



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Avaliação da eficácia clínica da utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana como uma abordagem de tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/aids

Carlos Felipe Gomes Izoton

RIO DE JANEIRO

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

Avaliação da eficácia clínica da utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana como uma abordagem de tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/aids

Carlos Felipe Gomes Izoton

Sob a Orientação da Professora Dra.

Mônica Simões Israel

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais como requisito para obtenção do grau de Mestre em Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais na Área de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

RIO DE JANEIRO

2018

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

I99 Izoton, Carlos Felipe Gomes
Avaliação da eficácia clínica da utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana como uma abordagem de tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/aids / Carlos Felipe Gomes Izoton. -- Rio de Janeiro, 2018.
66 p.

Orientadora: Mônica Simões Israel.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2018.

1. Terapia fotodinâmica. 2. Candidíase oral. 3. Infecções oportunistas relacionadas com aids. 4. Resistência fúngica a drogas. I. Simões Israel, Mônica , orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa - PROPG
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS
Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais - PPGHIV/HV

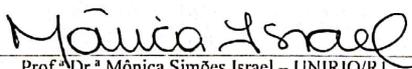
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Carlos Felipe Gomes Izoton

**"Avaliação da eficácia clínica da utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana no
tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/Aids"**

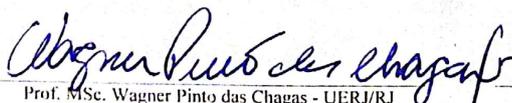
Aprovado(a) pela Banca Examinadora

Rio de Janeiro, 11 / 12 / 18


Prof.^a Dr.^a Mônica Simões Israel - UNIRIO/RJ
(orientadora)


Prof.^a Dr.^a Maria Eliza Barbosa Ramos - UERJ/RJ
(membro externo)

Prof. Dr. Luiz Claudio Pereira Ribeiro - UNIRIO/RJ
(membro interno)


Prof. MSc. Wagner Pinto das Chagas - UERJ/RJ
(suplente externo)


Prof. MSc. Ivete Auto-Espindola Pereira - UNIRIO/RJ
(suplente interno)

Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais - PPGHIV/HV
Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle, Décima Enfermaria.
Rua Mariz e Barros, 775. Tijuca. Rio de Janeiro. CEP: 20.270-004. Tel.: 2264-4011

DEDICATÓRIA

Dedico essa pesquisa a todas as pessoas vivendo com HIV/aids que aceitaram ser tratadas por mim. Lamento profundamente as mortes que ocorreram ao longo desta caminhada. Àqueles que, ainda vivos, sofrem com as consequências devastadoras dessa doença, saibam que o meu único objetivo com esse trabalho foi tentar devolver-lhes o pleno restabelecimento da qualidade de vida através da saúde bucal.

AGRADECIMENTOS

O encerramento de um ciclo não me leva, apenas, a comemorar mais uma etapa concluída em minha jornada pessoal de aperfeiçoamento profissional. É, também, um tempo de profunda reflexão sobre a pessoa que eu sou, que fui e que serei. Por muito tempo permaneci na minha “zona de conforto”, um cirurgião-dentista acomodado em meu nicho odontológico, realizando tarefas corriqueiras, quase “mecânicas”. Era preciso alçar voos mais desafiadores para, assim, entender o imenso e dicotômico universo que estava, ao mesmo tempo, tão perto e tão distante de mim.

Iniciei o meu primeiro desafio: estar lado a lado de pessoas vivendo com HIV/aids. Era preciso, primeiramente, romper os paradigmas através da quebra do preconceito que havia dentro de mim. A convivência com os pacientes e seus responsáveis me mostrou a fragilidade das pessoas frente a uma doença ainda estigmatizante e, nessa jornada, descobri que, em muitos casos, as doenças do corpo não são tão devastadoras quanto as doenças da psique.

Outro desafio a ser vencido cabia, exclusivamente, a mim: o relacionamento interpessoal. A dificuldade em me expressar, somada à minha imaturidade acadêmica, me imputou situações desagradáveis, vistas dessa forma até então. Hoje, agradeço por elas e as enxergo como uma importante curva de aprendizado, cujo propósito é o crescimento profissional.

Para superar esses obstáculos, contei com a sorte de estar cercado pelas melhores pessoas que alguém poderia desejar, o que colaborou bastante para que as frustrações e decepções fossem amenizadas. De forma direta ou indireta, a realização deste trabalho não seria possível sem o imenso apoio que recebi de todas essas pessoas queridas. A lista de agradecimentos é tão extensa que, ainda que alguns nomes não estejam nessas páginas, estarão para sempre guardados em meu coração.

Em primeiro lugar, sempre exalto a presença de Jesus Cristo à frente de minhas conquistas. Como acredito fielmente na existência da resposta divina para o que a ciência não explica, agradeço sempre ao Deus pai todo poderoso. Sou imensamente grato pela oportunidade que me foi concedida de cursar um excelente mestrado e por me guiar com sabedoria em todos os momentos, principalmente nos dias nos quais a dúvida e o desânimo insistiam em rondar a

minha mente.

Ao meu querido e carismático pai, Carlos Henrique, meu exemplo de profissionalismo e ética, além de ter sido o provedor dos meus estudos. Sou grato por ter me criado para ser um homem digno e honrado.

À minha querida e generosa mãe, Lucienne, pessoa amável e a maior entusiasta das minhas conquistas. Agradeço pelo apoio incondicional, por ser meu porto seguro nos momentos de desabafo e por compreender a minha ausência.

À minha querida avó, Neyde, uma mulher à frente do seu tempo e que ama a vida como se cada dia fosse o último a ser desfrutado. É o meu maior exemplo de resistência e perseverança.

À minha amada esposa, Thiara, a pessoa mais inteligente e determinada que conheço. Minha maior incentivadora nesta conquista e que sempre esteve ao meu lado. Seu apoio foi capital e eu nunca conseguiria sem você.

À minha prima Fernanda Bonini e a seu esposo Marcelo Bonini, por colaborar, intelectualmente, com a minha aprovação no processo de seleção para o mestrado.

À minha prezada orientadora, professora Mônica Simões Israel, por ter acreditado desde o início nesta pesquisa. Receber sua orientação foi fundamental para o meu amadurecimento como pessoa e profissional. Foi uma honra imensa trabalharmos juntos e serei eternamente grato por todo o seu apoio!

Ao professor Wagner Pinto das Chagas, a primeira pessoa a me parabenizar pela aprovação no mestrado e que me abriu as portas para um mundo até então inimaginável.

Ao professor Luiz Cláudio Pereira Ribeiro, por permitir o meu ingresso no laboratório da LAPIA do HUGG, pela disponibilidade para nossas conversas e pelas críticas enriquecedoras que contribuíram sensivelmente para o desenvolvimento deste trabalho.

À minha colega de profissão Manoela Orosco, uma profissional carinhosa e dedicada, que esteve ao meu lado, semanalmente, atuando diretamente no atendimento aos pacientes. Sua ajuda foi de grande valia para o resultado desta pesquisa.

À Izabel Monção, excelente profissional e pessoa maravilhosa, que tive

o imenso prazer de ganhar como amiga. Agradeço por sua dedicação e disponibilidade na busca por pacientes para esta pesquisa. Pode contar comigo sempre!

À professora Fabiana Barbosa Assumpção, por coordenar com excelência o curso de mestrado profissional do PPGHIVHV e pela habilidade ímpar em driblar as dificuldades que lhe são impostas.

Aos servidores administrativos do PPGHIVHV David e Evellin, por prestarem suporte aos alunos de forma integral, sempre com simpatia e cordialidade.

Aos meus estimados colegas de turma, em especial, Andréa Villardo, Maria Roberta Meneguetti e Rosângela Rotbande. Foi um imenso prazer dividir com vocês as euforias e as decepções desta caminhada. Nossa amizade será levada para a vida toda!

À minha querida professora Ivete Auto Espíndola, pelo acolhimento semanal no ambulatório de Imunologia e por seus ensinamentos durante todo o transcorrer deste trabalho. A senhora está muito além de uma médica nota dez!

Ao professor Rogério Motta, por autorizar o meu ingresso no ambulatório de Imunologia e pelo apoio incondicional na captação dos pacientes. O senhor é um exemplo de profissional a ser seguido.

Aos médicos Fernando Brasil, Franciele Pereira, Bianca Darze, Isabelle Prado e Ricardo Betanho, pessoas maravilhosas, profissionais dedicados e que me prestaram imensa ajuda no atendimento aos pacientes. Que a conduta exemplar de vocês sirva de inspiração para os seus sucessores.

Aos professores do PPGHIVHV, em particular, aos que eu tive a satisfação de acompanhar em classe: Dário Hart, Fernando Ferry, Fernando Sion, Glória Regina, Jorge Francisco, Marzia Sohler e Walter Araújo. Os senhores são fontes inesgotáveis de conhecimento!

Às enfermeiras Marília e Raquel, do ambulatório de Imunologia, e aos profissionais de enfermagem e psicologia das enfermarias 7.a, 8.a e 10.a. Receber o auxílio de vocês no trato com os pacientes foi de extrema importância!

Ao amigo Darlon Ramos, por ter disponibilizado, semanalmente, os relatórios analíticos dos pacientes. Essa ajuda foi determinante para a construção deste trabalho.

Aos funcionários Isaías Calixto, Marcelo e Luís Cláudio, pelo auxílio com os prontuários dos pacientes da Imunologia e pelas conversas aleatórias e descontraídas que deixavam a árdua rotina com mais graça e leveza.

