorado em Biopatologia Bucal, Área de Concentração em Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 2003.
- 82 KAMAI, Y. et al. New model of oropharyngeal candidiasis in mice. **Antimicrob Agents Chemother**, v.45, n.11, p.3195-7, Nov. 2001.
- 83 KAZAMA, I; FURUKAWA, K. A study for candidemia during the six year period from 1993 to 1999 in St. Luke's International Hospital. **Kansenshogaku Zasshi**, v.77, n.3, p.158-66, Mar. 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. Acesso em: 23/09/2004.
- 84 KIMURA, L. H.; PEARSALL, N. N. Relationship between germination of *Candida albicans* and increased adherence to human buccal epithelial cells. **Infect Immun**, v. 28, n. 2, p. 464-8, May 1980.

- 85 KINSMAN, O. S.; PITBLADO, K. *Candida albicans* gastrointestinal colonization and invasion in the mouse: effect of antibacterial dosing, antifungal therapy and immunosuppression. **Mycoses**, v. 32, n.12, p.664-74, Dec. 1989.
- 86 KLINE, A. H.; BLATTNER, R. J.; LUNIN, M. Transplacental effect of tetracyclines on teeth. **Am Med Assoc** v.188, p.178-80, Apr. 1964.
- 87 KOMMAN, K. S.; ROBERTSON, P. B. Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis. **J Periodontol**, v.56, p.443-6, Aug. 1985.
- 88 LACASSE, M. et al. Experimental oral candidosis in the mouse: microbiologic and histologic aspect. **J Oral Pathol**, v.19, n.3, p.136-41, Mar. 1990
- 89 LACAZ, C. S. et al. Classificações e caracteres gerais dos fungos. In: _____. **Guia para identificação: fungos, actinomicetos e algas de interesse médico**. São Paulo: Sarvier, 1998, p.3-45.
- 90 LACAZ, C. S. et al. Leveduras de interesse médico. In:____. **Guia para identificação: fungos, actinomicetos, algas de interesse médico**. São Paulo: Sarvier, 1998. p.86-120.

- 91 LARONE, D. H. Yeasts and yeastlike organisms. In:____. **Medically important fungi:** a guide to identification. 3.ed. Washington: ASM Press, 1995. Cap.4, p.61-89.
- 92 LEHNER, T. Imunologia das infecções orais. In:____. **Imunologia das doenças da boca.** 3.ed. São Paulo: Ed. Santos, 1996. Cap.8, p.123-32.
- 93 LEVY, O. et al. Fatal disseminated *Candida lusitanae* infection in an infant with chronic granulomatous disease. **Pediatr Infect Dis J**, v.21, n.3, p.262-4, Mar. 2002. Disponível em: <http://meta.wkhealth.com/pt/ptcore/templatejournal/lwwgateway/media/landingpage.htm>. Acesso em: 23/09/2004.
- 94 LIRA, C. C. et al. Indicações da utilização de antibióticos nas infecções buco-dentárias primárias e suas complicações secundárias. **Rev Fac Odontol Pernamb**, v.22, p.60-5, jan./dez. 2001.
- 95 LIU, H. Transcriptional control of dimorphism in *Candida albicans*. **Curr Opin Microbiol**, v.4, n.6, p.728-35, Dec. 2001. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com>. Acesso em: 12/04/2004.
- 96 LOTUFO, R. F. M.; PANNUTI, C. M.; SARAIVA, M. C. *Bacteroides forsythus*: sensibilidade a antimicrobianos em amostras de pacientes portadores de periodontite. **Pesqui Odontol Bras**, v.15, n.1, p.47-50, jan./mar. 2001.

- 97 MAGINI, R. S.; SCHIOCHETT, C. Antibioticoterapia sistêmica na terapia periodontal. **Rev Bras Odontol**, v.58, n.1, p.60-4, jan./fev. 2001.
- 98 MAGLIANI, W. et al. Yeast *killer* systems. **Clin Microbiol Rev**, v.10, n.3, p.369-400, July 1997.
- 99 MALTZ, M.; LACERDA, P. Conhecimento do pediatra na área da saúde bucal. **Rev Assoc Bras Odontol**, v.9, n.4, p.210-6, ago./set. 2001.
- 100 MARAKI, S. et al. Prospective evaluation of the impact of amoxicillin, clarithromycin and their combination on human gastrointestinal colonization by *Candida* species. **Chemotherapy**, v.47, n.3, p.215-8, May/June 2001.
- 101 MAUTONI, M. C. **Estudo clínico, laboratorial e terapêutico da candidose oral em pacientes com sistema imunológico deprimido pelo HIV**. 1997. 41f. Tese de doutorado - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, 1997.
- 102 McCULLOUGH, M. J.; ROSS, B. C.; READE, P. C. *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence, attributes and methods of strain differentiation. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.25, n.2, p.136-44, Apr. 1996.

