

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Eficacia de un gel con extracto de propóleo,
nanovitamina C y E en patología ósea y mucosa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José González Serrano

DIRECTORES

Rosa María López-Pintor Muñoz

Gonzalo Hernández Vallejo

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Programa de Doctorado en Ciencias Odontológicas



TESIS DOCTORAL

**Eficacia de un gel con extracto de propóleo,
nanovitamina C y E en patología ósea y mucosa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José González Serrano

DIRECTORES

Rosa María López-Pintor Muñoz

Gonzalo Hernández Vallejo

Madrid, 2022

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría reconocer mi gratitud a mis directores de tesis doctoral.

Quisiera expresar mi agradecimiento a la Dra. Rosa María López-Pintor Muñoz por su trabajo y dedicación incansable, su apoyo y rigor, y por haber depositado su confianza en mí.

Al Dr. Gonzalo Hernández Vallejo por darme la oportunidad de formar parte de esta familia. Pero también por ser una fuente de sabiduría, motivación, liderazgo y un ejemplo de pasión por la docencia.

Agradezco también al Dr. Mariano Sanz, al Dr. Jesús Torres y al Dr. Juan López-Quiles por su inestimable ayuda en la divulgación de esta tesis.

Quisiera agradecer también a los compañeros del Departamento: Julia, Víctor, Miguel, Lucía, Carmen, Lis, Lorenzo y Belén. También a todas las personas de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid que han estado involucradas indirectamente en esta tesis doctoral. A las personas del laboratorio de microbiología. A todos los compañeros del título de Especialización en Medicina Oral y del Máster de Cirugía Bucal e Implantología que he tenido la suerte de conocer durante todos estos años. Pero en especial a Roberto, Moisés, Bea, Laura y Elsa.

Agradezco a la empresa Bio Nature Essence S.L. y especialmente a Eva, por facilitarnos parte del material para llevar a cabo los trabajos.

Esta tesis doctoral no se puede entender sin otras personas que nos han animado y dado la energía necesaria para lograrlo.

A mis amigos. Gracias por haber estado presentes pese a los momentos que no he podido vivir con vosotros durante todos estos años.

A mis padres José Luis y Pilar. Gracias por haberme dado las mejores oportunidades.

Al resto de mi familia: mis hermanos Carlos y Andrés, mis tíos Andrés y Rosa, mis sobrinos Álvaro y Marco, mi cuñada Lara y mis abuelos allá donde estén...

Por último, a Irene. Gracias por ser la luz que ilumina mi vida.

A todos, muchas gracias.

PREFACIO

La presente tesis doctoral está basada en los siguientes estudios publicados:

Estudio 1: González-Serrano J, López-Pintor RM, Cecilia-Murga R, Torres J, Hernández G, López-Quiles J. Application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E to prevent alveolar osteitis after impacted lower third molar surgery. A randomized, double-blind, split-mouth, pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(2):e118-e25.

Estudio 2: González-Serrano J, López-Pintor RM, Serrano J, Torres J, Hernández G, Sanz M. Short-term efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on peri-implant mucositis: A double-blind, randomized, clinical trial. *J Periodontal Res*. 2021;56(5):897-906.

Estudio 3: González-Serrano J, Serrano J, Sanz M, Torres J, Hernández G, López-Pintor RM. Efficacy and safety of a bioadhesive gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on desquamative gingivitis: a double-blind, randomized, clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2023;27(2):879-888.

ÍNDICE

I. RESUMEN	9
1. Resumen	9
2. Abstract	13
II. INTRODUCCIÓN	16
1. Propóleo	16
1.1 Historia del propóleo	17
1.2 Composición del propóleo	19
1.3 Propiedades del propóleo	20
1.3.1 Efecto antiinflamatorio	21
1.3.2 Efecto cicatrizante de heridas	23
1.3.3 Efecto antimicrobiano	25
1.3.4 Efecto analgésico	26
1.3.5 Efecto antiangiogénico y antiproliferativo	27
1.4 Aplicaciones del propóleo	28
1.4.1 Caries dental	28
1.4.2 Gingivitis y periodontitis	29
1.4.3 Metabolismo óseo	29
1.4.4 Infecciones	30
1.4.5 Otras	32
2. Nanobiotecnología	32
3. Vitamina C	34
4. Vitamina E	35
5. Tercer molar inferior	36
5.1 Tratamientos empleados tras la extracción del tercer molar.....	37

6. Mucositis periimplantaria	38
6.1 Tratamientos empleados para la mucositis periimplantaria.....	39
7. Gingivitis descamativa	40
7.1 Tratamientos empleados para la gingivitis descamativa	41
8. Estudios sobre el propóleo, la vitamina C y E en las patologías a estudiar	42
8.1 Estudios previos con extracciones dentales	42
8.2 Estudios previos en enfermedades periodontales y periimplantarias	44
8.3 Estudios previos en enfermedades crónicas mucocutáneas orales ...	44
III. JUSTIFICACIÓN	48
IV. HIPÓTESIS	49
1. Hipótesis general	49
2. Hipótesis específicas	49
V. OBJETIVOS	50
1. Objetivo principal	50
2. Hipótesis específicas	50
VI. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS	51
1. ARTÍCULO 1	52
2. ARTÍCULO 2	62
3. ARTÍCULO 3	74
VII.DISCUSIÓN	86
1. Eficacia del gel tras la extracción del tercer molar inferior impactado ...	86
2. Eficacia del gel en pacientes con mucositis periimplantaria	90
3. Eficacia del gel en pacientes con gingivitis descamativa	93
VIII.CONCLUSIONES	99
IX. BIBLIOGRAFÍA	100

I. RESUMEN

1. Resumen

“Eficacia de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y E en patología ósea y mucosa”

Introducción: El propóleo ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, analgésicas y cicatrizantes. Por ello, podría ser beneficioso como tratamiento de diversas patologías orales.

Objetivos: El objetivo general de esta tesis doctoral es evaluar la eficacia de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E en diferentes patologías orales. Los objetivos específicos son: (1) evaluar la eficacia de este gel para prevenir las complicaciones quirúrgicas relacionadas con la extracción del tercer molar inferior impactado (*estudio 1*); (2) determinar la eficacia de este gel junto con el desbridamiento mecánico de placa para tratar la mucositis periimplantaria (*estudio 2*); y (3) evaluar la eficacia del gel junto con la eliminación profesional de placa en pacientes con gingivitis descamativa debida a liquen plano oral (LPO) y penfigoide benigno de la mucosa (PBM) (*estudio 3*).

Material y métodos: En el *estudio 1* se realizó un estudio aleatorizado a doble ciego y boca partida. Se seleccionaron pacientes que necesitaban la extracción de los dos terceros molares inferiores impactados, y que dichos molares tuvieran una dificultad quirúrgica similar. Se aplicó aleatoriamente el gel estudio o placebo dentro de los alveolos tras la extracción. Cada paciente recibió instrucciones para aplicar el gel 3 veces al día en la herida quirúrgica durante una semana. Después de un mes, se extrajo el tercer molar

contralateral y se aplicó el gel opuesto. Se evaluaron los siguientes parámetros: alveolitis (según los criterios de Blum); inflamación y trismo en el día uno, dos, tres y siete después de la intervención; la cicatrización de la herida en el día 7 tras la intervención y el dolor postoperatorio usando una escala visual analógica (EVA) y contabilizando el número de analgésicos consumidos.

En el *estudio 2* se realizó un estudio aleatorizado a doble ciego en pacientes con al menos un implante con presencia de mucositis periimplantaria (MP). Los participantes recibieron una profilaxis profesional y se les indicó que usaran el gel estudio o el placebo como dentífrico y posteriormente con el cepillo interdental tres veces al día durante 1 mes. Se evaluaron parámetros clínicos periodontales y microbiológicos. Se consideró resolución completa de la MP la ausencia de sangrado al sondaje.

En el *estudio 3* se realizó un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego en pacientes que tuvieran gingivitis descamativa (GD). Los pacientes recibieron una profilaxis supragingival profesional e instrucciones de higiene oral. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para usar el gel estudio o el placebo como dentífrico y aplicarlo posteriormente en las lesiones con GD 3 veces al día durante 1 mes. Se recogió: la puntuación clínica de GD (PCGD); las variables clínicas periodontales: profundidad de sondaje (PS), sangrado al sondaje (SS) e índice de placa (IP); la EVA para el dolor; y la calidad de vida en relación con la salud oral (OHIP-14) al inicio del estudio, y a las 2 y 4 semanas tras el tratamiento.

Resultados: En el *estudio 1* se realizaron 26 extracciones quirúrgicas en 13 pacientes (edad media $20,67 \pm 2$ años). Hubo 3 pacientes con alveolitis en el grupo placebo (23,1%) y ninguno en el grupo estudio ($p=0,25$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la inflamación, el trismo, la cicatrización de la herida, ni en el consumo

de analgésicos entre los dos grupos. Pero se encontró un dolor posoperatorio estadísticamente menor durante los 7 días posteriores a las extracciones quirúrgicas según la EVA en el grupo estudio en comparación con el grupo placebo ($p=0,007$). No se observaron efectos secundarios.

En el estudio 2 participaron 46 pacientes (23 en cada grupo). Tras 1 mes de tratamiento, el 26,1 % de los pacientes del grupo estudio mostraron una resolución completa de la MP frente al 0 % en el grupo placebo ($p=0,02$). Se observaron reducciones significativas en el IP ($p=0,03$), SS ($p=0,04$) y PS ($p=0,027$) en el grupo estudio en comparación con el grupo placebo. La reducción de *Tannerella forsythia* fue estadísticamente mayor en el grupo estudio respecto al grupo placebo al mes de seguimiento ($p=0,02$). La *Porphyromonas gingivalis* se redujo estadísticamente en el grupo estudio tras 1 mes de tratamiento ($p=0,05$).

En el estudio 3 se reclutaron 22 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente al grupo estudio ($n=11$) o al placebo ($n=11$). Dieciocho estaban diagnosticados de LPO y cuatro de PBM. La PCGD disminuyó estadísticamente en ambos grupos después del tratamiento sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0,37$). Los resultados clínicos periodontales disminuyeron en ambos grupos, pero no se observaron diferencias significativas entre los grupos (PS, $p=0,46$; SS, $p=0,88$; IP, $p=0,33$). Las variables periodontales mejoraron estadísticamente en el grupo estudio después del tratamiento (PS, $p=0,006$; SS, $p=0,002$; IP, $p=0,002$). Las puntuaciones en la EVA y la calidad de vida disminuyeron en ambos grupos sin diferencias significativas ($p=0,23$; $p=0,37$, respectivamente). Pero el grupo estudio mostró una disminución significativa en las puntuaciones de la EVA y de calidad de vida después de 1 mes de tratamiento ($p=0,001$; $p=0,002$, respectivamente).

Conclusiones: La aplicación del gel estudio redujo el dolor postoperatorio tras la extracción del tercer molar inferior impactado. Dicho gel produjo una mejora clínica y presentó cierto efecto antibacteriano en la MP. En el caso de la GD, ayudó a aliviar y mejorar la calidad de vida en estos pacientes sin presentar efectos adversos. Sin embargo, son necesarios futuros estudios para confirmar estos resultados.

2. Abstract

“Efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and E in bone and oral mucosa pathologies”

Introduction: Propolis has shown to have anti-inflammatory, analgesic, and healing properties. Therefore, it may be beneficial as a treatment in several oral pathologies.

Objectives: The general objective of this doctoral thesis is to evaluate the efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E in different oral pathologies. The specific objectives are: (1) to evaluate the efficacy of this gel in preventing the surgical complications related to impacted lower third molar extraction (study 1); (2) to determine the efficacy of this gel in conjunction with mechanical plaque debridement to treat peri-implant mucositis (study 2); and (3) to evaluate the efficacy of the gel in conjunction with professional plaque removal in patients with desquamative gingivitis related to oral lichen planus (OLP) and mucous membrane pemphigoid (MMP) (study 3).

Material and Methods: In Study 1, a double-blind, split-mouth, randomized study was conducted. Patients who required the extraction of the two impacted lower third molars with a similar surgical difficulty were selected. The study gel or the placebo were randomly applied inside the alveoli after extraction. Each patient was instructed to apply the gel 3 times daily to the surgical wound for one week. After one month, the contralateral third molar was extracted, and the opposing gel was applied. The following parameters were diagnosed/assessed and then recorded: alveolitis (according to Blum criteria), inflammation and trismus at day one, two, three and seven after the intervention,

wound healing at day 7 after the intervention and postoperative pain using a visual analog scale (VAS), as well as the number of analgesics consumed.

In Study 2, a double-blind, randomized study was conducted in patients with at least one implant with presence of peri-implant mucositis (PM). Participants received professional prophylaxis and were instructed to use the study gel or placebo as toothpaste and subsequently with an interdental brush three times a day for 1 month. Periodontal and microbiological clinical parameters were evaluated. Complete resolution of PM was considered with the absence of bleeding on probing.

In Study 3, a double-blind, randomized clinical trial was conducted in patients with desquamative gingivitis (DG). Patients received professional supragingival prophylaxis and oral hygiene instructions. They were randomly assigned to use the study gel or the placebo as dentifrice and subsequently apply it to the DG lesions 3 times a day for 1 month. The DG clinical score (DGCS), periodontal clinical variables: probing depth (PD), bleeding on probing (BOP), and plaque index (PI), VAS for pain and oral health related quality of life (OHIP-14) were collected at the beginning of the study, and at 2 and 4 weeks with treatment.

Results: In study 1, 26 surgical extractions were performed in 13 patients (mean age 20.67 ± 2 years). There were 3 patients with alveolitis in the placebo group (23.1%) and none in the study group ($p=0.25$). No statistically significant differences were reported in inflammation, trismus, wound healing, or analgesic consumption between the two groups. But statistically less postoperative pain was found during the 7 days after surgical extractions according to VAS in the study group compared to the placebo group ($p=0.007$). Side effects were not reported.

Study 2 included 46 patients (23 in each group). After 1 month of treatment, 26.1% of patients in the study group showed complete resolution of PM versus 0% in the placebo group ($p=0.02$). Significant reductions in PI ($p=0.03$), BOP ($p=0.04$), and PD ($p=0.027$) were observed in the study group compared to the placebo group. The reduction of *Tannerella forsythia* was statistically greater in the study group than in the placebo group at one month of follow-up ($p=0.02$). *Porphyromonas gingivalis* was statistically reduced in the study group after 1 month of treatment ($p=0.05$).

In study 3, 22 patients were recruited, who were randomly assigned to the study group ($n=11$) or placebo ($n=11$). Eighteen were diagnosed with OLP and four with MMP. DGCS statistically decreased in both groups after treatment with no significant difference between groups ($p=0.37$). Periodontal clinical outcomes decreased in both groups, but no significant differences were observed between groups (PD, $p=0.46$; BOP, $p=0.88$; PI, $p=0.33$). Periodontal variables statistically improved in the study group after treatment (PD, $p=0.006$; BOP, $p=0.002$; PI, $p=0.002$). VAS scores and quality of life decreased in both groups without significant differences ($p=0.23$; $p=0.37$, respectively). But the study group showed a significant decrease in VAS and quality of life scores after 1 month of treatment ($p=0.001$; $p=0.002$, respectively).

Conclusions: The application of the study gel reduces postoperative pain after the extraction of the impacted lower third molar, clinically improves PM and has certain antibacterial effect, and can alleviate and may improve the quality of life in patients with DG without presenting adverse effects. However, more studies are needed to confirm these results.

II. INTRODUCCIÓN

1. Propóleo

El propóleo es una sustancia resinosa que las abejas recolectan de las yemas y cortezas de árboles (álamos, abedules y coníferas), y utilizan para reforzar la estructura de su colmena. Se compone de gránulos de varios tamaños y tonalidades de color (amarillo, rojo y marrón oscuro) según su origen botánico, mientras que su olor es fuertemente aromático (Hossain et al., 2022). Su consistencia es dura y desmenuzable por naturaleza, pero tan pronto como se manipula y se calienta ligeramente, se vuelve viscoso y pegajoso, fundiéndose a temperaturas alrededor de los 70 °C (Hossain et al., 2022).

La recogida del propóleo se realiza antes de la llegada del invierno en las regiones templadas y al inicio de la estación de lluvias en las zonas tropicales (Figura 1). La producción anual oscila entre los 10-300 g por colmena y su composición depende de la variedad de las abejas, el clima, la flora y la forma de recogida.

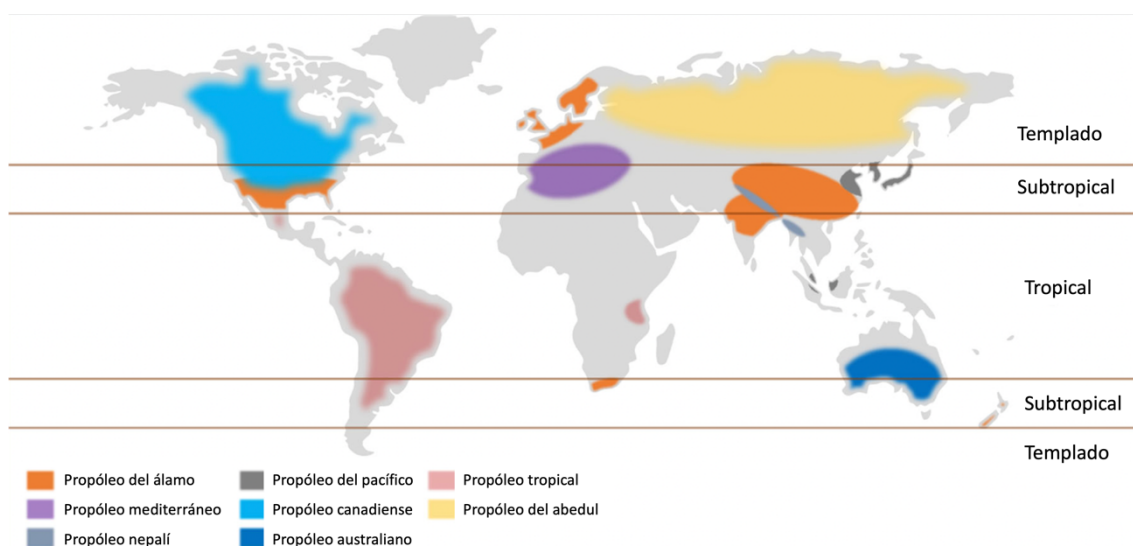


Figura 1. Clasificación global de los tipos de propóleos más comunes en función de la composición química según la zona geográfica. Adaptado de (Kasote, Bankova, & Viljoen, 2022).

En 2018 se estimó la producción de propóleo en 3500 toneladas con un valor superior a los 800 millones de dólares. Los países que destacan como máximos productores en el mundo son China, Argentina, Brasil, Cuba, Chile, Uruguay y Canadá, mientras que los principales consumidores son Dinamarca, Francia, Alemania, Hungría, Ucrania y Estados Unidos. El precio del propóleo brasileño varía entre los 5-200 dólares por kilogramo. Como curiosidad, únicamente el 6.2% de las patentes corresponden a productos para tratamientos odontológicos (Rodríguez & Cruz, 2022).

1.1 Historia del propóleo

Los seres humanos comenzaron a utilizar la miel desde el año 9.000 a.C., como lo demuestra una pintura rupestre descubierta a principios de 1900 en la cueva de la Araña en Valencia (Nayik et al., 2014) (Figura 2).



Figura 2. Pintura rupestre en la cueva de la Araña en Bicorp, Valencia.

La palabra “propolis” deriva del griego “pro”, que significa defensa o en defensa, y “polis”, que significa ciudad. Así, el propóleo es para la defensa de la colmena (ciudad) (Zulhendri, Felitti, Fearnley, & Ravalía, 2021).

Existen registros históricos que muestran cómo los egipcios utilizaron el propóleo ya en el año 300 a.C. en el proceso de momificación, y posteriormente fue utilizado por los romanos y los griegos por sus propiedades curativas en las heridas (Hossain et al., 2022; Kuropatnicki, Szliszka, & Krol, 2013). Las abejas aparecen en muchas historias de los dioses griegos y romanos. Una de ellas habla de Zeus (Júpiter para los romanos), quien, para escapar de su padre, el dios Cronos, fue escondido por su madre en una cueva secreta y alimentado gracias a la miel de las abejas sagradas. Probablemente debido a esta historia, uno de los nombres de Zeus era "Melissaios", u "hombre-abeja". Además, el propóleo ha sido ensalzado por múltiples escritores griegos y romanos como: Aristóteles en su “Historia Animalium”; Hipócrates, quien empleó propóleo para tratar heridas y úlceras (Cardinault, Cayeux, & Percie du Sert, 2012); Dioscórides, en su libro “De materia Médica”, que describió las aplicaciones medicinales del propóleo, la miel, o la cera (Ransome, 1937); o el romano Plinio el Viejo, que potenció sus múltiples aplicaciones terapéuticas como agente depurativo, calmante de dolores tendinosos y por sus propiedades cicatrizantes (Bostock & Riley, 1855).

Más tarde, el médico árabe Avicena, en su texto “Canon de la medicina” también escribió acerca del propóleo como remedio para extraer espinas y objetos puntiagudos y elogió su poder depurativo y absorbente (Fearnley, 2001).

Durante la Segunda Guerra Mundial, los médicos usaron propóleo para curar heridas de manera eficiente, y en la Unión Soviética, la medicina ortodoxa reconoció el uso terapéutico del propóleo (en solución alcohólica al 30%) en 1969 (Hegazi, Abd El Hady, & Abd Allah, 2000).

Actualmente, la apicultura sigue estando muy presente. Tras la muerte de la reina Isabel II de Inglaterra, el apicultor real John Chapple le dedicó las siguientes palabras a cada una de las colmenas ubicadas en Clarence House y Buckingham Palace: “El ama ha muerto, pero no te vayas. Tu amo será un buen amo para ti”, tras lo cual, fueron envueltas con un lazo negro en señal de luto (Altares, 2022).

1.2 Composición del propóleo

La composición y consistencia del propóleo es muy variable dependiendo de la especie vegetal de la que procede, del clima, la zona geográfica y de la técnica de recolección escogida. Se han aislado más de 800 compuestos diferentes en el propóleo y aún quedan muchos por descubrir (Šturm & Ulrih, 2020). Se compone generalmente de resinas que contienen flavonoides y ácidos fenólicos (50-70%), ceras (30-50%), aceites esenciales (10%), polen (5-10%) y de otros compuestos bioactivos como aminoácidos, minerales (hierro y zinc), vitaminas (provitamina A, tiamina, riboflavina, niacina, etc), terpenos, etc. (Figura 3).

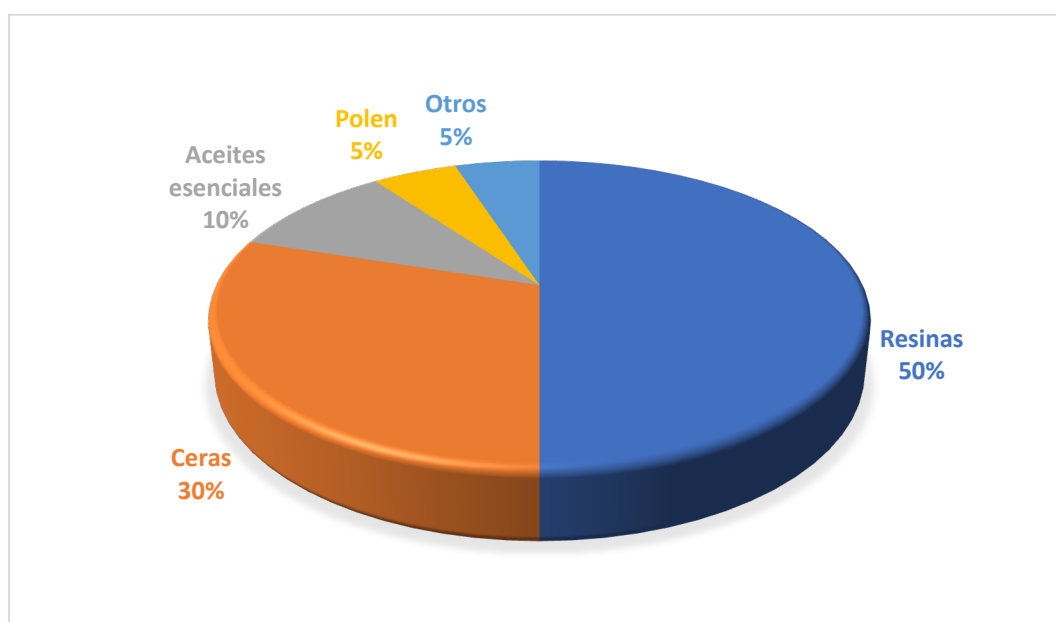


Figura 3. Composición química del propóleo.

Sus principales componentes son los flavonoides (flavonas, flavonoles y flavononas). La presencia de flavonoides en las plantas cumple el objetivo de supervivencia al medio, ya que les confiere protección frente a herbívoros e infecciones, atraen a polinizadores, les protegen de la radiación solar, etc. (Crozier et al., 2008).

Químicamente, los flavonoides están formados por 2 anillos aromáticos unidos por una cadena de 3 átomos de carbono (C6-C3-C6) (Figura 4).

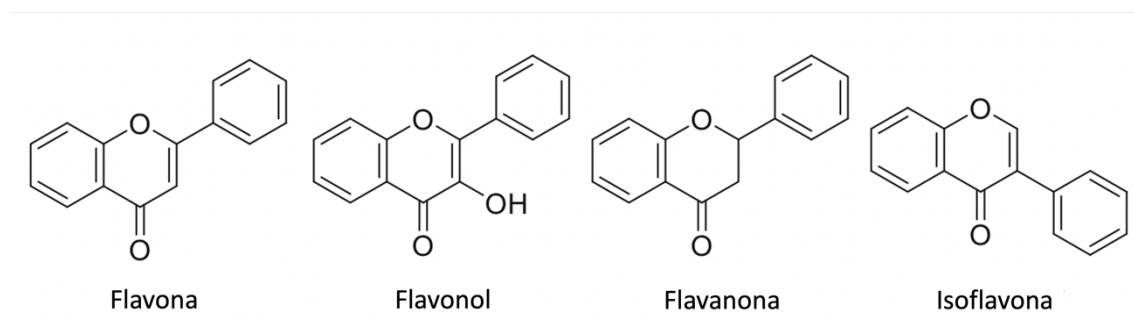


Figura 4. Estructuras de diferentes clases de flavonoides encontradas en el propóleo: flavona, flavonol, flavanona, e isoflavona respectivamente. Imagen modificada de (Kasote et al., 2022).

Los flavonoides son los responsables de la mayoría de sus acciones terapéuticas, y sobre los que se basan la mayoría de los estudios. De hecho, algunos forman parte de principios activos de ciertos medicamentos (Ullah et al., 2020).

1.3 Propiedades del propóleo

Para conocer las propiedades terapéuticas del propóleo en humanos, se debe antes entender su papel en las colonias de abejas. Las abejas usan propóleo principalmente para cubrir huecos y estrechar la entrada de la colmena, lo que mantiene la homeostasis de la colmena al reducir el crecimiento microbiano, controlando el flujo de aire y la

impermeabilización (Simone-Finstrom & Spivak, 2011). También lo utilizan para protegerse de los invasores. El propóleo tiene propiedades antimicrobianas contra los patógenos de las abejas *Paenibacillus larvae*, *Ascosphaera apis* y *Nosema ceranae*, y efectos antivirales contra el virus del ala deformada, que es transportado por el ectoparásito *Varroa*. Además, el propóleo induce respuestas de desintoxicación en las abejas frente a diversos factores estresantes ambientales como pesticidas y micotoxinas. También, promueve y estabiliza el microbioma beneficioso en la boca y el intestino de las abejas.

El uso del propóleo en Medicina y Odontología se debe principalmente a sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas, antifúngicas, analgésicas y cicatrizantes. En humanos, los usos más comunes del propóleo son como inmunoestimulante, como ayuda para prevenir resfriados gracias a su acción antibacteriana y antiviral, como remedio natural en caso de problemas de la piel por su efecto calmante y cicatrizante, para tratar pequeñas úlceras y aftas orales, para aliviar el enrojecimiento y el picor de las vías urinarias, o para restablecer el equilibrio de la mucosa gástrica, entre otras (Li et al., 2021; McLoone, Tabys, & Fyfe, 2020; Zuhendri, Chandrasekaran, et al., 2021; Zuhendri, Felitti, et al., 2021).

1.3.1 Efecto antiinflamatorio

El propóleo tiene un gran impacto en la inflamación (Silva, Rodrigues, Feás, & Estevinho, 2012) porque regula varios mediadores inflamatorios (Ikeda et al., 2011). Se han aislado varios compuestos del propóleo con efectos antiinflamatorios (de Moura et al., 2011). La artepilina C es uno de ellos. Esta sustancia ha mostrado un potencial antiinflamatorio en los adipocitos a través de la regulación a la baja de la adiponectina mediada por las vías de la quinasa N-terminal de TNF- α y c-Jun (Ikeda et al., 2011), y la

disminución de las células inflamatorias a través de la modulación de la remodelación de la matriz (de Moura et al., 2011). Además, en un modelo experimental *in vivo*, la artemipilina C redujo el edema al disminuir la liberación de neutrófilos, óxido nítrico y prostaglandina E2 (Paulino et al., 2008) y mediante la regulación a la baja de la vía NF- κ B, que ayuda a atenuar la liberación de citocinas proinflamatorias como el TNF- α (Paulino et al., 2008). Estos datos fueron confirmados por Szliszka et al. (Szliszka, Mertas, Czuba, & Król, 2013), quienes demostraron que la artemipilina C tiene la capacidad de regular negativamente *in vitro* las quimiocinas inflamatorias IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12 p40, IL-13, IL-17, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES mediante la modulación de la vía NF- κ B (Szliszka et al., 2013). Otros estudios han observado cómo el extracto de propóleo y la artemipilina C disminuyó los cisteinil leucotrienos y la histamina en los leucocitos periféricos (Tani et al., 2010), o cómo el propóleo aceleró el proceso de regulación a la baja de la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α e IL-6), e inhibió el nucleósido de purina fosforilasa y aumentó la IL-10 antiinflamatoria en línea celular de macrófagos (Alqarni et al., 2019; Bachiega, Orsatti, Pagliarone, & Sforcin, 2012).

También existen estudios que han mostrado cómo el extracto de propóleo de Brasil inhibió la expresión del gen de la óxido nítrico sintasa (Paulino et al., 2006), la liberación de TNF- α y la migración de neutrófilos mediante la reducción de la activación de NF- κ B (Ertürküner et al., 2016). Además, existen estudios acerca del extracto de propóleo de China que observaron cómo este propóleo ejerció propiedades antiinflamatorias al atenuar la producción de óxido nítrico, IL-1 β e IL-6 mediada por la fosforilación de las vías I κ B α , AP-1 y NF- κ B (Shi et al., 2012; K. Wang et al., 2013).

1.3.2 Efecto cicatrizante de heridas

Según hallazgos recientes, el propóleo ayuda a la cicatrización de heridas de una manera dependiente del tiempo. Las propiedades inmunomoduladoras, antimicrobianas, antioxidantes, analgésicas y antiinflamatorias del propóleo podrían explicar la aceleración de la cicatrización (Martinotti, Pellavio, Laforenza, & Ranzato, 2019). El factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), es un factor de crecimiento relacionado con el crecimiento de las células endoteliales y la activación migratoria. FCEV promueve el crecimiento de fibroblastos (Li et al., 2009; Westergren-Thorsson et al., 2018), que desempeñan un papel fundamental en el proceso de cicatrización de heridas (Jacob, Parolia, Pau, & Davamani Amalraj, 2015). La deposición de colágeno es una parte integral del proceso de curación. Además, se ha demostrado cómo el propóleo también contribuye a aumentar la entrada de células y la deposición de colágeno (Olczyk, Wisowski, et al., 2013).

Recientemente, se ha demostrado que el propóleo tiene un impacto significativo en la curación de heridas al regular el proceso de curación tisular. El impacto preventivo del propóleo se atribuye principalmente a los aminoácidos, flavonoides, ácidos fenólicos, terpenos y vitaminas (Iyyam Pillai, Palsamy, Subramanian, & Kandaswamy, 2010). El extracto de propóleo ha mostrado actividad protectora al regular los genes relacionados con los antioxidantes, incluida la hemooxigenasa 1 en el tejido herido (Cao et al., 2017).