RESUMO

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma técnica que utiliza luz e fotossensibilizador, na presença de oxigênio, como uma alternativa antimicrobiana no tratamento de diversas doenças, dentre estas a candidíase oral, que é uma infecção oportunista muito comum em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). Nessas pessoas, a exposição a longo prazo e a recorrente administração dos antifúngicos convencionais utilizados no tratamento da candidíase oral, favorecem o desenvolvimento da resistência fúngica a essas drogas. O presente estudo buscou avaliar o efeito da PDT, associando-se o laser de baixa intensidade ao azul de metileno a 0,01% no tratamento da candidíase oral em PVHA, e comparar os resultados obtidos com um método combinado entre a PDT e a terapia antifúngica convencional. Avaliou-se um grupo com 18 PVHA com candidíase oral, maiores de 18 anos, que estavam em tratamento nas enfermarias e ambulatórios do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG). Os pacientes foram divididos quanto à terapia proposta em um grupo controle (GC, PDT + antifúngicos) composto por sete pessoas, e em um grupo experimental (GE, apenas a PDT) com onze. Para se acompanhar a evolução do tratamento, cada participante foi avaliado, diagnosticado e registrado fotograficamente, em dois encontros (“D0 e “D14”), porém apenas no “D0” aplicou-se a terapia proposta para cada grupo e no “D14”, após 14 dias, realizou-se o controle clínico. As fotografias das lesões por *Candida* realizadas em cada encontro (“antes e “depois”) receberam escores quantitativo e qualitativo, a fim de se avaliar a melhora proporcionada por cada terapia. No GC, verificou-se a ausência total dos sinais clínicos em 2 participantes (28,57%) (015 e 030); melhora clínica de moderado para leve em 2 (28,57%) (024 e 028); de grave para leve em 1 (14,29%) (018); e em 2 (28,57%) (007 e 016) houve discreta melhora clínica, porém manteve-se a classificação grave. No GE, observou-se ausência total dos sinais clínicos da doença (leve para ausente) em 2 (18,18%) (006 e 011) participantes; em 6 (54,54%) (003, 009, 013, 014, 022 e 026), observou-se a melhora clínica de moderado para leve; em 2 (18,18%) (023 e 027), não foram observadas diferenças clinicamente significativas; e em 1 (9,09%), houve piora clínica de leve para moderado. Concluiu-se que a PDT pode ser uma alternativa promissora e segura no tratamento da candidíase oral em PVHA, além de sugerir a possibilidade da redução do curso clínico da doença quando associada a antifúngicos. Contudo, o uso isolado da PDT ainda carece de estudos adicionais em humanos.

Palavras-chave: Terapia fotodinâmica. Candidíase oral. Infecções oportunistas relacionadas com aids. Resistência fúngica a drogas.

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) is a technique that uses light and photosensitizer, in the oxygen presence, as an antimicrobial alternative in the treatment of several diseases, such as oral candidiasis, which is a very common opportunistic infection in people living with HIV/aids (PLWHA). In these people, the long-term exposure and recurrent administration of conventional antifungal agents used in the treatment of oral candidiasis, favor the development of fungal resistance to these drugs. The present study aimed to evaluate the effect of PDT by associating low-level laser with 0.01% blue methylene in the treatment of oral candidiasis in PLWHA, and to compare the results obtained with a combined method between PDT and conventional antifungal therapy. A group of 18 PLWHA with oral candidiasis, who were over 18 years old, and were being treated in the wards and outpatient clinics in the Gaffrée and Guinle University Hospital (HUGG) was evaluated. Patients were divided into a control group (CG, PDT + antifungal), with 7 people and an experimental group (EG, only PDT), with 11 people. In order to follow the treatment evolution, each participant was examined, diagnosed and photographed in two appointments ("D0" and "D14"), the therapy proposed for each group was applied only in the "D0" and in "D14", after 14 days, clinical control was performed. The Candida lesions' photographs were taken at each appointment ("before and after") and they received quantitative and qualitative scores in order to evaluate the improvement provided by each therapy. In CG, the total absence of clinical signs was observed in 2 participants (28.57%) (015 and 030); clinical improvement from moderate to mild in 2 (28.57%) (024 and 028); from severe to mild in 1 (14.29%) (018); and in 2 (28.57%) (007 and 016) there was slight clinical improvement, but the classification remained severe. In EG, total absence of clinical signs of the disease (mild to absent) were observed in 2 (18.18%) (006 and 011) participants; in 6 (54.54%) (003, 009, 013, 014, 022 and 026) clinical improvement was observed from moderate to mild; in 2 (18.18%) (023 and 027) no clinically significant differences were observed; and in 1 (9.09%) there was clinical worsening from mild to moderate. It was concluded that PDT may be a promising and safe alternative in the treatment of oral candidiasis in PLWHA and suggests the possibility of reducing the clinical course of the disease when associated with antifungals. However, PDT-isolated use still remains of further studies in humans.

Keywords: Photodynamic therapy. Oral candidiasis. Aids-related opportunistic infections. Fungal drug resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Variantes de candidíase oral associada à infecção pelo HIV/aids.....	20
Figura 2 - Diagrama de Jablonski	26
Figura 3 - Antes e depois do participante 001	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Evolução do tratamento dos pacientes pesquisados.....	36
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação quantitativa da candidíase oral dos participantes por escore	37
Tabela 2 - Classificação qualitativa da candidíase oral dos participantes por sinais ...	37
Tabela 3 - Distribuição dos participantes por grupo.	39
Tabela 4 - Distribuição do grupo pesquisado por gênero	40
Tabela 5 - Distribuição do grupo pesquisado por uso de TARV	40
Tabela 6 - Distribuição do grupo pesquisado por contagem de células CD4+	40
Tabela 7 - Distribuição do grupo pesquisado por quantificação de carga viral (CV) do HIV por cópias/ml	40
Tabela 8 - Antifúngicos utilizados no grupo controle	41
Tabela 9 - Distribuição dos participantes por grupos	41
Tabela 10 - Classificação por sinais dos participantes do grupo controle (GC).....	42
Tabela 11 - Percentual de melhora, piora ou sem diferença no tratamento.	42
Tabela 12 - Classificação por sinais dos participantes do grupo experimental (GE) quanto ao sucesso/fracasso da terapia utilizada (PDT) após 14 dias.	42
Tabela 13 - Percentual de melhora, piora ou sem diferença no tratamento do GE após 14 dias.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids –	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (síndrome da imunodeficiência adquirida)
ABC –	<i>ATP-Binding Cassette</i> (Cassete de ligação ao ATP)
AM –	Azul de metileno
ARV –	Antirretroviral
<i>C. albicans</i> –	<i>Candida albicans</i>
<i>C. dubliniensis</i> –	<i>Candida dubliniensis</i>
<i>C. glabrata</i> –	<i>Candida glabrata</i>
<i>C. humicola</i> –	<i>Candida humicola</i>
<i>C. kefyr</i> –	<i>Candida kefyr</i>
<i>C. krusei</i> –	<i>Candida krusei</i>
<i>C. lusitaniae</i> –	<i>Candida lusitaniae</i>
<i>C. norvegiensis</i> –	<i>Candida norvegiensis</i>
<i>C. parapsilosis</i> –	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>C. tropicalis</i> –	<i>Candida tropicalis</i>
Candida spp –	Diferentes espécies do gênero <i>Candida</i>
CCBS –	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
CEP –	Comitê de Ética em Pesquisa
CPO-D –	Índice da prevalência de dentes cariados, perdidos e obturados
CV –	Carga viral
D0 –	Dia 0
D14 –	Dia 14
DNA –	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
<i>e.g</i> –	<i>Exempli gratia</i> (por exemplo)
EUA –	Estados Unidos da América
EV –	Endovenoso
FS –	Fotossensibilizador
GC –	Grupo controle
GE –	Grupo experimental
HIV –	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HUGG –	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
Ig A –	Imunoglobulina A
IHO –	Instrução de higiene oral
Log –	Contagem logarítmica

LTCD4+ –	Linfócito T CD4+
MES –	<i>Multidrug Efflux System</i> (Sistema de efluxo de multidrogas)
MFS –	<i>Major Facilitator Superfamily</i> (Superfamília dos facilitadores maioritários)
MIC –	Mínima concentração inibitória
PDT –	<i>Photodynamic therapy</i> (terapia fotodinâmica)
PPGHIV/HV –	Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais
PVHA –	Pessoas vivendo com HIV/aids
RNA –	<i>Ribonucleic acid</i> (ácido ribonucleico)
SIRI –	Síndrome inflamatória de reconstituição imune
TARV –	Terapia antirretroviral
UNIRIO –	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
VO –	Via oral

LISTA DE SÍMBOLOS

λ –	Comprimento de onda
μl –	Microlitro
mg/dia –	Miligrama por dia
mg/kg/dia –	Miligrama por quilo por dia
mg/ml –	Miligrama por mililitro
ml –	Mililitro
UFC/ml –	Unidades Formadoras de Colônias por mililitro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 A candidíase oral na infecção pelo HIV/aids.....	19
2.2 Terapia antifúngica convencional	21
2.3 Resistência antifúngica.....	22
2.4 Mecanismos celulares envolvidos na resistência antifúngica.....	23
2.5 A terapia fotodinâmica como uma alternativa antimicrobiana promissora.....	24
2.6 Aspectos fotofísicos e fotoquímicos da PDT.....	25
2.7 O azul de metileno na PDT antimicrobiana.....	25
2.8 A PDT mediada pelo azul de metileno na inativação das espécies candida	27
2.9 Vantagens e desvantagens da PDT	29
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo geral	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4 JUSTIFICATIVA	32
5 METODOLOGIA	34
5.1 Desenho do estudo	34
5.2 Critérios de inclusão.....	34
5.3 Critérios de exclusão	34
5.4 Intervenção	35
5.5 Considerações éticas	37
5.6 Considerações orçamentárias.....	37
6 RESULTADOS	38
7 DISCUSSÃO	45
8 CONCLUSÕES	50
REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus (família Retroviridae, subfamília lentivírus) que possui, como principais características, a transcrição reversa do seu RNA genômico para DNA pela ação da enzima *transcriptase reversa* e a alta afinidade com a molécula CD4+, encontrada nos linfócitos T auxiliares, que são importantes células de defesa imunológica. Este vírus é o principal agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) em humanos (FAUCI; LANE, 2008). Nesta fase mais severa da infecção, ocorre a profunda supressão do sistema imunológico ocasionada pela redução na contagem de linfócitos T CD4+ (LTCD4+), favorecendo o surgimento de infecções oportunistas (WHAT, 2017).