- 103 MERLY, F. **Estudo comparativo da presença e distribuição de microrganismos do gênero Candida na cavidade bucal de pacientes portadores e não portadores de carcinoma epidermóide de boca.** 1999. 93f. Dissertação de mestrado – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, 1999. (Abstract).
- 104 MIZIARA, I. D. Curso prático de antibioticoterapia: o uso da antibioticoterapia no tratamento das doenças bucais . Parte I. **J. Bras. Odontol. Clin.** v.2, n.7, p.57-67, mar./abr. 1998.
- 105 MONTGOMERY, E. H. Antibióticos antibacterianos. In:_____. YAGIELA, J. A.; NEIDLE, E. A.; DOWD, F. J. **Farmacologia e terapêutica para dentistas.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap.37, p.468-502.
- 106 MOREIRA, A. C. et al. Estudo clínico e microbiológico de candidoses bucais. **Rev Fac Odontol Univ Fed Bahia**, v.23, p.54-8, jul./dez. 2001.
- 107 MOURAD, S.; FRIEDMAN, L. Pathogenicity of Candida. **J Bacteriol**, v.81, p.550-1, 1961.
- 108 MURRAY, P. R. et. al. **Microbiologia médica.** 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.56, 462-5, 487-9.

- 109 MYCEK, M. J.; HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C. **Farmacologia ilustrada**. 2 ed. São Paulo: Art Med, 2001. Cap. 28, p.283.
- 110 NEVILLE, B. W. et al. Fungal and protozoal diseases. In:_____. **Oral and maxillofacial pathology**. 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. Cap.6, p.189-211.
- 111 NISENGARD, R. J.; NEWMAN, M. G. **Microbiologia oral e imunologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p.102-9, 246-54, 264-5.
- 112 NOVAES JÚNIOR, A. B.; BORN, P. V.; FEITOSA, A. C. R. Tratamento mecânico e químico da periodontite juvenil generalizada. II. Apresentação de resultados após 5 anos de acompanhamento. **Rev Bras Odontol**, v.44, n.5, p.14-20, set./out. 1987.
- 113 NOVAK, M. J.; STAMATELAKYS, C.; ADAIR, S. M. Resolution of early lesions of juvenile periodontitis with tetracycline therapy alone: Long-term observations of 4 cases. **J Periodontol**, v.62, n.10, p.628-33; Oct. 1991.
- 114 ODDS, F. C. Introduction and historial note. In:_____. **Candida and candidosis**. London: Baillière Tindall, 1988. Cap.1, p.1-15.

- 115 O'GRADY, J. F.; READE, P. C. Role of thermal trauma in experimental oral mucosal *Candida* infections in rats. **J Oral Pathol Med**, v.22, n.3, p.132-7, Mar. 1993.
- 116 OLIVEIRA, J. C. M. Antibióticos em endodontia. **Rev Bras Odontol**, v.56, n.3, p.134-8, maio/jun. 1999.
- 117 OTERO, A. S; TEREZAN, M. L. F. Uso local de antibióticos na terapia periodontal: uma boa opção? **Rev Bras Odontol**, v.57, n.6, p.396-400, nov./dez. 2000.
- 118 PALACIOS HERNANDEZ, H. J. Infectious endocarditis caused by *Candida*. Presentation of 3 cases and review of the literature. **Arch Inst Cardiol Mex**, v.57, n.3, p.229-33, May/Jun.1987.
- 119 PAGE, C. et al. **Farmacologia integrada**. Trad. I. C. Gubert. 2 ed. São Paulo: Manole, 2004. Cap. 9, p. 118, 128, 130-1; Cap. 28, p. 593.
- 120 PENDRAK, M. L.; KLOTZ, S. A. Adherence of *Candida albicans* to host cells. **FEMS Microbiol Lett**, v.129, n.2/3, p.103-14, June 1995.
- 121 PILATTI, G. L. et al. Estudo clínico do uso coadjuvante de clorexidina ou de metronidazol na forma de gel durante a instrumentação subgingival. **Rev Paul Odontol**, v.24, n.1, p.20-6, jan./fev. 2002.