Debido a que el estrés oxidativo se produce después de la herida, las actividades antioxidantes del propóleo podrían favorecer la reparación del tejido (Daleprane & Abdalla, 2013). Algunos estudios han mostrado cómo la liberación de mediadores prooxidantes, como especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, está relacionada con quemaduras graves (Olczyk, Ramos, Komosinska-Vassev, Stojko, & Pilawa, 2013; Parihar, Parihar, Milner, & Bhat, 2008). Los radicales libres en las quemaduras

interrumpen la funcionalidad de las membranas celulares y los organelos intracelulares, y numerosos procesos de señalización inflamatorios, lo que reduce la actividad de cicatrización de heridas (Olczyk, Ramos, et al., 2013). Por lo tanto, los compuestos antioxidantes representan agentes terapéuticos prometedores para atenuar las lesiones relacionadas con quemaduras (Parihar et al., 2008). En varios estudios se ha observado que el propóleo tiene cualidades antioxidantes, por lo que es una alternativa viable para regular la cicatrización de heridas por quemaduras (Okińczyc et al., 2021; Valente, Baltazar, Henrique, Estevinho, & Carvalho, 2011). El propóleo ejerce actividad antioxidante en el proceso de cicatrización de heridas por quemaduras debido a su contenido de flavonoides y fenoles (Mohammadzadeh et al., 2007). Estos autores (Mohammadzadeh et al., 2007) afirmaron que existe una fuerte relación entre la composición química del propóleo y su actividad antioxidante, ya que los flavonoides y otros compuestos fenólicos pueden eliminar los radicales libres (Daleprane et al., 2012; Najafi, Vahedy, Seyyedin, Jomehzadeh, & Bozary, 2007). Los compuestos polifenólicos del propóleo han demostrado un papel protector al reducir la descomposición de las proteínas y mantener la integridad de la membrana celular, disminuyendo la peroxidación y la hemólisis (Valente et al., 2011).

Magro-Filho y de Carvalho investigaron el efecto del propóleo en alveolos y heridas cutáneas en ratas (Magro Filho & de Carvalho, 1990), y vieron que el extracto etanólico de propóleo promovía la reparación epitelial. Además, investigaron el efecto de un enjuague bucal con propóleo en pacientes que se sometieron a cirugías bucales, y observaron que el propóleo indujo la cicatrización al promover la epitelización de las heridas quirúrgicas (Magro-Filho & de Carvalho, 1994). A su vez, el propóleo promueve la cicatrización de heridas en las úlceras orales al aumentar la cantidad, el tipo y la

densidad del colágeno (Moraes, Trevilatto, Grégio, Machado, & Lima, 2011), y reduce la producción de mastocitos en la fase inflamatoria de curación (Barroso et al., 2012).

1.3.3 Efecto antimicrobiano

La eficiencia antimicrobiana del propóleo depende principalmente de su amplia diversidad química, método de extracción, concentración, temporada de recolección, región y especie de abeja. Sin embargo, a pesar de esta variabilidad, se ha observado cómo el propóleo mantiene sus propiedades funcionales (Kubiliene et al., 2015).

Debido a que contiene muchos compuestos bioactivos, el propóleo posee actividad antibacteriana y antifúngica frente a una amplia gama de microorganismos como: patógenos transmitidos por los alimentos (Y. H. Kim & Chung, 2011), bacterias fitopatógenas (Ordóñez, Zampini, Moreno, & Isla, 2011), bacterias patógenas oportunistas marinas (Soltani et al., 2017), etc. Los efectos antibacterianos de las muestras de propóleo recolectadas en diferentes países/regiones del mundo han sido investigados por varios estudios. Las propiedades antibacterianas, ya sea bactericidas o bacteriostáticas, destacadas por estudios *in vitro*, dependen de la concentración, el tiempo de tratamiento y el tipo de bacteria (Y. H. Kim & Chung, 2011).

El propóleo interactúa directamente con las células microbianas o estimulando el sistema inmunitario de las células huésped (Bouchelaghem, 2022). Aunque el mecanismo de acción se desconoce, se cree que se debe a la inhibición de la adherencia y división bacteriana, la disminución de la movilidad bacteriana, la alteración del potencial de membrana y el aumento de la permeabilidad de la membrana celular (Przybyłek & Karpiński, 2019; Ristivojević et al., 2018). Estas actividades biológicas están estrictamente relacionadas con la presencia de ácidos fenólicos, flavonoides, ésteres de terpeno, terpenoides, compuestos aromáticos, metales, etc. (Ambi et al., 2017).

También se han realizado varios estudios sobre las propiedades antimicrobianas del propóleo contra patógenos de la cavidad oral. Su eficacia fue probada contra varios microorganismos orales como *S. mutans*, *S. sanguis*, *C. albicans* y *Lactobacillus casei* (M. L. Martins et al., 2019). El propóleo mostró una buena actividad inhibitoria sobre todos los patógenos orales, allanando el camino para el uso alternativo de este producto natural en los enjuagues bucales y dentífricos.

Las propiedades antifúngicas del propóleo se deben a su capacidad para romper la pared celular fúngica e inhibir la formación de tubos germinales. Por lo tanto, el propóleo previene la adherencia y la colonización de hongos (Gomaa & Gaweesh, 2013). Tiene la capacidad de prevenir la formación de biopelículas, erradicar biopelículas maduras e inhibir la filamentación de *Candida spp.* (Tobaldini-Valerio et al., 2016). El propóleo también induce la apoptosis celular de *Candida spp.* al afectar la ruta de la metacaspasa e interrumpir la ruta de señalización de la proteína quinasa dependiente del AMP cíclico (de Castro et al., 2013).

1.3.4 Efecto analgésico

La presencia de dolor es uno de los principales motivos de consulta en la práctica médica y/o odontológica. Cuando se produce un daño y/o lesión tisular, los nociceptores (neuronas sensoriales periféricas especializadas) se activan por estímulos nocivos (estímulos químicos, mecánicos y térmicos). Los músculos, los tejidos cutáneos, el tejido conectivo, las arterias, las vísceras y los huesos son lugares donde se pueden encontrar nociceptores. La liberación de mediadores inflamatorios, que pueden disminuir el umbral de la nocicepción, y la activación directa de las fibras aferentes nociceptivas debido a la disminución del pH pueden estar involucradas en la respuesta nociceptiva inducida por el ácido acético (Ribeiro et al., 2000).

El propóleo ha demostrado tener propiedades antinociceptivas a través de dos vías posibles, (1) por receptores peritoneales locales y (2) por inhibición de la síntesis o acción de las prostaglandinas (Adzu, Amos, Wambebe, & Gamaniel, 2001). Existen estudios que han mostrado cómo el extracto rojo de propóleo posee efecto analgésico en un modelo sobre ratones a través de la supresión de NF-kB (Paulino et al., 2006). Este propóleo presentó acción antinociceptiva sobre el dolor inflamatorio y neurogénico sin efectos secundarios motores (Lima Cavendish et al., 2015). El propóleo chino también ha demostrado tener propiedades antinociceptivas centrales y periféricas debido a la presencia de flavonoides (Sun, Liao, & Wang, 2018). Y el brasileño suprime el dolor inducido por ácido acético y aumenta el umbral del dolor reduciendo la respuesta nociceptiva (Al-Hariri & Abualait, 2020).

1.3.5 Efecto antiangiogénico y antiproliferativo

El propóleo también tiene propiedades antiangiogénicas y antiproliferativas. El éster fenílico del ácido cafeico (CAPE) es un compuesto fenólico natural presente en el propóleo y es uno de sus principales principios activos. El CAPE del propóleo inhibe la metástasis de las células cancerosas de las células de fibrosarcoma HT1080 humano y las células de adenocarcinoma de colon CT26 mediante la regulación negativa de la expresión de la metaloproteínasa de matriz (Hwang et al., 2006; Jin et al., 2005; Liao et al., 2003). El CAPE también inhibe el cáncer de mama. Se ha observado en modelos preclínicos que reduce la expresión de factores de crecimiento y transcripción, incluido el NF-kB (Wu et al., 2011). Además, el CAPE regula a la baja la expresión del gen de resistencia a múltiples fármacos (mdr-1) (Wu et al., 2011), que es responsable de la resistencia de muchas células cancerosas a los fármacos quimioterapéuticos (Chu, Chou, Zheng, Mirkin, & Rebbaa, 2005).

A su vez, se ha visto que la quercetina (un flavonoide presente en el propóleo) inhibe la supervivencia y la capacidad metastásica de las células de carcinoma de células escamosas orales al inhibir la transición epitelio mesénquima (EMT) inducida por el factor de crecimiento transformante b1 (TGF-b1) (S. R. Kim, Lee, Kim, Kim, & Park, 2020).

1.4 Aplicación del propóleo en Odontología

1.4.1 Caries dental

Existen productos con extracto de propóleo que han demostrado tener efecto bactericida contra diversas bacterias causantes de caries, así como reducir la incidencia y gravedad de ésta (Zulhendri, Felitti, et al., 2021). Estos productos han mostrado ser efectivos en reducir y/o inhibir el crecimiento de *S. mutans* y otras bacterias causantes de la caries en ensayos clínicos en humanos. Duailibe et al. (Duailibe, Gonçalves, & Ahid, 2007) investigaron el efecto de un enjuague bucal con extracto de propóleo. Para ello, recogieron muestras de saliva 1 hora más tarde y se compararon con las muestras de saliva tomadas antes del tratamiento con el enjuague. Encontraron que hubo una reducción del 62% en el número de colonias de *S. mutans* (Duailibe et al., 2007).

También se ha visto que el propóleo puede ser superior en la reducción de los niveles salivales de *S. mutans* y *Lactobacilli spp.* comparado con la clorhexidina. Netto et al. (Anauate Netto et al., 2013) llevó a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado a doble ciego. Se incluyeron pacientes con niveles de *S. mutans* de más de 100.000 UFC/mL de saliva y que tuvieran al menos una superficie cariada cavitada. A lo largo del curso del estudio (28 días), el tratamiento con propóleo fue consistentemente superior a la clorhexidina en la reducción y supresión del número de *S. mutans* y lactobacilos (Anauate Netto et al., 2013).

1.4.2 Gingivitis y periodontitis

En una revisión sistemática donde se incluyeron nueve ensayos clínicos, con un total de 333 pacientes, se vio que los enjuagues bucales con propóleo mostraron buena eficacia antiplaca y reducción de la inflamación gingival (Halboub et al., 2020). Cinco de los ocho estudios que evaluaron el índice de placa, encontraron la misma eficacia entre el propóleo y la clorhexidina, dos encontraron una eficacia superior a favor de la clorhexidina, mientras que uno encontró una eficacia superior a favor del propóleo. Respecto a la inflamación gingival, cuatro de seis estudios que la evaluaron, mostraron mejores resultados con propóleo. Sin embargo, la mayoría de los estudios incluidos mostraron un alto riesgo de sesgo (Halboub et al., 2020).

En cuanto a la periodontitis, una revisión sistemática con metaanálisis evaluó el uso de propóleo subgingival local como complemento de la terapia periodontal no quirúrgica (TPNQ) en el tratamiento de la periodontitis (Assunção, Carneiro, Stefani, & de Lima, 2021). Se incluyeron seis estudios en los que se observó que el propóleo como complemento a esta terapia mejoró la PS, el nivel de inserción clínica y el SS en la mayoría de los estudios en comparación con la TPNQ sola/con un placebo. Sin embargo, el sesgo general se calificó como de alto riesgo para todos los estudios incluidos (Assunção et al., 2021). Además, en otra revisión sistemática con metaanálisis, se concluyó que el uso de propóleo es seguro y puede mejorar los resultados del tratamiento de la enfermedad periodontal, reduciendo la PS en comparación con un placebo (López-Valverde et al., 2021).

1.4.3 Metabolismo óseo

Se ha demostrado que el propóleo y los compuestos derivados del mismo inhiben la osteoclastogénesis y la reabsorción ósea al regular las vías de señalización relacionadas

con el activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL), lo que es potencialmente útil en el tratamiento de la reabsorción ósea asociada con lesiones dentales traumáticas (An et al., 2016; Freires, Santaella, de Cássia Orlandi Sardi, & Rosalen, 2018). Se observó como el propóleo redujo significativamente la pérdida de hueso alveolar asociada con la periodontitis en ratas (Toker et al., 2008). El propóleo y sus compuestos fenólicos asociados redujeron la reabsorción ósea a través de varios mecanismos: inhibición del NF-kB inducido por RANKL, activación del factor nuclear de células T activadas (Ang et al., 2009; Tolba, El-Serafi, & Omar, 2017) y reducción de la osteoclastogénesis al inhibir directamente la formación de nuevos osteoclastos y su maduración (formación de anillos de actina) (Duan et al., 2014; Pileggi, Antony, Johnson, Zuo, & Holliday, 2009; Wimolsantirungsri et al., 2018).

1.4.4 Infecciones

El extracto de propóleo tiene actividad fungicida contra *C. albicans*. Martins et al. demostraron que el extracto etanólico de propóleo tenía una actividad fungicida comparable a la de otros fungicidas sintéticos como el econazol, la nistatina, el clotrimazol y el fluconazol (R. S. Martins et al., 2002). Además, inhibió 12 cepas de *C. albicans* resistentes a fungicidas sintéticos aisladas de pacientes seropositivos al VIH (R. S. Martins et al., 2002). Se ha observado cómo el propóleo es tan eficaz como la nistatina en el tratamiento de candidiasis asociada a estomatitis por prótesis por uso de prótesis removible. Santos et al. (Santos et al., 2005) compararon la eficacia de la nistatina y los extractos etanólicos de propóleo brasileño, y encontraron que los pacientes tratados con el extracto de propóleo mostraron una resolución comparable a la observada en los pacientes tratados con nistatina.

Santos et al. (Santos et al., 2008) también investigaron la eficacia de un gel que contenía propóleo y el gel de miconazol en el tratamiento de pacientes con estomatitis protésica, y obtuvieron una remisión completa del edema y el eritema del paladar después de una semana de tratamiento en ambos grupos. Por ello, sugirieron que el gel con propóleo es tan eficaz como el gel de miconazol (Santos et al., 2008).

Pina et al. llevaron a cabo un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado para investigar la eficacia de un gel mucoadhesivo con propóleo y un gel de miconazol en el tratamiento de la estomatitis protésica en pacientes mayores de 60 años (Pina et al., 2017). Los pacientes tratados con propóleo y los tratados con miconazol tuvieron tasas de curación similares de los síntomas clínicos de la candidiasis (Pina et al., 2017). Además, otro estudio demostró que la diferencia de vehículo no parecía afectar a la eficacia fungicida del propóleo (Capistrano et al., 2013). Observaron cómo el enjuague bucal con extracto de propóleo verde brasileño al 24% era tan eficaz como las aplicaciones tópicas de gel de propóleo al 2,5% y tan eficaz como el gel de miconazol al 2% en el tratamiento de la candidiasis oral (Capistrano et al., 2013).

El propóleo también ha mostrado tener actividades antivirales contra herpesvirus, adenovirus, coronavirus (incluido el SARS-CoV-2), rotavirus, el virus de la influenza y el VIH (Rocha, Amorim, Lima, Brito, & da Cruz Nizer, 2022; Salatino, 2022). Existen estudios que han mostrado cómo el extracto de propóleo empaquetado en liposomas era tan efectivo como el remdesivir para inhibir la replicación de SARS Cov-2 in vitro (Refaat, Mady, Sarhan, Rateb, & Alaaeldin, 2021). También, se ha sugerido como tratamiento adyuvante en la enfermedad COVID-19 debido a su potencial para reducir el riesgo e impacto de la infección por SARS-CoV-2 (Berretta, Silveira, Córdor Capcha, & De Jong, 2020)

1.4.5 Otras

También se ha investigado el propóleo en el campo de la endodoncia. En esta área ha mostrado tener una actividad bactericida comparable a los medicamentos intracanal habituales, como el hidróxido de calcio, hipoclorito de sodio, clorhexidina, EDTA, formocresol, etc. contra bacterias anaerobias presentes en los conductos radiculares como *Prevotella nigrescens*, *F. nucleatum*, *Actinomyces israelii*, *Clostridium perfringens* y *E. faecalis* (Ferreira et al., 2007). Además, Madhubala et al. (Madhubala, Srinivasan, & Ahamed, 2011) encontraron que el propóleo tenía una actividad bactericida superior en los conductos radiculares infectados con *E. faecalis* incluso cuando se comparaba con una mezcla de triantibióticos de ciprofloxacina, minociclina y metronidazol.

A su vez, hay estudios que han utilizado el propóleo para tratar la hipersensibilidad (Tavares, da Silva, Santos, Caneppele, & Augusto, 2021), como tratamiento potencial para el cáncer oral por su actividad antiproliferativa y anticancerígena contra diversas células orales incluyendo el carcinoma epidermoide de laringe y el carcinoma escamoso de lengua (Búfalo, Candeias, & Sforcin, 2009; Celińska-Janowicz et al., 2018), o como tratamiento de la mucositis oral y la disfagia en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello (Dastan et al., 2020).

2. Nanobiotecnología

La nanotecnología es una parte de la ciencia y la tecnología que emplea partículas (nanopartículas) con tamaños entre 1 y 100 nm producidas por diferentes métodos (Arshad et al., 2021) (Figura 5). Estas propiedades de las nanopartículas (NPs) brindan varias aplicaciones valiosas en diferentes campos, como la ingeniería de tejidos, la terapia celular, la administración de fármacos, las herramientas diagnósticas, los biomateriales y las moléculas de señalización (Jain, 2020). Su pequeño tamaño permite una elevada

capacidad de absorción por parte de los tejidos, y puede ayudar a traspasar las barreras del cuerpo humano para la administración dirigida de fármacos a ciertos órganos dañados (Arshad et al., 2021).

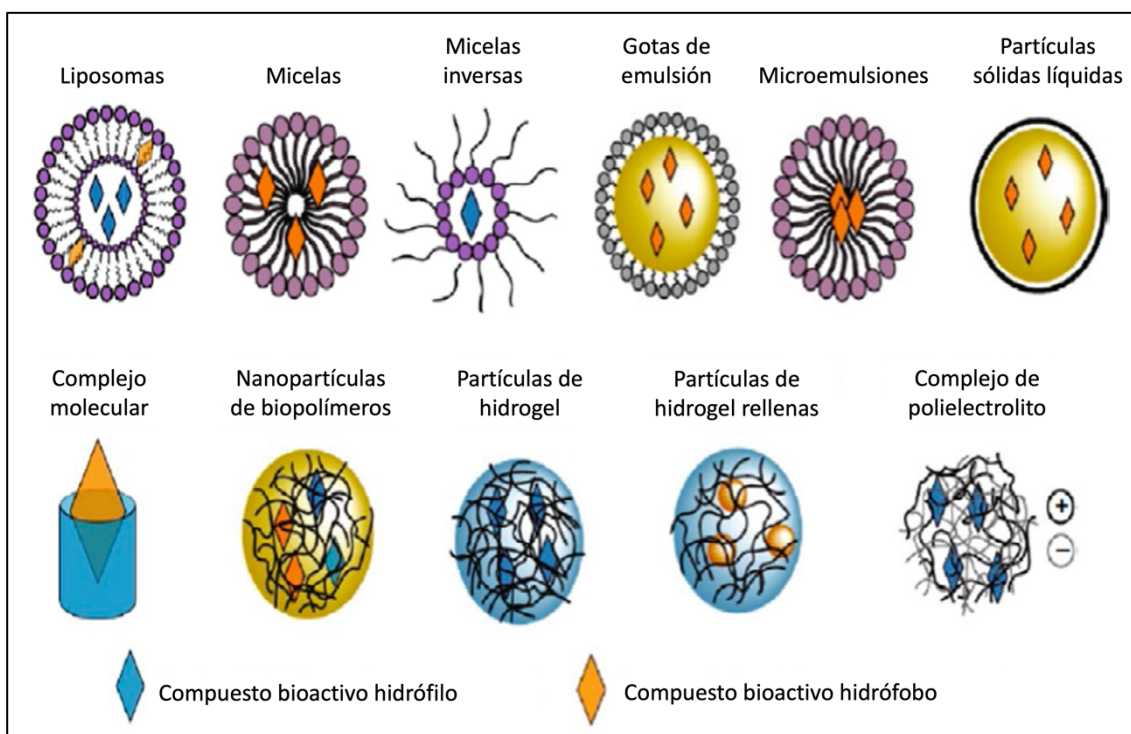


Figura 5. Diferentes sistemas de liberación basados en nanotecnología para mejorar la biodisponibilidad de micronutrientes encapsulados. Modificado de (Arshad et al., 2021).

Los flavonoides y vitaminas se pueden encapsular y formular con nanomateriales poliméricos para una administración protegida (T. Singh, Shukla, Kumar, Wahla, & Bajpai, 2017). Además, la encapsulación con NPs puede prevenir cualquier acción oxidativa y dotar a los productos/fármacos de un sabor aceptable. En el caso del propóleo, las NPs tienen potencial de hacer que los compuestos hidrofóbicos del propóleo sean dispersables en medios acuosos, evitando los problemas asociados con la mala solubilidad (Afrasiabi, Pourhajibagher, Chiniforush, & Bahador, 2020).

3. Vitamina C

La vitamina C es un cofactor enzimático que engloba tanto al ácido ascórbico como al ácido dehidroascórbico. Las fuentes habituales de vitamina C son las verduras, incluidos los pimientos (rojos y verdes), el brócoli, el tomate, las patatas, la coliflor y la col (Gutierrez Gossweiler & Martinez-Mier, 2020). Contrariamente a la creencia popular, las naranjas no son la mejor fuente de vitamina C; sin embargo, otras frutas como la sandía, la papaya, el melón, las fresas, el kiwi, el mango y la piña tienen concentraciones más altas de vitamina C que la naranja. Los órganos cárnicos (hígado, riñón y corazón) también son buenas fuentes de Vitamina C (Alagl & Bhat, 2015). La vitamina C participa en reacciones bioquímicas catalizadas por las monooxigenasas, dioxigenasas y oxigenasas de función mixta (Yan et al., 2013).

Una de las funciones principales de la vitamina C es estimular la síntesis de colágeno al aumentar la transcripción de genes de procolágeno. El colágeno es un componente principal del tejido conectivo gingival. Por esta razón, la vitamina C induce la diferenciación del ligamento periodontal y la diferenciación de los osteoblastos (Alagl & Bhat, 2015).

La deficiencia severa de vitamina C da lugar al escorbuto, una enfermedad caracterizada por defectos del tejido conectivo. Algunas de las características clínicas de dicha enfermedad incluyen: hiperqueratosis folicular, petequias, equimosis, pelos en espiral, inflamación gingival, hemorragias perifoliculares, derrames articulares, artralgia y cicatrización deficiente (Gutierrez Gossweiler & Martinez-Mier, 2020). En el hueso se produce un aumento del estrés oxidativo y la susceptibilidad a infecciones por alteración del ecosistema buco-periodontal. Los pacientes con escorbuto también presentan xerostomía, reducción de la quimiotaxis de neutrófilos y deterioro de la cicatrización (Alagl & Bhat, 2015).

4. Vitamina E

La vitamina E está formada por un grupo de compuestos orgánicos, que incluye los tocoferoles y tocotrienoles. La vitamina E existe en la naturaleza en 8 formas: α -, β -, γ - y δ -tocoferoles y α -, β -, γ - y δ -tocotrienoles (Gutierrez Gossweiler & Martinez-Mier, 2020). El contenido nutricional de la vitamina E está definido por la actividad del α -tocoferol. Las 2 formas más comunes de vitamina E en la dieta son γ - y β -tocoferol. El γ -tocoferol se encuentra principalmente en el aceite de maíz, de soja y en la margarina; mientras que el α -tocoferol en el germen de trigo y el aceite de girasol (Gutierrez Gossweiler & Martinez-Mier, 2020).

La vitamina E, específicamente el α -tocoferol, funciona como un antioxidante en la vía de la glutatión peroxidasa. También protege las membranas celulares de la oxidación, al reaccionar con los radicales producidos en la reacción en cadena de la peroxidación lipídica. La vitamina E es un antioxidante, regulador de la actividad enzimática y expresión génica. Además, participa en el apoyo de la función ocular y neurológica, así como en la inhibición de la coagulación plaquetaria (Freedman & Keaney, 2001).

La deficiencia de vitamina E a menudo se presenta en pacientes con enfermedades que impiden la absorción de grasas y nutrientes liposolubles. Estas enfermedades incluyen la fibrosis quística, pancreatitis y colestasis. La deficiencia de vitamina E es rara en adultos sanos y sus síntomas no se describieron bien hasta 1980 (Niki & Traber, 2012). Cuando está presente, se ha asociado con pérdida de masa muscular y debilidad que da como resultado ataxia, aumento de infecciones, anemia, retraso en el crecimiento y malos resultados durante el embarazo tanto para el lactante como para la madre. Sus efectos sobre la salud bucodental no son tan claros como los de otras vitaminas (Gutierrez Gossweiler & Martinez-Mier, 2020).

5. Tercer molar inferior

El tercer molar inferior (3Mi) es el diente que se encuentra impactado con mayor frecuencia en la cavidad oral. En muchos casos la presencia del 3Mi impactado se relaciona con algunos problemas como la pericoronaritis, el desarrollo de tumores y/o quistes, la reabsorción y caries de los molares adyacentes (Garaas et al., 2012; Oenning, Melo, Groppo, & Haiter-Neto, 2015; Saravana & Subhashraj, 2008). Diferentes asociaciones de cirugía oral y maxilofacial (americana, alemana, finlandesa, canadiense y española, entre muchas otras) recomiendan la extracción de los 3Mi asintomáticos en base a estudios clínicos que investigaron la aparición y progresión de lesiones relacionadas con dientes impactados (Gadiwalla, Moore, Palmer, & Renton, 2021). Por estos motivos, la extracción del 3Mi es uno de los procedimientos más comunes en cirugía oral y maxilofacial (Farish & Bouloux, 2007; Steel, Surendran, Braithwaite, Mehta, & Keith, 2022). Sin embargo, su extracción conlleva una serie de complicaciones postoperatorias como la alveolitis, infecciones, disestesia, sangrado, inflamación, dolor o cicatrización deficiente (Bouloux, Steed, & Perciaccante, 2007; Candotto et al., 2019; Osborn, Frederickson, Small, & Torgerson, 1985). La alveolitis es una de las complicaciones posoperatorias más frecuente con una prevalencia que oscila entre el 1-37,5% (Almeida, Pierce, Klar, & Sherman, 2016; Daly, Sharif, Jones, Worthington, & Beattie, 2022). Se han propuesto como causas de la alveolitis una irrigación sanguínea del alveolo insuficiente, el traumatismo provocado, la succión intensa o escupir durante el posoperatorio, la invasión bacteriana y la consiguiente pérdida del coágulo (Blum, 2002; Ghosh, Aggarwal, & Moore, 2022; Levitin, Jeong, & Finkelstein, 2019). La alveolitis es un problema dental urgente que cursa con dolor intenso en el paciente y conlleva múltiples visitas de seguimiento en la consulta (Bloomer, 2000; Malas & Eliasson, 2021).

5.1. Tratamientos empleados tras la extracción del tercer molar

Se han utilizado diferentes tratamientos tras la extracción del 3Mi con resultados contradictorios. En los últimos 2 años se han empleado diferentes tratamientos coadyuvantes como el ácido hialurónico al 1% (Muñoz-Cámara, Pardo-Zamora, & Camacho-Alonso, 2021), la irrigación con povidona yodada al 1% (Mohanty & Jha, 2022), los aceites de mosto y oliva (Kaplan, Hasanoglu Erbasar, Cigerim, Altay Turgut, & Cerit, 2021), la fotobiomodulación (Nejat et al., 2021), la irrigación con antibióticos como la clindamicina y la rifampicina (Çebi, 2020), los probióticos (Ferrés-Amat et al., 2020), la utilización de conos de colágeno tipo I (Tutuş, Tokuc, Güzeldemir-Akçakanat, & Kan, 2022), la clorhexidina (Mohanty & Jha, 2022; Muñoz-Cámara et al., 2021; Sáez-Alcaide et al., 2020) y los concentrados plaquetarios (Osagie, Saheeb, & Egbor, 2022; Torul, Omezli, & Kahveci, 2020).

También se han estudiado diferentes productos farmacológicos que incluyen antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y corticoides (Canellas, Ritto, & Tiwana, 2022; Lopez-Cedrun, Pijoan, Fernandez, Santamaria, & Hernandez, 2011; Watson, Hildebolt, & Rowland, 2022). Se ha observado cómo el uso de antibióticos sistémicos no elimina el riesgo de aparición de alveolitis (Ramos, Santamaria, Santamaria, Barbier, & Arteagoitia, 2016). Tampoco la administración profiláctica parece reducir el riesgo de infección y alveolitis después de la extracción del 3Mi en comparación con placebo (Lodi et al., 2021). Además, su uso puede provocar el desarrollo de resistencias bacterianas en los individuos (Aragon-Martinez, Isiordia-Espinoza, Tejeda Nava, & Aranda Romo, 2016).

Los probióticos tampoco parecen mejorar las tasas de alveolitis (Jørgensen, Abrahamsson, Wälivaara, & Twetman, 2022). Asimismo, el uso de productos

antisépticos, antiinflamatorios y analgésicos no reducen completamente la inflamación ni el dolor (Eroglu, Durmus, & Kiresi, 2014). Por ello, se han utilizado múltiples intervenciones locales para minimizar estas complicaciones, la mayoría de ellas sin evidencia científica suficiente (Daly et al., 2022). Únicamente hay una evidencia moderada de que el enjuague con clorhexidina (0,12% y 0,2%) o la colocación de gel de clorhexidina (0,2%) en los alveolos podría reducir la alveolitis (Daly et al., 2022). Aunque la decisión de recomendar el uso de clorhexidina debe sopesarse frente a los efectos adversos encontrados: tinción dental, alteración del gusto, náuseas, estomatitis, etc. (Daly et al., 2022).

6. Mucositis periimplantaria

En 2012, la mayoría de los estudios acerca de la terapia con implantes y manejo de enfermedades periimplantarias evaluaban principalmente la supervivencia del implante (Needleman, Chin, O'Brien, Petrie, & Donos, 2012). Pero en el 8º Workshop Europeo de Periodoncia celebrado en 2012, se recomendó que las complicaciones biológicas en los implantes dentales fueran uno de los parámetros críticos en la evaluación científica de la terapia con implantes (Tonetti & Palmer, 2012). Por ello, se recomendó conseguir una ausencia de inflamación periimplantaria y así la estabilidad de los tejidos y niveles de hueso marginal (Sanz & Chapple, 2012).

La mucositis periimplantaria (MP) se define como una inflamación reversible del tejido periimplantario, cuya causa fundamentalmente es la placa (L. J. A. Heitz-Mayfield & Salvi, 2018). La definición de MP se basa en la presencia de sangrado al sondaje y/o supuración en ausencia de pérdida ósea radiográfica (Berglundh et al., 2018). Esta condición tiene una prevalencia de alrededor del 40% (Derks & Tomasi, 2015; Krebs et al., 2019; Shimchuk, Weinstein, & Daubert, 2021) y, si no se trata, puede progresar a

periimplantitis (Costa et al., 2019; L. J. A. Heitz-Mayfield & Salvi, 2018; Jepsen et al., 2015). Las razones de este proceso patológico aún se desconocen, aunque hay factores asociados con la MP como la acumulación de biofilm, el tabaco y la radioterapia (L. J. A. Heitz-Mayfield & Salvi, 2018). Por último, la progresión a periimplantitis puede dar lugar a la pérdida del implante si no se trata (Karlsson, Derks, Wennström, Petzold, & Berglundh, 2020).