Mesmo com o empenho dos órgãos globais de saúde em alcançar a redução da transmissão do HIV, a infecção ainda se mantém como uma epidemia desafiadora a nível mundial. Desde 2010, o número anual de novas infecções diminuiu para todas as idades, porém, ainda está longe de atingir a meta estipulada pela Assembleia Geral das Nações Unidas em 2016, que é de menos de 500.000 novas infecções por ano até 2020. Atualmente, no mundo, 36,7 milhões de pessoas vivem com HIV e 1 milhão de mortes relacionadas à aids ainda ocorrem (UNAIDS, 2017). No Brasil, tem-se registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos de aids nos últimos cinco anos (BRASIL, 2017).

A candidíase oral é uma infecção oportunista muito comum em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). Acomete igualmente homens e mulheres, de todas as idades, sem distinção de raça. A espécie *Candida albicans* é a principal causadora dessa doença. Este fungo patogênico dimórfico compõe a microflora bucal normal dos humanos sem causar danos aos tecidos do hospedeiro. Quando há alterações neste ambiente, tal como é visto na infecção pelo HIV/aids, ocorre a transição da fase de levedura para hifa, que é patogênica e tem capacidade de invasão tecidual (NEVILLE; DAMM; ALLEN; BOUQUOT, 2009).

Os padrões clínicos comumente vistos de candidíase oral em PVHA são as variantes: a) pseudomembranosa, que se caracteriza pela presença de placas brancas aderentes na mucosa oral, passíveis de remoção por fricção ou raspagem; b) eritematosa, mais comum que a anterior, apresentando-se clinicamente como manchas vermelhas e que provocam, segundo relato dos pacientes, sensação de queimação na boca; c) e queilite angular, que acomete a pele das comissuras labiais com lesões fissuradas e eritematosas (NEVILLE; DAMM; ALLEN; BOUQUOT, 2009).

O diagnóstico da candidíase oral é fundamentalmente clínico e pode ser confirmado por citologia esfoliativa, por cultura em ágar Sabouraud ou por biópsia, nos casos de candidíase crônica hiperplásica para o diagnóstico diferencial da displasia epitelial, do líquen plano ou do carcinoma de células escamosas. (CORONADO-CASTELLOTE; JIMÉNEZ-SORIANO, 2013; NEVILLE; DAMM; ALLEN; BOUQUOT, 2009).

O tratamento da candidíase oral é realizado com antifúngicos de diversas classes, porém não é incomum a recorrências das lesões e a resistência a essas drogas, principalmente quando utilizadas a longo prazo (ZHANG et al., 2014).

O sucesso absoluto que era atribuído aos agentes antimicrobianos no passado não se exhibe mais nos dias de hoje e, dessa forma, as comunidades acadêmicas e as indústrias farmacêuticas se empenham na busca por uma terapia anti-infecciosa alternativa, à semelhança da inativação fotodinâmica. (SAINT DENIS et al., 2011; LYON et al., 2011).

A terapia fotodinâmica (PDT, do inglês *photodynamic therapy*) foi descoberta, já há algum tempo, por apresentar-se como uma abordagem alternativa no tratamento de infecções causadas por diversos microrganismos fúngicos, bacterianos e virais, através da combinação correta entre luz e fotossensibilizador na presença de oxigênio (KHARKWAL et al., 2012). O presente estudo buscou avaliar o uso da PDT antimicrobiana para o tratamento da candidíase oral em PVHA.

2 REVISÃO DE LITERATURA

As seções apresentadas neste capítulo compõem o referencial teórico utilizado para o desenvolvimento desta pesquisa.

2.1 A candidíase oral na infecção pelo HIV/aids

As infecções oportunistas relacionadas ao HIV são as principais causas de morbidade e mortalidade nas pessoas infectadas por esse vírus, principalmente nas regiões da África Subsaariana, Ásia e América Latina. Nessas, a candidíase oral é a infecção oportunista mais comum encontrada em PVHA e que nunca receberam a terapia antirretroviral (TARV) (paciente “naive” ou “virgem” à TARV) (LOW et al., 2016). Mais de 90% das PVHA já apresentaram, pelo menos, um episódio de candidíase oral (DIAS; TORRES, 2014) e cerca de 59% dos pacientes com candidíase oral, quando reavaliados no ano seguinte, apresentam a aids (FAUCI et al., 2008).

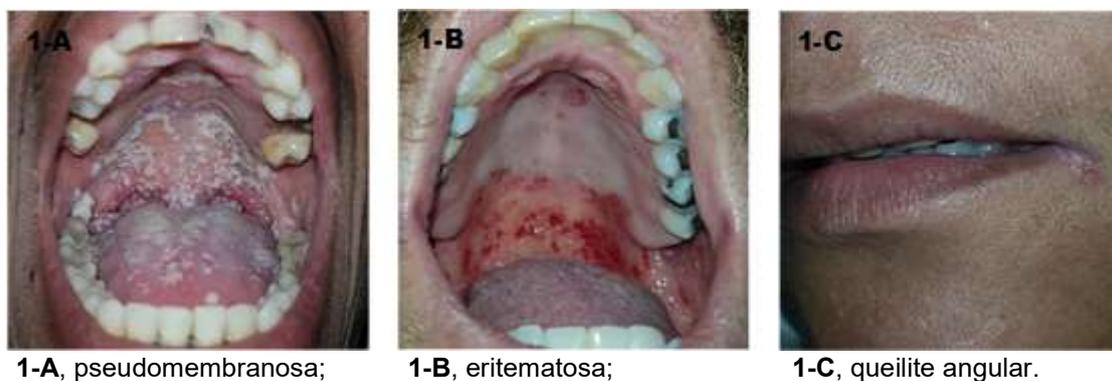
As variantes de candidíase oral associada à infecção pelo HIV/aids (ver **Figura 1**) mais comumente diagnosticadas são, respectivamente, a pseudomembranosa (**Figura 1-A**), a eritematosa (**Figura 1-B**) e a queilite angular (**Figura 1-C**). De acordo com a classificação de lesões orais em pacientes adultos com infecção pelo HIV, proposta pelo *EC-Clearinghouse* para Manifestações Oraís do Vírus da Imunodeficiência Humana, na década de 1980, as três variantes pertencem ao grupo das lesões fortemente associadas à infecção pelo HIV/aids. O diagnóstico correto e o tratamento das lesões orais nesses pacientes são de extrema importância para o monitoramento do seu respectivo estado imunológico e do sucesso ou fracasso da TARV (BODHADE; GANVIR; HAZAREY, 2011; DONOSO-HOFER, 2016).

Mesmo em países onde há fácil acesso à TARV, a candidíase oral também é uma causa significativa de morbidade em PVHA. Nestas, a disfagia pode levar à desnutrição e ao agravamento do estado de saúde geral. Os portadores de candidíase oral apresentam maior índice na classificação da prevalência de dentes cariados, perdidos e obturados (índice CPO-D), xerostomia, disgeusia e

baixa qualidade de vida relacionada à saúde bucal (COOGAN; GREENSPAN; CHALLACOMBE, 2005).

A relação entre o alto índice CPO-D e a depressão em PVHA é encontrada, reduzindo a qualidade de vida relacionada à saúde nesses pacientes (VIEIRA et al., 2018). A hipossalivação também contribui para o crescimento de fungos e bactérias e o aparecimento da candidíase oral, mediante a redução na capacidade da saliva de secretar imunoglobulina A (Ig A), mucinas, lisozimas e defensinas, que são importantes proteínas e peptídeos antimicrobianos constituintes da imunidade inata (TANIDA et al., 2003).

Figura 1 - Variantes de candidíase oral associada à infecção pelo HIV/aids



Fonte: Elaborada pelo autor

A manifestação clínica da candidíase oral decorrente da infecção pelo HIV/aids é predisposta pela redução na contagem de LTCD4+, geralmente abaixo de 200 células/ μl , e pelo aumento nos níveis plasmáticos de carga viral (CV) do HIV, geralmente acima de 3.000 cópias/ $\text{m}\ell$. Em PVHA, que ainda não iniciaram a TARV, esses valores sugerem a progressão da doença; já em pacientes que aderiram a TARV, tais alterações podem sinalizar o aumento da carga viral (COOGAN; GREENSPAN; CHALLACOMBE, 2005; REZNIK, 2005).