- 122 POLONELLI, L. et al. Killer system: a simple method for differentiating *Candida albicans* strains. **J Clin Microbiol**, v.17, n.5, p.774-80, May 1983.
- 123 RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. Cap.48, p. 778.
- 124 REED, M. F. et al. In vivo effects of *Candida albicans* products on rat oral epithelium. **J Oral Pathol Med**, v.19, n.7, p.326-9, Aug. 1990.
- 125 REICHART, P. A.; SAMARANAYAKE, L. P.; PHILIPSEN, H. P. Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: a review. **Oral Dis**, v.6, n.2, p.85-91, Mar. 2000.
- 126 RINDUM, J. L.; STENDERUP, A.; HOLMSTRUP, P. Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. **J Oral Pathol Med.**, v.23, n.9, p.406-12, Oct. 1994.
- 127 ROCHA, M. L.; DIAS, E. P.; FONSECA, E. C. Patologia da língua: estudo prospectivo em 100 necropsias. **PGR Pós-Grad Rev**, v.6, n.2, p.139-46, abr./jun. 1999.
- 128 RUIZ-SANCHEZ, D. et al. Intestinal candidiasis. A clinical report and comments about this opportunistic pathology. **Mycopathologia**, v.156, n.1, p.9-11, 2002.

- 129 RUSSEL, C.; JONES, J. H. Effects of oral inoculation of *Candida albicans* in the tetracycline-treated rats. **J Med Microbiol**, v.6, n.3, p.275-9, Aug. 1973.
- 130 SAMONIS, G. et. al. Effects of broad-spectrum antibiotics on colonization of gastrointestinal tracts of mice by *Candida albicans*. **Antimicrob Agents Chemother**, v.38, n.3, p.602-3, Mar.1994.
- 131 SAMONIS, G. et. al. Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.13, n.8, p.665-7, Aug. 1994.
- 132 SALLUM, A. W. et al. A utilização de antibióticos no tratamento da doença periodontal. **Rev Bras Odontol**, v.53, n.1, p.11-4, jan./fev. 1996.
- 133 SAMARANAYAKE, L. P.; MacFARLANE, T. W. **Oral Candidosis**. London: Wright, 1990. 265p.
- 134 SAMARANAYAKE, Y. H.; SAMARANAYAKE, L. P. Experimental oral candidiasis in animal models. **Clin Microbiol Rev**, v.14, n.2, p.398-429, Apr. 2001.
- 135 SANDVEN, P. Laboratory identification and sensivity testing of yeast isolates. **Acta Odontol Scand**, v.48, n.1, p.27-36, Feb. 1990.

- 136 SCHELENZ, S.; GRANSDEN, W. R. Candidemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. **Mycoses**, v.46, n.9-10, p.390-6, 2003.
- 137 SCULLY, C.; EL-KABIR, M.; SAMARANAYAKE, L. P. *Candida* and oral candidosis: a review. **Crit Rev Oral Biol Med**, v.5, n.2, p.125-57, 1994.
- 138 SEABRA, F. R. G. **Avaliação de um esquema de antibioticoterapia profilática de curta duração na prevenção de infecção pós-operatória local em cirurgias de inserção de implantes dentários osteointegrados.** 2000. 107f. Dissertação Mestrado - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2000. (Abstract).
- 139 SHEPHERD, M. G. Biology of *Candida* species. In: SAMARANAYAKE, L. P.; Mac FARLENE, T. W. **Oral candidosis.** London: Wright, 1990. Cap. 2, p.10-20.
- 140 SHERMAN, R. G. et al. Oral candidosis. **Quintessence Int**, v.33, n.7, p.521-32, July/Aug. 2002.
- 141 SILVA, E. B.; NAGATA, M. J. H.; BOSCO, A. F. Regeneração tecidual guiada no recobrimento de raiz previamente condicionada com ácido de tetraciclina: relato de caso clínico. **ROBRAC**, v.8, n.25, p.10-3, ago. 1999.