6.1. Tratamientos utilizados para tratar la mucositis periimplantaria

La eficacia del tratamiento de la MP no ha demostrado una alta previsibilidad ya que, a pesar del buen control de la placa, el desbridamiento mecánico y la terapia adyuvante, no se logra en muchos casos la resolución completa (Schwarz, Becker, & Sager, 2015). Recientemente, una revisión sistemática con metaanálisis mostró como las medidas alternativas y complementarias para el tratamiento de la MP no proporcionaban ningún efecto beneficioso para resolverla (Ramanauskaite, Fretwurst, & Schwarz, 2021). Existen estudios que han observado cómo la remoción profesional de la placa es efectiva para controlar la MP (Sreenivasan et al., 2011; Thone-Muhling et al., 2010) mientras que otros han complementado el desbridamiento mecánico con otros tratamientos alternativos, como láser de diodo (Aimetti et al., 2019), derivados de la matriz del esmalte (Kashefimehr et al., 2017), enjuagues con clorhexidina (Pulcini et al., 2019), la utilización de un irrigador con clorhexidina al 0,06% (Bunk et al., 2020), gel de hipoclorito de sodio (Iorio-Siciliano et al., 2020), clorhidrato de delmopinol (Philip, Laine, & Wismeijer, 2020), probióticos como *Lactobacillus reuteri* (Galofre, Palao, Vicario, Nart, & Violant, 2018), o combinaciones de terapias (Pena et al., 2019) con eficacia limitada. De hecho, ciertas revisiones sistemáticas sugieren que el uso adicional de probióticos no mejora la eficacia de la remoción mecánica en el tratamiento de la MP ni clínica ni

microbiológicamente, al menos a corto plazo (Zhao, Hu, Wang, Lai, & Jian, 2020), y que el uso combinado de láser de diodo y desbridamiento mecánico no proporciona ninguna ventaja clínica adicional sobre el desbridamiento mecánico en el manejo de la MP (Atieh, Fadhul, Shah, Hannawi, & Alsabeeha, 2022).

Por otro lado, en el tratamiento de la periimplantitis, la terapia con antibióticos sistémicos (amoxicilina y metronidazol) no ha mejorado los resultados clínicos ni microbiológicos del tratamiento no quirúrgico y, por tanto, no debe recomendarse de forma sistemática (De Waal, Vangsted, & Van Winkelhoff, 2021).

7. Gingivitis descamativa

La gingivitis descamativa (GD) es una entidad clínica caracterizada por descamación epitelial asociada a eritema, erosiones y ulceraciones de la encía marginal y/o adherida frecuentemente asociada a dolor y malestar (Maderal, Lee Salisbury, & Jorizzo, 2018a). La GD puede variar en extensión, afectando en muchos casos solo a la encía de sectores anteriores. Pero también puede afectar a la encía de forma generalizada. La gravedad de los casos también es variable. Cuando es leve, los pacientes pueden presentar lesiones gingivales eritematosas y edematosas. Sin embargo, en otros casos la gravedad puede ser mayor presentando áreas con descamación, ampollas, pseudomembranas, erosiones, ulceraciones y la posible presencia de hemorragia espontánea. Las formas leves se asocian a molestias con la ingestión de alimentos picantes y ácidos, o también con el uso de determinados dentífricos y colutorios. Sin embargo, las formas severas suelen cursar con dolor espontáneo que dificulta la alimentación y la higiene bucal, empeorando la calidad de vida de los pacientes (Alessi, Nico, Fernandes, & Lourenco, 2013; Maderal et al., 2018a; Maderal, Lee Salisbury, & Jorizzo, 2018b).

Existen varias enfermedades mucocutáneas que se han asociado a GD, siendo el liquen plano oral (LPO) y el penfigoide de las membranas mucosas (PMM) las entidades más relacionadas, aunque también se asocia a otras enfermedades como el pénfigo vulgar, el lupus eritematoso, el eritema multiforme, la enfermedad injerto contra huésped o la epidermólisis ampollosa (Alessi et al., 2013; Maderal et al., 2018b; Shaqman, Hamdan, Karadsheh, Sawair, & Hassona, 2020). Recientemente, la GD se ha categorizado como un tipo de enfermedad gingival no inducida por placa dental en la nueva clasificación de enfermedades periodontales y periimplantarias (Chapple et al., 2018; Holmstrup, Plemons, & Meyle, 2018). Sin embargo, los pacientes con GD crónica suelen tener una higiene bucal deficiente debido a las molestias y al sangrado frecuente al cepillarse, lo que conduce a una gingivitis inducida por placa, que suele aumentar la severidad de la GD, provocando más dolor y un mayor impacto en la calidad de vida del paciente (Cheng et al., 2012; Gambino et al., 2014; Lo Russo et al., 2014; Salgado et al., 2013; Vilar-Villanueva et al., 2019).

7.1. Tratamientos usados en la gingivitis descamativa

Algunos estudios han observado una mejoría en las manifestaciones clínicas de la GD y la calidad de vida relacionada con la salud bucal (OHRQoL) de estos pacientes al implementar medidas efectivas de control de la placa (Bianco et al., 2019; Garcia-Pola, Rodriguez-Lopez, Fernanz-Vigil, Bagan, & Garcia-Martin, 2019; Salgado et al., 2013; Stone, Heasman, Staines, & McCracken, 2015; Thongprasom, Carrozzo, Furness, & Lodi, 2011).

Sin embargo, ya que las enfermedades mucocutáneas que pueden cursar con GD son crónicas, la eliminación meticulosa del biofilm no suele dar como resultado una resolución completa de la GD (Bianco et al., 2019; Lim, Kang, Lee, & Shim, 2015), y se

necesitan otros tratamientos específicos, como los corticoides tópicos, para reducir las lesiones de GD y sus signos y síntomas asociados (Brennan et al., 2022; Guiglia et al., 2007; Gupta, Ghosh, & Gupta, 2017; Motta et al., 2009). Normalmente, los corticoides tópicos se utilizan en fórmulas magistrales. Estas preparaciones se realizan en solución acuosa sin alcohol o en orabase. Los corticoides tópicos más utilizados son el acetónido de triamcinolona, el propionato de clobetasol, la fluocinonida, la betametasona, la prednisolona o la fluticasona (Lodi, Manfredi, Mercadante, Murphy, & Carrozzo, 2020). Otros tratamientos antiinflamatorios e inmunosupresores como los corticoides sistémicos, tacrolimus tópico, pimecrolimus tópico, micofenolato, metotrexato, dapsona y ácido retinoico también se han utilizado en casos refractarios o en presencia de lesiones extensas de GD (Yang et al., 2016). Sin embargo, el uso de todos estos tratamientos suele estar asociado a la aparición de efectos secundarios como candidiasis oral, hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis o síndrome de Cushing (Gupta et al., 2017).

8. Estudios sobre el propóleo, la vitamina C y E en las patologías a estudiar

8.1 Estudios previos tras extracciones dentales

Se ha demostrado que tomar 600 mg/d de vitamina C por vía oral en tres dosis durante 10 días después de la extracción de premolares reduce el dolor posoperatorio y mejora la cicatrización del alveolo al reducir la herida mesiodistalmente (Pisalsitsakul, Pinnoi, Sutanthavibul, & Kamolratanakul, 2022). Otro estudio demostró que tanto la suplementación sistémica de vitamina C, como la combinación (local y sistémica) mejoran la cicatrización de los tejidos blandos, reduciendo la profundidad del alveolo después de una extracción dental (Yingcharoenthana, Ampornaramveth, Subbalekha, Sinpitaksakul, & Kamolratanakul, 2021). Por otro lado, se ha visto que la administración de 4g/día de vitamina C en pacientes que presentaron alveolitis tras una extracción se

asocia con una recuperación más rápida de ésta (Halberstein & Abrahmsohn, 2003). Además, otro estudio no observó diferencias en cuanto a la eficacia analgésica, edema posoperatorio y reducción de la apertura bucal comparando la administración de 2g de vitamina C por vía intravenosa frente a 100mg de aceclofenaco tras la extracción quirúrgica del 3M (Chaitanya et al., 2019).

La administración de vitamina E también se ha empleado para el tratamiento y/o prevención de la necrosis ósea como la osteoradionecrosis (ORN) o la provocada por medicamentos antiresortivos. La utilización de vitamina E 1000UI 1v/d junto con pentoxifilina 400mg 2v/d una semana antes de una extracción y continuando su tratamiento 1-3 meses posteriores reducen significativamente la incidencia de ORN siendo un tratamiento seguro y de bajo coste (Samani et al., 2022). Otro estudio observó que la pentoxifilina y el α -tocoferol redujeron histológicamente la osteonecrosis por bifosfonatos, aumentaron la vascularización, el número de osteocitos y la reparación del hueso alveolar en ratas sometidas a la aplicación previa de ácido zoledrónico (Delfrate et al., 2022).

En cuanto al uso del propóleo tras la extracción de 3Mi, existe un estudio previo que evaluó la microflora bucal utilizando solución etanólica al 3% de extracto de propóleo. Observaron cambios beneficiosos en las bacterias salivales, reduciendo la cantidad de *Neisseria* spp. y *Bifidobacterium* spp. y eliminando otros microorganismos como: *Streptococcus acidominimus*, *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Veillonella parvula*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus acidophilus* (Morawiec et al., 2015). Otros autores (Cosola et al., 2019) evaluaron el uso de un gel de propóleo y encontraron una menor colonización bacteriana en los hilos de sutura después de procedimientos quirúrgicos en la cavidad oral en comparación con la aplicación de gel de clorhexidina al 0,2%. Este estudio no evaluó el dolor, ni la alveolitis.

8.2 Estudios previos en enfermedades periodontales y periimplantarias

Se han observado niveles más altos de IL-17, TNF-alfa y MMP-8 en el fluido crevicular periimplantario de implantes con MP en comparación con implantes sin patología (Gleiznys et al., 2021), y niveles más altos de IL-1 β y MMP-8 en el fluido crevicular periimplantario de implantes diagnosticados con periimplantitis en comparación con implantes sanos (Hentenaar et al., 2021). Como ya hemos mencionado anteriormente, el propóleo actúa a nivel de dichos biomarcadores, por lo que podría ser eficaz en mejorar las patologías periimplantarias.

Además, el uso de productos para la salud bucal a base de propóleo ha sido probado como complemento para mantener la salud periimplantaria, observando una reducción de localizaciones con sangrado y cambios beneficiosos en las bacterias salivales cuando se usan como pasta de dientes (Morawiec et al., 2013). Se ha visto que es efectivo contra *Porphyromonas gingivalis*, aumentando la permeabilidad de su membrana e induciendo su despolarización (Yoshimasu et al., 2018).

Por otra parte, a los micronutrientes vitamina C y E se les ha atribuido un papel preventivo en las enfermedades periodontales (Van der Velden, Kuzmanova, & Chapple, 2011) y estudios recientes han demostrado que reducen la inflamación gingival en pacientes con periodontitis cuando las vitaminas C y E se complementaron con la terapia periodontal no quirúrgica habitual (Hong et al., 2019).

8.3 Estudios previos en enfermedades crónicas mucocutáneas orales

El LPO es la enfermedad más frecuentemente asociada a la GD. Es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, en la que las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL1, IL6, CRP) tienen un papel patogénico importante. De hecho, una

concentración elevada de estas citoquinas en saliva y suero se ha asociado significativamente en estos pacientes con la degeneración de la membrana basal y la progresión de las lesiones (Melguizo-Rodriguez, Costela-Ruiz, Manzano-Moreno, Ruiz, & Illescas-Montes, 2020; Mozaffari, Ramezani, Mahmoudiahmadabadi, Omidpanah, & Sadeghi, 2017; Shahidi, Jafari, Barati, Mahdipour, & Gholami, 2017; Tvarijonaviciute, Aznar-Cayuela, Rubio, Ceron, & Lopez-Jornet, 2017). Se han encontrado aumentos en la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP), como MMP-1 y MMP-9, en los tejidos gingivales de pacientes con LPO (Ertugrul, Dursun, Dundar, Avunduk, & Hakki, 2013; Romano et al., 2019). Además, la IL-17 está elevada en el suero de pacientes con enfermedades ampollas autoinmunes en comparación con los controles, lo que promueve la liberación de IL-6, IL-8, TNF- α , MMP-9 o MMP-13 (Kowalski, Kneibner, Kridin, & Amber, 2019).

Ningún tratamiento ha resultado ser completamente efectivo para el manejo de la GD. Por ello, se han explorado terapias alternativas a largo plazo, incluyendo principalmente productos naturales como el aloe vera, la curcumina, la miel o los micronutrientes (Ghahremanlo, Boroumand, Ghazvini, & Hashemy, 2019; Gupta et al., 2017). Un metaanálisis reciente ha demostrado que el propóleo podría tener efectos beneficiosos en estos pacientes con LPO, ya que el extracto de propóleo reduce significativamente las concentraciones séricas de TNF- α y proteína C reactiva (Jalali et al., 2020) y tiene un efecto inhibitor en la actividad de la MMP-9 (Jin et al., 2005; Saavedra et al., 2016).

Hay estudios que han observado niveles de vitamina C significativamente más bajos en pacientes con LPO (8,04 mg/dl), en comparación con un grupo control (19,82 mg/dl) (Nicolae et al., 2017), incluso un metaanálisis también observó una disminución de vitamina C en la saliva de pacientes con LPO (J. Wang, Yang, Wang, Zhao, & Fan,

2021). Este metaanálisis no determinó que la vitamina E en saliva estuviera reducida en pacientes con LPO (J. Wang et al., 2021), pero otro estudio sí obtuvo que los niveles salivales de vitamina A, E y C eran significativamente más bajos en pacientes con LPO, mostrando además una correlación positiva entre la vitamina C y la E (Abdolsamadi et al., 2014). Existen autores que sugieren que los antioxidantes como la vitamina C y la E pueden utilizarse en pacientes con LPO para contrarrestar las alteraciones celulares mediadas por radicales libres (Rai, Kharb, Jain, & Anand, 2008). De hecho, un estudio clínico probó la eficacia de la vitamina E en el tratamiento del LPO reticular con el fin de evaluar su efecto antioxidante en la prevención activa de la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados y el desarrollo del proceso de peroxidación lipídica. Demostraron que el tocoferol tópico era eficaz para reducir la dimensión de las lesiones en el curso del LPO reticular, pero no mejoró la puntuación de la EVA (Bacci et al., 2017).

Además, los radicales libres pueden jugar un papel central en la etiología del LPO (Upadhyay, Carnelio, Shenoy, Gyawali, & Mukherjee, 2010). La infiltración subepitelial de linfocitos T en el LPO contribuye a la producción local de citoquinas, que pueden estimular la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) (Shirzad et al., 2014). La presencia de apoptosis es una característica del LPO. Las ERO son mediadores esenciales de la apoptosis y pueden provocar la disfunción de los queratinocitos y su apoptosis (Sankari, Babu, Rajesh, & Kasthuri, 2015).

Un estudio reciente proporcionó una revisión completa de la asociación de micronutrientes con el LPO, y vieron una disminución en los niveles de antioxidantes y un aumento en los niveles de oxidantes en pacientes con LPO (Gholizadeh & Sheykhbahaei, 2021), siendo ambos significativos. En línea con estos hallazgos, también se ha encontrado un aumento de óxido nítrico (NO) y malondialdehído (MDA) en pacientes con LPO. Por lo que, se sugieren como biomarcadores para monitorizar la

actividad de la enfermedad y las respuestas terapéuticas en el LPO (Humberto, Pavanin, Rocha, & Motta, 2018; S. Singh et al., 2022).

III. JUSTIFICACIÓN

No existe ningún tratamiento completamente efectivo para minimizar las complicaciones relacionadas con la extracción del 3Mi, para tratar la MP, ni para manejar la GD.

La clorhexidina se ha propuesto como uno de los tratamientos más utilizados tras la extracción del 3Mi o para tratar la MP, pero no está exenta de efectos adversos como la disgeusia, la tinción dental, las náuseas o la generación de resistencias. Por otra parte, los pacientes que presentan GD debida a alguna enfermedad mucocutánea crónica suelen recibir corticoides tópicos en los periodos sintomáticos, que tampoco están exentos de efectos secundarios como la candidiasis, el aumento de la glucemia, el aumento de los valores de la tensión arterial, la aparición de síndrome de Cushing, etc.

Por estos motivos, existe la necesidad de investigar nuevas terapias en las tres patologías orales comentadas que no presenten efectos secundarios. La aplicación de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E podría contribuir a mejorar estas alteraciones debido a su efecto antiinflamatorio, analgésico, antibacteriano y cicatrizante. Hasta donde sabemos, no existen estudios que hayan evaluado la aplicación de dicho gel para prevenir complicaciones relacionadas con la extracción del 3Mi, para tratar la MP, ni para manejar la GD.

IV. HIPÓTESIS

1. HIPÓTESIS GENERAL

La aplicación de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y E es más eficaz que un gel placebo en el manejo de las complicaciones derivadas de la extracción del 3Mi, para el tratamiento de la MP y para el manejo de la GD.

2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

Estudio 1: La aplicación de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E resulta más eficaz que un gel placebo en el manejo de las complicaciones derivadas de la extracción quirúrgica del 3Mi impactado, previniendo la alveolitis, disminuyendo el dolor y reduciendo la inflamación postoperatoria.

Estudio 2: La aplicación de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E junto con la remoción profesional de placa resulta más eficaz que un gel placebo junto con la remoción profesional de placa en el manejo de la MP, mejorando los aspectos clínicos y microbiológicos.

Estudio 3: La aplicación de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E junto con la remoción profesional de placa resulta más eficaz que un gel placebo junto con la remoción profesional de placa en el manejo de la GD, mejorando la clínica, el dolor y la calidad de vida de estos pacientes.

V. OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia y seguridad de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E en patología ósea y mucosa.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudio 1: Analizar los efectos de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E en la prevención de las complicaciones derivadas de la extracción del 3Mi impactado con respecto a un gel placebo. Para ello se estudiará: la aparición de alveolitis según los criterios de Blum, el dolor postoperatorio con una escala visual analógica (EVA), el consumo de analgésicos de rescate, el trismo, la inflamación, la cicatrización de la herida y los posibles efectos adversos del gel.

Estudio 2: Analizar los efectos de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E junto con la remoción profesional de placa para el tratamiento de la MP en comparación con un gel placebo. Para ello se estudiará: la resolución completa de MP; las variables periodontales IP, SS, PS, índice de sangrado modificado (ISM), enrojecimiento mucoso, banda de encía queratinizada; las bacterias periodontopatógenas mediante cultivo y los posibles efectos adversos del gel.

Estudio 3: Analizar los efectos de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E junto con la remoción profesional de placa en el manejo de pacientes con GD con respecto a un placebo. Para ello se estudiará: la severidad de la GD con una puntuación clínica (PCGD), las variables periodontales (IP, SS, PS), el dolor según la EVA, el impacto en la calidad de vida relacionado con la salud oral con el cuestionario OHIP-14 y los posibles efectos adversos del gel.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS

Tanto **Material y Métodos** como **Resultados** de cada uno de los tres estudios que forman parte de esta Tesis Doctoral, han sido descritos detalladamente y publicados como artículos científicos independientes con las siguientes referencias:

Estudio 1: González-Serrano J, López-Pintor RM, Cecilia-Murga R, Torres J, Hernández G, López-Quiles J. Application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E to prevent alveolar osteitis after impacted lower third molar surgery. A randomized, double-blind, split-mouth, pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Mar 1;26(2):e118-e125. doi: 10.4317/medoral.23915.

Estudio 2: González-Serrano J, López-Pintor RM, Serrano J, Torres J, Hernández G, Sanz M. Short-term efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on peri-implant mucositis: A double-blind, randomized, clinical trial. *J Periodontal Res*. 2021 Oct;56(5):897-906. doi: 10.1111/jre.12886.

Estudio 3: González-Serrano J, Serrano J, Sanz M, Torres J, Hernández G, López-Pintor RM. Efficacy and safety of a bioadhesive gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on desquamative gingivitis: a double-blind, randomized, clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2023 Feb;27(2):879-888. doi: 10.1007/s00784-022-04653-0.

ARTÍCULO 1

Aplicación de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E para prevenir la alveolitis tras la cirugía de terceros molares inferiores impactados. Un estudio piloto aleatorizado a doble ciego y boca partida.

Objetivos. El propóleo tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y cicatrizantes. El propósito de este estudio fue determinar si un gel que contiene 2% de extracto de propóleo, 0,2% de ácido ascórbico y 0,2% de acetato de tocoferol es efectivo en la prevención de complicaciones quirúrgicas relacionadas con extracciones de terceros molares inferiores impactados.

Material y métodos. Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, a boca partida. Se incluyeron 15 pacientes que necesitaban extracciones de terceros molares inferiores impactados bilaterales con una dificultad quirúrgica similar. Se administró aleatoriamente el gel estudio o placebo dentro de los alveolos posteriores a la extracción. Cada paciente recibió instrucciones de aplicar el gel 3 veces al día en la herida quirúrgica durante una semana. Después de un mes, se extrajo el tercer molar contralateral y se aplicó el gel opuesto. Los siguientes parámetros fueron diagnosticados/evaluados y luego registrados: alveolitis siguiendo los criterios de Blum; hinchazón y trismus en el día uno, dos, tres y siete después de la intervención; cicatrización de la herida en el séptimo día después de la intervención; dolor postoperatorio usando una escala analógica visual; y el número de analgésicos que había tomado el paciente.

Resultados. Se realizaron un total de veintiséis procedimientos quirúrgicos en 13 pacientes (edad media $20,67 \pm 2$ años). Se observó presencia de alveolitis en 3 pacientes del grupo placebo (23,1%) y en ninguno del grupo test (0%) ($p=0,25$). No se informaron

diferencias estadísticamente significativas en la hinchazón, el trismo, la cicatrización de heridas o el consumo de analgésicos entre los dos grupos. Pero se encontró un dolor posoperatorio estadísticamente menor durante los 7 días posteriores a las extracciones quirúrgicas según la escala analógica visual en el grupo test en comparación con el grupo placebo ($p=0,007$). No se observaron efectos secundarios.

Conclusiones. La aplicación de este gel puede ser efectiva en la prevención de alveolitis y, por lo tanto, en la reducción del dolor postoperatorio después de las extracciones de terceros molares incluidos. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorios con una muestra más grande para confirmar estos resultados.

Application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E to prevent alveolar osteitis after impacted lower third molar surgery. A randomized, double-blind, split-mouth, pilot study

José González-Serrano ¹, Rosa María López-Pintor ², Roberto Cecilia-Murga ³, Jesús Torres ², Gonzalo Hernández ², Juan López-Quiles ³

¹ PhD Student. Department of Dental Clinical Specialities. ORALMED research group. School of Dentistry, Complutense University of Madrid, Spain

² Department of Dental Clinical Specialities. ORALMED research group. School of Dentistry, Complutense University of Madrid, Spain

³ Department of Dental Clinical Specialities. School of Dentistry, Complutense University of Madrid, Spain

Correspondence:
Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas
Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid
Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040, Madrid, Spain
rmlopezp@ucm.es

Received: 18/04/2020
Accepted: 27/01/2021

González-Serrano J, López-Pintor RM, Cecilia-Murga R, Torres J, Hernández G, López-Quiles J. Application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E to prevent alveolar osteitis after impacted lower third molar surgery. A randomized, double-blind, split-mouth, pilot study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2021 Mar 1;26 (2):e118-25.

Article Number: 23915 <https://www.medicinaoral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689316 - p-ISSN 1698-4447 - e-ISSN: 1698-6946
eMail: medicina@medicinaoral.com
Indexed in:
Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Elsevier
Index Médico Español

Abstract

Background: Propolis has anti-inflammatory, analgesic and healing properties. The purpose of this study was to determine whether a gel containing 2% of propolis extract, 0.2% of ascorbic acid and 0.2% of tocopherol acetate is effective in preventing surgical complications related to impacted lower third molar extractions.

Material and Methods: A randomized, double-blind, split-mouth study was performed. Fifteen patients were recruited who needed bilateral impacted lower third molar extractions with a similar surgical difficulty. A test or placebo gel was administered randomly inside post-extraction sockets. Each patient was instructed to apply the gel 3 times/day in the surgical wound for a week. After a month, the contralateral third molar was extracted, and the opposite gel applied. The following parameters were diagnosed/evaluated and then recorded: alveolar osteitis following Blum's criteria, swelling and trismus at day one, two, three and seven post-intervention, wound healing at day 7 post-intervention, and postoperative pain using a visual analog scale, as well as, the number of analgesic pill intake.

Results: A total of twenty-six surgical procedures were performed in 13 patients (mean age 20.67±2 years). Alveolar osteitis was reported in 3 patients from the placebo group (23.1%) and none in the test group (0%) ($p=0.25$). No statistically significant differences were reported in swelling, trismus, wound healing or analgesic pill consumption between two groups. But statistically lower postoperative pain during the 7 days after surgical extractions was found according to visual analog scale in test group compared to the placebo group ($p=0.007$). No side effects were reported.

Conclusions: The application of this gel may be effective in preventing alveolitis and thus reducing postoperative pain after impacted third molar extractions. More randomized clinical trials with larger sample are needed to confirm these results.

Key words: Propolis, nanovitamin, third molar surgery, oral surgery, alveolar osteitis.

Introduction

Lower third molars (3Ms) are the most frequently impacted teeth. In many cases the presence of impacted 3Ms is related to some problems such as pericoronitis, development of tumors, cysts or reabsorption and caries of the adjacent molars (1-3). The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons recommends the extraction of asymptomatic 3Ms based on clinical studies that investigated the occurrence and progression of such lesions related to impacted teeth. For these reasons, lower 3Ms extraction are one of the most common procedures in oral and maxillofacial surgery (4).

However, its extraction leads to a series of postoperative complications such as alveolar osteitis (AO), infections, dysesthesia, bleeding, swelling, pain or deficient wound healing (5). AO is one of the most common postoperative complications with a prevalence that ranges from 1 to 37.5% (6). Insufficient blood supply of the socket, traumatic extractions, heavy sucking or spitting postoperatively, bacterial invasion, and the consequent loss of the clot have been proposed as its causes (7). The onset of AO is as an urgent dental problem that implies multiple follow-up visits and patients discomfort (8).

Different pharmacological products including antibiotics, anti-inflammatory agents, antiseptics, antifibrinolytics and recently plasma rich in growth factors have been used with contradictory results (9,10). Nonetheless, the use of systemic antibiotics does not eliminate the risk of appearance of AO (11) and may develop bacterial resistances (12). Also the use of antiseptics, anti-inflammatory and analgesics drugs does not completely reduce swelling and pain (13). Consequently, local interventions have been used to minimize these complications, yet a Cochrane systematic review concluded that there was no evidence supporting any local procedure that prevent AO (14). So, research of new treatments capable of reducing the incidence of AO is necessary.

The use of propolis in Medicine and Dentistry is mainly due to its anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, analgesic and healing properties (15). Propolis has been used as a bone-grafting substitute for the management of periodontal defects (16) and has shown to stimulate bone regeneration through inhibiting osteoclastic activity (17). A previous study evaluated the oral microflora using 3% ethanolic solution of propolis extract after the extraction of 3Ms, obtaining a reduction against facultative anaerobic oral microorganisms (18). Moreover,

Cosola *et al.* (19) evaluated a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E and found a lower bacterial colonization on suture threads after surgical procedures in the oral cavity when compared to 0.2% chlorhexidine gel application, but no pain or AO was assessed. To our knowledge, there are no studies that have evaluated the application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E gel (NBF gingival gel, Sungwon pharmaceutical co., Ltd. South Korea) to prevent complications related to the extraction of the lower 3Ms.

The aim of this study was to perform the first clinical trial to assess the effectiveness and safety of this gel in controlling post-interventional complications in patients undergoing surgical extraction of mandibular 3Ms.

Material and Methods

This study followed the guidelines established by the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) checklist (<http://www.consort-statement.org/>).

- Study design

This study was performed in a single-centre (Complutense University of Madrid). It was a double-blind, randomized and split-mouth clinical trial. Each patient underwent extraction of the two lower wisdom teeth in two different surgeries a month apart between them, and randomly received one type of treatment each time (test or placebo). Both patients and researchers did not know what treatment was being used.

- Ethics

The Ethics Committee at Hospital Clínico San Carlos of Madrid (Spain) approved the study protocol in accordance with Helsinki Declaration (Protocol No. 16/314-P). The study protocol was registered at clinicaltrials.gov (Number: NCT03641482). Prior to inclusion, the study was explained to the potential participants, who also received a written informed consent that they had to sign several days before the surgery, thus agreeing to participate in the study.

- Participants

Patients who attended the Oral Surgery and Implantology Master Programme Clinic, at the School of Dentistry at Complutense University of Madrid (Spain), between September 2016 and July 2017, were recruited.

The inclusion criteria were: (a) cooperative adult patients able to fulfill the study protocol, (b) needing surgical extractions of both lower 3Ms, (c) with moderate difficulty

(scores between 5 and 6) according to Pederson scale (20). The exclusion criteria were: (a) refuse to participate in the study, (b) failure to attend 24, 48, and 72 hours, as well as, 7 days post-surgical appointment visits, (c) smokers, (d) systemic diseases as diabetes mellitus or immunosuppression, (e) patients taking oral contraceptives, (f) patients who had taken local or systemic antibiotics less than 3 months ago, anti-inflammatory or anticoagulant medication in the previous 4 weeks, (g) patients who required antibiotic prophylaxis, (h) pregnant or breastfeeding women, (i) patients with periodontitis in active phase and/or (j) with history of allergies to local anaesthetics, antibiotics, AINEs, test gel (TG) or placebo gel (PBG) components.

- Randomization and blinding

The company Bio Nature Essence S.L., trading company of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E gel in Spain, provided the TG and PBG. Both preparations were of a gel consistency, and were contained in identical tubes (30g). PBG was similar to TG in color, flavor and density. The components present in both the PBG and TG were: Sodium-Monofluorophosphate, Silicon Dioxide, Glycerin, D-sorbitol, Polyethylene glycol, Sodium Carboxymethylcellulose, Xylitol, Sterol Glycoside, Peppermint Oil, L-Menthol, Methyl Hydroxybenzoate and Deionized Water. Propolis Extract (2%), Ascorbic Acid (0.2%) and Tocopherol Acetate (0.2%) were only present in TG. E155/151 coloring was only present in PBG to simulate the brown color of the propolis extract present in TG.

The use of TG and PBG in each patient was determined with a random number generator by the company Bio Nature Essence S.L. TG and PBG tubes were numbered consecutively from 1A to 15A and from 1B to 15B. Hence, A tubes would not always be PBG or B tubes would not always be TG, and vice versa.

Patients who met the eligibility criteria were randomized to the type of treatment (TG or PBG) and to the side of the first surgery (right or left). The side of the first surgery was determined by tossing a coin. Patients received the corresponding gel tube A (TG or PBG) after the first surgery. One month later, the remaining wisdom tooth was extracted and gel tube B with the opposite gel was applied. The patients, the oral surgeon (José González-Serrano) (JGS) and the researcher who collected the data (Roberto Cecilia-Murga) (RCM) ignored the gel that they were using. The randomization code was revealed after all patients finished the trial and before analyzing the data, performing a double-blind study.

- Interventions and instructions to patients

All 3Ms surgical interventions were performed by the same oral surgeon (JGS) with extensive experience in these types of procedures. An ortopantomography was used to classify the extraction difficulty according to

Pederson scale (20), and only those presenting moderate difficulty (scores between 5 and 6) were selected. All surgical procedures were done under local anaesthesia with 4% articaine and 1:100,000 epinephrine. After a lineal incision from mesial of the lower first molar with a distal extension to the mandibular ramus was performed, a mucoperiosteal flap was raised and ostectomy was done using a No. 8 tungsten carbide bur mounted on a handpiece. When necessary, the molar was sectioned with the same bur. An elevator was used to complete the extraction procedure.

Once the molar was extracted, the socket was cleaned with saline solution, and gel from tube A was introduced into the socket. Afterwards, the flap was sutured with two isolated stitches using 3-0 non-resorbable silk thread (Ergon Sutramed S.p.A., Magliano del Marsi, AQ, 67062, Italy). All the patients were prescribed amoxicillin 750mg 3times/day for 7 days, ibuprofen 600mg 3times/day for 3 days, and magnesium metazizole 575mg only when necessary. Gel tubes A were given to the patients. They were instructed to apply it in the surgical wound 3 times per day for 7 days after brushing their teeth. Previously, they had to dry the area of the wound with gauze. Suture was removed after 7 days. The same oral surgeon (JGS) performed the contralateral extraction one month after the first intervention and the opposite gel (gel B) was applied. Therefore, each subject received both gels (TG and PBG) in a split-mouth design manner.

- Clinical examination

A non-operating investigator (RCM) recorded pre-operative and post-operative measurements (AO, swelling, trismus and wound healing). RCM was blinded to the intervention used.