A partir da introdução da TARV no tratamento das PVHA, promoveu-se uma melhora significativa no estado imunológico destas, reduzindo o risco de infecções oportunistas, como é o caso da candidíase oral, presumivelmente pela atuação inibidora dos antirretrovirais (ARVs) sobre as proteases

produzidas pelos gêneros *Candida* (RUBAIHAYO et al., 2016). Desde 2004, a difusão da TARV possibilitou uma diminuição de 40% das mortes relacionadas ao HIV nos países que a instituíram (LOW et al., 2016). As mudanças de hábitos e a adesão aos cuidados da saúde bucal também são destacadas para essa melhora (DIAS; TORRES, 2014; RUBAIHAYO et al., 2016).

Contudo, a candidíase oral eritematosa é extremamente prevalente em pacientes sob TARV, com carga viral indetectável e com contagem de LTCD4+ > 500 células/ μl , o que sugere falha do ARV ou o desenvolvimento de uma condição denominada síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI). A presença de candidíase pseudomembranosa e queilite angular também é frequente. O esgotamento qualitativo do sistema imunológico e a resistência que as cepas de *Candida* colonizadoras da mucosa oral podem adquirir em decorrência dos inibidores de protease envolvidos na TARV são possíveis causas para o aparecimento dessas infecções oportunistas (GAITAN-CEPEDA et al., 2008).

2.2 Terapia antifúngica convencional

A terapia tradicional contra *Candida* spp., que vem sendo utilizada desde a última década, consiste principalmente na administração dos agentes poliênicos (nistatina e anfotericina B); dos agentes imidazólicos (clotrimazol e cetoconazol); dos agentes triazólicos, subdivididos em primeira-geração (itraconazol e fluconazol) e segunda-geração (voriconazol e posaconazol); e da classe de antifúngicos exclusivamente para uso parenteral, as equinocandinas (Caspofungina, Anidulafungina e Micafungina) (COLOMBO et al., 2013).

A duração do tratamento para a candidíase oral em episódios iniciais é, geralmente, de 7 a 14 dias (BARTLETT; GALLANT; PHAM, 1998). Para o tratamento da forma leve ou moderada da candidíase orofaríngea, recomenda-se o fluconazol 100 mg/dia por 7 a 14 dias ou o tratamento tópico, como alternativa, com a nistatina suspensão oral 5 mL, sendo necessário gargarejar e engolir 4 ou 5 vezes ao dia. Vale ressaltar que, nas formas mais acentuadas da doença, o fluconazol é a droga de eleição, pois apresenta menor índice de recidiva. Para a candidíase esofágica, recomenda-se o fluconazol 200-400

mg/dia VO ou 400 mg/dia EV (quando há significativa disfagia), ou o itraconazol solução oral 200 mg/dia. Nos casos refratários ao fluconazol, preconiza-se o seguinte esquema alternativo: voriconazol 200 mg VO ou EV, 2 vezes ao dia, ou a anfotericina desoxicolato 0,6 mg/kg EV ao dia ou formulação lipossomal 3-4 mg/kg/dia, ou caspofungina 50 mg/dia ou micafungina 150 mg/dia ou anidulafungina 100 mg/dia, na dose de 0,6 mg/kg/dia. Na maioria dos casos, a resposta clínica com antifúngicos sistêmicos ocorre entre 7 e 14 dias (BRASIL, 2018).

Além da terapia antifúngica tradicional, a TARV já demonstrou ser capaz de reduzir os episódios recorrentes de candidíase orofaríngea e esofágica nas PVHA. Portanto, é fortemente recomendada e deve ser administrada, sempre que possível, nesses pacientes (PAPPAS, 2016).

Em algumas situações, a terapia antifúngica convencional torna-se limitada. Quando comparada aos antibióticos, apresenta-se com um reduzido arsenal de drogas, causa graves efeitos colaterais, interage com outros medicamentos e é ineficaz em diversos casos. Os fungos são, cada vez mais, reconhecidos como os principais patógenos em pacientes críticos. *Candida* spp. é, atualmente, a terceira causa de infecções da corrente sanguínea nos Estados Unidos da América (EUA); e a disseminação da candidíase está associada a uma taxa de mortalidade acima de 25% (DONNELLY; MCCARRON; TUNNEY, 2008).

2.3 Resistência antifúngica

A utilização, a longo prazo, dos antifúngicos favorece o desenvolvimento de cepas de *Candida* resistentes, por isso a recorrência de lesões em pacientes imunocomprometidos é frequente. Casos em que ocorra resistência primária ao fluconazol podem resultar em uma resistência cruzada com outros triazóis que venham a ser utilizados na terapia (e.g. clotrimazol, cetoconazol). Portanto, recomenda-se que os pacientes com candidíase orofaríngea ou esofagiana, tratados anteriormente com fluconazol, não devem ser tratados novamente com o mesmo fármaco durante a recidiva (ZHANG et al., 2014).

O surgimento de diversas espécies de *Candida*, as quais vêm sendo isoladas da mucosa oral de PVHA com candidíase orofaríngea, é um fato que pode ser explicado pelo aumento da resistência antifúngica (DAS et al., 2016). A espécie *C. albicans* do sorotipo A ainda é a mais frequentemente isolada, tanto em PVHA, quanto em pacientes sadios, seguida por *C. dubliniensis* (MORIS; MELHEM; MARTINS; MENDES, 2008). Já as espécies *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* são cada vez mais incidentes nesses pacientes, sendo esta última naturalmente resistente ao fluconazol (MOREIRA-OLIVEIRA et al., 2006). As espécies *C. lusitaniae*, *C. humicola*, *C. norvegiensis* e *C. kefyr* são encontradas, porém, menos frequentemente (DEGHAN et al., 2016; PAULA, et al., 2015; SARDI et al., 2013; MOREIRA-OLIVEIRA et al., 2006).

A formação de biofilme fúngico, no qual *C. albicans* é o patógeno mais comumente associado, também está relacionada com a resistência antifúngica, e representa um grave problema para o estado de saúde dos pacientes. O biofilme fúngico é uma complexa estrutura que exibe maior resistência aos agentes antimicrobianos e um maior potencial de defesa contra as células imunológicas do hospedeiro, tornando-se uma fonte persistente de infecção (D'ENFERT, 2009). Os biofilmes relacionados à *C. albicans* podem ser cerca de 20 vezes mais resistentes à anfotericina B e 100 vezes mais resistentes ao fluconazol, quando comparados às suas formas planctônicas (CHANDRA et al., 2001).

2.4 Mecanismos celulares envolvidos na resistência antifúngica

São muitas as razões para o desenvolvimento de resistência antifúngica em biofilmes de *Candida* spp., a destacar-se: a matriz de substâncias extracelulares poliméricas, atuando como uma barreira física, impedindo a difusão e reduzindo a concentração das drogas antifúngicas para as camadas internas dos biofilmes; a expressão dos genes de resistência a multidrogas (MDR), em especial aqueles que codificam as bombas de efluxo presentes na membrana celular dos fungos; a baixa taxa de crescimento celular, levando a uma absorção lenta ou insatisfatória das drogas; a presença de uma pequena

subpopulação de células exibindo alto grau de resistência antimicrobiana; e as alterações na composição de esteróis da membrana celular (PEREIRA GONZALES; MAISCH, 2012).

A resistência de cepas de *C. albicans* ao fluconazol está intimamente relacionada à superexpressão de dois principais sistemas de efluxo de multidrogas (MES – *Multidrug Efflux System*) que estão presentes na membrana celular do fungo, que são os transportadores transmembrana ABC (*ATP-Binding Cassette*) e MFS (*Major Facilitator Superfamily*) (PRATES et al. 2011).

2.5 A terapia fotodinâmica como uma alternativa antimicrobiana promissora

O efeito fotodinâmico foi descoberto ao acaso, em Munique, no ano de 1900, durante uma pesquisa realizada pelo estudante alemão de medicina Oscar Raab, na qual avaliou-se o efeito letal da luz e do corante laranja de acridina no protozoário *Paramecium infusoria*. Ao lado de seu professor, Herman Von Tappeiner, afirmou que a ocorrência *in vitro* dessa toxicidade era resultado da fluorescência causada pela transferência de energia da luz para o corante. Em seguida, em 1904, Von Tappeiner e Jodlbauer identificaram que o oxigênio era indispensável nas reações fotossensibilizantes, passando a se adotar, em 1907, o termo “ação fotodinâmica”. Desde então, se estabeleceu que a ocorrência da terapia fotodinâmica só seria possível através da agregação entre o fotossensibilizador (FS), a presença de oxigênio e de um dispositivo luminoso (MITTON; ACKROYD, 2008).

A PDT foi utilizada, primariamente, no tratamento alternativo de tumores, associando-se laser (abreviatura ou acrônimo do inglês *light amplification by stimulated emission of radiation*) com um FS derivado da porfirina, produzindo espécies de oxigênio reativo no ambiente tumoral, levando-os à morte (WAINWRIGHT, 1998).

Até o fim da década de 1990, a utilização da PDT como modalidade de tratamento clínico era desconhecida e limitada a poucos pesquisadores. Nos dias de hoje, essa realidade vem sendo modificada pelo esforço contínuo da

comunidade científica em tornar clinicamente acessível a utilização da PDT (BAGNATO et al., 2005).