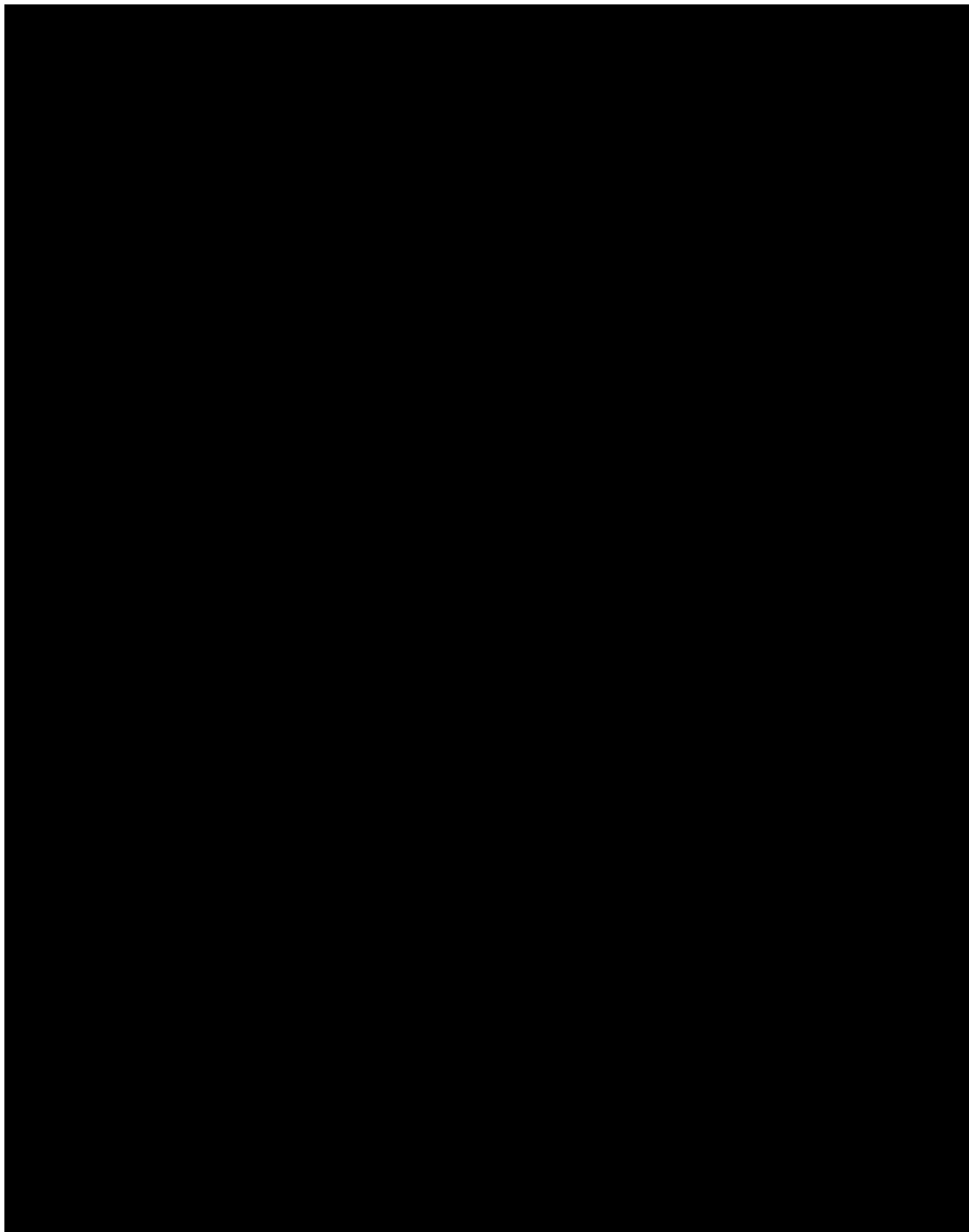
- 142 SILVA, J. L. **Avaliação clínica da pasta de metronidazol a 10 por cento e lidocaína a 2 por cento no tratamento da alveolite.** 2002. 140f. ilus, tab. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, 2002. (Abstract).
- 143 SILVA, J. R. O. Penicilinas na prática odontológica. **Odontol Mod**, v.17, n.11/12, p.30-6, Nov./Dez. 1990.
- 144 SILVA NETTO, C. R.; POLLONI, S.; GRISI, M. F. M. Uso do metronidazol na terapêutica periodontal. **Rev. Periodontia**, v.4, n.1, p.203-10, jan./june 1995.
- 145 SILVA NETTO, C. R.; POLLONI, S.; GRISI, M. F. M. Uso local do metronidazol na terapêutica periodontal: revisão de literatura. **Rev Fac Odontol Lins**, v.10, n.2, p.23-31, jan./dez. 1997.
- 146 SOCRANSKY, S. S. Microbiology of periodontal disease – present status and future considerations. **J Periodontol**, v.48, n.9, p.497-504, Sept. 1977.
- 147 SODER, P. O. et al. The effect of systemic metronidazole after non-surgical treatment in moderate and advanced periodontitis in young adults. **J Periodontol**, v. 61, n.5, p. 281-8, May 1990.