AO was assessed after 24, 48 and 72 hours of the intervention. AO was diagnosed following Blum's criteria (7). Extraoral swelling was measured with a 3-0 silk suture put between tragus and pogonium, following the maximal convexity of the cheek, and measured against a rule. Trismus were evaluated using a Vernier gauge to measure the interincisal distance between the right upper and lower central incisors (21). A first measurement was made before surgery, which was compared with the measurements taken at 24, 48, 72 hours and 7 days after the extraction. After 7 days, when the suture was removed, wound healing was classified as 'good', 'acceptable' or 'bad' according to Madrazo-Jiménez *et al.* scale (22), which consider 3 characteristics: wound edges, color of the mucosa and wound closure. 'Good' is considered when wound edges are aesthetic, clean and with good opposing edges; the color of the mucosa is identical to the surrounding area; and wound closure is complete or without dehiscence. 'Acceptable' is considered when wound edges are slightly irregular, with light bleeding or erythema; the color of the mucosa is similar to the

surrounding area; and wound closure presents 1-2mm dehiscence. Finally, 'bad' is considered when wound edges are irregular, with moderate or heavy bleeding, exudate, pus, foul odor and/or signs of infection; the color of the mucosa is erythematous and wound closure presents a dehiscence >2mm, open wound, keloid formation or unaesthetic closure.

The patients recorded postoperative pain using a 10-cm horizontal visual analog scale (VAS), ranging from 0 ("no pain") to 10 ("the worst pain imaginable") at 9 pm for 7 consecutive days. The patients also recorded the number of rescue analgesic pill consumption (magnesium met-amizole 575mg) for the first 3 days post-intervention.

- Sample size and statistical analysis

We calculated the sample size according to the data from the study by Haraji and Rakhshan (20) using cloxhidine gel 0.2% versus placebo in the prevention of AO after lower 3Ms extractions. A 35.6% of patients receiving placebo of this study suffered AO after lower 3Ms surgery. In our study, we estimated that less than 4% of the test group would suffer AO. A sample size of 13 subjects in each study group was estimated to be required to obtain 80% power to detect this effect as statistically significant ($\alpha=0.10$).

SPSS software for Windows version 25.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Sta-

tistical analysis comprised basic descriptive statistics. Changes between baseline and measurements taken at 24, 48, 72 hours and 7 days after the extractions were calculated. Mean VAS scores during the 7 days after surgical interventions and mean consumption of analgesic pills were obtained. Shapiro Wilk goodness-of-fit test were used to determine the normal distribution of the quantitative variables. Due to the split-mouth study design, comparison between the PBG and TG sides was performed using Wilcoxon signed-rank test. To assess possible differences among dichotomous variables McNemar's test was used. We used Friedman's test to analyze repeated intragroup measurements. Significance level was set at $p \leq 0.05$.

Results

- Participant flow

Eighteen patients were recruited to participate in this study. After recruitment, 3 patients refused to participate for work reasons and were withdrawn before randomization. Therefore, fifteen patients were included in this study. Thirteen finally completed the study (10 women and 3 men; mean age 21.15 ± 2.03 years). Two patients did not wish to perform the second left or right wisdom tooth extraction and were excluded post-randomisation (Fig. 1).

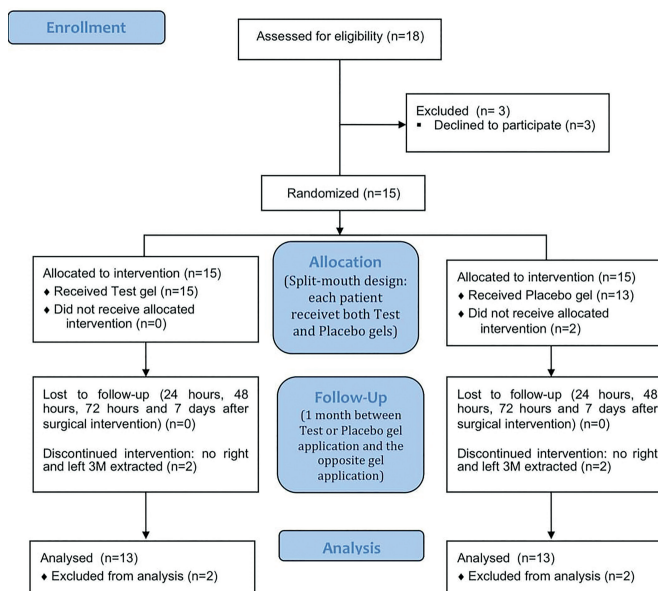


Fig. 1: Consort Flow diagram on subject enrollment, allocation, follow-up and analysis.

- Baseline data

After a split-mouth design, the variables age and gender were the same for test and placebo groups. The molar position and surgical difficulty of the sample are shown in Table 1.

- Outcomes

AO was reported in 3 out of 13 sockets (23.10%) in PBG group and in none (0%) of the TG group ($p=0.25$).

Mean swelling increase with regard to preoperative status was 0.42 ± 0.24 cm and 0.41 ± 0.28 cm ($p=0.92$) in the first postoperative day, 0.49 ± 0.37 cm and 0.46 ± 0.38 cm ($p=0.85$) in the second postoperative day, 0.25 ± 0.3 cm and 0.21 ± 0.3 cm ($p=0.59$) in the third postoperative day, and 0.02 ± 0.05 cm and 0.04 ± 0.14 cm ($p=0.65$) in the seventh postoperative day in PBG and TG, respectively (Fig. 2). Intragroup changes in swelling at all four assessment points were significant in both groups ($p=0.0001$).

Mouth opening capacity (trismus) was reduced in 1.58 ± 1.29 cm (30.68%) and 1.98 ± 0.85 cm (38.82%) ($p=0.27$) in the first postoperative day, 1.37 ± 1.22 cm

(26.6%) and 1.62 ± 0.89 cm (31.76%) ($p=0.78$) in the second postoperative day, 1.05 ± 1.11 cm (20.39%) and 1.08 ± 0.82 cm (20.2%) ($p=0.75$) in the third postoperative day, and 0.49 ± 0.89 cm (9.51%) and 0.51 ± 0.49 cm (10%) ($p=0.44$) in the seventh postoperative day for PBG and TG, respectively. Intragroup changes in mouth opening capacity at all four assessment points were significant in PBG ($p=0.001$) and TG ($p=0.0001$).

Wound healing was considered 'bad' in 23.1% and 0%, 'acceptable' in 30.8% and 38.5%, and 'good' in 46.2% and 61.5% of PBG and TG sockets at the seventh postoperative day ($p=0.16$), respectively (Fig. 3).

The mean VAS scores during the 7 days after surgical intervention were statistically lower in TG (2.86 ± 1.74) when compared to PBG (3.92 ± 1.65) ($p=0.007$). A mean of 0.63 ± 0.57 analgesic pills consumption was recorded in PBG and 0.38 ± 0.39 in TG during the first three days after 3Ms extractions ($p=0.16$).

- Harms

No adverse reactions or discomfort were reported with either TG or PBG application.

Table 1: Sample and surgical variables.

Patients sample (n = 13)		3M sample (n = 26)		P
		Placebo gel (n = 13)	Test gel (n = 13)	
Age (years)		21.15±2.03		
Sex	Male	3/13 (23.1%)		
	Female	10/13 (76.9%)		
Tooth extracted	38	9/13 (69.23%)	4/13 (30.77%)	0.27
	48	4/13 (30.77%)	9/13 (69.23%)	
Pederson scale		5.92±0.86	5.67±1.56	0.87
Surgical time (seconds)		1141.31±360.58	1052.38±365.83	0.28

3M:Third molar

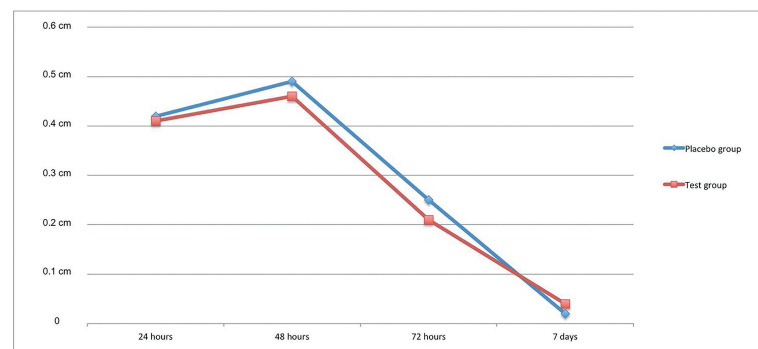


Fig. 2: Increase of inflammation with regard to the first day in Test and Placebo groups 24, 48, 72 hours and 7 days post-surgical intervention.

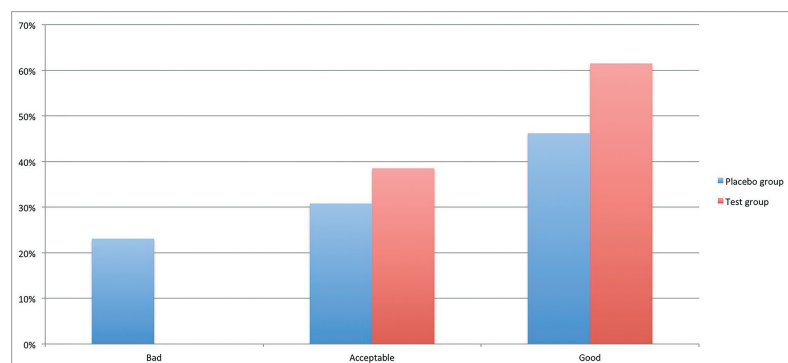


Fig. 3: Wound healing proportion in Test and Placebo groups at seventh postoperative day classified according to Madrazo-Jiménez et al. scale.

Discussion

The propolis properties may prevent AO after 3Ms extraction. The results of the present study show that the presence of AO was lower in TG than in PBG, however no statistically significant differences were observed. It may be explained because the application of TG in suture threads is related to a lower bacterial colonization compared with the use of chlorhexidine (19) and also the antioxidant effect of nanovitamin C and E of TG used in the present study could have added a positive effect in preventing AO (23).

There are no previous studies about the use of TG after the extraction of lower 3Ms. It is therefore not possible to compare our results with other similar studies using this product. Popovska *et al.* (24) published a case report of a patient that obtained the complete healing of oral lesions of erosive lichen planus by applying TG gel 3 times a day for 4 weeks. Additionally, in a randomized controlled study, Dednath *et al.* (25) obtained statistically significant differences at 3 months in probing pocket depth and clinical attachment level when TG gel was applied together with scaling and root planning, compared to a control group where scaling and root planning was only performed. Also, in a similar study, Giammarinaro *et al.* (23) found significantly better improvement of the oxidative status of saliva using TG when compared to chlorhexidine. Therefore, more scientific research is required to confirm the benefits of TG as antibacterial, wound healing, anti-inflammatory, analgesic, or probiotic agent to treat oral diseases.

Nonetheless, several local treatments have been used to prevent post-surgical complications after 3Ms extractions, with chlorhexidine being the most studied (14). These treatments have been applied intra-alveolar, topically, in rinses or in combination with each other.

A meta-analysis (26) evaluating intra-alveolar 0.2% chlorhexidine gel application for the prevention of AO after mandibular 3Ms extractions showed AO rates of 0-23% and 5-35.6% in test and control groups, respectively. However, only 3 of the 11 studies selected in the meta-analysis (26) had a split-mouth design, which limits the control of variables such as oral hygiene. Moreover, 6 of the 11 studies included smokers (26), which may have altered AO rates (27). In our study, we excluded smokers and we applied intra-alveolar and topical TG or PBG with a split-mouth design, obtaining AO rates of 0% and 23.10% in TG and PBG, respectively. Therefore, it seems that TG gel achieved such good AO rates as chlorhexidine. Consequently, TG gel may be an alternative to chlorhexidine, since there are some complications and side effects related to chlorhexidine application, such as mild contact dermatitis and anaphylaxis, dysgeusia, as well as, bacterial resistances with its prolonged use (28). Chlorhexidine has also been used in combination with chitosan, which can cause allergic reactions to people who are allergic to shellfish (22,29). Regarding other complications related to the extraction of lower 3Ms, the present study found no statistically significant differences between two groups in mouth opening, swelling and analgesic pills consumption, but statistically lower postoperative pain according to VAS was found during the 7 days after surgical extractions in TG compared to PBG. Concerning the use of chlorhexidine, Jesudasan *et al.* (30) obtained that 0.2% chlorhexidine gel decreased pain, inflammation and showed better wound healing when comparing to a control group. Similarly, López-López *et al.* (29) compared the efficacy of 0.2% chlorhexidine, dexpantenol, allantoin and chitosan gel versus bicarbonate oral rinse and found statistically significant reduction in pain intensity

at day 7, swelling and lower analgesic pills consumption in the test group. However, Madrazo-Jiménez *et al.* (22) evaluated the same gel with 0.2% chlorhexidine, dexpantenol, allantoin and chitosan and found that there were no statistically significant differences in facial swelling, trismus and postoperative pain between study and placebo groups. Nonetheless, they reported statistically significant differences in wound healing on day 7. They observed that 80% of test group presented 'good' healing vs. 28% in placebo group. In the present study, we found that wound healing in the seventh postoperative day was 'good' in 61.5% and 46.2% of the sockets in TG and PBG, respectively, although no statistically significant differences between two groups were observed. The main limitation of this pilot study is the sample obtained, as it was difficult to obtain patients with two impacted lower 3Ms with similar surgical difficulty and to make them come to our dental clinic at 24, 48, 72 hours and 7 days after the surgery. Another limitation is the intake of antibiotics during the postoperative period. However, in the postgraduate program where the study was performed, it corresponds to the daily clinical practice.

In conclusion, this study shows that a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E is safe, reduces postoperative pain and may also reduce AO after impacted lower 3Ms extractions. It is necessary to perform more randomized controlled clinical trials with larger samples to confirm these positive results.

References

- Oenning AC, Melo SL, Groppo FC, Haiter-Neto F. Mesial inclination of impacted third molars and its propensity to stimulate external root resorption in second molars -a conebeam computed tomographic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73:379-86.
- Saravana GH, Subhashraj K. Cystic changes in dental follicle associated with radiographically normal impacted mandibular third molar. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46:552-3.
- Garaas RN, Fisher EL, Wilson GH, Phillips C, Shugars DA, Blakey GH, et al. Prevalence of third molars with caries experience or periodontal pathology in young adults. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70:507-13.
- Farish SE, Bouloux GF. General technique of third molar removal. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007;19:23-43.
- Osborn TP, Frederickson G Jr, Small IA, Torgerson TS. A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985;43:767-69.
- Heasman PA, Jacobs DJ. A clinical investigation into the incidence of dry socket. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1984;22:115-22.
- Blum IR. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis). A clinical appraisal of the standardization, etiopathogenesis and management: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31:309-17.
- Bloomer CR. Alveolar osteitis prevention by immediate placement of medicated packing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:282-84.
- King EM, Cerajewska TL, Locke M, Claydon NCA, Davies M, West NX. The Efficacy of Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Alveolar Osteitis: A Randomized Controlled Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76:1150-9.
- López-Cedrún JL, Pijoan JI, Fernández S, Santamaria J, Hernandez G. Efficacy of amoxicillin treatment in preventing postoperative complications in patients undergoing third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:5-14.
- Ramos E, Santamaria J, Santamaria G, Barbier L, Arteagoitia I. Do systemic antibiotics prevent dry socket and infection after third molar extraction? A systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122:403-25.
- Aragon-Martinez OH, Isordia-Espinoza MA, Tejada Nava FJ, Aranda Romo S. Dental Care Professionals Should Avoid the Administration of Amoxicillin in Healthy Patients During Third Molar Surgery: Is Antibiotic Resistance the Only Problem? *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74:1512-3.
- Eroglu CN, Durmus E, Kiresi D. Effect of low-dose dextketoprofen trometamol and paracetamol on postoperative complications after impacted third molar surgery on healthy volunteers: A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19:e622-7.
- Daly B, Sharif MO, Newton T, Jones K, Worthington HV. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD006968.
- Abou Neel EA, Bozec L, Perez RA, Kim HW, Knowles JC. Nanotechnology in dentistry: prevention, diagnosis, and therapy. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:6371-94.
- Zohery AA, Meshri SM, Madi MI, Abd El Rehim SS, Nour ZM. Egyptian propolis compared to nanohydroxyapatite graft in the treatment of Class II furcation defects in dogs. *J Periodontol.* 2018;89:1340-50.
- Toker H, Ozan F, Ozer H, Ozdemir H, Eren K, Yeler H. A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2008;79:1089-94.
- Morawiec T, Mertas A, Wojtyczka RD, Niedzielska I, Dziedzic A, Bubilek-Bogacz A, et al. The Assessment of Oral Microflora Exposed to 3% Ethanol Extract of Brazilian Green Propolis Preparation Used for Hygiene Maintenance following Minor Oral Surgeries. *Biomed Res Int.* 2015;2015:869575.
- Cosola S, Giammarinaro E, Marconcini S, Lelli M, Lorenzi C, Genovesi AM. Prevention of bacterial colonization on suture threads after oral surgery: comparison between propolis- and chlorhexidine-based formulae. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019;33:1275-81.
- Haraji A, Rakhshan V. Single-dose intra-alveolar chlorhexidine gel application, easier surgeries, and younger ages are associated with reduced dry socket risk. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:259-65.
- Oladega AA, James O, Adeyemo WL. Cyanoacrylate tissue adhesive or silk suture for closure of surgical wound following removal of an impacted mandibular third molar: A randomized controlled study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47:93-8.
- Madrazo-Jiménez M, Rodríguez-Caballero Á, Serrera-Figallo MÁ, Garrido-Serrano R, Gutiérrez-Corrales A, Gutiérrez-Pérez JL, et al. The effects of a topical gel containing chitosan, 0.2% chlorhexidine, allantoin and despanthenol on the wound healing process subsequent to impacted lower third molar extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:696-702.
- Giammarinaro E, Marconcini S, Genovesi A, Poli G, Lorenzi C, Covani U. Propolis as an adjuvant to non-surgical periodontal treatment: a clinical study with salivary anti-oxidant capacity assessment. *Minerva Stomatol.* 2018;67:183-8.
- Popovska M, Fidovski J, Mindova S, Dirjanska K, Ristoska S, Stefanovska E, et al. The Effects of NBF Gingival Gel Application in the Treatment of the Erosive Lichen Planus: Case Report. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4:158-63.
- Debnath K, Chatterjee A, Priya VS. Evaluation of Nano-Bio Fusion gel as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A clinico-microbiological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20:543-8.
- Zhou J, Hu B, Liu Y, Yang Z, Song J. The efficacy of intra-alveolar 0.2% chlorhexidine gel on alveolar osteitis: a meta-analysis. *Oral Dis.* 2017;23:598-608.
- Halabi D, Escobar J, Muñoz C, Uribe S. Logistic regression analysis of risk factors for the development of alveolar osteitis. *J Oral*

Maxillofac Surg. 2012;70:1040-4.

28. Silvestri DL, McEnery-Stonelake M. Chlorhexidine: uses and adverse reactions. *Dermatitis*. 2013;24:112-8.

29. Lopez-Lopez J, Jan-Pallí E, González-Navarro BG, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Milani M. Efficacy of chlorhexidine, dexpanthenol, allantoin and chitosan gel in comparison with bicarbonate oral rinse in controlling post-interventional inflammation, pain and cicatrization in subjects undergoing dental surgery. *Curr Med Res Opin*. 2015;31:2179-83.

30. Jesudasan JS, Wahab PU, Sekhar MR. Effectiveness of 0.2% chlorhexidine gel and a eugenol-based paste on postoperative alveolar osteitis in patients having third molars extracted: a randomised controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53:826-30.

Funding

Bionature Essence S.L. supported this trial through a contract signed with Complutense University of Madrid. The company supplied the products (test/placebo) and the funding covered necessary materials to carry out the study and helped cover in part the costs arising from

the dissemination of the results. Bionature Essence S.L. did not analyze and interpret the data. In addition, they did not collaborate in the writing of the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethics

Hospital Clinico San Carlos of Madrid (Protocol No. 16/314-P).

Authors contributions

José González-Serrano: Concept/design, surgeries, data analysis/interpretation, and writing of the manuscript.

Rosa María López-Pintor: Concept/design, statistics, data analysis/interpretation, and writing of the manuscript.

Roberto Cecilia-Murga: Data collection, critical revision of the manuscript.

Jesús Torres: Data interpretation, critical revision of the manuscript.

Gonzalo Hernández: Concept/design, critical revision of the manuscript.

Juan López-Quiles: Concept/design, critical revision of the manuscript.

ARTÍCULO 2

Eficacia a corto plazo de un gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E en la mucositis periimplantaria. Un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego.

Objetivos. El propóleo tiene un efecto antiinflamatorio y antibacteriano que podría mejorar la salud periimplantaria. El objetivo de este trabajo fue determinar la eficacia de un gel que contiene extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E como coadyuvante del desbridamiento mecánico en el tratamiento de la mucositis periimplantaria (MP).

Material y métodos. Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, en pacientes con al menos un implante con MP. Los pacientes recibieron una profilaxis profesional y se les indicó que usaran un gel test o control como pasta de dientes tres veces al día durante un mes. Se evaluaron parámetros clínicos y microbiológicos. Se consideró resolución de MP la ausencia de sangrado al sondaje (SS). Los datos se analizaron con la U de Mann-Whitney, el rango con signo de Wilcoxon y la prueba de chi-cuadrado.

Resultados. Participaron 46 pacientes (23 en cada grupo). Después del tratamiento, el 26,1% de los pacientes del grupo test mostraron una resolución completa de la MP frente al 0% en el grupo de control ($p=0,02$). Se observaron reducciones significativas en el IP ($p=0,03$), SS ($p=0,04$) y PS ($p=0,027$) en grupo test en comparación con el grupo control. La reducción de *Tannerella forsythia* fue estadísticamente mayor en el grupo test que en el de control al mes de seguimiento ($p=0,02$). La bacteria *Porphyromonas gingivalis* se redujo estadísticamente en el grupo test desde el inicio hasta el seguimiento de un mes ($p=0,05$).

Conclusiones: El gel test mejoró clínicamente la MP y mostró cierto efecto antimicrobiano después de un mes en comparación con el grupo de control. Se requieren más ensayos clínicos a largo plazo para confirmar estos resultados.

Short-term efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on peri-implant mucositis: A double-blind, randomized, clinical trial

José González-Serrano¹ | Rosa María López-Pintor¹ | Julia Serrano¹ | Jesús Torres¹ | Gonzalo Hernández¹ | Mariano Sanz²

¹Department of Dental Clinical Specialities, ORALMED research group, School of Dentistry, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

²Department of Dental Clinical Specialities, School of Dentistry, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

Correspondence

Rosa María López-Pintor Muñoz, Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal s/n 28040, Madrid, Spain.
Email: rmlopezp@ucm.es

Funding information

Bio Nature Essence S.L.

Abstract

Objective: To determine the efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E as adjuvant to mechanical debridement in the treatment of peri-implant mucositis (PM).

Background: Propolis has anti-inflammatory and antibacterial effect that may improve peri-implant health.

Methods: A randomized, double-blind study was performed on patients with at least one implant with PM. Participants received a professional prophylaxis and were instructed to use either test or a control gel as toothpaste three times/day for 1 month. Clinical and microbiological parameters were evaluated. PM resolution was considered in absence of bleeding on probing (BOP). Data were analysed with Mann-Whitney U, Wilcoxon signed-rank and chi-square tests.

Results: Forty-six patients participated (23 in each group). After treatment, 26.1% of test patients showed complete PM resolution versus 0% in control group ($p = .02$). Significant reductions were observed in plaque index ($p = .03$), BOP ($p = .04$) and probing depths ($p = .027$) in test compared with control group. The reduction in *Tannerella forsythia* was statistically greater in test than in control group at 1-month follow-up ($p = .02$). *Porphyromonas gingivalis* was statistically reduced in test group from baseline to 1-month follow-up ($p = .05$).

Conclusion: Test gel clinically improved PM and showed certain antimicrobial effect after 1 month in comparison with control group. Further long-term clinical trials are required to confirm these results.

KEYWORDS

antioxidants, dental implants, peri-implant mucositis, propolis

1 | INTRODUCTION

Peri-implant mucositis (PM) has been recently defined as a reversible inflammation of the peri-implant tissue. The definition of a case of PM is based on the presence of bleeding on gentle probing and/or

suppuration in absence of radiographic bone loss.¹ This condition has a prevalence of around 40%^{2,3} and if not treated, may progress to peri-implantitis.⁴⁻⁶

The efficacy of the treatment of PM has not demonstrated high predictability since in spite of good plaque control, mechanical

ARTÍCULO 3

Eficacia y seguridad de un gel bioadhesivo con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E en la gingivitis descamativa. Un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego.

Objetivos. Evaluar la eficacia de un gel a base de propóleo y nanovitaminas C y E como coadyuvante a la eliminación profesional de placa en la gingivitis descamativa (GD).

Material y métodos. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en pacientes que padecían GD. Los pacientes recibieron profilaxis supragingival profesional con instrucciones de higiene oral y fueron asignados aleatoriamente para utilizar el gel test o control como pasta de dientes y aplicarlo en las lesiones de GD 3 veces al día durante 4 semanas. La puntuación clínica de GD (PCGD), las variables periodontales clínicas, la escala analógica visual (VAS) para el dolor y el perfil de impacto en la salud oral (OHIP-14) se recogieron al inicio del estudio, y a las 2 y 4 semanas.

Resultados. Veintidós pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo test (n=11) o al grupo de control (n=11). Dieciocho tenían diagnóstico de liquen plano oral y cuatro de penfigoide benigno de las mucosas. La PCGD disminuyó estadísticamente en ambos grupos después del tratamiento sin diferencias significativas entre los grupos. Los resultados clínicos periodontales disminuyeron en ambos grupos, pero no se observaron diferencias significativas. Las variables periodontales mejoraron estadísticamente en el grupo test después del tratamiento. Las puntuaciones VAS y OHIP-14 disminuyeron en los grupos test y control sin diferencias significativas. El grupo test mostró una disminución estadística en las puntuaciones VAS y OHIP-14 después del tratamiento.

Conclusiones. El gel test puede aliviar la GD y mejorar la calidad de vida sin efectos secundarios.



Efficacy and safety of a bioadhesive gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on desquamative gingivitis: a double-blind, randomized, clinical trial

José González-Serrano¹ · Julia Serrano¹ · Mariano Sanz¹ · Jesús Torres¹ · Gonzalo Hernández¹ · Rosa María López-Pintor^{1,2}

Received: 5 May 2022 / Accepted: 20 July 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Objectives To evaluate the efficacy of a gel-containing propolis extract, nanovitamin C, and nanovitamin E as adjuvants to professional plaque removal on desquamative gingivitis (DG).

Materials and methods A randomized clinical trial was conducted on patients suffering DG due to mucocutaneous diseases. Patients received professional supragingival prophylaxis with oral hygiene instructions and were randomly assigned to use test or control gels as toothpaste and to apply it on DG lesions 3 times/day for 4 weeks. DG clinical score (DGCS), clinical periodontal variables, and visual analog scale (VAS) for pain and oral health impact profile (OHIP-14) were collected at baseline, 2 and 4 weeks.

Results Twenty-two patients were randomly assigned to test ($n = 11$) or control group ($n = 11$). Eighteen had diagnosis of oral lichen planus and four of mucous membrane pemphigoid. DGCS statistically decreased in both groups after treatment with no significant differences between groups. Clinical periodontal outcomes decreased in both groups, but no significant differences were observed. Periodontal variables statistically improved only in test group after treatment. VAS and OHIP-14 scores decreased in test and control groups without significant differences. However, only one test group showed a statistically significant decrease in VAS and OHIP-14 scores after treatment. No adverse effects were reported.

Conclusions Test gel may alleviate DG and improve quality of life without side effects.

Clinical relevance A gel-containing propolis extract, nanovitamin C, and nanovitamin E as adjuvants to mechanical debridement may improve both clinical and patient related outcomes in DG patients without side effects.

Clinical trial registration.

The study protocol was registered at clinicaltrials.gov with the following number: NCT05124366 on October 16, 2021.

Keywords Desquamative gingivitis · Oral lichen planus · Mucous membrane pemphigoid · Propolis · Antioxidants

Introduction

Desquamative gingivitis (DG) is a clinical entity characterized by epithelial desquamation associated to erythema, erosions, and ulcerations of the marginal and/or attached gingiva frequently associated to pain and discomfort [1]. DG can vary in extent, affecting in many cases only the anterior vestibular sector, but it can also affect the gingiva in a generalized manner. The severity of the cases is also variable. It can be mild; in these cases, patients may present erythematous and edematous gingival lesions. However, in other cases, the severity may be greater presenting areas with desquamation, blisters, pseudomembranes, erosions, ulcerations, and the possible presence of spontaneous

✉ Rosa María López-Pintor
rmlopezp@ucm.es

¹ Department of Dental Clinical Specialties, ORALMED Research Group, School of Dentistry, Complutense University of Madrid. Plaza Ramón y Cajal S/N, 28040 Madrid, Spain

² Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas. Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid. Plaza Ramón Y Cajal S/N, 28040 Madrid, Spain

hemorrhage. Mild forms are associated with discomfort with the ingestion of spicy and acidic foods, or also with the use of certain toothpastes and mouthwashes. However, severe forms usually present with spontaneous pain that makes eating and oral hygiene difficult, thus worsening the quality of life of patients [1–3].

Several mucocutaneous diseases have been associated to DG being oral lichen planus (OLP) and mucous membrane pemphigoid (MMP) the most frequent, although others as pemphigus vulgaris, lupus erythematosus, erythema multiforme, graft-versus-host disease, or epidermolysis bullosa have also been related [2–4]. DG has been recently categorized as a type of gingival disease not induced by dental plaque in the new classification of periodontal and peri-implant diseases [5, 6]. However, patients with chronic DG usually have poor oral hygiene due to their discomfort and frequent bleeding when brushing, what leads to plaque-induced gingivitis, what usually increases the severity of DG, leading to more pain and a greater impact on the patient's quality of life [7–11]. This fact has been corroborated by some studies reporting improvement in clinical manifestations of DG and patient's oral health-related quality of life (OHRQoL) when implementing effective dental plaque control measures [8, 12–16].

OLP, the most frequently associated disease with DG, is a chronic inflammatory autoimmune disease, in which, proinflammatory cytokines (TNF- α , IL1, IL6, CRP) have an important pathogenic role. In fact, elevated concentrations of these cytokines in saliva and serum have been significantly associated in these patients with basement membrane degeneration and progression of the lesions [17–20]. Similarly, increases in the expression of matrix metalloproteinases (MMP), such as MMP-1 and MMP-9 have been found in the gingival tissues of OLP patients [15, 21]. Moreover, IL-17 is elevated in the serum of patients with autoimmune-blistering diseases compared to controls, which promotes the release of IL-6, IL-8, TNF- α , MMP-9, or MMP-13 [22].

Due to the presence of this chronic inflammation, meticulous plaque removal does not usually result in complete resolution of DG [14, 23], and other specific treatments, such as topical corticosteroids are needed to reduce the DG lesions and their associated signs and symptoms [24–27]. Other anti-inflammatory and immunosuppressant treatments such as systemic steroids, topical tacrolimus, topical pimecrolimus, mycophenolate, methotrexate, dapsone, and retinoic acid have also been used in refractory cases or in presence of extensive lesions of DG [28]. However, the long-term use of these drug regimes is usually associated to of the advent of side effects such as oral candidiasis, hyperglycemia, hypertension, osteoporosis, or Cushing's syndrome [26]. Therefore, alternative long-term therapies have been explored, mainly including natural products such as aloe vera, curcumin, honey, or micronutrients [26, 29].

A recent meta-analysis has shown that propolis may have beneficial effects in patients, since propolis extracts significantly reduce serum TNF- α and CRP concentrations [30] and have an inhibitory effect in MMP-9 activity [31, 32]. Recently, a formulation as a gingival bioadhesive gel-containing propolis extract, nanovitamin C, and nanovitamin E has demonstrated clinical improvements when treating peri-implant mucositis [33], in the pain reduction after the surgical extraction of impacted lower third molars [34], and in the treatment of oral erosive lesions of OLP [35]. It was, therefore, the objective of this randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of the use of this bioadhesive gel-containing propolis extract, nanovitamin C, and E as an adjuvant to professional plaque removal in the treatment of DG.

Material and methods

Study design

This clinical study was designed as a randomized clinical trial (RCT) following the CONSORT guidelines for reporting (<http://www.consort-statement.org/>). The study protocol was also registered at clinicaltrials.gov (NCT05124366) and was approved by the Ethics Committee at Hospital Clínico San Carlos, (Madrid, Spain) (19/345-R_X Tesis). The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki on clinical studies with humans.