2.6 Aspectos fotofísicos e fotoquímicos da PDT

Classicamente, a PDT baseia-se na administração sistêmica, local ou tópica de um agente fotossensibilizante não tóxico, na sua retenção seletiva no tecido-alvo, na irradiação do local de interesse com luz visível, na reação fotoquímica em presença de oxigênio molecular e na formação de espécies reativas de oxigênio altamente citotóxicas (oxigênio singlete e os radicais livres de hidroxila), levando à destruição seletiva dos tecidos lesionados (CASTANO; DEMIDOVA; HAMBLIN, 2004).

Para agirem de forma eficiente, os FSs devem possuir em suas moléculas a capacidade de absorver luz visível para se excitarem, passando ao estado tripleto e transferindo sua energia de forma gradual para o oxigênio molecular (DONNELLY; MCCARRON; TUNNEY, 2008).

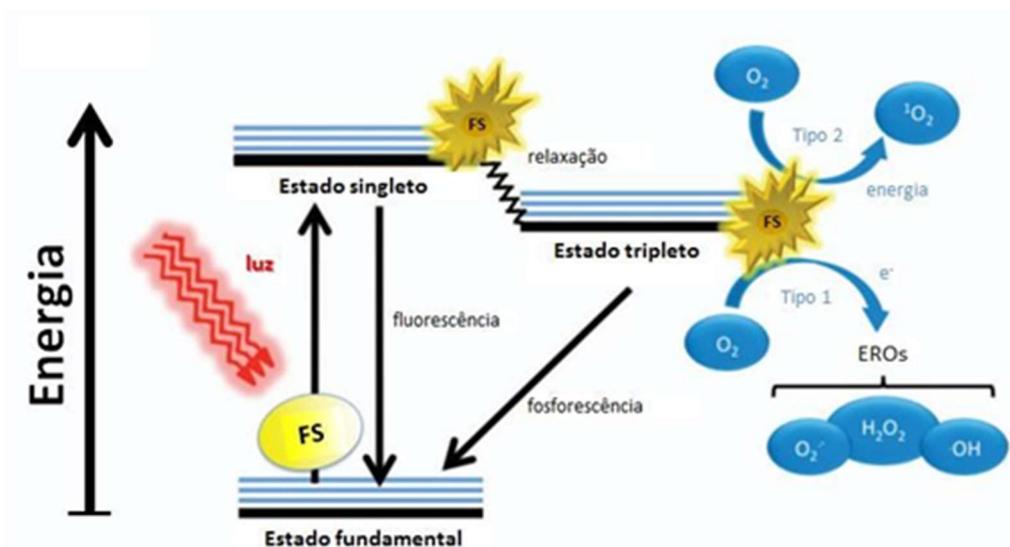
A irradiação com luz resulta numa transição do FS de um estado fundamental de baixa energia para um estado singlete excitado, no qual o fotossensibilizador pode retornar ao seu estado original, emitindo fluorescência ou alterando-se para um estado tripleto. Quando em estado de tripleto excitado, o FS pode gerar dois tipos de reação, conforme demonstrado na **Figura 2**: a) reação tipo I, formando superóxidos, hidroxilas e oxigênio singlete; e b) reação tipo II, onde o FS excitado reage diretamente com o oxigênio, formando produtos oxigenados. A tensão de oxigênio e a concentração do fotossensibilizador são essenciais para a ocorrência dessas duas reações (PRAŽMO; KWAŚNY; ŁAPIŃSKI; MIELCZAREK, 2016).

2.7 O azul de metileno na PDT antimicrobiana

O azul de metileno (AM) é um agente fotossensibilizante fenotiazínico, sintético e não-porfirínico, consagrado e amplamente utilizado na PDT, com sucesso em variados tratamentos (MAISCH, 2007). Foi o primeiro FS antimicrobiano testado e aprovado para uso em humanos (DAI et al., 2012).

A utilização do AM na concentração de 0,005%, junto ao laser de baixa intensidade, foi eficaz na indução do sequestro ósseo espontâneo de uma lesão osteolítica na mandíbula de um paciente com 83 anos de idade diagnosticado com osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ). Após 15 sessões semanais de tratamento, ficou evidenciada a completa reparação tecidual do local antes lesionado (ISRAEL et al., 2016).

Figura 2 - Diagrama de Jablonski



O diagrama demonstra o mecanismo de ação da PDT. O FS no estado fundamental é excitado após receber irradiação, passando para um estado de maior energia (estado singlete) e, posteriormente, para o estado tripleto. Este último estado pode interagir com o oxigênio molecular em duas vias: tipo 1 (formação de espécies reativas de oxigênio – ERO) e tipo 2 (formação de oxigênio singlete).

Fonte: PRAŽMO; KWAŚNY; ŁAPIŃSKI; MIELCZAREK, 2016.

O mesmo sucesso foi obtido quando associou-se o AM a um emissor de luz não-coerente LED (*Light-emitting diode*) no tratamento das lesões cutâneas severas presentes nos dedos e na sola do pé esquerdo de um paciente diagnosticado com Sarcoma de Kaposi relacionado à infecção pelo HIV/aids, que não apresentava mais resposta favorável ao tratamento convencional desta doença (TARDIVO et al., 2006).

2.8 A PDT mediada pelo azul de metileno na inativação das espécies candida

A associação do laser de baixa intensidade e do AM demonstraram, *in vitro*, os efeitos da PDT em biofilmes de *C. albicans* isolados de pacientes infectados pelo HIV/aids. Os resultados demonstraram que houve diminuição nos genes SAP5, LIP9 e PLB2, consideráveis fatores de virulência que são expressos por esse fungo (FREIRE et al., 2015).

A PDT, mediada pelo laser vermelho de baixa intensidade e pelos corantes AM a 0,1% e azuleno a 1%, foi mais eficaz na redução das unidades formadoras de colônias (UFC/ml) de cepas de *Candida* isoladas de pacientes submetidos à antibioticoterapia prolongada nos grupos tratados com PDT, em comparação com os grupos que não receberam esse tratamento (MAJEWSKI, 2008).

O laser de baixa intensidade e diferentes concentrações do AM foram avaliados, *in vitro*, na inativação de células plantônicas de *C. albicans*, revelando significativa redução das UFC/ml, comprovando o efeito antifúngico da PDT (SOUSA, 2014). Em outro estudo *in vitro* similar, também se utilizou a mesma associação entre laser e AM na concentração de 100 mg/ml, na qual promoveu-se a redução das UFC/ml após 5 minutos de irradiação de suspensões padrões de *C. albicans* (PUPO et al., 2011).

A eficácia da PDT sobre a formação de tubo germinativo de cepas de *C. albicans* foi comprovada, *in vitro*, utilizando-se o AM e o laser diodo como emissor de luz, pelo decréscimo das UFC/ml de *Candida*. O acréscimo na concentração do AM promoveu uma redução ainda maior dessas (MUNIN et al., 2007).

O aumento na permeabilidade da membrana celular de *C. albicans*, precedida da diminuição do seu crescimento, foi observada, *in vitro*, após o fungo ter recebido tratamento com laser de baixa potência e AM. O uso de antifúngicos subsequente à PDT pode sugerir uma abordagem combinada no tratamento da infecção por *Candida* (GIROLDO et al., 2009).

Alterações na membrana celular de *C. albicans* e a inibição dos seus

fatores de virulência também foram verificadas, em um estudo *in vitro* e *in vivo*, após a sua exposição à PDT, com laser de baixa intensidade e AM. A mínima concentração inibitória (MIC) de fluconazol contra *C. albicans*, igualmente avaliada neste estudo, revelou redução em comparação com as cepas que não receberam a PDT (KATO et al., 2013).

A associação entre a PDT, com AM, e antifúngicos foi proposta como uma abordagem terapêutica promissora no tratamento de infecções por *Candida* que apresentavam resistência ao fluconazol, em um ensaio *in vivo* (CHIBEBE JUNIOR et al., 2013).

Os efeitos da terapia fotodinâmica, mediada por AM e laser, foram observados e comprovados no tratamento da candidíase oral induzida em camundongos imunossuprimidos, após a completa eliminação de *C. albicans*. (TEICHERT et al., 2002).

Em outro estudo com ratos induzidos experimentalmente à candidíase oral expostos à PDT, mediada por AM e laser, exibiram-se, em suas línguas, menos alterações epiteliais e uma menor resposta inflamatória crônica (JUNQUEIRA et al., 2009)

A PDT, com laser e AM, promoveu a redução significativa na viabilidade do biofilme associado a *C. albicans*, sem haver efeitos adversos ou queimaduras nos tecidos adjacentes dos camundongos induzidos à candidíase oral experimental (MIMA et al., 2010).

O AM a 0,1 mg/ml e laser de baixa potência mediaram a PDT na redução da atividade de proteinase de *C. albicans* e trataram a candidíase oral induzida em 56 ratos imunossuprimidos, sem causar danos aos tecidos normais (MARTINS et al., 2011).

A PDT foi eficaz na erradicação das colônias de *Candida* spp. em PVHA, associando-se laser de baixa potência e AM nas lesões orais por candidíase, em comparação com os pacientes que só utilizaram o fluconazol ou apenas foram irradiados com laser (SCWINGEL et al., 2012).

A PDT, com laser de baixa potência e AM, foi mais eficaz do que o

antifúngico nistatina no tratamento da candidíase oral em 64 PVHA, sendo recomendada nos casos de candidíase oral leve e moderada (CADASTRO, 2010).

Esta mesma associação repetiu-se e foi eficaz no tratamento da queilite angular, em um relato de caso, numa única aplicação sobre a lesão, suficiente para a remissão da mesma após 7 dias, sem exibir efeitos colaterais adversos (CADASTRO et al., 2008).