- 148 SUTTER, V. L.; JONES, J. M.; GHONIEM, A. T. Antimicrobial susceptibilities of bacteria associated with periodontal disease. **Antimicrob Agents Chemother**, v.23, n.3, p.483-6, 1983. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi>. Acesso em: 23/03/2004.
- 149 TAKAKURA, N. et al. A novel murine model of oral candidiasis with local symptoms characteristic of oral thrush. **Microbiol Immunol**, v.47, n.5, p.321-6, 2003.
- 150 TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p.432-5, 736-44, 850-3.
- 151 TORTORA, G. F.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 6 ed. Porto Alegre: Art Med, 2000. p.394-6, 544-5, 573.
- 152 TOTTI, M. A. G. **Candidose experimental e recuperação de Candida albicans na cavidade bucal de camundongos normais e xerostômicos**, 1998. 174f. Tese (Doutorado em odontologia, Área de concentração Biologia e Patologia Bucodental) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 1998. (Abstract).

- 153 TOTTI, M. A. G. et al. Implantation of *Candida albicans* and other *Candida* species in the oral cavity of rats. **J Oral Pathol Med**, v.25, n.6, p.308-10, July 1996.
- 154 TRABULSI, L. R. et. al. **Microbiologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1999. p.123-6, 377-86, 413-9.
- 155 TRES, J. C.; URTIAGA, M. Candidiasis secondary to antibiotic treatment in primary care. **An Sist Sanit Navar**, v.24, n.3, p.283-99, Sept. 2001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. Acesso em: 23/09/2004.
- 156 TUFANO, R. Focus on risk factors for fungal infections in ICU patients. **Minerva Anesthesiol**. v.68, n.4, p.269-72, Apr. 2002.
- 157 VALDÉS, M. V.; LOBBINS, P. M.; SLOTS, J. Beta-lactamase producing bacteria in the human oral cavity. **J Oral Pathol**, v.11, p.58-63, 1982.
- 158 VAN WINKELHOFF, A. J.; TIHOF, C. J.; DE GRAAF, J. Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxicilin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. **J Periodontol**,. v. 63, n.1, p 52-7, Jan. 1992.

- 159 VERONESE, E. L.; SILVA, FABIANO B. R; SILVA NETTO, C. R. Profilaxia e ocorrência de endocardite bacteriana por procedimentos odontológicos: uma revista da literatura. **Rev Fac Odontol Lins**, v.11, n.2, p.45-51, jan./fev. 1999.
- 160 VIUDES, A. et al. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v.21, n.11, p.767-74, 2002. Disponível em : <http://www.springerlink.com/app/home/contribution.asp>. Acesso em: 23/09/2004.
- 161 WEBB, B. C. et al. Candida-associated denture stomatitis. A etiology and management: a review. **Aust Dent J**, v.43, n.1, p.45-50, Aug. 1998.
- 162 XAVIER, C. B.; COPPOLA, M. C. Resistência microbiana aos antibióticos. **ROBRAC**, v. 7, n. 24, p. 50-2, dez. 1998.
- 163 YANG X. W. et. al. *Candida* infection in patients with acute necrotizing pancreatitis. **Zhonghua Wai Ke Za Zhi**, v.41, n.10, p.726-8, Oct. 2003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. Acesso em: 23/09/2004.
- 164 ZAITZ, C. et al. **Compêndio de micologia médica**. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1998. p.99-100, 102-3, 350-6, 359, 378, 381.

Anexo A – Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia do campus de São José dos Campos/UNESP



Apêndice A – Quadro e tabela demonstrativa

Quadro 6 - Classificação das espécies de *Candida* de acordo com a formação de tubo germinativo (TG), produção de clamidoconídeos (CLAM) e hifas, fermentação e assimilação de carboidratos; baseado Samaranayake & MacFarlane¹³³ (1990) e Sandvén¹³⁵ (1990) com modificações