Patients

Patients were selected from those attending the Postgraduate Clinic of Oral Medicine at the Faculty of Odontology in the University Complutense of Madrid (Spain) between September 2019 and December 2021. Two specialists in Oral Medicine (JG-S and RML-P) screened the patients with a comprehensive oral examination and if fulfilling a pre-defined set of inclusion and exclusion criteria they were entered in the study. Those selected patients were informed on the specifics of the clinical trial and if agreed to participate they signed the informed consent approved by the Ethical Committee.

The criteria for inclusion were patients (1) over 18 years of age with a clinical diagnosis of DG (erythema, epithelial desquamation, atrophy, painful erosions, or ulceration of the free and/or attached gingiva); (2) with clinical and histological diagnosis of OLP according to the 2016 American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology criteria [36] or MMP according to the 2015 World Workshop on Oral Medicine criteria [37]; (3) clinical diagnosis of plaque-induced gingivitis or patients in periodontal maintenance with probing depths (PD) \leq 5 mm.

The exclusion criteria were patients with (1) diagnosis of systemic diseases or conditions that could alter the results of the study (uncontrolled diabetes mellitus, immunosuppression, infectious diseases, rheumatoid disease, history of bisphosphonate treatment, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy); (2) active medication with drugs associated with gingival enlargement such as cyclosporine, calcium channel blockers, and phenytoin; (3) previous treatments with topical corticosteroids within the past 4 weeks or 8 weeks with systemic corticosteroids; (4) previous treatments with local and/or systemic antibiotics and/or anti-inflammatories within the last 3 months; (5) pregnancy or breastfeeding; (6) being smoker; (7) using anti-plaque or anti-gingivitis mouth rinses; (8) with a history of allergy to any component of the tested gel.

Randomization and treatment allocation

At the baseline visit, patients had a clinical examination where DG clinical score (DGCS), clinical periodontal variables, and patient-reported outcomes were collected. Then, all patients received a professional supragingival prophylaxis with an ultrasonic device (Piezon Master, EMS, Nyon, Switzerland) and standardized oral hygiene instructions by one of the clinical investigators (JG-S). At this visit, each patient was assigned a number according to the order of entry into the study, and test and control treatments were randomly assigned using a computer-generated list. Allocation to these treatments were carried out by the study monitor, not involved in the clinical aspects of the trial using closed opaque bags numbered from 1 to 22. Patients and clinicians were blinded to the treatment assignment. Randomization codes were not revealed until the trial was finished.

Treatments

Test (NBF gingival gel, Sungwon pharmaceutical co, Goyang, South Korea) and control gels were prepared in identical tubes of 30 g presenting the same color, flavor, and density. Both gels contained the following components: sodium-monofluorophosphate, silicon dioxide, glycerin, D-sorbitol, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, xylitol, sterol glycoside, peppermint oil (0.13%), L-menthol (0.4%), methyl hydroxybenzoate, and deionized water. Only the test gel contained 2% propolis extract (collected in autumn from September to November in the South-East of South Korea), 0.2% ascorbic acid, and 0.2% tocopherol acetate. E155/151 coloring was added in the control gel to simulate the brown color of the propolis. The details on the pharmacodynamics of the tested gel, including the cumulative release of the propolis extract and the chromatographic results were reported in a previous publication from our research group [33].

Each patient received 3 tubes of 30 g of test gel or control gel. The patients also received a soft toothbrush (CS5460 Curaprox, Curaden AG, Kriens, Switzerland) and were instructed to carefully apply their assigned gel as a toothpaste 3 times a day for 4 weeks using the modified Bass brushing technique. Also, when appropriate, the patients were instructed on the use of interdental brushes (Interprox Plus, Dentaaid, Barcelona, Spain). Moreover, the patients were instructed to apply the gel with clean hands on the DG lesions, and prompted not to eat, drink, rinse, or use any other oral treatment for 30 min after the application.

Clinical outcomes

The primary outcome was the evaluation of the efficacy of the tested interventions on the extent and severity of the desquamative gingivitis lesions. We used the DGCS as described by Arduino et al. 2017 [38], which uses the following scoring criteria: (0) no detectable gingival lesions present; (1) only white lesions; (2) mild erythema (< 3 mm from the gingival margins); (3) one or more blister or clinically obvious erythema (> 3 mm from the gingival margins); (4) erosion or ulcer. The evaluation should be carried out both in the buccal as well as in the lingual/palatal aspect, collecting a value for each sextant (12 in total, with a maximum score of 48 and a minimum score of 0). The visual examination was carried out by single calibrated and blinded examiner (RML-P) who had been previously calibrated by evaluating 6 patients with DG using consecutive DGCS scores within 60 min, achieving an intra-examiner reproducibility of 91%. The examinations were performed with good lighting conditions using a calibrated probe (PCPUNC15; Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) to measure the size of the lesions.

As secondary outcomes, we assessed the following clinical periodontal outcome variables measured in all teeth/implant at six sites per tooth/implant present, using the same calibrated probe with a force of 0.2 N: (a) probing depth (PD); (b) bleeding on probing (BOP), and (c) plaque index (PI) using a disclosing dye.

DGCS and periodontal outcome variables were registered at baseline, 2 and 4 weeks since starting the tested interventions.

Patient-reported outcome measures (PROMs): pain and OHRQoL

The perception of pain was recorded by the patient using a visual analog scale (VAS) of 10 cm. OHRQoL was assessed using the Spanish version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-14) questionnaire [39], which quantifies the impact of the treatment in the patient's oral health-related quality of

life. Both PROMs variables were collected at baseline and 2 and 4 weeks after starting the tested interventions.

Compliance

All participants were asked to bring the gel tubes at the 1-month follow-up visit to measure the remaining weight of the gel with a calibrated digital scale.

Sample size calculation and statistical analysis

The sample size calculation was based on an estimation of mean differences (MD) of 4 between test and control in reduction of DGCS, with a standard deviation (SD) of 2.3 [14], an alpha-risk of 5%, and a statistical power of 95%. With this estimation, sample size resulted in 9 patients in each group, which after assuming a potential drop-out rate of 15%, we determined a sample size of 10 participants per group.

Changes in the primary, secondary, and PROMs outcome variables were calculated between baseline—2 weeks, 2–4 weeks, and baseline—4 weeks. Inter-group differences in categorical variables were determined using Chi-square test or Fisher's exact test. Shapiro–Wilk test was used to determine the normality of the distribution of the quantitative variables. Inter-group differences were determined by Mann–Whitney *U* test. Friedman's test with Bonferroni correction was used to evaluate intragroup differences in the clinical outcome variables over time. Differences were considered significant if *p* was ≤ 0.05 . The statistical analysis was done using SPSS version 27.0 (SPSS Inc. New York, NY, USA).

Results

Study sample

Twenty-eight subjects with DG were screened for inclusion, but 4 did not meet the inclusion criteria and 2 refused to participate, leading to a final sample of 22 patients that were randomized to participate in the RCT.

All the patients were female, having 18 a diagnosis of OLP and 4 a diagnosis of MMP. Eleven patients were randomly assigned to the test group (mean age: 62.82 ± 13.86) and 11 to the control group (mean age: 68.18 ± 12.98). Two patients from the control group dropped out by not attending the 4-week follow-up visit. Hence, 22 patients completed the 2-week visit and 20 patients completed the 4-week evaluation visit (Fig. 1). Table 1 depicts the descriptive baseline information of this sample population. There were no statistically significant differences in any of these baseline characteristics when comparing the test and control groups.

Clinical outcomes

Table 2 depicts the mean DGCS values at baseline, 2-week and 4-week visits, as well as the mean changes in periodontal outcome variables. Four weeks after treatment complete DG resolution was found in 2 patients (18.18%) of the test group, while none in the control group. DGCS scores significantly decreased in both groups after treatment (test group $p=0.0001$; control group $p=0.001$), but there were no statistically significant differences between groups ($p=0.37$).

Clinical periodontal outcomes improved in both groups, but not statistically significant differences were observed between groups. Mean differences in PD, BOP, and PI significantly improved between baseline and 4 weeks in test group after treatment ($p=0.006$; $p=0.002$; $p=0.002$, respectively). Only PI significantly decreased in control group from baseline to a 4-week's visit ($p=0.03$).

PROMs: pain and OHRQoL

The VAS scores decreased in test and control groups, without significant differences between groups ($p=0.23$). However, in the test group, VAS scores for pain significantly decreased after treatment ($p=0.001$). The total OHIP-14 scores decreased in test and control groups, without statistically significant differences between groups ($p=0.37$). Only the test group showed a significant decrease in total OHIP-14 scores after treatment ($p=0.002$). The components of the OHRQoL that improved the most in the test group were "physical pain" ($p=0.001$), "psychological disability" ($p=0.009$), and "social disability" ($p=0.003$). Only the component "handicap" demonstrated statistically significant reductions in the control group after treatment ($p=0.03$). See Table 3.

Patient compliance and adverse effects

At 1 month, both groups demonstrated a similar degree of compliance with no statistical differences, as measured by the remaining weight of the gel tubes returned (mean in grams of the remaining gel tubes: test 9.84 ± 2.69 ; control: 9.86 ± 3.48 , $p=0.88$). Adverse reactions or discomfort with the use of the test or control gels were not reported by any patient.

Discussion

The results from this RCT showed that a gel-containing propolis extract, nanovitamins C, and nanovitamins E when used topically as an adjuvant to the professional mechanical debridement may decrease the extent and severity of DG lesions, as measured by the DGCS scoring system after

Fig. 1 Consort flow diagram on subject enrollment, allocation, follow-up, and analysis

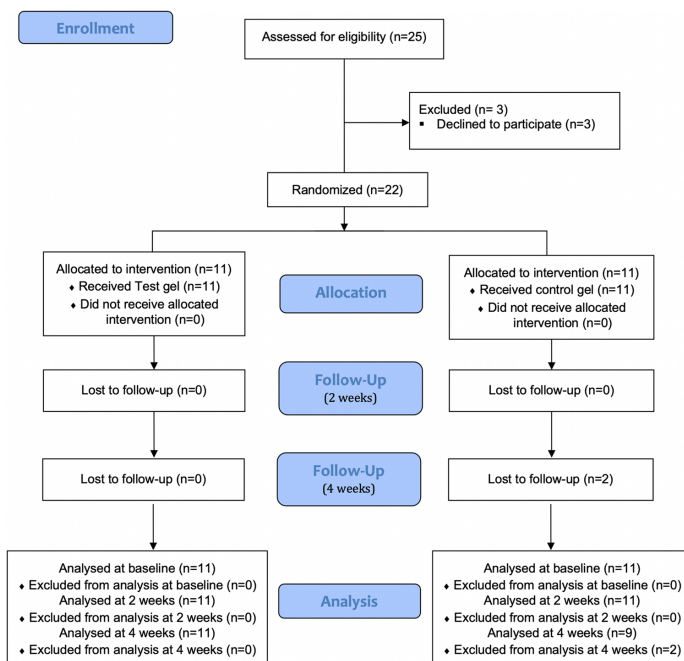


Table 1 Characteristics of the patients included

	Test group (n = 11)	Control group (n = 11)	P-value test vs. control group
Age (years)	62.82 ± 13.86	68.18 ± 12.98	p = 0.4
Gender: female/male	11/0	11/0	p = 1
Oral diseases associated to DG	OLP ^a (n = 9) MMP ^b (n = 2)	OLP (n = 9) MMP (n = 2)	p = 1
Time since diagnosis (months)	52.82 ± 50.13	51.09 ± 48.66	p = 0.85

^aOLP, oral lichen planus; ^bMMP, mucous membrane pemphigoid

treatment. Although this reduction was of a higher magnitude in the test when compared with the control group, differences between the groups were not statistically significant 4 weeks after the initiation of the tested therapy. Similarly, PD, BOP, PI, VAS for pain and total OHIP-14 scores significantly improved in the patients from the test group, but differences between groups were not statistically significant at the end of the evaluation period.

The tested gel has already shown antibacterial and anti-inflammatory effects in the tissues surrounding dental implants [33], as well as to relieve pain after the extraction of impacted third molars [34], which may be due to the

regenerative and antioxidant effect of propolis and nanovitamins C and E present in the gel. Other studies have also attributed micronutrients such as vitamin C and E, a preventive role in periodontal diseases [40], and have shown to reduce gingival inflammation in periodontitis patients when supplemented to standard non-surgical periodontal therapy [41]. Also, propolis has been reported as effective as 0.1% triamcinolone acetonide in the reduction of pain and erythema scores in patients with symptomatic OLP after 2 weeks of therapy [42]. Moreover, the tested gel did not contain sodium lauryl sulfate, which is related to desquamation of the oral mucosa, and therefore it is not recommended

Table 2 Mean values of clinical results at baseline, 2-week, and 4-week follow-ups. Mean changes in clinical results between baseline and 4-weeks follow-up

	Baseline			4 weeks			Baseline 2 weeks			Baseline 4 weeks			p value Baseline 2 weeks 4 weeks	p value Baseline 2 weeks 4 weeks										
	Group	N	Mean SD ^a	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD												
DGCS^a	Test	11	14.82	9.36	0.56	11	9.18	9.17	11	8.27	9.08	11	5.64	2.87	0.27	11	0.91	3.39	0.88	11	6.55	5.11	0.37	0.0001*
	Control	11	15.91	5.52	11	12.73	4.76	9	11	5.41	11	3.18	4.85	9	2.22	4.47	9	5.22	3.73	0.001*				
PP^b (mm)	Test	11	2.82	0.34	0.95	11	2.47	0.36	11	2.55	0.19	11	0.35	0.28	0.15	11	-0.08	0.24	0.5	11	0.27	0.23	0.46	0.006*
	Control	11	2.9	0.53	11	2.71	0.43	9	2.75	0.6	11	0.19	0.25	9	-0.01	0.35	9	0.19	0.42	0.46				
BOP^c (%)	Test	11	68.45	14.26	0.9	11	55.36	19.09	11	53.18	11.07	11	13.09	6.39	0.7	11	2.18	14.65	0.71	11	15.27	11.73	0.88	0.002*
	Control	11	68.18	17.06	11	55.91	19.18	9	49.89	22.87	11	12.27	19.12	9	6.11	11.27	9	16.44	18.13	0.07				
PI^d (%)	Test	11	78.64	16.59	0.37	11	56.73	23.58	11	54.36	21.19	11	21.91	17.94	0.22	11	2.36	17.28	0.88	11	24.27	19.01	0.33	0.002*
	Control	11	81.09	19.36	11	68.91	24.23	9	67.89	17.6	11	12.18	21.73	9	1.78	14.85	9	12.55	17.53	0.03*				

^aDGCS, desquamative gingivitis clinical score; ^bPD, probing depth; ^cBOP, bleeding on probing; ^dPI, plaque index; ^eSD, standard deviation; * statistically significant results

in these patients [43]. For all these reasons, the study gel may be an alternative in patients with DG.

There is only weak evidence for the superiority of any intervention over placebo in the treatment of DG [44]. The reduction in DG lesions after improvement in oral hygiene and plaque control have been reported in different studies. Among these studies, there are differences in methodology such as the number of plaque removal sessions, the treatment (supra and/or subgingival), the number of oral hygiene instruction sessions, and the toothbrush to be used (electric or manual) [16]. These studies have shown an improvement in DG-associated symptomatology, periodontal variables, mucosal disease score, and/or clinical indices [8, 13–15]. Some of these studies had no control group [8], or their control group was periodontally healthy [15]. There is another study that achieved improvement in quality of life and clinical severity of DG, but they used corticosteroids along with biofilm removal in some patients during the study [45].

There are also studies on the use of topical corticosteroids for GD [24, 25]. One of them did not have a control group [24], and the one that did have, did not obtain significant results between groups [25]. Furthermore, in the latter study, two patients treated with corticosteroids presented oral candidiasis. There is also a study that used oral sulfamethoxypyridazine, a long-acting sulfonamide antibiotic, for the treatment of DG secondary to MMP that had not responded to topical corticosteroids [46]. In this study, a significant improvement was observed after treatment, but it also had no control group and some patients had to drop out of the study due to significant side effects [46]. Therefore, there are few RCTs on the treatment of DG, and those that exist did not obtain significant results and, in some cases, showed adverse effects. In the present study, we have compared the improvement of DG after the use of a gel-containing propolis extract, nanovitamin C, and nanovitamin E or a control gel together with plaque control in all patients. No patient received any other treatment for DG or plaque control during the study. In addition, all patients suffered from DG and the groups were similar in age, gender, and diseases associated with DG. Therefore, the methodological design of this study is superior to some previous studies.

There is no consensus on the outcomes to be studied in clinical studies on the treatment of DG due to mucocutaneous diseases [8, 14, 45]. In fact, there is also no standardized index to measure treatment improvement [38, 47]. Although a mucosal index for OLP has been described [8, 47], a reproducible gingival clinical score for DG was lacking, which was an impediment to conducting quality studies [38]. To the best of our knowledge, there are only two studies evaluating DGCS [14, 15]. However, the present study is the first one using DGCS that compares a topical treatment versus a control group. DGCS changes obtained in test group at 1 month in the present study were greater than

Table 3 Mean values of clinical results at baseline, 2-week and 4-week follow-ups. Mean changes in clinical results between baseline and 4-weeks follow-up

	Group	Baseline			2 weeks			4 weeks			p value			p value			p intragroup					
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	Baseline 2 weeks	2 weeks to 4 weeks	Baseline 4 weeks	Baseline 2 weeks	2 weeks 4 weeks	Baseline 2 weeks	Baseline 4 weeks	Baseline 2 weeks	Baseline 4 weeks			
VAS	Test	11	4.64	1.96	11	2.27	1.27	11	1.91	2.02	11	2.36	1.69	11	0.36	2.29	0.77	11	2.73	2.49	0.23	0.001*
	Control	11	4.27	1.9	11	3.18	1.72	9	3	2.35	11	1.09	1.38	9	0.56	2.35		9	1.33	2.74		0.06
OHIP-14	Test	11	0.91	1.87	11	0.82	0.98	11	0.64	1.5	11	0.09	1.58	11	0.18	1.33	0.77	11	0.27	0.47	0.82	0.31
	Control	11	1.27	1.35	11	0.72	1.27	9	0.67	1	11	0.54	0.93	9	0.11	0.6		9	0.33	0.5		0.17
Physical pain	Test	11	4.73	2.05	11	3.18	2.14	11	2.55	2.11	11	1.55	1.75	11	0.64	2.25	0.3	11	2.18	2.4	0.13	0.001*
	Control	11	4.82	2.4	11	4.09	2.39	9	3.67	2.18	11	0.73	0.79	9	0	1.73		9	0.78	1.72		0.12
Psychological discomfort	Test	11	6.27	2.20	11	5	2.76	11	4.18	3.03	11	1.27	2.28	11	0.82	2.4	0.77	11	2.09	2.47	0.15	0.07
	Control	11	4.55	2.38	11	4.18	2.14	9	4.11	2.2	11	0.36	2.11	9	0.11	1.45		9	0.11	1.96		0.42
Physical disability	Test	11	2	2.79	11	1.64	2.16	11	1.18	1.89	11	0.36	1.91	11	0.45	0.82	0.77	11	0.82	1.54	0.94	0.26
	Control	11	2.91	1.97	11	2.55	2.62	9	2.44	1.59	11	0.36	1.5	9	0.11	2.03		9	0.56	1.01		0.37
Psychological disability	Test	11	2.73	2.28	11	1.45	1.81	11	1	1.84	11	1.27	1.49	11	0.45	0.82	1	11	1.73	1.42	0.13	0.003*
	Control	11	2.55	2.38	11	2.18	1.72	9	1.44	1.74	11	0.36	1.03	9	0.78	1.72		9	1.11	2.67		0.23
Social disability	Test	11	1.55	1.92	11	0.91	1.81	11	0.73	1.79	11	0.64	0.81	11	0.18	0.6	0.71	11	0.82	1.08	0.66	0.009*
	Control	11	1.27	1.27	11	0.82	1.08	9	0.78	0.97	11	0.45	0.82	9	0.22	0.44		9	0.55	0.88		0.08
Handicap	Test	11	1.64	2.25	11	1.09	2.12	11	1.27	1.9	11	0.55	0.82	11	-0.18	1.17	0.26	11	0.36	1.69	0.55	0.24
	Control	11	2	2	11	1.18	1.08	9	0.89	0.78	11	0.82	1.25	9	0.33	0.5		9	0.78	1.09		0.03*
Total OHIP-14 score	Test	11	19.82	10.66	11	14.09	10.12	11	11.55	10.19	11	5.73	7.27	11	2.54	4.87	0.77	11	8.27	7.9	0.37	0.002*
	Control	11	19.36	10.88	11	15.73	8.06	9	14	6.98	11	3.64	4.54	9	1.67	4.39		9	4.22	5.49		0.18

*Statistically significant results

those obtained by Romano et al. [15] and Bianco et al. [14] studies. This may be due to the tested gel, since in previous studies only plaque control was applied.

In addition, in the present study, VAS for pain and OHIP-14 were collected. There are current studies [48] that have noted that to assess the efficacy of an OLP intervention it is important that VAS and total OHIP-14 scores are not ≤ 2.8 and ≤ 18 , respectively. In the present study, although we included patients with OLP and MMP, our baseline scores regarding VAS and total OHIP-14 are higher in both groups than the scores indicated above. This is not the case in other studies for the DG treatment for VAS scores [45], nor for OHIP-14 total scores [14, 15, 45]. Furthermore, the VAS score in the present study was 1.91 at 1 month, which is an acceptable symptomatic state, and 3 in the control group, which already exceeds the borderline acceptable state [48].

Regarding the periodontal variables, the baseline PD of the present study are like the obtained in Romano et al. [15] and Bianco et al. [14] studies. We also observe how PD diminished in a similar manner to these studies [14, 15]. Regarding PI and BOP, the reductions obtained at 1 month in the present study are inferior to the obtained by Bianco et al. [14], which also performed professional plaque removal at week 2, 3, and 4 after therapy. In the present study, professional plaque removal was only done once before starting the treatment, but significant reductions for BOP and PI were obtained in the test group after treatment, which may indicate the anti-plaque and anti-inflammatory effect of the tested gel. For these reasons, and because there were statistically significant intragroup differences in DGCS, PD, BOP, PI, total OHIP-14, and VAS scores in the study group without side effects after treatment, there is a trend in favor of the tested gel, which may improve clinical findings, pain, and quality of life in patients with DG. In addition, the price of the study gel is similar to a topical corticosteroid preparation.

This RCT shares the strengths of this experimental design for evaluating the proposed intervention (a gel-containing propolis extract, nanovitamins C, and nanovitamin E as an adjuvant to professional mechanical debridement). It, however, has limitations, mainly the possible underpowered sample size and the insufficient follow-up, limited to 1 month. The limitations in sample size are frequent in the evaluation of interventions to treat mucocutaneous diseases due to the difficulty of finding patients who met all the inclusion and exclusion criteria. Furthermore, the positive impact of the professional plaque debridement and oral hygiene improvements in both patient's groups may have disguised the possible differential effect of the tested gel. Regarding the limited follow-up, it was the objective of this study to evaluate the short-term efficacy of the tested gel and the obtained results, albeit not statistically significant, will aid us to properly design a future long-term RCT.

Conclusions

In conclusion, the present study has shown improvements in the resolution of the DG lesions, the periodontal clinical outcomes and patient-reported outcomes when using a gel-containing propolis and nanovitamins C and E in conjunction with professional and personal plaque control, without reporting any adverse effects. Therefore, we suggest that this treatment may be an alternative therapy for the management of DG. However, more clinical trials with a larger sample and longer follow-up are needed to ascertain the real efficacy of this gel.

Acknowledgements The authors would like to thank Bionature Essence S.L. (Pozuelo de Alarcón, Madrid) for their assistance. This company supplied the products (test/control) to carry out the study. Bionature Essence S.L. did not provide any financial support, did not analyze or interpret the data, and did not collaborate in the writing of the manuscript.

Author contribution José González-Serrano: concept/design, data collection, data analysis/interpretation, drafting article, final approval of the article, and agreement to be accountable for all aspects of the work. Julia Serrano: data collection, final approval of the article, and agreement to be accountable for all aspects of the work. Mariano Sanz: data interpretation, critical revision of article, final approval of the article, and agreement to be accountable for all aspects of the work. Jesús Torres: critical revision of article, final approval of the article, and agreement to be accountable for all aspects of the work. Gonzalo Hernández: critical revision of article, final approval of the article, and agreement to be accountable for all aspects of the work. Rosa María López-Pintor: concept/design, data collection, statistics, data analysis/interpretation, drafting article, final approval of the article, and agreement to be accountable for all aspects of the work.

Funding Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature. Bionature Essence S.L. (Pozuelo de Alarcón, Madrid) supplied the products (test/control) to carry out the study. No additional funding was received.

Declarations

Ethical approval It was approved by the Ethics Committee at Hospital Clínico San Carlos, (Madrid, Spain) with the following number: 19/345-R_X Tesis.

Informed consent Every patient that participated in the study signed an informed consent before their inclusion.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will

need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Maderal AD, Lee Salisbury P, 3rd, Jorizzo JL (2018) Desquamative gingivitis: Clinical findings and diseases. *J Am Acad Dermatol* 78(5):839–48
- Alessi SS, Nico MM, Fernandes JD, Lourenco SV (2013) Reflectance confocal microscopy as a new tool in the in vivo evaluation of desquamative gingivitis: patterns in mucous membrane pemphigoid, pemphigus vulgaris and oral lichen planus. *Br J Dermatol* 168(2):257–264
- Maderal AD, Lee Salisbury P, 3rd, Jorizzo JL (2018) Desquamative gingivitis: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 78(5):851–61
- Shaqman M, Hamdan A, Karadsheh O, Sawair F, Hassona Y (2020) Desquamative gingivitis: a challenging diagnosis for clinicians. *Br Dent J* 229(1):26–30
- Holmstrup P, Plemons J, Meyle J (2018) Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol* 89(Suppl 1):S28–S45
- Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE et al (2018) Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 45(Suppl 20):S68–S77
- Cheng S, Kirtschig G, Cooper S et al (2012) Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(2):CD008092. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008092.pub2>
- Salgado DS, Jeremias F, Capela MV et al (2013) Plaque control improves the painful symptoms of oral lichen planus gingival lesions. A short-term study. *J Oral Pathol Med* 42(10):728–32
- Lo Russo L, Gallo C, Pellegrino G et al (2014) Periodontal clinical and microbiological data in desquamative gingivitis patients. *Clin Oral Investig* 18(3):917–925
- Gambino A, Carbone M, Arduino PG et al (2014) Conservative approach in patients with pemphigus gingival vulgaris: a pilot study of five cases. *Int J Dent* 2014:747506
- Vilar-Villanueva M, Gandara-Vila P, Blanco-Aguilera E et al (2019) Psychological disorders and quality of life in oral lichen planus patients and a control group. *Oral Dis* 25(6):1645–1651
- Thongprasom K, Carozzo M, Furness S, Lodi G (2011) Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(7):CD001168. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001168.pub2>
- Stone SJ, Heasman PA, Staines KS, McCracken GI (2015) The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol* 42(4):356–362
- Bianco L, Romano F, Maggiora M et al (2019) Effect of sonic versus manual supervised toothbrushing on both clinical and biochemical profiles of patients with desquamative gingivitis associated with oral lichen planus: A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg* 17(2):161–169
- Romano F, Arduino PG, Maggiora M et al (2019) Effect of a structured plaque control on MMP-1 and MMP-9 crevicular levels in patients with desquamative gingivitis associated with oral lichen planus. *Clin Oral Investig* 23(6):2651–2658
- Garcia-Pola MJ, Rodriguez-Lopez S, Fernanz-Vigil A, Bagan L, Garcia-Martin JM (2019) Oral hygiene instructions and professional control as part of the treatment of desquamative gingivitis. *Syst Rev. Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 24(2):e136–e44
- Tvarijonavičiute A, Aznar-Cayuela C, Rubio CP, Ceron JJ, Lopez-Jornet P (2017) Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 46(5):387–392
- Mozaffari HR, Ramezani M, Mahmoudiahmadabadi M, Omidpanah N, Sadeghi M (2017) Salivary and serum levels of tumor necrosis factor-alpha in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 124(3):e183–e189
- Shahidi M, Jafari S, Barati M, Mahdipour M, Gholami MS (2017) Predictive value of salivary microRNA-320a, vascular endothelial growth factor receptor 2, CRP and IL-6 in Oral lichen planus progression. *Inflammopharmacology* 2017. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0352-1>
- Melguizo-Rodriguez L, Costela-Ruiz VJ, Manzano-Moreno FJ, Ruiz C, Illescas-Montes R (2020) Salivary biomarkers and their application in the diagnosis and monitoring of the most common oral pathologies. *Int J Mol Sci* 21(14):5173. <https://doi.org/10.3390/ijms21145173>
- Ertugrul AS, Dursun R, Dundar N, Avunduk MC, Hakkı SS (2013) MMP-1, MMP-9, and TIMP-1 levels in oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis. *Arch Oral Biol* 58(7):843–852
- Kowalski EH, Kneibner D, Kridin K, Amber KT (2019) Serum and blister fluid levels of cytokines and chemokines in pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 18(5):526–534
- Lim H-D, Kang J-K, Lee Y-M, Shim Y-J (2015) The Correlation between Desquamative Gingivitis Associated-Diseases and Plaque-Induced Periodontal Disease. *J Oral Med Pain* 40(4):135–139
- Guiglia R, Di Liberto C, Pizzo G et al (2007) A combined treatment regimen for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 36(2):110–116
- Motta AC, Domaneschi C, Komesu MC et al (2009) Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with clobetasol propionate in desquamative gingivitis. *Braz Dent J* 20(3):231–236
- Gupta S, Ghosh S, Gupta S (2017) Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. *Oral Dis* 23(8):1029–1042
- Brennan MT, Madsen LS, Saunders DP et al (2022) Efficacy and safety of a novel mucoadhesive clobetasol patch for treatment of erosive oral lichen planus: A phase 2 randomized clinical trial. *J Oral Pathol Med* 51(1):86–97
- Yang H, Wu Y, Ma H et al (2016) Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121(5):496–509
- Ghahremanlo A, Boroumand N, Ghazvini K, Hashemy SI (2019) Herbal medicine in oral lichen planus. *Phytother Res* 33(2):288–293
- Jalali M, Ranjbar T, Mosallanezhad Z et al (2020) Effect of Propolis Intake on Serum C-Reactive Protein (CRP) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) Levels in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Complement Ther Med* 50:102380
- Jin UH, Chung TW, Kang SK et al (2005) Caffeic acid phenyl ester in propolis is a strong inhibitor of matrix metalloproteinase-9 and invasion inhibitor: isolation and identification. *Clin Chim Acta* 362(1–2):57–64
- Saavedra N, Cuevas A, Cavalcante MF et al (2016) Polyphenols from Chilean Propolis and Pinocembrin Reduce MMP-9 Gene Expression and Activity in Activated Macrophages. *Biomed Res Int* 2016:6505383

33. Gonzalez-Serrano J, Lopez-Pintor RM, Serrano J et al (2021) Short-term efficacy of a gel containing propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E on peri-implant mucositis: A double-blind, randomized, clinical trial. *J Periodontol Res* 56(5):897–906
34. Gonzalez-Serrano J, Lopez-Pintor RM, Cecilia-Murga R et al (2021) Application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E to prevent alveolar osteitis after impacted lower third molar surgery. A randomized, double-blind, split-mouth, pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 26(2):e118–e25
35. Popovska M, Fidoski J, Mindova S et al (2016) The Effects of NBF Gingival Gel Application in the Treatment of the Erosive Lichen Planus: Case Report. *Open Access Maced J Med Sci* 4(1):158–163
36. Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S (2016) Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 122(3):332–354
37. Taylor J, McMillan R, Shephard M et al (2015) World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 120(2):161–71 e20
38. Arduino PG, Broccoletti R, Sciannameo V, Scully C (2017) A practical clinical recording system for cases of desquamative gingivitis. *Br J Dermatol* 177(1):299–301
39. Montero-Martín J, Bravo-Pérez M, Albaladejo-Martínez A, Hernández-Martín LA, Rosel-Gallardo EM (2009) Validation the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14(1):E44–50
40. Van der Velden U, Kuzmanova D, Chapple IL (2011) Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 38(Suppl 11):142–158
41. Hong JY, Lee JS, Choi SH et al (2019) A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study for evaluating the effects of fixed-dose combinations of vitamin C, vitamin E, lysozyme, and carbazochrome on gingival inflammation in chronic periodontitis patients. *BMC Oral Health* 19(1):40
42. Joshy A, Doggalli N, Patil K, Kulkarni PK (2018) To Evaluate the Efficacy of Topical Propolis in the Management of Symptomatic Oral Lichen Planus: A Randomized Controlled Trial. *Contemp Clin Dent* 9(1):65–71
43. Perez-Lopez D, Varela-Centelles P, Garcia-Pola MJ et al (2019) Oral mucosal peeling related to dentifrices and mouthwashes: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 24(4):e452–e460
44. Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, Arduino PG (2019) Desquamative gingivitis: a systematic review of possible treatments. *J Biol Regul Homeost Agents* 33(2):637–642
45. Mergoni G, Magnani V, Goldoni M, Vescovi P, Manfredi M (2019) Effects of oral healthcare motivation in patients with gingival oral lichen planus: A randomized controlled trial. *Oral Dis* 25(5):1335–1343
46. Thornhill M, Pemberton M, Buchanan J, Theaker E (2000) An open clinical trial of sulphamethoxypyridazine in the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 143(1):117–126
47. Escudier M, Ahmed N, Shirlaw P et al (2007) A scoring system for mucosal disease severity with special reference to oral lichen planus. *Br J Dermatol* 157(4):765–770
48. Wiriakijja P, Porter S, Fedele S et al (2021) The patient acceptable symptom state in oral lichen planus: identification of cut-off threshold scores in measures of pain and quality of life. *Clin Oral Investig* 25(6):3699–3709

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

VII. DISCUSIÓN

1. Eficacia del gel de propóleo y nanovitaminas C y E tras la extracción del tercer molar inferior impactado

La aplicación del propóleo reduce el dolor postoperatorio y podría prevenir la alveolitis tras la extracción del 3Mi impactado. Los resultados del presente estudio muestran que la presencia de alveolitis fue menor en el grupo estudio que en el grupo control, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La menor tasa de alveolitis observada en el grupo estudio puede deberse a que el presente gel puede reducir la colonización bacteriana. De hecho, se ha observado cómo el efecto antimicrobiano del propóleo sobre los hilos de sutura utilizados tras extracciones dentales es mejor que el de la clorhexidina al 0,2% (Cosola et al., 2019). También, los resultados positivos podrían deberse al efecto antioxidante de las nanovitaminas C y E (Giammarinaro et al., 2018), lo que podría haber contribuido a prevenir la alveolitis.