2.9 Vantagens e desvantagens da PDT

Um aspecto positivo da PDT é a seletividade e a segurança que o tratamento proporciona. Estudos *in vivo* com camundongos induzidos à candidíase oral experimental e expostos à PDT demonstraram a redução significativa na viabilidade de *C. albicans*, sem haver efeitos adversos ou queimaduras nos tecidos adjacentes dos animais (CARMELLO et al., 2015; DOVIGO et al., 2011; MIMA et al., 2010; MARTINS et al., 2011; TEICHERT et al., 2002).

Outro aspecto relevante a ser citado é que, até o presente momento, não existem relatos de mecanismos de resistência à PDT. O que ocorre são os mesmos mecanismos descritos para a terapia antifúngica convencional (bombas de efluxo ativo, alteração na absorção de drogas e do tráfego intracelular). A resistência ao oxigênio singlete ainda não foi descrita na literatura de forma precisa (TEGOS; HAMBLIN, 2006).

A resistência a esta técnica por parte de alguns profissionais ainda é grande, principalmente pela falta de conhecimento. O alto custo dos dispositivos utilizados para a aplicação da PDT, a necessidade de se ter profissionais capacitados e a combinação entre luz e FS são alguns dos fatores que restringem a oferta desta terapia, limitando-a principalmente aos pacientes oncológicos e imunossuprimidos, em centros especializados das maiores cidades brasileiras (BAGNATO et al., 2005).

Por último, vale ressaltar que a eficácia clínica da PDT antimicrobiana como uma estratégia terapêutica potente contra infecções fúngicas orais ainda

necessita de mais investigações, principalmente em modelos de estudos com animais e humanos. Nesses, a condição sistêmica e o real ambiente da cavidade oral podem influenciar no resultado da PDT (JAVED; SAMARANAYAKE; ROMANOS, 2014).

3 OBJETIVOS

Os objetivos desta dissertação foram organizados em objetivo geral e objetivos específicos, conforme apresentado a seguir.

3.1 Objetivo geral

Avaliar o uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana para o tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/aids.

3.2 Objetivos específicos

Para atingir o objetivo geral, esta pesquisa desenvolveu-se a partir do exposto abaixo:

- a) Avaliar o efeito da terapia fotodinâmica – associando-se ao uso do corante azul de metileno a 0,01% a luz vermelha visível ($\lambda=660\text{nm}$) do laser de baixa intensidade – no tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA);
- b) Comparar os resultados obtidos no item “a”, dos objetivos específicos desta pesquisa, com um método combinado entre as duas terapias: a PDT e a terapia antifúngica convencional.

4 JUSTIFICATIVA

A importância teórica desta pesquisa consiste em evidenciar a PDT como uma abordagem no tratamento da candidíase oral em PVHA. Esta pesquisa também se justifica pela escassez de produções acadêmicas sobre o uso da terapia fotodinâmica associando-se o uso do corante azul de metileno a 0,01% e da luz vermelha visível ($\lambda=660\text{nm}$) do laser de baixa intensidade no tratamento da candidíase oral das PVHA. Esta lacuna científica da área soma-se à necessidade de reproduzir, em humanos, os diversos estudos *in vitro* sobre a eficácia da PDT na candidíase oral para, assim, considerar os resultados frente às reais condições ambientais da cavidade oral.

A relevância social do tema escolhido reside no fato de esta pesquisa buscar uma alternativa para o tratamento da candidíase oral em PVHA. As infecções fúngicas são as principais causadoras de morte relacionada à infecção pelo HIV/aids no mundo, estando as espécies de *Candida* entre os quatro agentes etiológicos de maior prevalência. No Brasil, a candidíase é a segunda causa de óbitos por infecções fúngicas em PVHA. Mesmo em pacientes sob tratamento com ARVs, a colonização orofaríngea por *Candida* e o declínio na suscetibilidade aos antifúngicos (*i.e.* fluconazol, nistatina) é observada. No geral, o tratamento para esses pacientes é difícil, as lesões são recorrentes e a utilização de vários antifúngicos para o tratamento se faz necessária, acarretando em resistência antifúngica a um ou mais azóis e levando à falha terapêutica desta.

A temática desta pesquisa desenvolveu-se dentro da dinâmica de produção do conhecimento da PDT, associando-se o uso do corante AM a 0,01% e da luz vermelha visível ($\lambda=660\text{nm}$), do laser de baixa intensidade, no tratamento da candidíase oral em PVHA. Este estudo insere-se na linha de pesquisa 1, "Aids", do Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais (PPGHIV/HV), do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Isto se deve ao fato de que esta linha comporta projetos de pesquisas que abordam a complexidade da aids, em seu aspecto clínico. Além disso, este trabalho

propõe a intervenção do profissional cirurgião-dentista, sob uma nova abordagem terapêutica para o cuidado, o acompanhamento e o tratamento das PVHA com candidíase oral. A promoção de saúde bucal tem importante papel na qualidade de vida relacionada a saúde de PVHA; a depressão em PVHA tem relação direta com a baixa qualidade de saúde bucal e o alto índice CPO-D. O conhecimento odontológico é extremamente importante para o manejo adequado das complicações orais decorrentes da infecção pelo HIV/aids. Apesar das anormalidades orais associadas ao HIV/aids estarem presentes em 30% a 80% das pessoas infectadas, muitas vezes, seu diagnóstico é equivocadamente realizado por profissionais das unidades médicas, ressaltando a importância da inserção do cirurgião-dentista na equipe multiprofissional que cuida da PVHA.

5 METODOLOGIA

A metodologia utilizada na presente pesquisa subdivide-se nas seções dispostas a seguir.

5.1 Desenho do estudo

Realizou-se uma pesquisa experimental, qualitativa e descritiva para avaliar a eficácia clínica da PDT no tratamento da candidíase oral em um grupo de PVHA que estava em tratamento nas enfermarias e ambulatórios do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG). Tal grupo foi dividido, aleatoriamente, em dois subgrupos, denominados grupo controle (GC) e grupo experimental (GE), que se distinguiram pelas terapias que foram propostas em cada um. No GC, os participantes receberam a combinação entre a PDT e antifúngicos tradicionais, enquanto no GE, foi aplicada apenas a PDT. Após a obtenção dos resultados, estes dois subgrupos foram comparados quanto a eficácia clínica de cada terapia que foi proposta, respectivamente, em uma abordagem qualitativa.

5.2 Critérios de inclusão

Foi selecionado, para esta pesquisa, um grupo de PVHA, maiores de 18 anos, com sinais clínicos e sintomas de candidíase oral, em tratamento nas enfermarias e ambulatórios do HUGG.

5.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos desta pesquisa pacientes usuários de próteses bucais removíveis e tabagistas declarados, por haver interferência direta desses dois agentes na alteração da microbiota bucal. O uso de terapias que se baseiam na emissão de luz, como é o caso da PDT, é contraindicado em pacientes com câncer de pele na região a ser irradiada pelo laser, com glaucoma, com catarata sem supervisão médica e gestantes. Logo, tais pacientes foram excluídos da pesquisa realizada.

5.4 Intervenção

O subgrupo GC foi tratado com antifúngico convencional por 14 dias, associado à PDT, irradiando-se uma única vez o local de interesse com o laser diodo Therapy EC (vermelho $\lambda=660\text{nm}$, potência $100\text{mW} \pm 20\%$; e infravermelho $\lambda=808\text{nm}$, potência $100\text{mW} \pm 20\%$; fabricante DMC; local de fabricação São Carlos, SP – Brasil), fornecendo energia de 9J, com um tempo de exposição de 1 minuto e 30 segundos; com azul de metileno a 0,01%; com tempo de pré-irradiação (PIT, *Pre-irradiation Time*) de 4 minutos. A utilização dos antifúngicos pelo tempo de 14 dias justifica-se pelo fato de a melhora clínica das infecções fúngicas ser alcançada neste período (entre 10 – 14 dias). O subgrupo GE foi submetido apenas à PDT, nos mesmos parâmetros utilizados para o GC.

Esta intervenção foi desenhada por não haver a possibilidade do pareamento entre um GC, que utilizaria apenas antifúngicos, e um GE, que receberia apenas a PDT, como foi originalmente proposta. Esta postura de interferir na rotina médica no que concerne à decisão de administrar ou não antifúngicos convencionais poderia ser conflitante. Deste modo, inviabilizaria a avaliação dos participantes do GE que recebessem essas medicações, sendo os mesmos excluídos da pesquisa.

A evolução do tratamento dos pacientes pesquisados foi acompanhada em seus aspectos qualitativos, em dois encontros: o primeiro para coleta das informações dos prontuários médicos, avaliação e diagnóstico clínico da candidíase oral, registro fotográfico, prescrição da terapia proposta para cada grupo e instrução de higiene oral (IHO), denominado “D0” (dia zero); e o segundo para controle clínico após 14 dias, denominado “D14” (dia 14), na qual foram repetidos a avaliação clínica, os registros fotográficos, os relatos das percepções dos pacientes sobre cada tratamento utilizado e a IHO (ver **Quadro 1**).

Nos pacientes avaliados que já estavam incorporados à rotina ambulatorial, os dados referentes ao esquema ARV utilizado e as quantificações de CD4 e CV se encontravam dispostos nos respectivos

prontuários. Contudo, para os pacientes que ainda não estavam incorporados à rotina ambulatorial (“1ª vez”), esses dados não se encontravam disponíveis. Os mesmos foram indexados aos registros de cada paciente avaliado à medida que eram disponibilizados, em razão do tempo específico demandado para cada exame de quantificação (resultado imediato para CD4 e 14 dias para CV, em média) e, quanto ao esquema ARV utilizado, a partir do momento que era prescrito pelo médico responsável e registrado em prontuário.