| Espécies de <i>Cândida</i> | Fermentação | | | | | Assimilação | | | | | | TG | CLAM | HIFAS |
|----------------------------|-------------|-----|-----|-----|-----|-------------|---|---|---|----|---|----|------|-------|
| | GL | S | M | L | GA | G | S | M | L | GA | R | | | |
| <i>C. albicans</i> | A/G | A/- | A/G | -/- | A/G | + | + | + | - | + | - | + | + | + |
| <i>C. stellatoidea</i> * | A/G | A/- | A/G | -/- | A/G | + | - | + | - | + | - | V | V | + |
| <i>C. guilliermondii</i> | A/G | A/G | -/- | -/- | A/G | + | + | + | - | + | + | - | - | + |
| <i>C. glabrata</i> | A/G | -/- | -/- | -/- | -/- | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>C. krusei</i> | A/G | -/- | -/- | -/- | -/- | + | - | - | - | - | - | - | - | + |
| <i>C. lipolytica</i> | -/- | -/- | -/- | -/- | -/- | + | - | - | - | - | - | - | - | + |
| <i>C. lusitaniae</i> | A/G | A/G | -/- | -/- | -/- | + | + | + | - | + | - | - | - | + |
| <i>C. parapsilosis</i> | A/G | -/- | -/- | -/- | -/- | + | + | + | - | + | - | - | - | + |
| <i>C. tropicalis</i> | A/G | A/G | A/G | -/- | -/- | + | + | + | - | + | - | - | V | + |
| <i>C. kefyr</i> | A/G | A/G | -/- | A/G | A/G | + | + | - | + | + | - | - | - | + |

GL: glicose; S: sacarose; M: maltose; L:lactose; GA: galactose; R: rafinose

A: produção de ácido; G: produção de gás

(+): prova positiva; (-): prova negativa; V: variável

Tabela 11 – Escores médios obtidos na análise semi-quantitativa da colonização do epitélio por *Candida* dos subgrupos do grupo Penicilina, Metronidazol, Tetraciclina e Controle

| Subgrupos | P7 | M7 | T7 | C7 | P15 | M15 | T15 | C15 | P30 | M30 | T30 | C30 |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Rato 1 | 0,96 | 0,26 | 0,57 | 0,00 | 0,42 | 0,19 | 0,16 | 0,39 | 0,03 | 0,01 | 0,17 | 0,00 |
| Rato 2 | 1,19 | 0,23 | 0,58 | 0,00 | 0,25 | 0,00 | 0,16 | 0,12 | 0,00 | 0,00 | 0,05 | 0,00 |
| Rato 3 | 0,85 | 0,25 | 0,37 | 0,00 | 0,12 | 0,12 | 0,16 | 0,00 | 0,03 | 0,05 | 0,12 | 0,14 |
| Rato 4 | 1,67 | 0,32 | 0,19 | 0,39 | 0,21 | 0,07 | 0,16 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | 0,14 | 0,17 |
| Rato 5 | 1,44 | 0,25 | 0,19 | 0,25 | 0,46 | 0,12 | 0,19 | 0,08 | 0,07 | 0,12 | 0,08 | 0,00 |
| Rato 6 | 0,83 | 0,00 | 0,57 | 0,10 | 0,17 | 0,33 | 0,58 | 0,00 | 0,26 | 0,00 | 0,08 | 0,17 |
| Mediana | 1,07 | 0,25 | 0,47 | 0,05 | 0,23 | 0,12 | 0,16 | 0,04 | 0,03 | 0,00 | 0,10 | 0,07 |

Apêndice B – Dados complementares

Tabela 12 - Logaritmo do número das ufc/mL de *C. albicans* recuperadas da cavidade bucal de ratos do subgrupo penicilina, nos diferentes períodos de observação

| Recuperação (dias) | Subgrupo Penicilina | | | | | |
|-----------------------|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Rato 1 | Rato 2 | Rato 3 | Rato 4 | Rato 5 | Rato 6 |
| 1 | 5,36 | 5,42 | 5,47 | 6,48 | 5,54 | 5,45 |
| 2 | 6,00 | 4,97 | 6,02 | 6,02 | 5,38 | 6,13 |
| 5 | 5,69 | 5,33 | 5,74 | 5,74 | 5,47 | 5,89 |
| 7 | 5,21 | 5,08 | 5,38 | 5,44 | 5,30 | 5,74 |
| 22 | 5,22 | 5,15 | 5,41 | 5,46 | 5,43 | 5,31 |
| 37 | 5,19 | C | 5,00 | 5,07 | 5,04 | C |
| 52 | 4,95 | C | 5,42 | 4,90 | 4,61 | C |
| 67 | 5,08 | - | 4,83 | 5,07 | 5,16 | - |
| 82 | 4,65 | - | 5,17 | 4,90 | 6,04 | - |
| 97 | C | - | 5,45 | 5,21 | 5,90 | - |
| 112 | C | - | 5,01 | 5,60 | 5,77 | - |
| 127 | - | - | 5,65 | 5,30 | 6,61 | - |
| 142 | - | - | 5,77 | 5,38 | 6,30 | - |
| 157 | - | - | 5,81 | 5,65 | 6,64 | - |
| 172 | - | - | 5,45 | 5,30 | 6,04 | - |
| 187 | - | - | 5,97 | 5,92 | 6,36 | - |
| 202 | - | - | 5,36 | 5,77 | 6,53 | - |
| 217 | - | - | 5,87 | 6,13 | 6,59 | - |
| 232 | - | - | 5,65 | 5,87 | 6,04 | - |
| 247 | - | - | 4,67 | 5,39 | 5,87 | - |
| 262 | - | - | 5,14 | 5,47 | 5,95 | - |
| 277 | - | - | 6,09 | 5,81 | 6,11 | - |
| 292 | - | - | 5,84 | 5,65 | 5,97 | - |
| 307 | - | - | 5,45 | 5,90 | 6,45 | - |