En un estudio similar, Abdul Razak et al. (Abdul Razak, Mustafa, & Idrees, 2006) colocaron 5 ml de una solución acuosa con extracto de propóleo al 5% en el alveolo después de extracciones quirúrgicas del 3Mi y obtuvieron tasas de alveolitis del 16,67% en grupo con propóleo y del 27,27% en el grupo control (agua destilada), pero tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas. Las tasas obtenidas en el grupo control (27,27%) son similares a las de nuestro estudio (23,1%). Sin embargo, en este trabajo observaron tasas de alveolitis más altas en el grupo tratado con propóleo (16,67%) en comparación con el nuestro (0%), estas diferencias pueden deberse a que nuestros pacientes también fueron instruidos en aplicar el gel 3 veces al día durante 7 días en la herida quirúrgica y que el presente gel presenta más componentes con propiedades antioxidantes. Además, la nanotecnología utilizada para su fabricación puede aumentar

la efectividad del gel test utilizado en nuestro estudio. Esto difiere de la investigación realizada por Abdul Razak et al. (Abdul Razak et al., 2006), en el que sólo se aplicó una vez dentro del alveolo. Existe otro trabajo que comparó la aplicación de miel de Manuka en el alveolo al tercer día tras extracciones dentales frente a enjuagues con clorhexidina dos veces al día y no observaron diferencias significativas en la aparición de alveolitis (Abu-Mostafa, Al-Daghamin, Al-Anazi, Al-Jumaah, & Alnesafi, 2019).

Sin embargo, no existen estudios previos sobre el uso del gel estudio tras la extracción del 3Mi. Por lo tanto, no es posible comparar nuestros resultados con otros trabajos similares que hayan utilizado este producto, y por ello se requiere más investigación científica para confirmar el efecto beneficioso del gel test como agente antibacteriano, cicatrizante, antiinflamatorio y analgésico.

No obstante, se han utilizado varios tratamientos locales para prevenir complicaciones posquirúrgicas tras la extracción del 3Mi, siendo la clorhexidina el tratamiento más estudiado (Daly et al., 2022). Estos tratamientos se han aplicado de forma intraalveolar, tópicamente, en enjuagues o combinados entre sí. Como hemos dicho anteriormente, hay una evidencia moderada de que el enjuague con clorhexidina (0,12% y 0,2%) o la colocación de gel de clorhexidina (0,2%) en los alveolos podría reducir la alveolitis (Daly et al., 2022) y, según otros metaanálisis recientes, el uso de plasma rico en fibrina (PRF) puede reducir la incidencia de alveolitis, reducir el dolor postoperatorio, el trismo, la inflamación y mejorar la curación del tejido blando tras la extracción de 3Mi (Bao et al., 2021; Zhu et al., 2021). Pero como ya hemos comentado, la clorhexidina puede tener efectos adversos, mientras que la colocación de PRF tiene una evidencia aún baja, aumenta el coste y el tiempo de la intervención y conlleva un procedimiento más engorroso. Además, hay que realizar una extracción de sangre al paciente.

En cuanto a las tasas de alveolitis observadas con la utilización de clorhexidina, existe un metaanálisis que evaluó la aplicación intraalveolar de gel de clorhexidina al 0,2% para la prevención de la alveolitis después de la extracción del 3Mi. Este estudio mostró tasas de alveolitis de 0-23 % y 5-35,6 % en los grupos test y control, respectivamente (Zhou, Hu, Liu, Yang, & Song, 2017). Sin embargo, solo 3 de los 11 estudios seleccionados en el metaanálisis (Zhou et al., 2017) tenían un diseño de boca partida, lo que limita el control de variables como la higiene bucal. Además, 6 de los 11 estudios incluyeron fumadores (Zhou et al., 2017), lo que puede haber alterado las tasas de alveolitis (Halabi, Escobar, Munoz, & Uribe, 2012). En nuestro estudio excluimos a los fumadores y aplicamos el test gel o el placebo de manera intraalveolar y tópica con un diseño de boca partida, obteniendo tasas de alveolitis del 0% y 23,10% en el grupo test y placebo, respectivamente. Por lo tanto, las tasas de alveolitis del gel son similares a la clorhexidina. En consecuencia, el gel estudio puede ser una alternativa a la clorhexidina, ya que existen algunas complicaciones y efectos secundarios relacionados con la aplicación de ésta, como dermatitis de contacto leve y anafilaxia, disgeusia, así como resistencias bacterianas con su uso prolongado (Silvestri & McEnery-Stonelake, 2013). La clorhexidina también se ha utilizado en combinación con chitosán, (Lopez-Lopez et al., 2015; Madrazo-Jimenez et al., 2016; Sáez-Alcaide et al., 2020), que puede causar reacciones de hipersensibilidad en personas alérgicas al marisco. En cuanto a otras complicaciones relacionadas con la extracción del 3Mi, el presente estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la apertura bucal, la inflamación y el consumo de analgésicos de rescate. En cambio, sí se encontró que el dolor postoperatorio fue estadísticamente menor según la EVA durante los 7 días posteriores a la extracción quirúrgica en el grupo estudio en comparación con el grupo placebo. En cuanto al uso de clorhexidina, Jesudasan et al. (Jesudasan, Wahab, & Sekhar,

2015) obtuvieron que el gel de clorhexidina al 0,2% disminuyó el dolor, la inflamación y mostró una mejor cicatrización de heridas al compararlo con un grupo control. Del mismo modo, López-López et al. (Lopez-Lopez et al., 2015) compararon la eficacia del gel de clorhexidina al 0,2%, dexpanthenol, alantoína y chitosán frente al enjuague bucal de bicarbonato y encontraron una reducción estadísticamente significativa en la intensidad del dolor al día 7, la inflamación y un menor consumo de analgésicos en el grupo test. En el otro estudio, el mismo producto en comparación con un placebo redujo de forma significativa el dolor postoperatorio, el trismo, la inflamación y mostró mejoras en la cicatrización (Sáez-Alcaide et al., 2020). Sin embargo, Madrazo-Jiménez et al. (Madrazo-Jimenez et al., 2016) evaluaron el mismo gel con clorhexidina al 0,2%, dexpanthenol, alantoína y chitosán y encontraron que no había diferencias estadísticamente significativas en la inflamación facial, el trismo y el dolor postoperatorio entre los grupos estudio y placebo. No obstante, informaron de diferencias estadísticamente significativas en la cicatrización de la herida en el séptimo día. Estos autores observaron que el 80% del grupo estudio presentó una cicatrización "buena" frente al 28% en el grupo placebo. En el presente estudio, encontramos que la cicatrización de la herida en el séptimo día postoperatorio fue "buena" en el 61,5% y el 46,2% de los alvéolos en los grupos test y placebo, respectivamente. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

La principal limitación de este estudio piloto fue la muestra incluida, ya que fue difícil conseguir pacientes con dos 3Mis impactados con una dificultad quirúrgica similar y que pudieran acudir a nuestro servicio a las 24, 48, 72 horas y 7 días después de la cirugía. Otra limitación fue la ingesta de antibióticos durante el postoperatorio. Sin embargo, en el posgrado donde se realizó el estudio, dicha pauta corresponde a la práctica clínica diaria.

2. Eficacia del gel de propóleo y nanovitaminas C y E en el tratamiento de la mucositis periimplantaria

El ensayo clínico aleatorizado realizado evaluó si el uso de un gel que contenía extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E junto con el desbridamiento mecánico de placa era eficaz para reducir los parámetros clínicos y microbiológicos asociados con la MP. Los resultados del estudio muestran claramente como el IP, el ISM, el SS y la PS se redujeron significativamente en el grupo que utilizó el gel test en comparación con el gel placebo. Sin embargo, los recuentos bacterianos totales no demostraron diferencias significativas entre los grupos, aunque la *T. forsythia* se redujo de forma significativa al mes en el grupo test en comparación con el grupo placebo.

Aunque no hay estudios disponibles que hayan usado productos de higiene bucal complementarios que contengan propóleo para el tratamiento de la MP, existe un ensayo clínico aleatorizado que utilizó el mismo gel estudiado en el presente trabajo en pacientes con periodontitis como complemento al raspado y alisado radicular, en comparación con un gel placebo, demostrando reducciones significativas en la profundidad de sondaje y el nivel de inserción clínica a los 3 meses (Debnath, Chatterjee, & Priya, 2016). Además, en un estudio similar al realizado por Debnath et al. en pacientes periodontales, Giammarinaro et al. encontraron una mejora significativamente mayor del estado oxidativo de la saliva usando el gel estudio en comparación con la clorhexidina (Giammarinaro et al., 2018). Una posible explicación de estos beneficios clínicos pueden ser las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes del propóleo, suprimiendo las proteínas quinasas activadas por mitógenos y la vía NF-kB y regulando al alza la expresión de enzimas antioxidantes a través de la activación de la señalización Nrf2, respectivamente (Song, Lee, & Kim, 2020). Sin embargo, en el presente estudio no solo se redujo la inflamación, sino también la placa, que disminuyó en un 27,85 % desde el

inicio hasta el primer mes en los pacientes que usaron el gel test. Estos resultados también son similares a los observados por Pereira et al. (Pereira et al., 2011) al usar un enjuague bucal sin alcohol que contenía propóleo verde brasileño al 5% (26% de reducción de la placa dental después de 45 días de uso). Sin embargo, no podemos asegurar que la composición del propóleo utilizada en este estudio (Pereira et al., 2011) fuera similar a la utilizada en dicho ensayo clínico.

Las diferencias en las reducciones de SS (%) observadas en este trabajo al comparar los grupos test y control son similares a las obtenidas por Heitz-Mayfield et al. (L. J. Heitz-Mayfield et al., 2011) y Menezes et al. (Menezes, Fernandes-Costa, Silva-Neto, Calderon, & Gurgel, 2016) al comparar el uso adyuvante de clorhexidina al 0,12% en colutorio frente a un placebo, lo que puede indicar que el uso de un gel que contiene extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E puede ser una alternativa a la clorhexidina en el tratamiento de la MP. Sin embargo, la curación de la MP se ha definido como la ausencia de SS al final del período de evaluación (Berglundh et al., 2018). En el presente estudio, el 26,1% de los pacientes demostraron resolución de la enfermedad en el grupo test, mientras que no hubo resolución de la MP en ningún paciente del grupo control. La tasa de reducción reportada en el grupo test es similar a la obtenida en el estudio de Tapia et al. (de Tapia et al., 2019) (33%) que evaluó el impacto de modificar la prótesis para mejorar el acceso para la higiene bucal como complemento al desbridamiento mecánico en pacientes con MP. También los resultados son similares a los reportados por Peña et al. (Peña et al., 2019) al evaluar el uso coadyuvante de un probiótico (*Lactobacillus reuteri*) en el tratamiento de la MP. Estos autores observaron un 32% de resolución de la MP tras 135 días de uso. Sin embargo, en este estudio, no hubo diferencias en comparación con el grupo control que utilizó enjuagues complementarios con clorhexidina.

Este trabajo de investigación ha demostrado que el uso complementario del gel test redujo los recuentos bacterianos totales y redujo significativamente los recuentos de *P. gingivalis* intragrupo entre el inicio y el seguimiento de 1 mes, aunque las diferencias entre los grupos estudio y control no fueron estadísticamente significativas al final del tratamiento. De hecho, solo se observaron diferencias significativas para *T. forsythia* entre los dos grupos. Existen estudios previos que han demostrado que la aplicación de extracto de propóleo puede reducir significativamente los patógenos de la microbiota subgingival (especies del complejo naranja) (Miranda et al., 2019) y, en concreto, ha mostrado acción bactericida frente a *P. gingivalis* (Yoshimasu et al., 2018). En comparación con otros estudios que utilizan terapias adyuvantes en el tratamiento de la MP, Galofré et al. (Galofre et al., 2018) observaron reducciones significativas de *T. forsythia* al mes con el uso de un probiótico (*Lactobacillus reuteri*) y Pulcini et al. (Pulcini et al., 2019) observaron reducciones significativas de *T. forsythia* a los 6 meses al comparar el uso de clorhexidina al 0,03% junto con cetilpiridino al 0,05% frente a un enjuague placebo.

Con respecto a los demás componentes presentes en el gel test, Saphiro et al. (Shapiro, Meier, & Guggenheim, 1994) encontraron que la concentración mínima inhibitoria del aceite de menta fue >0.3% contra *F. nucleatum* y *P. gingivalis*. Por lo tanto, la concentración de 0,13% en el presente estudio no debería haber interferido con los resultados. Con respecto al mentol, Wang et al. (T. H. Wang et al., 2016) encontraron que su concentración mínima inhibitoria contra *A. actinomycetemcomitans* era de 500 µg/ml, y sugirieron que el papel del mentol a baja concentración podría inducir un efecto fresco y refrescante pero no tener capacidad antibacteriana. Además, en el presente estudio no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas frente a *A. actinomycetemcomitans* entre el gel test y el placebo.

La mayor limitación de este ensayo clínico controlado aleatorizado fue el período de seguimiento, limitado únicamente a un mes. Sin embargo, el objetivo de este estudio clínico fue evaluar la eficacia a corto plazo de esta formulación de gel para diseñar adecuadamente un futuro ensayo clínico a más largo plazo. Otras posibles limitaciones fueron la muestra limitada utilizada y la heterogeneidad en los implantes y restauraciones de los pacientes seleccionados, lo que pudo haber limitado el acceso del gel. Aunque en este estudio hemos utilizado un gel con una concentración de propóleo al 2% y hemos obtenido resultados positivos en el tratamiento de la MP, creemos que es necesario realizar más estudios *in vitro* e *in vivo* para conocer la concentración de propóleo más adecuada en el tratamiento de esta patología. Asimismo, es necesario en futuros estudios contrastar la eficacia de este gel de propóleo con otro control positivo, como el gel de clorhexidina, para decidir el tratamiento adyuvante más adecuado en estos pacientes. Finalmente, también es necesario probar el posible efecto sinérgico del propóleo, el mentol y el aceite de menta, así como el posible efecto de este gel sobre las superficies de titanio de los implantes dentales.

3. Eficacia del gel de propóleo y nanovitaminas C y E en el tratamiento de la gingivitis descamativa

Los resultados de este ensayo clínico aleatorizado mostraron cómo el gel que contenía extracto de propóleo, nanovitaminas C y E cuando se utilizó tópicamente como adyuvante del desbridamiento mecánico profesional, redujo significativamente la extensión y la gravedad de las lesiones de GD después del tratamiento, reflejadas mediante el sistema de puntuación PCGD. Aunque esta reducción fue de mayor magnitud en el grupo test en comparación con el grupo control, las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas a las 4 semanas. De manera similar, las

puntuaciones de PS, SS, IP, EVA para el dolor y OHIP-14 totales mejoraron significativamente en los pacientes del grupo test, pero las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas al final del período de evaluación.

Existen estudios que han atribuido a las vitaminas C y E un papel preventivo en las enfermedades periodontales (Van der Velden et al., 2011), y han demostrado que reducen la inflamación gingival en pacientes con periodontitis cuando se complementa con la terapia periodontal no quirúrgica. Además, se ha demostrado que el propóleo es tan eficaz como el acetónido de triamcinolona al 0,1% en la reducción de las puntuaciones de dolor y eritema en pacientes con LPO sintomático tras 2 semanas de tratamiento (Tvarijonavičiute et al., 2017). Únicamente existe un artículo que emplea el gel estudio para el LPO y se trata de un caso clínico de un paciente que obtuvo la curación completa de lesiones orales de LPO erosivo al aplicar el gel estudio 3 veces al día durante 4 semanas (Popovska et al., 2016). Además, el presente gel test no contenía lauril sulfato de sodio, que está relacionado con la descamación de la mucosa oral y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes (Perez-Lopez et al., 2019). Por todas estas razones, el gel estudio puede ser una alternativa en pacientes con GD.

Solo existe una débil evidencia acerca de la superioridad de cualquier intervención sobre el placebo en el tratamiento de la GD (Cabras, Gambino, Broccoletti, & Arduino, 2019). La reducción de las lesiones de la GD después de la mejora en la higiene bucal y el control de la placa se ha analizado en diferentes estudios. Entre estos estudios existen diferencias en la metodología, el número de sesiones de remoción de placa, el tratamiento (supra y/o subgingival), el número de sesiones de instrucción de higiene bucal y el cepillo dental a utilizar (eléctrico o manual) (García-Pola et al., 2019). Estos estudios han demostrado una mejora en la sintomatología asociada a la GD, las variables periodontales, la puntuación de la enfermedad de la mucosa y/o los índices clínicos (Bianco et al., 2019;

Romano et al., 2019; Salgado et al., 2013; Stone et al., 2015). Algunos de estos estudios no tenían grupo control (Salgado et al., 2013), o su grupo control era periodontalmente sano (Romano et al., 2019). Hay otro estudio que observó una mejoría en la calidad de vida y la gravedad clínica de la GD, pero usaron corticoides junto con la eliminación del biofilm en algunos pacientes durante el estudio (Mergoni, Magnani, Goldoni, Vescovi, & Manfredi, 2019).

También existen estudios sobre el uso de corticoides tópicos para la GD (Guiglia et al., 2007; Motta et al., 2009). De estos estudios, uno de ellos no tenía grupo control (Guiglia et al., 2007), y el que sí lo tenía, no obtuvo resultados significativos entre grupos (Motta et al., 2009). Además, en este último estudio, dos pacientes tratados con corticoides presentaron candidiasis oral. También, existe un estudio que utilizó sulfametoxipiridazina oral, un antibiótico de tipo sulfonamida de acción prolongada, para el tratamiento de la GD secundaria a PMM que no había respondido a los corticoides tópicos (Thornhill, Pemberton, Buchanan, & Theaker, 2000). En este estudio se observó una mejoría significativa después del tratamiento, pero tampoco éste tenía grupo control y algunos pacientes tuvieron que abandonar el ensayo debido a efectos secundarios significativos (Thornhill et al., 2000). Por lo tanto, existen pocos estudios clínicos aleatorizados sobre el tratamiento de la GD, y los que existen no obtuvieron resultados significativos y, en algunos casos, mostraron efectos adversos. En el presente trabajo hemos comparado la mejoría de la GD tras el uso de un gel con extracto de propóleo, nanovitaminas C y E respecto a un gel control junto con el control de placa en todos los pacientes. Ningún paciente recibió ningún otro tratamiento para GD o control de placa durante el estudio. Además, todos los pacientes padecían GD y los grupos eran similares en edad, sexo y enfermedades asociadas a GD. Por lo tanto, el diseño metodológico de este trabajo es superior a algunos estudios previos.

No existe consenso sobre las variables resultado a estudiar en los estudios clínicos sobre el tratamiento de la GD (Bianco et al., 2019; Mergoni et al., 2019; Salgado et al., 2013). De hecho, tampoco existe un índice estandarizado para medir la mejoría del tratamiento (Arduino, Broccoletti, Sciannameo, & Scully, 2017; Escudier et al., 2007). Aunque se ha descrito un índice mucoso para LPO (Escudier et al., 2007; Salgado et al., 2013), faltaba una puntuación clínica gingival reproducible para GD, lo que era un impedimento para realizar estudios de calidad (Arduino et al., 2017). Hasta la fecha, solo hay dos trabajos que evalúen la PCGD (Bianco et al., 2019; Romano et al., 2019). Sin embargo, el presente estudio es el primero que usa la PCGD comparando un tratamiento tópico frente a un grupo control. Los cambios de PCGD obtenidos al mes en el presente trabajo fueron mayores que los obtenidos en los estudios de Romano et al. 2018 (Romano et al., 2019) y Bianco et al. 2019 (Bianco et al., 2019). Esto puede deberse al gel test, ya que en estudios previos solo se aplicó control de placa.

Además, en la presente investigación se recogieron variables contestadas por el paciente como la EVA para dolor y el OHIP-14. Existen estudios recientes que han señalado que para evaluar la eficacia de una intervención para el LPO es importante que las puntuaciones EVA y OHIP-14 totales no sean $\leq 2,8$ y ≤ 18 , respectivamente (Wiriyakijja et al., 2021). En el presente estudio, aunque incluimos pacientes con LPO y PMM, nuestras puntuaciones basales en cuanto a EVA y OHIP-14 totales fueron más altas en ambos grupos que las puntuaciones indicadas anteriormente. Este no es el caso de otros trabajos para el tratamiento de la GD para la puntuación EVA, (Mergoni et al., 2019) ni para la puntuación total de OHIP-14 (Bianco et al., 2019; Mergoni et al., 2019; Romano et al., 2019). Además, la puntuación de la EVA en el presente estudio fue de 1,91 al mes para el grupo test, que es un estado sintomático aceptable, y de 3 en el grupo control, que ya supera el estado límite aceptable (Wiriyakijja et al., 2021).

En cuanto a las variables periodontales, las PS basales del presente ensayo clínico son como las obtenidas en los estudios de Romano et al. 2019 (Romano et al., 2019) y Bianco et al. 2019 (Bianco et al., 2019). También observamos cómo la PS disminuyó de manera similar a estos trabajos (Bianco et al., 2019; Romano et al., 2019). En cuanto al IP y el SS, las reducciones obtenidas al mes en el presente estudio son inferiores a las obtenidas por Bianco et al. 2019 (Bianco et al., 2019), que también realizaron una remoción profesional de placa en las semanas 2, 3 y 4 después de la terapia. En el presente trabajo, la eliminación profesional de placa solo se realizó una vez antes de comenzar el tratamiento, pero se obtuvieron reducciones significativas de SS e IP en el grupo test después del tratamiento, lo que puede indicar el efecto antiplaca y antiinflamatorio del gel test. Por estas razones, y debido a que hubo diferencias intragrupo estadísticamente significativas en las puntuaciones de PCGD, PS, SS, IP, OHIP-14 total y dolor según la EVA en el grupo de estudio sin efectos secundarios después del tratamiento, hay una tendencia a favor del gel estudiado, que puede mejorar los hallazgos clínicos, el dolor y la calidad de vida en pacientes con GD.

Este ensayo clínico aleatorizado tiene la fortaleza de ser un estudio experimental con un diseño adecuado para evaluar la intervención propuesta (un gel con extracto de propóleo, nanovitaminas C y E como coadyuvante del desbridamiento mecánico profesional). Sin embargo, también tiene limitaciones, principalmente el posible tamaño muestral bajo, insuficiente para obtener resultados significativos y el seguimiento limitado a un mes. Las limitaciones en el tamaño muestral son frecuentes en la evaluación de intervenciones para el tratamiento de enfermedades mucocutáneas debido a la dificultad de encontrar pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y exclusión. Además, el impacto positivo del desbridamiento profesional de placa y la mejora en la higiene bucal en ambos grupos de pacientes puede haber ocultado el posible efecto del

gel estudiado. En cuanto al seguimiento limitado, el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia a corto plazo del gel y los resultados obtenidos que, aunque no son estadísticamente significativos, nos ayudarán a diseñar adecuadamente un futuro ensayo clínico aleatorizado a largo plazo.

VIII. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo son las siguientes:

1. El gel con extracto de propóleo, nanovitamina C y nanovitamina E ha mostrado efecto analgésico, antibacteriano y cierta eficacia clínica en reducir la alveolitis, la MP y la GD, sin mostrar efectos adversos en ninguno de los tres estudios.
2. Tras la extracción del 3Mi, el gel estudio redujo el dolor postoperatorio, pero no redujo de forma significativa la aparición de alveolitis, la toma de analgésicos de rescate, la inflamación, la cicatrización y no mejoró la limitación en la apertura bucal (trismo) en comparación con un placebo.
3. El gel estudio en combinación con el control de placa profesional consiguió la resolución completa de MP en el 25% de los implantes y en el 26,1% de los pacientes frente al 0% en el grupo control. Además, mejoró las variables clínicas periodontales IP, SS, PS, ISM y redujo la EQ en la MP. No redujo el enrojecimiento mucoso, ni el recuento de bacterias totales mediante cultivo anaerobio presentes en pacientes con MP. Pero sí redujo los niveles de *T. forsythia* en comparación con el placebo y los niveles de *P. gingivalis* en el grupo estudio tras un mes de tratamiento.
4. El gel estudio en combinación con el control de placa profesional no mejoró la PCGD, las variables clínicas periodontales IP, SS y PS, el dolor, ni la calidad de vida en pacientes con GD en comparación con el placebo y el control de placa. El gel estudio sí mostró una mejora en la calidad de vida y en el dolor según la EVA en el grupo estudio tras un mes de tratamiento.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Abdolsamadi, H., Rafieian, N., Goodarzi, M. T., Feradmal, J., Davoodi, P., Jazayeri, M., . . . Ahmadi-Motamayel, F. (2014). Levels of salivary antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with oral lichen planus and healthy individuals. *Chonnam Med J*, 50(2), 58-62. doi:10.4068/cmj.2014.50.2.58
- Abdul Razak, F. A. R., Mustafa, L. A., & Idrees, A. I. (2006). Aqueous extracts of Propolis and Miswak as topical medicament to improve post-operative outcome after surgical removal of impacted lower third molar. *Al-Rafidain Dental Journal*, 6(2), 114-121. doi:10.33899/rden.2006.40083
- Abu-Mostafa, N., Al-Daghamin, S., Al-Anazi, A., Al-Jumaah, N., & Alnesafi, A. (2019). The influence of intra-alveolar application of honey versus Chlorhexidine rinse on the incidence of Alveolar Osteitis following molar teeth extraction. A randomized clinical parallel trial. *J Clin Exp Dent*, 11(10), e871-e876. doi:10.4317/jced.55743
- Adzu, B., Amos, S., Wambebe, C., & Gamaniel, K. (2001). Antinociceptive activity of *Zizyphus spina-christi* root bark extract. *Fitoterapia*, 72(4), 344-350. doi:10.1016/s0367-326x(00)00289-6
- Afrasiabi, S., Pourhajibagher, M., Chiniforush, N., & Bahador, A. (2020). Propolis nanoparticle enhances the potency of antimicrobial photodynamic therapy against *Streptococcus mutans* in a synergistic manner. *Sci Rep*, 10(1), 15560. doi:10.1038/s41598-020-72119-y
- Aimetti, M., Mariani, G. M., Ferrarotti, F., Ercoli, E., Liu, C. C., & Romano, F. (2019). Adjunctive efficacy of diode laser in the treatment of peri-implant mucositis with mechanical therapy: A randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res*, 30(5), 429-438. doi:10.1111/clr.13428
- Al-Hariri, M. T., & Abualait, T. S. (2020). Effects of Green Brazilian Propolis Alcohol Extract on Nociceptive Pain Models in Rats. *Plants (Basel)*, 9(9). doi:10.3390/plants9091102
- Alagl, A. S., & Bhat, S. G. (2015). Ascorbic acid: new role of an age-old micronutrient in the management of periodontal disease in older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 15(3), 241-254. doi:10.1111/ggi.12408
- Alessi, S. S., Nico, M. M., Fernandes, J. D., & Lourenco, S. V. (2013). Reflectance confocal microscopy as a new tool in the in vivo evaluation of desquamative

- gingivitis: patterns in mucous membrane pemphigoid, pemphigus vulgaris and oral lichen planus. *Br J Dermatol*, 168(2), 257-264. doi:10.1111/bjd.12021
- Almeida, L. E., Pierce, S., Klar, K., & Sherman, K. (2016). Effects of oral contraceptives on the prevalence of alveolar osteitis after mandibular third molar surgery: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 45(10), 1299-1302. doi:10.1016/j.ijom.2016.05.022
- Alqarni, A. M., Niwasabutra, K., Sahlan, M., Fearnley, H., Fearnley, J., Ferro, V. A., & Watson, D. G. (2019). Propolis Exerts an Anti-Inflammatory Effect on PMA-Differentiated THP-1 Cells via Inhibition of Purine Nucleoside Phosphorylase. *Metabolites*, 9(4). doi:10.3390/metabo9040075
- Altare, G. Acceso el 19 de septiembre de 2022 https://elpais.com/cultura/2022-09-19/por-que-se-informo-a-las-abejas-de-isabel-ii-de-la-muerte-de-la-reina.html?event_log=oklogin
- Ambi, A., Bryan, J., Borbon, K., Centeno, D., Liu, T., Chen, T. P., . . . Traba, C. (2017). Are Russian propolis ethanol extracts the future for the prevention of medical and biomedical implant contaminations? *Phytomedicine*, 30, 50-58. doi:10.1016/j.phymed.2017.03.006
- An, J., Hao, D., Zhang, Q., Chen, B., Zhang, R., Wang, Y., & Yang, H. (2016). Natural products for treatment of bone erosive diseases: The effects and mechanisms on inhibiting osteoclastogenesis and bone resorption. *Int Immunopharmacol*, 36, 118-131. doi:10.1016/j.intimp.2016.04.024
- Anauate Netto, C., Marcucci, M. C., Paulino, N., Anido-Anido, A., Amore, R., de Mendonça, S., . . . Bretz, W. A. (2013). Effects of typified propolis on mutans streptococci and lactobacilli: a randomized clinical trial. *Braz Dent Sci*, 16(2), 31-36. doi:10.14295/bds.2013.v16i2.879
- Ang, E. S., Pavlos, N. J., Chai, L. Y., Qi, M., Cheng, T. S., Steer, J. H., . . . Xu, J. (2009). Caffeic acid phenethyl ester, an active component of honeybee propolis attenuates osteoclastogenesis and bone resorption via the suppression of RANKL-induced NF-kappaB and NFAT activity. *J Cell Physiol*, 221(3), 642-649. doi:10.1002/jcp.21898
- Aragon-Martinez, O. H., Isiordia-Espinoza, M. A., Tejada Nava, F. J., & Aranda Romo, S. (2016). Dental Care Professionals Should Avoid the Administration of Amoxicillin in Healthy Patients During Third Molar Surgery: Is Antibiotic