Quadro 1 - Evolução do tratamento dos pacientes pesquisados

Grupos	Dia 0 (1º Encontro)	Dia 14 (2º Encontro)
GC	Coleta das informações dos prontuários médicos	Controle clínico após 14 dias
	Avaliação clínica	Avaliação clínica
	Registro fotográfico	Registro fotográfico
	Diagnóstico clínico	Registros e relatos das percepções do paciente
	Registros e relatos das percepções do paciente	Registros e relatos das percepções dos pacientes
	Aplicação da PDT + antifúngicos	IHO
	IHO	
GE	Coleta das informações dos prontuários médicos	Controle clínico após 14 dias
	Avaliação clínica	Avaliação clínica
	Registro fotográfico	Registro fotográfico
	Diagnóstico clínico	Registros e relatos das percepções do paciente
	Registros e relatos das percepções do paciente	Registros e relatos das percepções dos pacientes
	Aplicação da PDT + antifúngicos	IHO
	IHO	

Fonte: Elaborada pelo autor

As fotografias realizadas foram editadas pelo aplicativo para telefone móvel PicsArt® (PicsArt, Inc. 211 Sutter Street, Suite 300, San Francisco, CA 94108), estabelecendo-se uma temporalidade com suas respectivas datas das consultas inicial e final (“antes e depois”) (ver **ANEXO A**).

Cada participante foi enumerado, aleatoriamente e sequencialmente, sendo o primeiro o de número 001 e assim sucessivamente até o de número 030. As fotografias do “antes e depois” de cada participante receberam escores no intuito de se quantificar as lesões orais por *Candida* (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado e 3 = grave) (ver **Tabela 1**) e de se avaliar, através de sinais, se a terapia sugerida proporcionou melhora (melhorou, +), piora (piorou, -) ou se não houve diferença (sem diferença, 0) (ver **Tabela 2**).

Tabela 1 - Classificação quantitativa da candidíase oral dos participantes por escore

Quantitativo	Escore
Ausente	0
Leve	1
Moderado	2
Grave	3

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 2 - Classificação qualitativa da candidíase oral dos participantes por sinais

Qualitativo	Sinais
Melhorou	+
Piorou	-
Sem diferença	0

Fonte: Elaborada pelo autor

5.5 Considerações éticas

Os procedimentos realizados na pesquisa obedecem aos critérios da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, que regulamentam a pesquisa envolvendo seres humanos. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle/HUGG/UNIRIO, sob os números CAAE 77389417.7.0000.5258 e parecer 2.431.107 (ver **ANEXO B**). Todos os participantes foram informados dos objetivos da pesquisa e dos prováveis riscos e benefícios. Todos os participantes foram convidados voluntariamente a participar da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (ver **ANEXO C**).

5.6 Considerações orçamentárias

Os custos dos procedimentos realizados na pesquisa foram financiados propriamente pelo autor.

6 RESULTADOS

Ao todo, 30 participantes foram avaliados neste estudo. Destes, 12 não retornaram no período estipulado pelo pesquisador e, portanto, foram excluídos.

Os 18 (100%) participantes restantes compuseram o universo (n=18) desta pesquisa. De acordo com as suas respectivas numerações, realizadas sequencialmente, foram distribuídos de forma aleatória, de acordo com cada tratamento recebido, a saber: 007, 015, 016, 018, 024, 028 e 030 para o grupo controle (GC); e 003, 006, 009, 011, 013, 014, 022, 023, 026, 027 e 029 para o grupo experimental (GE).

Estes foram dispostos em uma tabela com o intuito de melhor avaliar a situação geral de cada participante, diferenciando-os pelos seguintes parâmetros: tipo de grupo quanto ao tratamento aplicado (GC ou GE), número atribuído aleatoriamente, idade, gênero (masculino ou feminino), data da coleta sanguínea realizada para avaliação da quantificação de CD4 e CV do HIV, data do resultado da quantificação de CD4, quantificação de CD4, quantificação de CD8, relação entre CD4 e CD8, data do resultado da quantificação da CV do HIV, quantificação da CV do HIV por cópias, quantificação da CV do HIV em contagem logarítmica (Log) e o esquema ARV utilizado (ver **Tabela 3**).

Quanto ao gênero dos participantes avaliados, 12 (66,67%) eram homens e 6 (33,33%) eram mulheres (ver **Tabela 4**). Dentre estes, 16 (88,89%) estavam em tratamento com TARV, enquanto apenas 2 (11,11%) estavam sem TARV (ver **Tabela 5**).

Para verificação dos exames laboratoriais de quantificação de CD4+, foram apresentados os seguintes valores: em 13 (72,22%) participantes, CD4+<200, em 4 (22,22%), CD4+>200<500 e 1 (5,56%), CD4+>500 (ver **Tabela 6**).

Para os dados de quantificação da carga viral (CV) do HIV em cópias/ml de cada participante, verificou-se: em 11 (61,11%) participantes, CV>3000, em

nenhum, CV entre 3000 – 40, em 2 (11,11%), CV<40 e em 5 (27,78%), não havia registros recentes (s/ registro) (ver Tabela 7).

Tabela 3 - Distribuição dos participantes por grupo, nº do participante, idade, gênero, data da coleta, data do resultado de CD4, contagem de CD4, contagem de CD8, relação entre CD4 e CD8, data do resultado da CV, contagem do HIV em cópias, contagem do HIV em Log e esquema ARV utilizado.

Grupo	Participante	Idade	Gênero	Data coleta	Data		CD4	CD8	CD4/C D8	Cópias	Log	Esquema ARV
					Resultado	Data						
GC	7	48	Fem	18/04/2018	25/04/2018	09/05/2018	15	274	0,05	7.583.993	6,88	TDF+3TC+DTG
GC	15	49	Fem	17/04/2018	19/04/2018	20/03/2018	102	770	0,13	1.571.240	6,196	TDF+3TC+EFZ
GC	16	22	Fem	05/06/2018	07/06/2018	07/06/2018	11	536	0,02	184.172	5,265	TDF+3TC+DTG
GC	18	35	Masc	12/06/2018	13/06/2018	18/06/2018	2	58	0,03	50.981	4,707	TDF+3TC+RAL
GC	24	34	Fem	03/07/2018	04/07/2018	...	115	737	0,16	S/ TARV
GC	28	29	Masc	15/08/2018	15/08/2018	...	8	78	0,1	S/ TARV
GC	30	36	Masc	12/07/2018	16/07/2018	20/07/2018	112	1155	0,1	95.459	4,98	TDF+3TC+RAL
GE	3	27	Masc	31/01/2018	31/01/2018	06/02/2018	15	845	0,02	1.616.011	6,208	TDF+3TC+ATV/r
GE	6	64	Masc	03/10/2017	04/10/2017	27/10/2017	289	537	0,75	11.678	4,067	TDF+3TC+DRV+RT
GE	9	33	Masc	22/01/2018	22/01/2018	24/01/2018	15	738	0,02	138.057	5,14	TDF+3TC+ATZ+RT
GE	11	34	Masc	27/03/2018	27/03/2018	...	326	603	0,54	<40	...	TDF+3TC+DRV/r
GE	13	24	Masc	21/05/2018	23/05/2018	...	57	985	0,06	TDF+3TC+RAL
GE	14	31	Masc	08/02/2017	410	526	0,78	3TC+AZT+NVP
GE	22	27	Masc	30/05/2018	30/05/2018	06/06/2018	589	631	0,93	<40	...	TDF+3TC+EFZ
GE	23	40	Fem	42	457	0,09	1.061.165	...	TDF+3TC+DTG
GE	26	29	Fem	27/02/2018	02/03/2018	18/07/2018	453	580	0,78	70.718	4,85	TDF+3TC+ATV/r
GE	27	41	Masc	03/07/2018	05/07/2018	...	99	213	0,46	TDF+3TC+RAL
GE	29	25	Masc	21/05/2018	43	965	0,04	300.713	5,478	TDF+3TC+LPV/r

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 4 - Distribuição do grupo pesquisado por gênero

Gênero	Participantes	Porcentagem
Feminino	6	33,33%
Masculino	12	66,67%
Total	18	100%

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 5 - Distribuição do grupo pesquisado por uso de TARV

Uso da TARV	Participantes	Porcentagem
Com	16	88,89%
Sem	2	11,11%
Total	18	100%

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 6 - Distribuição do grupo pesquisado por contagem de células CD4+

células CD4+/μl	Participantes	Porcentagem
<200	13	72,22%
200 – 500	4	22,22%
>500	1	5,56%
Total	18	100%

Fonte: Elaborada pelo autor

No GC (grupo controle), os 7 (38,89%) participantes foram submetidos ao tratamento combinando-se antifúngico e PDT, sendo 6 (85,71%) com fluconazol e 1 (14,29%) com nistatina (ver **Tabela 8**). No GE (grupo experimental), os 11 (61,11%) participantes foram submetidos ao tratamento apenas com a PDT (ver **Tabela 9**).