C = contaminação; - = sacrificado

Tabela 13 – Logaritmo do número das ufc/mL de *C. albicans* recuperadas da cavidade bucal de ratos do subgrupo metronidazol, nos diferentes períodos de observação

| Recuperação (dias) | Subgrupo Metronidazol | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Rato 1 | Rato 2 | Rato 3 | Rato 4 | Rato 5 | Rato 6 |
| 1 | 5,21 | 5,35 | 5,04 | 4,70 | 5,22 | 5,36 |
| 2 | 5,22 | 5,15 | 5,23 | 5,23 | 5,30 | 5,35 |
| 5 | 5,08 | 4,60 | 4,47 | 5,23 | 5,09 | 5,37 |
| 7 | 4,59 | 4,61 | 4,47 | 4,74 | 4,79 | 5,18 |
| 22 | 4,63 | 4,63 | 4,92 | 4,57 | 4,80 | 4,50 |
| 37 | 5,39 | 4,93 | 5,30 | 4,91 | 5,22 | 5,28 |
| 52 | 4,51 | 3,27 | 4,84 | 2,81 | 5,05 | 5,45 |
| 67 | 5,07 | 0 | 0 | 2,65 | 0 | 5,28 |
| 82 | 5,55 | 0 | 0 | 2,17 | 0 | 5,18 |
| 97 | 4,86 | - | - | 2,30 | - | 5,41 |
| 112 | 5,46 | - | - | 3,25 | - | 4,74 |
| 127 | 5,01 | - | - | 2,65 | - | 5,40 |
| 142 | 4,81 | - | - | 3,04 | - | 5,52 |
| 157 | 4,74 | - | - | 4,19 | - | 5,39 |
| 172 | 4,52 | - | - | 4,86 | - | 5,01 |
| 187 | 0 | - | - | 5,14 | - | 4,78 |
| 202 | 0 | - | - | 5,04 | - | 0 |
| 217 | - | - | - | 4,99 | - | 0 |
| 232 | - | - | - | 4,81 | - | - |
| 247 | - | - | - | 4,53 | - | - |
| 262 | - | - | - | 0 | - | - |
| 277 | - | - | - | 0 | - | - |
| 292 | - | - | - | - | - | - |
| 307 | - | - | - | - | - | - |

- = sacrificado

Tabela 14 – Logaritmo do número das ufc/mL de *C. albicans* recuperadas da cavidade bucal de ratos do subgrupo tetraciclina, nos diferentes períodos de observação

| Recuperação (dias) | Subgrupo Tetraciclina | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Rato 1 | Rato 2 | Rato 3 | Rato 4 | Rato 5 | Rato 6 |
| 1 | 6,29 | 5,44 | 5,21 | 6,42 | 6,30 | 6,51 |
| 2 | 6,11 | 5,74 | 5,77 | 6,69 | 6,04 | 6,23 |
| 5 | 5,65 | 5,26 | 5,46 | 6,32 | 5,40 | 5,65 |
| 7 | 5,39 | 5,17 | 5,33 | 5,77 | 5,35 | 5,46 |
| 22 | 5,00 | 4,82 | 5,43 | 5,49 | 5,31 | 5,06 |
| 37 | 4,77 | 4,76 | 5,30 | 5,27 | 5,12 | 4,92 |
| 52 | 4,76 | 4,69 | 5,38 | 5,31 | 5,15 | 4,48 |
| 67 | 4,51 | 4,60 | 5,23 | 5,54 | 5,12 | 0 |
| 82 | 0 | 4,57 | 5,35 | 5,60 | 5,77 | 0 |
| 97 | 0 | 4,49 | 5,87 | 6,07 | 5,95 | - |
| 112 | - | 4,93 | 5,54 | 6,26 | 6,04 | - |
| 127 | - | 4,63 | 5,97 | 6,09 | 5,90 | - |
| 142 | - | C | 5,84 | 6,74 | 6,17 | - |
| 157 | - | C | 5,87 | 6,59 | 5,97 | - |
| 172 | - | - | 5,54 | 6,13 | 5,25 | - |
| 187 | - | - | 5,43 | 4,65 | 5,60 | - |
| 202 | - | - | 5,54 | 5,74 | 5,74 | - |
| 217 | - | - | 5,19 | 4,77 | 5,00 | - |
| 232 | - | - | 5,71 | 5,39 | 6,06 | - |
| 247 | - | - | 5,47 | 4,74 | 5,65 | - |
| 262 | - | - | 5,97 | 5,30 | 7,00 | - |
| 277 | - | - | 5,36 | 5,87 | 6,19 | - |
| 292 | - | - | 5,27 | 5,81 | 5,97 | - |
| 307 | - | - | 5,54 | 5,33 | 6,25 | - |