- Resistance the Only Problem? *J Oral Maxillofac Surg*, 74(8), 1512-1513. doi:10.1016/j.joms.2016.04.026
- Arduino, P. G., Broccoletti, R., Sciannameo, V., & Scully, C. (2017). A practical clinical recording system for cases of desquamative gingivitis. *Br J Dermatol*, 177(1), 299-301. doi:10.1111/bjd.15075
- Arshad, R., Gulshad, L., Haq, I. U., Farooq, M. A., Al-Farga, A., Siddique, R., . . . Karrar, E. (2021). Nanotechnology: A novel tool to enhance the bioavailability of micronutrients. *Food Sci Nutr*, 9(6), 3354-3361. doi:10.1002/fsn3.2311
- Assunção, M., Carneiro, V. M. A., Stefani, C. M., & de Lima, C. L. (2021). Clinical efficacy of subgingivally delivered propolis as an adjuvant to nonsurgical periodontal treatment of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*, 35(10), 5584-5595. doi:10.1002/ptr.7193
- Atieh, M. A., Fadhul, I., Shah, M., Hannawi, H., & Alsabeeha, N. H. M. (2022). Diode Laser as an Adjunctive Treatment for Peri-implant Mucositis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int Dent J*. doi:10.1016/j.identj.2022.06.026
- Bacci, C., Vanzo, V., Frigo, A. C., Stellini, E., Sbricoli, L., & Valente, M. (2017). Topical tocopherol for treatment of reticular oral lichen planus: a randomized, double-blind, crossover study. *Oral Dis*, 23(1), 62-68. doi:10.1111/odi.12573
- Bachiega, T. F., Orsatti, C. L., Pagliarone, A. C., & Sforcin, J. M. (2012). The effects of propolis and its isolated compounds on cytokine production by murine macrophages. *Phytother Res*, 26(9), 1308-1313. doi:10.1002/ptr.3731
- Bao, M. Z., Liu, W., Yu, S. R., Men, Y., Han, B., & Li, C. J. (2021). Application of platelet-rich fibrin on mandibular third molar extraction: systematic review and Meta-analysis. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 39(5), 605-611. doi:10.7518/hxkq.2021.05.017
- Barroso, P. R., Lopes-Rocha, R., Pereira, E. M., Marinho, S. A., de Miranda, J. L., Lima, N. L., & Verli, F. D. (2012). Effect of propolis on mast cells in wound healing. *Inflammopharmacology*, 20(5), 289-294. doi:10.1007/s10787-011-0105-5
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., . . . Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S286-S291. doi:10.1111/jcpe.12957

- Berretta, A. A., Silveira, M. A. D., C ndor Capcha, J. M., & De Jong, D. (2020). Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease: Running title: Propolis against SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Biomed Pharmacother*, 131, 110622. doi:10.1016/j.biopha.2020.110622
- Bianco, L., Romano, F., Maggiore, M., Bongiovanni, L., Guzzi, N., Curmei, E., . . . Aimetti, M. (2019). Effect of sonic versus manual supervised toothbrushing on both clinical and biochemical profiles of patients with desquamative gingivitis associated with oral lichen planus: A randomized controlled trial. *Int J Dent Hyg*, 17(2), 161-169. doi:10.1111/idh.12377
- Bloomer, C. R. (2000). Alveolar osteitis prevention by immediate placement of medicated packing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 90(3), 282-284. doi:10.1067/moe.2000.108919
- Blum, I. R. (2002). Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 31(3), 309-317. doi:10.1054/ijom.2002.0263
- Bostock, J. & Riley, H. T. (1855). *Pliny the Elder: The natural history*. London, UK.
- Bouchelaghem, S. (2022). Propolis characterization and antimicrobial activities against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*: A review. *Saudi J Biol Sci*, 29(4), 1936-1946. doi:10.1016/j.sjbs.2021.11.063
- Bouloux, G. F., Steed, M. B., & Perciaccante, V. J. (2007). Complications of third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 19(1), 117-128, vii. doi:10.1016/j.coms.2006.11.013
- Brennan, M. T., Madsen, L. S., Saunders, D. P., Napenas, J. J., McCreary, C., Ni Riordain, R., . . . Ruzicka, T. (2022). Efficacy and safety of a novel mucoadhesive clobetasol patch for treatment of erosive oral lichen planus: A phase 2 randomized clinical trial. *J Oral Pathol Med*, 51(1), 86-97. doi:10.1111/jop.13270
- B falo, M. C., Candeias, J. M., & Sforcin, J. M. (2009). In vitro cytotoxic effect of Brazilian green propolis on human laryngeal epidermoid carcinoma (HEp-2) cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 6(4), 483-487. doi:10.1093/ecam/nem147
- Bunk, D., Eisenburger, M., H ckl, S., Eberhard, J., Stiesch, M., & Grischke, J. (2020). The effect of adjuvant oral irrigation on self-administered oral care in the management of peri-implant mucositis: A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*, 31(10), 946-958. doi:10.1111/clr.13638

- Cabras, M., Gambino, A., Broccoletti, R., & Arduino, P. G. (2019). Desquamative gingivitis: a systematic review of possible treatments. *J Biol Regul Homeost Agents*, 33(2), 637-642.
- Candotto, V., Oberti, L., Gabrione, F., Scarano, A., Rossi, D., & Romano, M. (2019). Complication in third molar extractions. *J Biol Regul Homeost Agents*, 33(3 Suppl. 1), 169-172. Dental supplement.
- Canellas, J., Ritto, F. G., & Tiwana, P. (2022). Comparative efficacy and safety of different corticosteroids to reduce inflammatory complications after mandibular third molar surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 60(8), 1035-1043. doi:10.1016/j.bjoms.2022.05.003
- Cao, X. P., Chen, Y. F., Zhang, J. L., You, M. M., Wang, K., & Hu, F. L. (2017). Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant activity. *Phytomedicine*, 34, 76-84. doi:10.1016/j.phymed.2017.06.001
- Capistrano, H. M., de Assis, E. M., Leal, R. M., Alvarez-Leite, M. E., Brener, S., & Bastos, E. M. (2013). Brazilian green propolis compared to miconazole gel in the treatment of Candida-associated denture stomatitis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 947980. doi:10.1155/2013/947980
- Cardinault, N., Cayeux, M. O., & Percie du Sert, P. (2012). [Propolis: origin, composition and properties]. *Phytotherapie (Paris)*, 10(5), 298-304. doi:10.1007/s10298-012-0733-y
- Çebi, A. T. (2020). Evaluation of the effects of intra-alveolar irrigation with clindamycin, rifampicin and sterile saline in alveolar osteitis treatment. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 121(6), 680-683. doi:10.1016/j.jormas.2020.01.004
- Celińska-Janowicz, K., Zaręba, I., Lazarek, U., Teul, J., Tomczyk, M., Pałka, J., & Milyk, W. (2018). Constituents of Propolis: Chrysin, Caffeic Acid, p-Coumaric Acid, and Ferulic Acid Induce PRODH/POX-Dependent Apoptosis in Human Tongue Squamous Cell Carcinoma Cell (CAL-27). *Front Pharmacol*, 9, 336. doi:10.3389/fphar.2018.00336
- Chaitanya, N. C., Badam, R., Siva Prasad Reddy, G., Alwala, A., Srinivas, P., Saawarn, N., . . . Mannava, H. (2019). Analgesic effect of intravenous ascorbic acid versus aceclofenac post-transalveolar extraction: a case-control study. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 26(2), e43-e52. doi:10.15586/jptcp.v26i2.626

- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., . . . Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S68-S77. doi:10.1111/jcpe.12940
- Cheng, S., Kirtschig, G., Cooper, S., Thornhill, M., Leonardi-Bee, J., & Murphy, R. (2012). Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD008092. doi:10.1002/14651858.CD008092.pub2
- Chu, F., Chou, P. M., Zheng, X., Mirkin, B. L., & Rebbaa, A. (2005). Control of multidrug resistance gene *mdr1* and cancer resistance to chemotherapy by the longevity gene *sirt1*. *Cancer Res*, 65(22), 10183-10187. doi:10.1158/0008-5472.Can-05-2002
- Cosola, S., Giammarinaro, E., Marconcini, S., Lelli, M., Lorenzi, C., & Genovesi, A. M. (2019). Prevention of bacterial colonization on suture threads after oral surgery: comparison between propolis- and chlorhexidine-based formulae. *J Biol Regul Homeost Agents*, 33(4), 1275-1281.
- Costa, F. O., Ferreira, S. D., Cortelli, J. R., Lima, R. P. E., Cortelli, S. C., & Cota, L. O. M. (2019). Microbiological profile associated with peri-implant diseases in individuals with and without preventive maintenance therapy: a 5-year follow-up. *Clin Oral Investig*, 23(8), 3161-3171. doi:10.1007/s00784-018-2737-y
- Daleprane, J. B., & Abdalla, D. S. (2013). Emerging roles of propolis: antioxidant, cardioprotective, and antiangiogenic actions. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 175135. doi:10.1155/2013/175135
- Daleprane, J. B., Freitas Vda, S., Pacheco, A., Rudnicki, M., Faine, L. A., Dörr, F. A., . . . Abdalla, D. S. (2012). Anti-atherogenic and anti-angiogenic activities of polyphenols from propolis. *J Nutr Biochem*, 23(6), 557-566. doi:10.1016/j.jnutbio.2011.02.012
- Daly, B. J., Sharif, M. O., Jones, K., Worthington, H. V., & Beattie, A. (2022). Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), Cd006968. doi:10.1002/14651858.CD006968.pub3
- Dastan, F., Ameri, A., Dodge, S., Hamidi Shishvan, H., Pirsalehi, A., & Abbasinazari, M. (2020). Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis; A randomized, double blind clinical trial. *Rep Pract Oncol Radiother*, 25(6), 969-973. doi:10.1016/j.rpor.2020.09.012

- de Castro, P. A., Bom, V. L., Brown, N. A., de Almeida, R. S., Ramalho, L. N., Savoldi, M., . . . Goldman, G. H. (2013). Identification of the cell targets important for propolis-induced cell death in *Candida albicans*. *Fungal Genet Biol*, 60, 74-86. doi:10.1016/j.fgb.2013.07.001
- de Moura, S. A., Negri, G., Salatino, A., Lima, L. D., Dourado, L. P., Mendes, J. B., . . . Cara, D. C. (2011). Aqueous extract of brazilian green propolis: primary components, evaluation of inflammation and wound healing by using subcutaneous implanted sponges. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 748283. doi:10.1093/ecam/nep112
- de Tapia, B., Mozas, C., Valles, C., Nart, J., Sanz, M., & Herrera, D. (2019). Adjunctive effect of modifying the implant-supported prosthesis in the treatment of peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*, 46(10), 1050-1060. doi:10.1111/jcpe.13169
- De Waal, Y. C. M., Vangsted, T. E., & Van Winkelhoff, A. J. (2021). Systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical peri-implantitis treatment: A single-blind RCT. *J Clin Periodontol*, 48(7), 996-1006. doi:10.1111/jcpe.13464
- Debnath, K., Chatterjee, A., & Priya, V. S. (2016). Evaluation of Nano-Bio Fusion gel as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A clinico-microbiological study. *J Indian Soc Periodontol*, 20(5), 543-548. doi:10.4103/0972-124X.201696
- Delfrate, G., Mroczek, T., Mecca, L. E. A., Andreis, J. D., Fernandes, D., Lipinski, L. C., . . . Franco, G. C. N. (2022). Effect of pentoxifylline and α -tocopherol on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats: Before and after dental extraction. *Arch Oral Biol*, 137, 105397. doi:10.1016/j.archoralbio.2022.105397
- Derks, J., & Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*, 42 Suppl 16, S158-171. doi:10.1111/jcpe.12334
- Duailibe, S. A., Gonçalves, A. G., & Ahid, F. J. (2007). Effect of a propolis extract on *Streptococcus mutans* counts in vivo. *J Appl Oral Sci*, 15(5), 420-423. doi:10.1590/s1678-77572007000500009
- Duan, W., Wang, Q., Li, F., Xiang, C., Zhou, L., Xu, J., . . . Wei, X. (2014). Anti-catabolic effect of caffeic acid phenethyl ester, an active component of honeybee propolis on bone loss in ovariectomized mice: a micro-computed tomography study and histological analysis. *Chin Med J (Engl)*, 127(22), 3932-3936.

- Eroglu, C. N., Durmus, E., & Kiresi, D. (2014). Effect of low-dose dexketoprofen trometamol and paracetamol on postoperative complications after impacted third molar surgery on healthy volunteers: A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 19(6), e622-627. doi:10.4317/medoral.19835
- Ertugrul, A. S., Dursun, R., Dundar, N., Avunduk, M. C., & Hakki, S. S. (2013). MMP-1, MMP-9, and TIMP-1 levels in oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis. *Arch Oral Biol*, 58(7), 843-852. doi:10.1016/j.archoralbio.2013.01.015
- Ertürküner, S. P., Yaprak Saraç, E., Göçmez, S. S., Ekmekçi, H., Öztürk, Z. B., Seçkin, İ., . . . Keskinbora, K. (2016). Anti-inflammatory and ultrastructural effects of Turkish propolis in a rat model of endotoxin-induced uveitis. *Folia Histochem Cytobiol*, 54(1), 49-57. doi:10.5603/FHC.a2016.0004
- Escudier, M., Ahmed, N., Shirlaw, P., Setterfield, J., Tappuni, A., Black, M. M., & Challacombe, S. J. (2007). A scoring system for mucosal disease severity with special reference to oral lichen planus. *Br J Dermatol*, 157(4), 765-770. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08106.x
- Farish, S. E., & Bouloux, G. F. (2007). General technique of third molar removal. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 19(1), 23-43, v-vi. doi:10.1016/j.coms.2006.11.012
- Fearnley, J. (2001). *Bee Propolis: Natural Healing from the Hive*, Souvenir Press, London, UK.
- Ferreira, F. B., Torres, S. A., Rosa, O. P., Ferreira, C. M., Garcia, R. B., Marcucci, M. C., & Gomes, B. P. (2007). Antimicrobial effect of propolis and other substances against selected endodontic pathogens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 104(5), 709-716. doi:10.1016/j.tripleo.2007.05.019
- Ferrés-Amat, E., Espadaler-Mazo, J., Calvo-Guirado, J. L., Ferrés-Amat, E., Mareque-Bueno, J., Salavert, A., . . . Ferrés-Padró, E. (2020). Probiotics diminish the post-operative pain following mandibular third molar extraction: a randomised double-blind controlled trial (pilot study). *Benef Microbes*, 11(7), 631-639. doi:10.3920/bm2020.0090
- Freedman, J. E., & Keaney, J. F., Jr. (2001). Vitamin E inhibition of platelet aggregation is independent of antioxidant activity. *J Nutr*, 131(2), 374s-377s. doi:10.1093/jn/131.2.374S

- Freires, I. A., Santaella, G. M., de Cássia Orlandi Sardi, J., & Rosalen, P. L. (2018). The alveolar bone protective effects of natural products: A systematic review. *Arch Oral Biol*, 87, 196-203. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.12.019
- Gadiwalla, Y., Moore, R., Palmer, N., & Renton, T. (2021). Where is the 'wisdom' in wisdom tooth surgery? A review of national and international third molar surgery guidelines. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 50(5), 691-698. doi:10.1016/j.ijom.2020.08.013
- Galofre, M., Palao, D., Vicario, M., Nart, J., & Violant, D. (2018). Clinical and microbiological evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* in the treatment of mucositis and peri-implantitis: A triple-blind randomized clinical trial. *J Periodontal Res*, 53(3), 378-390. doi:10.1111/jre.12523
- Gambino, A., Carbone, M., Arduino, P. G., Carcieri, P., Carbone, L., & Broccoletti, R. (2014). Conservative approach in patients with pemphigus gingival vulgaris: a pilot study of five cases. *Int J Dent*, 2014, 747506. doi:10.1155/2014/747506
- Garaas, R. N., Fisher, E. L., Wilson, G. H., Phillips, C., Shugars, D. A., Blakey, G. H., . . . White, R. P., Jr. (2012). Prevalence of third molars with caries experience or periodontal pathology in young adults. *J Oral Maxillofac Surg*, 70(3), 507-513. doi:10.1016/j.joms.2011.07.016
- Garcia-Pola, M. J., Rodriguez-Lopez, S., Fernanz-Vigil, A., Bagan, L., & Garcia-Martin, J. M. (2019). Oral hygiene instructions and professional control as part of the treatment of desquamative gingivitis. Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 24(2), e136-e144. doi:10.4317/medoral.22782
- Ghahremanlo, A., Boroumand, N., Ghazvini, K., & Hashemy, S. I. (2019). Herbal medicine in oral lichen planus. *Phytother Res*, 33(2), 288-293. doi:10.1002/ptr.6236
- Gholizadeh, N., & Sheykhbaehaei, N. (2021). Micronutrients Profile in Oral Lichen Planus: a Review Literature. *Biol Trace Elem Res*, 199(3), 912-924. doi:10.1007/s12011-020-02221-9
- Ghosh, A., Aggarwal, V. R., & Moore, R. (2022). Aetiology, Prevention and Management of Alveolar Osteitis-A Scoping Review. *J Oral Rehabil*, 49(1), 103-113. doi:10.1111/joor.13268
- Giammarinaro, E., Marconcini, S., Genovesi, A., Poli, G., Lorenzi, C., & Covani, U. (2018). Propolis as an adjuvant to non-surgical periodontal treatment: a clinical

- study with salivary anti-oxidant capacity assessment. *Minerva Stomatol*, 67(5), 183-188. doi:10.23736/S0026-4970.18.04143-2
- Gleiznys, D., Kriauciunas, A., Maminskas, J., Stumbras, A., Giedrimiene, D., Niekrash, C., . . . Vitkauskiene, A. (2021). Expression of Interleukin-17, Tumor Necrosis Factor-Alpha, and Matrix Metalloproteinase-8 in Patients with Chronic Peri-Implant Mucositis. *Med Sci Monit*, 27, e932243. doi:10.12659/msm.932243
- Gomaa, O. M., & Gaweesh, A. S. (2013). Variation in adhesion and germ tube formation of oral *Candida* using Egyptian propolis. *Can J Microbiol*, 59(3), 197-203. doi:10.1139/cjm-2012-0374
- Guiglia, R., Di Liberto, C., Pizzo, G., Picone, L., Lo Muzio, L., Gallo, P. D., . . . D'Angelo, M. (2007). A combined treatment regimen for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 36(2), 110-116. doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00478.x
- Gupta, S., Ghosh, S., & Gupta, S. (2017). Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. *Oral Dis*, 23(8), 1029-1042. doi:10.1111/odi.12634
- Gutierrez Gossweiler, A., & Martinez-Mier, E. A. (2020). Chapter 6: Vitamins and Oral Health. *Monogr Oral Sci*, 28, 59-67. doi:10.1159/000455372
- Halabi, D., Escobar, J., Munoz, C., & Uribe, S. (2012). Logistic regression analysis of risk factors for the development of alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg*, 70(5), 1040-1044. doi:10.1016/j.joms.2011.11.024
- Halberstein, R. A., & Abrahmsohn, G. M. (2003). Clinical management and control of alveolgia ("dry socket") with vitamin C. *Am J Dent*, 16(3), 152-154.
- Halboub, E., Al-Maweri, S. A., Al-Wesabi, M., Al-Kamel, A., Shamala, A., Al-Sharani, A., & Koppolu, P. (2020). Efficacy of propolis-based mouthwashes on dental plaque and gingival inflammation: a systematic review. *BMC Oral Health*, 20(1), 198. doi:10.1186/s12903-020-01185-5
- Hegazi, A. G., Abd El Hady, F. K., & Abd Allah, F. A. (2000). Chemical composition and antimicrobial activity of European propolis. *Z Naturforsch C J Biosci*, 55(1-2), 70-75. doi:10.1515/znc-2000-1-214
- Heitz-Mayfield, L. J., Salvi, G. E., Botticelli, D., Mombelli, A., Faddy, M., Lang, N. P., & Implant Complication Research, G. (2011). Anti-infective treatment of peri-implant mucositis: a randomised controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*, 22(3), 237-241. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02078.x

- Heitz-Mayfield, L. J. A., & Salvi, G. E. (2018). Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S237-S245. doi:10.1111/jcpe.12953
- Hentenaar, D. F. M., De Waal, Y. C. M., Vissink, A., Van Winkelhoff, A. J., Meijer, H. J. A., Liefers, S. C., . . . Raghoobar, G. M. (2021). Biomarker levels in peri-implant crevicular fluid of healthy implants, untreated and non-surgically treated implants with peri-implantitis. *J Clin Periodontol*, 48(4), 590-601. doi:10.1111/jcpe.13423
- Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S28-S45. doi:10.1002/JPER.17-0163
- Hong, J. Y., Lee, J. S., Choi, S. H., Shin, H. S., Park, J. C., Shin, S. I., & Chung, J. H. (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study for evaluating the effects of fixed-dose combinations of vitamin C, vitamin E, lysozyme, and carbazochrome on gingival inflammation in chronic periodontitis patients. *BMC Oral Health*, 19(1), 40. doi:10.1186/s12903-019-0728-2
- Hossain, R., Quispe, C., Khan, R. A., Saikat, A. S. M., Ray, P., Ongalbek, D., . . . Cho, W. C. (2022). Propolis: An update on its chemistry and pharmacological applications. *Chin Med*, 17(1), 100. doi:10.1186/s13020-022-00651-2
- Humberto, J. S. M., Pavanin, J. V., Rocha, M., & Motta, A. C. F. (2018). Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. *Braz Oral Res*, 32, e82. doi:10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0082
- Hwang, H. J., Park, H. J., Chung, H. J., Min, H. Y., Park, E. J., Hong, J. Y., & Lee, S. K. (2006). Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on cancer cell metastasis mediated by the down-regulation of matrix metalloproteinase expression in human HT1080 fibrosarcoma cells. *J Nutr Biochem*, 17(5), 356-362. doi:10.1016/j.jnutbio.2005.08.009
- Ikeda, R., Yanagisawa, M., Takahashi, N., Kawada, T., Kumazawa, S., Yamaotsu, N., . . . Tsuda, T. (2011). Brazilian propolis-derived components inhibit TNF- α -mediated downregulation of adiponectin expression via different mechanisms in 3T3-L1 adipocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1810(7), 695-703. doi:10.1016/j.bbagen.2011.04.007
- Iorio-Siciliano, V., Blasi, A., Stratul, S. I., Ramaglia, L., Sculean, A., Salvi, G. E., & Rusu, D. (2020). Anti-infective therapy of peri-implant mucositis with adjunctive delivery of a sodium hypochlorite gel: a 6-month randomized triple-blind controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*, 24(6), 1971-1979. doi:10.1007/s00784-019-03060-2

- Iyyam Pillai, S., Palsamy, P., Subramanian, S., & Kandaswamy, M. (2010). Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. *Pharm Biol*, 48(11), 1198-1206. doi:10.3109/13880200903578754
- Jacob, A., Parolia, A., Pau, A., & Davamani Amalraj, F. (2015). The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process. *BMC Complement Altern Med*, 15, 294. doi:10.1186/s12906-015-0814-1
- Jain, K. K. (2020). Role of Nanobiotechnology in Drug Delivery. *Methods Mol Biol*, 2059, 55-73. doi:10.1007/978-1-4939-9798-5_2
- Jalali, M., Ranjbar, T., Mosallanezhad, Z., Mahmoodi, M., Moosavian, S. P., Ferns, G. A., . . . Sohrabi, Z. (2020). Effect of Propolis Intake on Serum C-Reactive Protein (CRP) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) Levels in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Complement Ther Med*, 50, 102380. doi:10.1016/j.ctim.2020.102380
- Jepsen, S., Berglundh, T., Genco, R., Aass, A. M., Demirel, K., Derks, J., . . . Zitzmann, N. U. (2015). Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*, 42 Suppl 16, S152-157. doi:10.1111/jcpe.12369
- Jesudasan, J. S., Wahab, P. U., & Sekhar, M. R. (2015). Effectiveness of 0.2% chlorhexidine gel and a eugenol-based paste on postoperative alveolar osteitis in patients having third molars extracted: a randomised controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 53(9), 826-830. doi:10.1016/j.bjoms.2015.06.022
- Jin, U. H., Chung, T. W., Kang, S. K., Suh, S. J., Kim, J. K., Chung, K. H., . . . Kim, C. H. (2005). Caffeic acid phenyl ester in propolis is a strong inhibitor of matrix metalloproteinase-9 and invasion inhibitor: isolation and identification. *Clin Chim Acta*, 362(1-2), 57-64. doi:10.1016/j.cccn.2005.05.009
- Jørgensen, M. R., Abrahamsson, P., Wälivaara, D., & Twetman, S. (2022). Probiotic supplements and postoperative complications after tooth extractions and third molar surgery: a systematic review. *Minerva Dent Oral Sci*, 71(4), 242-247. doi:10.23736/s2724-6329.22.04661-7
- Kaplan, V., Hasanoglu Erbasar, G. N., Cigerim, L., Altay Turgut, H., & Cerit, A. (2021). Effect of St. John's wort oil and olive oil on the postoperative complications after third molar surgery: randomized, double-blind clinical trial. *Clin Oral Investig*, 25(4), 2429-2438. doi:10.1007/s00784-020-03639-0

- Karlsson, K., Derks, J., Wennström, J. L., Petzold, M., & Berglundh, T. (2020). Occurrence and clustering of complications in implant dentistry. *Clin Oral Implants Res*, 31(10), 1002-1009. doi:10.1111/clar.13647
- Kashefimehr, A., Pourabbas, R., Faramarzi, M., Zarandi, A., Moradi, A., Tenenbaum, H. C., & Azarpazhooh, A. (2017). Effects of enamel matrix derivative on non-surgical management of peri-implant mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*, 21(7), 2379-2388. doi:10.1007/s00784-016-2033-7
- Kasote, D., Bankova, V., & Viljoen, A. M. (2022). Propolis: chemical diversity and challenges in quality control. *Phytochem Rev*, 1-25. doi:10.1007/s11101-022-09816-1
- Kim, S. R., Lee, E. Y., Kim, D. J., Kim, H. J., & Park, H. R. (2020). Quercetin Inhibits Cell Survival and Metastatic Ability via the EMT-mediated Pathway in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Molecules*, 25(3). doi:10.3390/molecules25030757
- Kim, Y. H., & Chung, H. J. (2011). The effects of Korean propolis against foodborne pathogens and transmission electron microscopic examination. *N Biotechnol*, 28(6), 713-718. doi:10.1016/j.nbt.2010.12.006
- Kowalski, E. H., Kneibner, D., Kridin, K., & Amber, K. T. (2019). Serum and blister fluid levels of cytokines and chemokines in pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*, 18(5), 526-534. doi:10.1016/j.autrev.2019.03.009
- Krebs, M., Kesar, N., Begic, A., von Krockow, N., Nentwig, G. H., & Weigl, P. (2019). Incidence and prevalence of peri-implantitis and peri-implant mucositis 17 to 23 (18.9) years postimplant placement. *Clin Implant Dent Relat Res*, 21(6), 1116-1123. doi:10.1111/cid.12848
- Kubiliene, L., Laugaliene, V., Pavidonis, A., Maruska, A., Majiene, D., Barcauskaite, K., . . . Savickas, A. (2015). Alternative preparation of propolis extracts: comparison of their composition and biological activities. *BMC Complement Altern Med*, 15, 156. doi:10.1186/s12906-015-0677-5
- Kuropatnicki, A. K., Szliszka, E., & Krol, W. (2013). Historical aspects of propolis research in modern times. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 964149. doi:10.1155/2013/964149
- Levitin, S. A., Jeong, I. C., & Finkelstein, J. (2019). Mining Electronic Dental Records to Identify Dry Socket Risk Factors. *Stud Health Technol Inform*, 262, 328-331. doi:10.3233/shti190085

- Li, Z., Li, J., Wang, G., Tao, Y., Chang, X., Xia, H., & Gui, S. (2021). Reviewing Propolis with Multi-components in the Treatment of Oral Diseases through Multi-pathways and Multi-targets. *Mini Rev Med Chem*, 21(12), 1406-1420. doi:10.2174/1389557521666210126141314
- Li, Z., Van Bergen, T., Van de Veire, S., Van de Vel, I., Moreau, H., Dewerchin, M., . . . Stalmans, I. (2009). Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50(11), 5217-5225. doi:10.1167/iovs.08-2662
- Liao, H. F., Chen, Y. Y., Liu, J. J., Hsu, M. L., Shieh, H. J., Liao, H. J., . . . Chen, Y. J. (2003). Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion, and metastasis. *J Agric Food Chem*, 51(27), 7907-7912. doi:10.1021/jf034729d
- Lim, H.-D., Kang, J.-K., Lee, Y.-M., & Shim, Y.-J. (2015). The Correlation between Desquamative Gingivitis Associated-Diseases and Plaque-Induced Periodontal Disease. *Journal of Oral Medicine and Pain*, 40(4), 135-139. doi:10.14476/jomp.2015.40.4.135
- Lima Cavendish, R., de Souza Santos, J., Belo Neto, R., Oliveira Paixão, A., Valéria Oliveira, J., Divino de Araujo, E., . . . Zanardo Gomes, M. (2015). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Brazilian red propolis extract and formononetin in rodents. *J Ethnopharmacol*, 173, 127-133. doi:10.1016/j.jep.2015.07.022
- Lo Russo, L., Gallo, C., Pellegrino, G., Lo Muzio, L., Pizzo, G., Campisi, G., & Di Fede, O. (2014). Periodontal clinical and microbiological data in desquamative gingivitis patients. *Clin Oral Investig*, 18(3), 917-925. doi:10.1007/s00784-013-1038-8
- Lodi, G., Azzi, L., Varoni, E. M., Pentenero, M., Del Fabbro, M., Carrassi, A., . . . Manfredi, M. (2021). Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2), Cd003811. doi:10.1002/14651858.CD003811.pub3
- Lodi, G., Manfredi, M., Mercadante, V., Murphy, R., & Carrozzo, M. (2020). Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2(2), Cd001168. doi:10.1002/14651858.CD001168.pub3
- Lopez-Cedrun, J. L., Pijoan, J. I., Fernandez, S., Santamaria, J., & Hernandez, G. (2011). Efficacy of amoxicillin treatment in preventing postoperative complications in patients undergoing third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind

- controlled study. *J Oral Maxillofac Surg*, 69(6), e5-14.
doi:10.1016/j.joms.2011.01.019
- Lopez-Lopez, J., Jan-Palli, E., Ibez-Navarro, B. G., Jane-Salas, E., Estrugo-Devesa, A., & Milani, M. (2015). Efficacy of chlorhexidine, dexpanthenol, allantoin and chitosan gel in comparison with bicarbonate oral rinse in controlling post-interventional inflammation, pain and cicatrization in subjects undergoing dental surgery. *Curr Med Res Opin*, 31(12), 2179-2183.
doi:10.1185/03007995.2015.1108909
- López-Valverde, N., Pardal-Peláez, B., López-Valverde, A., Flores-Fraile, J., Herrero-Hernández, S., Macedo-de-Sousa, B., . . . Ramírez, J. M. (2021). Effectiveness of Propolis in the Treatment of Periodontal Disease: Updated Systematic Review with Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel)*, 10(2). doi:10.3390/antiox10020269
- Maderal, A. D., Lee Salisbury, P., 3rd, & Jorizzo, J. L. (2018a). Desquamative gingivitis: Clinical findings and diseases. *J Am Acad Dermatol*, 78(5), 839-848.
doi:10.1016/j.jaad.2017.05.056
- Maderal, A. D., Lee Salisbury, P., 3rd, & Jorizzo, J. L. (2018b). Desquamative gingivitis: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*, 78(5), 851-861.
doi:10.1016/j.jaad.2017.04.1140
- Madhubala, M. M., Srinivasan, N., & Ahamed, S. (2011). Comparative evaluation of propolis and triantibiotic mixture as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*. *J Endod*, 37(9), 1287-1289.
doi:10.1016/j.joen.2011.05.028
- Madrazo-Jimenez, M., Rodriguez-Caballero, A., Serrera-Figallo, M. A., Garrido-Serrano, R., Gutierrez-Corrales, A., Gutierrez-Perez, J. L., & Torres-Lagares, D. (2016). The effects of a topical gel containing chitosan, 0,2% chlorhexidine, allantoin and despanthenol on the wound healing process subsequent to impacted lower third molar extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 21(6), e696-e702.
doi:10.4317/medoral.21281
- Magro Filho, O., & de Carvalho, A. C. (1990). Application of propolis to dental sockets and skin wounds. *J Nihon Univ Sch Dent*, 32(1), 4-13.
doi:10.2334/josnusd1959.32.4
- Magro-Filho, O., & de Carvalho, A. C. (1994). Topical effect of propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technique. Cytological and clinical

- evaluation. *J Nihon Univ Sch Dent*, 36(2), 102-111. doi:10.2334/josnugd1959.36.102
- Malas, V., & Eliasson, A. (2021). Planned and unplanned follow-up visits after mandibular third molar surgery in the Public Dental Service in Örebro. *Acta Odontol Scand*, 79(3), 182-187. doi:10.1080/00016357.2020.1810312
- Martinotti, S., Pellavio, G., Laforenza, U., & Ranzato, E. (2019). Propolis Induces AQP3 Expression: A Possible Way of Action in Wound Healing. *Molecules*, 24(8). doi:10.3390/molecules24081544
- Martins, M. L., Monteiro, A. S. N., Guimarães, J. E. C., Guimarães, M., da Silva, R. F., Cabral, L. M., . . . Fonseca-Gonçalves, A. (2019). Cytotoxic and antibacterial effect of a red propolis mouthwash, with or without fluoride, on the growth of a cariogenic biofilm. *Arch Oral Biol*, 107, 104512. doi:10.1016/j.archoralbio.2019.104512
- Martins, R. S., Pereira, E. S., Jr., Lima, S. M., Senna, M. I., Mesquita, R. A., & Santos, V. R. (2002). Effect of commercial ethanol propolis extract on the in vitro growth of *Candida albicans* collected from HIV-seropositive and HIV-seronegative Brazilian patients with oral candidiasis. *J Oral Sci*, 44(1), 41-48. doi:10.2334/josnugd.44.41
- McLoone, P., Tabys, D., & Fyfe, L. (2020). Honey Combination Therapies for Skin and Wound Infections: A Systematic Review of the Literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 13, 875-888. doi:10.2147/ccid.S282143
- Melguizo-Rodriguez, L., Costela-Ruiz, V. J., Manzano-Moreno, F. J., Ruiz, C., & Illescas-Montes, R. (2020). Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. *Int J Mol Sci*, 21(14). doi:10.3390/ijms21145173
- Menezes, K. M., Fernandes-Costa, A. N., Silva-Neto, R. D., Calderon, P. S., & Gurgel, B. C. (2016). Efficacy of 0.12% Chlorhexidine Gluconate for Non-Surgical Treatment of Peri-Implant Mucositis. *J Periodontol*, 87(11), 1305-1313. doi:10.1902/jop.2016.160144
- Mergoni, G., Magnani, V., Goldoni, M., Vescovi, P., & Manfredi, M. (2019). Effects of oral healthcare motivation in patients with gingival oral lichen planus: A randomized controlled trial. *Oral Dis*, 25(5), 1335-1343. doi:10.1111/odi.13104
- Miranda, S. L. F., Damasceno, J. T., Faveri, M., Figueiredo, L., da Silva, H. D., Alencar, S. M. A., . . . Bueno-Silva, B. (2019). Brazilian red propolis reduces orange-

- complex periodontopathogens growing in multispecies biofilms. *Biofouling*, 35(3), 308-319. doi:10.1080/08927014.2019.1598976
- Mohammadzadeh, S., Sharriatpanahi, M., Hamed, M., Amanzadeh, Y., Ebrahimi, S. E. S., & Ostad, S. N. (2007). Antioxidant power of Iranian propolis extract. *Food chemistry*, 2007 v.103 no.3(no. 3), pp. 729-733. doi:10.1016/j.foodchem.2006.09.014
- Mohanty, R., & Jha, C. (2022). Randomized Study on Postoperative Intra-alveolar Betadine Irrigation Versus Chlorhexidine Irrigation on the Incidence of Occurrence of Alveolar Osteitis After Mandibular Third Molar Surgery. *J Maxillofac Oral Surg*, 21(1), 163-167. doi:10.1007/s12663-020-01349-4
- Moraes, L. T., Trevilatto, P. C., Grégio, A. M. T., Machado, M. A. N., & Lima, A. A. S. d. (2011). Quantitative analysis of mature and immature collagens during oral wound healing in rats treated by brazilian propolis. *Journal of International Dental and Medical Research*, 4, 106-110.
- Morawiec, T., Dziedzic, A., Niedzielska, I., Mertas, A., Tanasiewicz, M., Skaba, D., . . . Więckiewicz, M. (2013). The biological activity of propolis-containing toothpaste on oral health environment in patients who underwent implant-supported prosthodontic rehabilitation. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 704947. doi:10.1155/2013/704947
- Morawiec, T., Mertas, A., Wojtyczka, R. D., Niedzielska, I., Dziedzic, A., Bubilek-Bogacz, A., . . . Krol, W. (2015). The Assessment of Oral Microflora Exposed to 3% Ethanolic Extract of Brazilian Green Propolis Preparation Used for Hygiene Maintenance following Minor Oral Surgeries. *Biomed Res Int*, 2015, 869575. doi:10.1155/2015/869575
- Motta, A. C., Domaneschi, C., Komesu, M. C., Souza Cda, S., Aoki, V., & Migliari, D. A. (2009). Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with clobetasol propionate in desquamative gingivitis. *Braz Dent J*, 20(3), 231-236. doi:10.1590/s0103-64402009000300011
- Mozaffari, H. R., Ramezani, M., Mahmoudiahmadabadi, M., Omidpanah, N., & Sadeghi, M. (2017). Salivary and serum levels of tumor necrosis factor-alpha in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 124(3), e183-e189. doi:10.1016/j.oooo.2017.06.117
- Muñoz-Cámara, D., Pardo-Zamora, G., & Camacho-Alonso, F. (2021). Postoperative effects of intra-alveolar application of 0.2% chlorhexidine or 1% hyaluronic acid

- bioadhesive gels after mandibular third molar extraction: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*, 25(2), 617-625. doi:10.1007/s00784-020-03522-y
- Najafi, M. F., Vahedy, F., Seyyedini, M., Jomehzadeh, H. R., & Bozary, K. (2007). Effect of the water extracts of propolis on stimulation and inhibition of different cells. *Cytotechnology*, 54(1), 49-56. doi:10.1007/s10616-007-9067-2
- Nayik, G., Shah, T., Muzaffar, K., Wani, S., Gull, A., Majid, I., & Bhat, F. (2014). Honey: Its history and religious significance: A review. *Universal Journal of Pharmacy*, 03, 5-8.
- Needleman, I., Chin, S., O'Brien, T., Petrie, A., & Donos, N. (2012). Systematic review of outcome measurements and reference group(s) to evaluate and compare implant success and failure. *J Clin Periodontol*, 39 Suppl 12, 122-132. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01836.x
- Nejat, A. H., Eshghpour, M., Danaeifar, N., Abrishami, M., Vahdatinia, F., & Fekrazad, R. (2021). Effect of Photobiomodulation on the Incidence of Alveolar Osteitis and Postoperative Pain following Mandibular Third Molar Surgery: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Photochem Photobiol*, 97(5), 1129-1135. doi:10.1111/php.13457
- Nicolae, I., Mitran, C. I., Mitran, M. I., Ene, C. D., Tampa, M., & Georgescu, S. R. (2017). Ascorbic acid deficiency in patients with lichen planus. *J Immunoassay Immunochem*, 38(4), 430-437. doi:10.1080/15321819.2017.1319863
- Niki, E., & Traber, M. G. (2012). A history of vitamin E. *Ann Nutr Metab*, 61(3), 207-212. doi:10.1159/000343106
- Oenning, A. C., Melo, S. L., Groppo, F. C., & Haiter-Neto, F. (2015). Mesial inclination of impacted third molars and its propensity to stimulate external root resorption in second molars--a cone-beam computed tomographic evaluation. *J Oral Maxillofac Surg*, 73(3), 379-386. doi:10.1016/j.joms.2014.10.008
- Okińczyc, P., Widelski, J., Szperlik, J., Żuk, M., Mroczek, T., Skalicka-Woźniak, K., . . . Kuś, P. M. (2021). Impact of Plant Origin on Eurasian Propolis on Phenolic Profile and Classical Antioxidant Activity. *Biomolecules*, 11(1). doi:10.3390/biom11010068
- Olczyk, P., Ramos, P., Komosinska-Vassev, K., Stojko, J., & Pilawa, B. (2013). Positive effect of propolis on free radicals in burn wounds. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 356737. doi:10.1155/2013/356737

- Olczyk, P., Wisowski, G., Komosinska-Vassev, K., Stojko, J., Klimek, K., Olczyk, M., & Kozma, E. M. (2013). Propolis Modifies Collagen Types I and III Accumulation in the Matrix of Burnt Tissue. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 423809. doi:10.1155/2013/423809
- Ordóñez, R. M., Zampini, I. C., Moreno, M. I., & Isla, M. I. (2011). Potential application of Northern Argentine propolis to control some phytopathogenic bacteria. *Microbiol Res*, 166(7), 578-584. doi:10.1016/j.micres.2010.11.006
- Osagie, O., Saheeb, B. D., & Egbor, E. P. (2022). Evaluation of the Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Platelet-Rich Fibrin in Alleviating Postoperative Inflammatory Morbidities after Lower Third Molar Surgery: A Double-Blind Randomized Study. *West Afr J Med*, 39(4), 343-349.
- Osborn, T. P., Frederickson, G., Jr., Small, I. A., & Torgerson, T. S. (1985). A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 43(10), 767-769. doi:10.1016/0278-2391(85)90331-3
- Parihar, A., Parihar, M. S., Milner, S., & Bhat, S. (2008). Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns*, 34(1), 6-17. doi:10.1016/j.burns.2007.04.009
- Paulino, N., Abreu, S. R., Uto, Y., Koyama, D., Nagasawa, H., Hori, H., . . . Bretz, W. A. (2008). Anti-inflammatory effects of a bioavailable compound, Artepillin C, in Brazilian propolis. *Eur J Pharmacol*, 587(1-3), 296-301. doi:10.1016/j.ejphar.2008.02.067
- Paulino, N., Teixeira, C., Martins, R., Scremin, A., Dirsch, V. M., Vollmar, A. M., . . . Marcucci, M. C. (2006). Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of a Brazilian green propolis. *Planta Med*, 72(10), 899-906. doi:10.1055/s-2006-947185
- Pena, M., Barallat, L., Vilarrasa, J., Vicario, M., Violant, D., & Nart, J. (2019). Evaluation of the effect of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis: a triple-blind randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*, 23(4), 1673-1683. doi:10.1007/s00784-018-2578-8
- Pereira, E. M., da Silva, J. L., Silva, F. F., De Luca, M. P., Ferreira, E. F., Lorentz, T. C., & Santos, V. R. (2011). Clinical Evidence of the Efficacy of a Mouthwash Containing Propolis for the Control of Plaque and Gingivitis: A Phase II Study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 750249. doi:10.1155/2011/750249

- Perez-Lopez, D., Varela-Centelles, P., Garcia-Pola, M. J., Castelo-Baz, P., Garcia-Caballero, L., & Seoane-Romero, J. M. (2019). Oral mucosal peeling related to dentifrices and mouthwashes: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 24(4), e452-e460. doi:10.4317/medoral.22939
- Philip, J., Laine, M. L., & Wismeijer, D. (2020). Adjunctive effect of mouthrinse on treatment of peri-implant mucositis using mechanical debridement: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 47(7), 883-891. doi:10.1111/jcpe.13295
- Pileggi, R., Antony, K., Johnson, K., Zuo, J., & Holliday, L. S. (2009). Propolis inhibits osteoclast maturation. *Dent Traumatol*, 25(6), 584-588. doi:10.1111/j.1600-9657.2009.00821.x
- Pina, G. M., Lia, E. N., Berretta, A. A., Nascimento, A. P., Torres, E. C., Buszinski, A. F., . . . Martins, V. P. (2017). Efficacy of Propolis on the Denture Stomatitis Treatment in Older Adults: A Multicentric Randomized Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 8971746. doi:10.1155/2017/8971746
- Pisalsitsakul, N., Pinnoi, C., Sutanthavibul, N., & Kamolratanakul, P. (2022). Taking 200 mg Vitamin C Three Times per Day Improved Extraction Socket Wound Healing Parameters: A Randomized Clinical Trial. *Int J Dent*, 2022, 6437200. doi:10.1155/2022/6437200
- Popovska, M., Fidovski, J., Mindova, S., Dirjanska, K., Ristoska, S., Stefanovska, E., . . . Rusevska, B. (2016). The Effects of NBF Gingival Gel Application in the Treatment of the Erosive Lichen Planus: Case Report. *Open Access Maced J Med Sci*, 4(1), 158-163. doi:10.3889/oamjms.2016.026
- Przybyłek, I., & Karpiński, T. M. (2019). Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules*, 24(11). doi:10.3390/molecules24112047
- Pulcini, A., Bollain, J., Sanz-Sanchez, I., Figuero, E., Alonso, B., Sanz, M., & Herrera, D. (2019). Clinical effects of the adjunctive use of a 0.03% chlorhexidine and 0.05% cetylpyridinium chloride mouth rinse in the management of peri-implant diseases: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 46(3), 342-353. doi:10.1111/jcpe.13088
- Rai, B., Kharb, S., Jain, R., Anand, S. C. (2008). Salivary vitamin E and C in lichen planus. *Gomal J Med Sci*, 6, 91-92.
- Ramanauskaite, A., Fretwurst, T., & Schwarz, F. (2021). Efficacy of alternative or adjunctive measures to conventional non-surgical and surgical treatment of peri-

- implant mucositis and peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent*, 7(1), 112. doi:10.1186/s40729-021-00388-x
- Ramos, E., Santamaria, J., Santamaria, G., Barbier, L., & Arteagoitia, I. (2016). Do systemic antibiotics prevent dry socket and infection after third molar extraction? A systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 122(4), 403-425. doi:10.1016/j.oooo.2016.04.016
- Ransome, H. (1937). *The Sacred Bee in Ancient Times and Folklore*. London, UK.
- Refaat, H., Mady, F. M., Sarhan, H. A., Rateb, H. S., & Alaaeldin, E. (2021). Optimization and evaluation of propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19. *Int J Pharm*, 592, 120028. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120028
- Ribeiro, R. A., Vale, M. L., Thomazzi, S. M., Paschoalato, A. B., Poole, S., Ferreira, S. H., & Cunha, F. Q. (2000). Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. *Eur J Pharmacol*, 387(1), 111-118. doi:10.1016/s0014-2999(99)00790-6
- Ristivojević, P., Dimkić, I., Guzelmeric, E., Trifković, J., Knežević, M., Berić, T., . . . Stanković, S. (2018). Profiling of Turkish propolis subtypes: Comparative evaluation of their phytochemical compositions, antioxidant and antimicrobial activities. *LWT*, 95, 367-379. doi:https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.04.063
- Rocha, M. P., Amorim, J. M., Lima, W. G., Brito, J. C. M., & da Cruz Nizer, W. S. (2022). Effect of honey and propolis, compared to acyclovir, against Herpes Simplex Virus (HSV)-induced lesions: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol*, 287, 114939. doi:10.1016/j.jep.2021.114939
- Rodríguez, B., & Cruz, T. A. Acceso el 19 de septiembre de 2022. <https://atlasnacionaldelasabejasmx.github.io/atlas/cap4.html>
- Romano, F., Arduino, P. G., Maggiora, M., Curmei, E., Manavella, V., Broccoletti, R., & Aimetti, M. (2019). Effect of a structured plaque control on MMP-1 and MMP-9 crevicular levels in patients with desquamative gingivitis associated with oral lichen planus. *Clin Oral Investig*, 23(6), 2651-2658. doi:10.1007/s00784-018-2704-7
- Saavedra, N., Cuevas, A., Cavalcante, M. F., Dorr, F. A., Saavedra, K., Zambrano, T., . . . Salazar, L. A. (2016). Polyphenols from Chilean Propolis and Pinocembrin Reduce MMP-9 Gene Expression and Activity in Activated Macrophages. *Biomed Res Int*, 2016, 6505383. doi:10.1155/2016/6505383

- Sáez-Alcaide, L. M., Molinero-Mourelle, P., González-Serrano, J., Rubio-Alonso, L., Bornstein, M. M., & López-Quiles, J. (2020). Efficacy of a topical gel containing chitosan, chlorhexidine, allantoin and dexpanthenol for pain and inflammation control after third molar surgery: A randomized and placebo-controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 25(5), e644-e651. doi:10.4317/medoral.23661
- Salatino, A. (2022). Perspectives for Uses of Propolis in Therapy against Infectious Diseases. *Molecules*, 27(14). doi:10.3390/molecules27144594
- Salgado, D. S., Jeremias, F., Capela, M. V., Onofre, M. A., Massucato, E. M., & Orrico, S. R. (2013). Plaque control improves the painful symptoms of oral lichen planus gingival lesions. A short-term study. *J Oral Pathol Med*, 42(10), 728-732. doi:10.1111/jop.12093
- Samani, M., Beheshti, S., Cheng, H., Sproat, C., Kwok, J., & Patel, V. (2022). Prophylactic pentoxifylline and vitamin E use for dental extractions in irradiated patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 133(3), e63-e71. doi:10.1016/j.oooo.2021.08.007
- Sankari, S. L., Babu, N. A., Rajesh, E., & Kasthuri, M. (2015). Apoptosis in immune-mediated diseases. *J Pharm Bioallied Sci*, 7(Suppl 1), S200-202. doi:10.4103/0975-7406.155902
- Santos, V. R., Gomes, R. T., de Mesquita, R. A., de Moura, M. D., França, E. C., de Aguiar, E. G., . . . Abreu, S. R. (2008). Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. *Phytother Res*, 22(11), 1544-1547. doi:10.1002/ptr.2541
- Santos, V. R., Pimenta, F. J., Aguiar, M. C., do Carmo, M. A., Naves, M. D., & Mesquita, R. A. (2005). Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract. *Phytother Res*, 19(7), 652-654. doi:10.1002/ptr.1715
- Sanz, M., & Chapple, I. L. (2012). Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol*, 39 Suppl 12, 202-206. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01837.x
- Saravana, G. H., & Subhashraj, K. (2008). Cystic changes in dental follicle associated with radiographically normal impacted mandibular third molar. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 46(7), 552-553. doi:10.1016/j.bjoms.2008.02.008
- Schwarz, F., Becker, K., & Sager, M. (2015). Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of peri-

- implant mucositis. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 42 Suppl 16, S202-213. doi:10.1111/jcpe.12349
- Shahidi, M., Jafari, S., Barati, M., Mahdipour, M., & Gholami, M. S. (2017). Predictive value of salivary microRNA-320a, vascular endothelial growth factor receptor 2, CRP and IL-6 in Oral lichen planus progression. *Inflammopharmacology*. doi:10.1007/s10787-017-0352-1
- Shapiro, S., Meier, A., & Guggenheim, B. (1994). The antimicrobial activity of essential oils and essential oil components towards oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol*, 9(4), 202-208. doi:10.1111/j.1399-302x.1994.tb00059.x
- Shaqman, M., Hamdan, A., Karadsheh, O., Sawair, F., & Hassona, Y. (2020). Desquamative gingivitis: a challenging diagnosis for clinicians. *Br Dent J*, 229(1), 26-30. doi:10.1038/s41415-020-1848-4
- Shi, H., Yang, H., Zhang, X., Sheng, Y., Huang, H., & Yu, L. (2012). Isolation and characterization of five glycerol esters from Wuhan propolis and their potential anti-inflammatory properties. *J Agric Food Chem*, 60(40), 10041-10047. doi:10.1021/jf302601m
- Shimchuk, A. A., Weinstein, B. F., & Daubert, D. M. (2021). The impact of a change in classification criteria on the prevalence of peri-implantitis: A cross-sectional analysis. *J Periodontol*, 92(9), 1339-1346. doi:10.1002/jper.20-0566
- Shirzad, A., Pouramir, M., Seyedmajidi, M., Jenabian, N., Bijani, A., & Motallebnejad, M. (2014). Salivary total antioxidant capacity and lipid peroxidation in patients with erosive oral lichen planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 8(1), 35-39. doi:10.5681/joddd.2014.006
- Silva, J. C., Rodrigues, S., Feás, X., & Estevinho, L. M. (2012). Antimicrobial activity, phenolic profile and role in the inflammation of propolis. *Food Chem Toxicol*, 50(5), 1790-1795. doi:10.1016/j.fct.2012.02.097
- Silvestri, D. L., & McEnery-Stonelake, M. (2013). Chlorhexidine: uses and adverse reactions. *Dermatitis*, 24(3), 112-118. doi:10.1097/DER.0b013e3182905561
- Simone-Finstrom, M., & Spivak, M. (2011). Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees. *Apidologie*, 41, 295-311.
- Singh, S., Singh, J., Biradar, B. C., Sonam, M., Chandra, S., & Samadi, F. M. (2022). Evaluation of salivary oxidative stress in oral lichen planus using malonaldehyde. *J Oral Maxillofac Pathol*, 26(1), 26-30. doi:10.4103/jomfp.jomfp_333_21

- Singh, T., Shukla, S., Kumar, P., Wahla, V., & Bajpai, V. K. (2017). Application of Nanotechnology in Food Science: Perception and Overview. *Front Microbiol*, 8, 1501. doi:10.3389/fmicb.2017.01501
- Soltani, E. K., Cerezuela, R., Charef, N., Mezaache-Aichour, S., Esteban, M. A., & Zerroug, M. M. (2017). Algerian propolis extracts: Chemical composition, bactericidal activity and in vitro effects on gilthead seabream innate immune responses. *Fish Shellfish Immunol*, 62, 57-67. doi:10.1016/j.fsi.2017.01.009
- Song, M. Y., Lee, D. Y., & Kim, E. H. (2020). Anti-inflammatory and anti-oxidative effect of Korean propolis on *Helicobacter pylori*-induced gastric damage in vitro. *J Microbiol*, 58(10), 878-885. doi:10.1007/s12275-020-0277-z
- Sreenivasan, P. K., Vered, Y., Zini, A., Mann, J., Kolog, H., Steinberg, D., . . . De Vizio, W. (2011). A 6-month study of the effects of 0.3% triclosan/copolymer dentifrice on dental implants. *J Clin Periodontol*, 38(1), 33-42. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01617.x
- Steel, B. J., Surendran, K. S. B., Braithwaite, C., Mehta, D., & Keith, D. J. W. (2022). Current thinking in lower third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 60(3), 257-265. doi:10.1016/j.bjoms.2021.06.016
- Stone, S. J., Heasman, P. A., Staines, K. S., & McCracken, G. I. (2015). The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol*, 42(4), 356-362. doi:10.1111/jcpe.12385
- Šturm, L., & Ulrih, N. P. (2020). Advances in the Propolis Chemical Composition between 2013 and 2018: A Review. *eFood*, 1(1), 24-37. doi:https://doi.org/10.2991/efood.k.191029.001
- Sun, L., Liao, L., & Wang, B. (2018). Potential Antinociceptive Effects of Chinese Propolis and Identification on Its Active Compounds. *J Immunol Res*, 2018, 5429543. doi:10.1155/2018/5429543
- Szliszka, E., Mertas, A., Czuba, Z. P., & Król, W. (2013). Inhibition of Inflammatory Response by Artepillin C in Activated RAW264.7 Macrophages. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 735176. doi:10.1155/2013/735176
- Tani, H., Hasumi, K., Tatefuji, T., Hashimoto, K., Koshino, H., & Takahashi, S. (2010). Inhibitory activity of Brazilian green propolis components and their derivatives on the release of cys-leukotrienes. *Bioorg Med Chem*, 18(1), 151-157. doi:10.1016/j.bmc.2009.11.007

- Tavares, J. A. O., da Silva, F. A., Santos, T. M. L., Caneppele, T. M. F., & Augusto, M. G. (2021). The effectiveness of propolis extract in reducing dentin hypersensitivity: A systematic review. *Arch Oral Biol*, 131, 105248. doi:10.1016/j.archoralbio.2021.105248
- Thone-Muhling, M., Swierkot, K., Nonnenmacher, C., Mutters, R., Flores-de-Jacoby, L., & Mengel, R. (2010). Comparison of two full-mouth approaches in the treatment of peri-implant mucositis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res*, 21(5), 504-512. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01861.x
- Thongprasom, K., Carrozzo, M., Furness, S., & Lodi, G. (2011). Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev*(7), CD001168. doi:10.1002/14651858.CD001168.pub2
- Thornhill, M., Pemberton, M., Buchanan, J., & Theaker, E. (2000). An open clinical trial of sulphamethoxypyridazine in the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*, 143(1), 117-126. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03600.x
- Tobaldini-Valerio, F. K., Bonfim-Mendonça, P. S., Rosseto, H. C., Bruschi, M. L., Henriques, M., Negri, M., . . . Svidzinski, T. (2016). Propolis: a potential natural product to fight *Candida* species infections. *Future Microbiol*, 11, 1035-1046. doi:10.2217/fmb-2015-0016
- Toker, H., Ozan, F., Ozer, H., Ozdemir, H., Eren, K., & Yeler, H. (2008). A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*, 79(6), 1089-1094. doi:10.1902/jop.2008.070462
- Tolba, M. F., El-Serafi, A. T., & Omar, H. A. (2017). Caffeic acid phenethyl ester protects against glucocorticoid-induced osteoporosis in vivo: Impact on oxidative stress and RANKL/OPG signals. *Toxicol Appl Pharmacol*, 324, 26-35. doi:10.1016/j.taap.2017.03.021
- Tonetti, M., & Palmer, R. (2012). Clinical research in implant dentistry: study design, reporting and outcome measurements: consensus report of Working Group 2 of the VIII European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*, 39 Suppl 12, 73-80. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01843.x
- Torul, D., Omezli, M. M., & Kahveci, K. (2020). Evaluation of the effects of concentrated growth factors or advanced platelet rich-fibrin on postoperative pain, edema, and trismus following lower third molar removal: A randomized controlled clinical

- trial. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 121(6), 646-651. doi:10.1016/j.jormas.2020.02.004
- Tutuş, E., Tokuc, B., Güzeldemir-Akçakanat, E., & Kan, B. (2022). Efficacy of type-1 collagen cones in extraction sockets following surgical removal of semi-impacted mandibular third molars: a randomized controlled trial. *Quintessence Int*, 53(3), 250-258. doi:10.3290/j.qi.b2218727
- Tvarijonavičiute, A., Aznar-Cayuela, C., Rubio, C. P., Ceron, J. J., & Lopez-Jornet, P. (2017). Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*, 46(5), 387-392. doi:10.1111/jop.12522
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., . . . Jaremko, M. (2020). Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*, 25(22). doi:10.3390/molecules25225243
- Upadhyay, R. B., Carnelio, S., Shenoy, R. P., Gyawali, P., & Mukherjee, M. (2010). Oxidative stress and antioxidant defense in oral lichen planus and oral lichenoid reaction. *Scand J Clin Lab Invest*, 70(4), 225-228. doi:10.3109/00365511003602455
- Valente, M. J., Baltazar, A. F., Henrique, R., Estevinho, L., & Carvalho, M. (2011). Biological activities of Portuguese propolis: protection against free radical-induced erythrocyte damage and inhibition of human renal cancer cell growth in vitro. *Food Chem Toxicol*, 49(1), 86-92. doi:10.1016/j.fct.2010.10.001
- Van der Velden, U., Kuzmanova, D., & Chapple, I. L. (2011). Micronutritional approaches to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 38 Suppl 11, 142-158. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01663.x
- Vilar-Villanueva, M., Gandara-Vila, P., Blanco-Aguilera, E., Otero-Rey, E. M., Rodriguez-Lado, L., Garcia-Garcia, A., & Blanco-Carrion, A. (2019). Psychological disorders and quality of life in oral lichen planus patients and a control group. *Oral Dis*, 25(6), 1645-1651. doi:10.1111/odi.13106
- Wang, J., Yang, J., Wang, C., Zhao, Z., & Fan, Y. (2021). Systematic Review and Meta-Analysis of Oxidative Stress and Antioxidant Markers in Oral Lichen Planus. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 9914652. doi:10.1155/2021/9914652
- Wang, K., Ping, S., Huang, S., Hu, L., Xuan, H., Zhang, C., & Hu, F. (2013). Molecular mechanisms underlying the in vitro anti-inflammatory effects of a flavonoid-rich

- ethanol extract from chinese propolis (poplar type). *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 127672. doi:10.1155/2013/127672
- Wang, T. H., Hsia, S. M., Wu, C. H., Ko, S. Y., Chen, M. Y., Shih, Y. H., . . . Wu, C. Y. (2016). Evaluation of the Antibacterial Potential of Liquid and Vapor Phase Phenolic Essential Oil Compounds against Oral Microorganisms. *PLoS One*, 11(9), e0163147. doi:10.1371/journal.pone.0163147
- Watson, H., Hildebolt, C., & Rowland, K. (2022). Pain Relief with Combination Acetaminophen/Codeine or Ibuprofen following Third-Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Med*, 23(6), 1176-1185. doi:10.1093/pm/pnab334
- Westergren-Thorsson, G., Bagher, M., Andersson-Sjöland, A., Thiman, L., Löfdahl, C. G., Hallgren, O., . . . Larsson-Callerfelt, A. K. (2018). VEGF synthesis is induced by prostacyclin and TGF- β in distal lung fibroblasts from COPD patients and control subjects: Implications for pulmonary vascular remodelling. *Respirology*, 23(1), 68-75. doi:10.1111/resp.13142
- Wimolsantirungsri, N., Makeudom, A., Louwakul, P., Sastraruji, T., Chailertvanitkul, P., Supanchart, C., & Krisanaprakornkit, S. (2018). Inhibitory effect of Thai propolis on human osteoclastogenesis. *Dent Traumatol*. doi:10.1111/edt.12401
- Wiriyakijja, P., Porter, S., Fedele, S., Hodgson, T., McMillan, R., Shephard, M., & Riordain, R. N. (2021). The patient acceptable symptom state in oral lichen planus: identification of cut-off threshold scores in measures of pain and quality of life. *Clin Oral Investig*, 25(6), 3699-3709. doi:10.1007/s00784-020-03695-6
- Wu, J., Omene, C., Karkoszka, J., Bosland, M., Eckard, J., Klein, C. B., & Frenkel, K. (2011). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in pre-clinical models of human breast cancer. *Cancer Lett*, 308(1), 43-53. doi:10.1016/j.canlet.2011.04.012
- Yan, Y., Zeng, W., Song, S., Zhang, F., He, W., Liang, W., & Niu, Z. (2013). Vitamin C induces periodontal ligament progenitor cell differentiation via activation of ERK pathway mediated by PELP1. *Protein Cell*, 4(8), 620-627. doi:10.1007/s13238-013-3030-0
- Yang, H., Wu, Y., Ma, H., Jiang, L., Zeng, X., Dan, H., . . . Chen, Q. (2016). Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 121(5), 496-509. doi:10.1016/j.oooo.2016.02.002

- Yingcharoenthana, S., Ampornaramveth, R., Subbalekha, K., Sinpitaksakul, P., & Kamolratanakul, P. (2021). A split-mouth randomized clinical trial to evaluate the effect of local and systemic administration of vitamin C on extraction wound healing. *J Oral Sci*, 63(2), 198-200. doi:10.2334/josnusd.20-0515
- Yoshimasu, Y., Ikeda, T., Sakai, N., Yagi, A., Hirayama, S., Morinaga, Y., . . . Nakao, R. (2018). Rapid Bactericidal Action of Propolis against *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res*, 97(8), 928-936. doi:10.1177/0022034518758034
- Zhao, R., Hu, H., Wang, Y., Lai, W., & Jian, F. (2020). Efficacy of Probiotics as Adjunctive Therapy to Nonsurgical Treatment of Peri-Implant Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*, 11, 541752. doi:10.3389/fphar.2020.541752
- Zhou, J., Hu, B., Liu, Y., Yang, Z., & Song, J. (2017). The efficacy of intra-alveolar 0.2% chlorhexidine gel on alveolar osteitis: a meta-analysis. *Oral Dis*, 23(5), 598-608. doi:10.1111/odi.12553
- Zhu, J., Zhang, S., Yuan, X., He, T., Liu, H., Wang, J., & Xu, B. (2021). Effect of platelet-rich fibrin on the control of alveolar osteitis, pain, trismus, soft tissue healing, and swelling following mandibular third molar surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 50(3), 398-406. doi:10.1016/j.ijom.2020.08.014
- Zulhendri, F., Chandrasekaran, K., Kowacz, M., Ravalia, M., Kripal, K., Fearnley, J., & Perera, C. O. (2021). Antiviral, Antibacterial, Antifungal, and Antiparasitic Properties of Propolis: A Review. *Foods*, 10(6). doi:10.3390/foods10061360
- Zulhendri, F., Felitti, R., Fearnley, J., & Ravalia, M. (2021). The use of propolis in dentistry, oral health, and medicine: A review. *J Oral Biosci*, 63(1), 23-34. doi:10.1016/j.job.2021.01.001