C = contaminação; - = sacrificado

Tabela 15 – Logaritmo do número das ufc/mL de *C. albicans* recuperadas da cavidade bucal de ratos do subgrupo controle, nos diferentes períodos de observação

| Recuperação (dias) | SubgrupoControle | | | | | |
|-----------------------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Rato 1 | Rato 2 | Rato 3 | Rato 4 | Rato 5 | Rato 6 |
| 1 | 5,49 | 5,33 | 5,36 | 5,48 | 5,46 | 5,46 |
| 2 | 5,32 | 5,36 | 5,54 | 5,41 | 5,48 | 5,46 |
| 5 | 5,27 | 5,40 | 5,04 | 5,47 | 4,99 | 5,07 |
| 7 | 5,20 | 4,81 | 5,17 | 4,99 | 5,07 | 4,91 |
| 22 | 5,18 | 3,20 | 4,66 | 4,57 | 4,59 | 4,79 |
| 37 | 4,78 | 2,95 | 4,70 | 4,85 | 4,50 | 3,37 |
| 52 | 0 | 2,30 | 5,05 | 4,48 | 3,26 | 0 |
| 67 | 0 | 0 | 4,48 | 3,17 | 0 | 0 |
| 82 | - | 0 | 4,96 | 2,97 | 0 | - |
| 97 | - | - | 4,57 | 2,90 | - | - |
| 112 | - | - | 4,50 | 3,39 | - | - |
| 127 | - | - | 3,23 | 2,47 | - | - |
| 142 | - | - | 0 | 0 | - | - |
| 157 | - | - | 0 | 0 | - | - |
| 172 | - | - | - | - | - | - |
| 187 | - | - | - | - | - | - |
| 202 | - | - | - | - | - | - |
| 217 | - | - | - | - | - | - |
| 232 | - | - | - | - | - | - |
| 247 | - | - | - | - | - | - |
| 262 | - | - | - | - | - | - |
| 277 | - | - | - | - | - | - |
| 292 | - | - | - | - | - | - |
| 307 | - | - | - | - | - | - |

- = sacrificado

SCHERMA, A. P. *Penicillin, metronidazole and tetracycline effects on the recovery of Candida albicans and in the oral candidosis in rats.* 2005. 185f. Tese (Doutorado em Biopatologia Bucal) - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista. São José dos Campos, 2005.

ABSTRACT

The purpose of this work was to observe the effects of penicillin, metronidazole and tetracycline on the development of candidosis and the recovery of Candida albicans from the oral cavity of rats. Ninety-six rats originally negative for Candida spp. in the oral cavity were divided into two stages: experimental candidosis, where the animals received medication for periods of seven, 15 and thirty days, and, recovery and counts after inoculation with Candida albicans. The development of candidosis on the tongue dorsum was observed macroscopically and by optical microscope (OM). The recuperation of C. albicans was performed through oral samples collected at one, two, five, seven days and twenty collects at each 15 days. The results were statistically analyzed by Kruskal-Wallis (5%), Dunn (10%), Tuckey (5%) e ANOVA (5%) tests. Macroscopically more extension of candidosis lesions of conical and true papillae region in animals's tongue dorsum were observed. It was observed that in tetracycline group these effects were more pronounced. Analyzing histologically the average of the scores it was verified for medicated group with penicillin for seven days, presented the largest indexes of colonization of the epithelium. The recovery of C. albicans was more frequent in the groups that received penicillin or tetracycline, once 50% of rats presented positive counts until the 307th day. The results suggest that a larger number of lesions, as well as a larger average of the logarithm of the number of the ufc/mL of C. albicans recovered was observed among animals who received antibiotictherapy.

KEYWORDS: *Candida albicans; oral candidosis; rats; antibiotics; analysis of variance.*

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)