Tabela 7 - Distribuição do grupo pesquisado por quantificação de carga viral (CV) do HIV por cópias/ml

cópias/ml	Participantes	Porcentagem
s/ registro	5	27,78%
<40	2	11,11%
40 - 3.000	0	0,00%
>3.000	11	61,11%
Total	18	100%

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 8 - Antifúngicos utilizados no grupo controle

Antifúngico	Participantes	Porcentagem
Fluconazol	6	85,71%
Nistatina	1	14,29%
Total	7	100,00%

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 9 - Distribuição dos participantes por grupos

Grupos	Participantes	Porcentagem
Controle (GC)	7	38,89%
Experimental (GE)	11	61,11%
Total	18	100%

Fonte: Elaborada pelo autor

No GC, 4 (57,14%) participantes (007, 016, 018 e 030) apresentavam, na fotografia inicial (“antes”) realizada na primeira consulta (D0), sinais clínicos de candidíase oral classificada como grave, já os outros 3 (42,86%) (015, 024, 028) apresentavam sinais clínicos moderados. No 14º dia (D14), após avaliação fotográfica, verificou-se a ausência total dos sinais clínicos em 2 (28,57%) participantes (015 e 030); melhora clínica de moderado para leve em 2 (28,57%) (024 e 028); de grave para leve em 1 (14,29%) (018); e em 2 (28,57%) (007 e 016) houve discreta melhora clínica, porém foi mantida a classificação grave (ver **Tabelas 10 e 11**).

No GE, 7 (54,54%) participantes (003, 009, 013, 014, 022 e 026) apresentavam, na fotografia inicial, sinais clínicos moderados de candidíase oral na primeira consulta; e 5 (45,46%) (006, 011, 023, 027 e 029) receberam a classificação de candidíase oral leve. No 14º dia (D14), após avaliação fotográfica, observou-se ausência total dos sinais clínicos da doença (leve para ausente) em 2 (18,18%) participantes (006 e 011); em 6 (54,54%) (003, 009, 013, 014, 022 e 026), observou-se a melhora clínica de moderado para leve; em 2 (18,18%) (023 e 027), não foram observadas diferenças clinicamente significativas; e em 1 (9,09%) (029), houve piora clínica de leve para moderado (ver **Tabelas 12 e 13**). Mesmo nos participantes que não sofreram alteração na classificação da lesão de candidíase oral após 14 dias (023 e 027), foi observada uma discreta melhora clínica.

Tabela 10 - Classificação por sinais dos participantes do grupo controle (GC) quanto ao sucesso/fracasso da terapia utilizada (Antifúngico + PDT) após 14 dias.

Participantes	Escore D0	Escore D14	Sinais
007	3	3	0
015	2	0	+
016	3	3	0
018	3	1	+
024	2	1	+
028	2	1	+
030	3	0	+

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 11 - Percentual de melhora, piora ou sem diferença no tratamento do GC após 14 dias.

Qualitativo	Participantes	Porcentagem
Melhorou	5	71,43%
Piorou	0	0,00%
Sem diferença	2	28,57%
Total	7	100,00%

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 12 - Classificação por sinais dos participantes do grupo experimental (GE) quanto ao sucesso/fracasso da terapia utilizada (PDT) após 14 dias.

Participantes	Escore D0	Escore D14	Sinais
003	2	1	+
006	1	0	+
009	2	1	+
011	1	0	+
013	2	1	+
014	2	1	+
022	2	1	+
023	1	1	0
026	2	1	+
027	1	1	0
029	1	2	-

Fonte: Elaborada pelo autor

A piora do participante 029 pode ser atribuída a dois fatores que contribuem para a manifestação clínica da candidíase oral: o período de internação de 69 dias (de 09/06/2018 a 16/08/2018) na unidade de terapia intensiva (UTI) do HUGG, intubado e com assistência ventilatória; e pelas constantes nebulizações prescritas ao paciente, após a alta da UTI, já admitido na 10ª enfermaria.

Tabela 13 - Percentual de melhora, piora ou sem diferença no tratamento do GE após 14 dias.

Qualitativo	Participantes	Porcentagem
Melhorou	8	72,73%
Piorou	1	9,09%
Sem diferença	2	18,18%
Total	11	100,00%

Fonte: Elaborada pelo autor

A comparação estatística entre os grupos GC e GE, ao se aplicar o teste não-paramétrico de *Wilcoxon-Mann-Whitney* para amostras independentes, não foi suficiente para afirmar se houve diferenças significativas. Em razão do pequeno número de participantes avaliados (n=18) e da assimetria no desenho dos grupos (GC = 7 e GE = 11), não foi possível estabelecer, estatisticamente, em qual grupo o tratamento realizado foi melhor.

O participante 001 apresentou-se ao ambulatório de imunologia com uma candidíase oral pseudomembranosa grave, com histórico de baixa adesão à TARV e repetidos episódios de uso de fluconazol. O referido participante foi incluído no grupo experimental, sendo submetido à PDT juntamente com fluconazol, porém seu retorno ocorreu 56 dias após a consulta inicial e não após os 14 dias determinados pelo pesquisador, sendo o mesmo excluído da pesquisa. Mesmo assim, exibiu-se, através das fotografias de controle clínico (ver **Figura 3**) a eficácia da PDT na região das pregas palatinas transversas do palato duro, que se apresentavam sem lesão por candidíase pseudomembranosa quando relacionadas com as outras estruturas da cavidade oral.

Os resultados desta pesquisa demonstraram que, em ambos os grupos, com exceção do ocorrido com o participante 029, os tratamentos foram eficazes na remissão ou redução dos sinais clínicos e sintomas da candidíase oral em PVHA no tempo de 14 dias, entre as consultas inicial e final, conforme estimado pelo pesquisador.

Figura 3 - Antes e depois do participante 001



20/03/2018

Antes

08/05/2018

Depois

Fonte: Elaborada pelo autor.

7 DISCUSSÃO

Não existe predileção por gênero, idade ou raça para a manifestação da candidíase oral (NEVILLE; DAMM; ALLEN; BOUQUOT, 2009). A ocorrência de mais PVHA com candidíase oral, avaliadas nesta pesquisa, serem do gênero masculino (66,67%) quando comparadas às do gênero feminino (33,33%), não implica uma predileção da candidíase oral pelo gênero masculino, pois não houve controle de gênero da amostra.

A candidíase oral é uma doença oportunista fortemente associada à infecção pelo HIV/aids (BODHADE; GANVIR; HAZAREY, 2011; DONOSO-HOFER, 2016). A amostra deste estudo era, justamente, pessoas que apresentavam a candidíase oral no momento da consulta inicial.

A variante pseudomembranosa dessa doença bucal é diagnosticada com maior frequência em PVHA sem TARV (BODHADE; GANVIR; HAZAREY, 2011) e foi encontrada em dois participantes (024 e 028) observados nesta pesquisa que ainda não haviam iniciado a TARV.

No geral, a manifestação clínica ocorre pela redução na contagem de CD4+ < 200 células/ μl e pelo aumento da carga viral (CV) do HIV > 3.000 cópias/ ml (REZNIK, 2005). Dos 18 pacientes examinados, 13 (72,22%) possuíam CD4+ < 200 células/ μl e 11 (61,11%) com CV > 3.000 cópias/ ml .

A introdução da TARV no tratamento de PVHA proporcionou uma melhora significativa no estado imunológico dessas, reduzindo-se as infecções oportunistas, como é o caso da candidíase oral (RUBAIHAYO et al., 2016). As mudanças de hábitos e a adesão aos cuidados da saúde bucal, destacadas como fatores de melhora para o estado geral de saúde das PVHA (DIAS; TORRES, 2014; RUBAIHAYO et al., 2016), foram reforçadas tanto para os participantes pesquisados quanto para os seus respectivos responsáveis. Ambos, ao fim das consultas de controle, receberam instruções de higiene oral.

Ainda assim, as PVHA em uso da TARV, com CV indetectável e com CD4+ > 500 células/ μl , podem apresentar candidíase oral (GAITAN-CEPEDA et al., 2008). Conforme descrito na literatura, esta pesquisa revelou que: 16

(88,89%) participantes estavam sob TARV; 2 (11,11%) apresentavam CV indetectável ou <40 cópias/mL; e 4 (22,22%) possuíam CD4+ entre 200 a 500 células/ μ L e 1 (5,56%) com CD4+ >500 células/ μ L. Todos estes citados manifestavam a candidíase oral, revelando a alta prevalência desta lesão nestes grupos.

O esgotamento qualitativo do sistema imunológico, a resistência que as cepas de *Candida* colonizadoras da mucosa oral podem adquirir em decorrência dos inibidores de protease envolvidos na TARV e a baixa adesão ou o uso irregular da mesma também contribuem para a recidiva da candidíase oral (GAITAN-CEPEDA et al., 2008). Estes dois últimos itens, apesar de não terem sido avaliados neste estudo, foram relatados com frequência nas PVHA experimentadas que estavam sob TARV.

Nas PVHA sob TARV que manifestam candidíase oral, sugere-se a progressão da doença HIV/aids, pelo aumento da carga viral e a redução de LTCD4+, conforme é descrito na literatura (COOGAN; GREENSPAN; CHALLACOMBE, 2005; REZNIK, 2005), da mesma forma como foi observado neste experimento, na qual 16 (88,89%) dos participantes estavam sob TARV e exibiam a candidíase oral. A importância de se ter o cirurgião-dentista inserido na equipe multiprofissional destinada ao cuidado das PVHA é fundamental para exercer o correto diagnóstico das lesões que acometem a boca (e.g. candidíase oral), determinando, assim, o grau de imunossupressão da PVHA (VIEIRA et al., 2018).

Deve-se considerar que os dados da contagem de LTCD4+ foram realizados através dos seus respectivos relatórios analíticos, os quais se encontravam dispostos nos prontuários de cada participante. Esta avaliação laboratorial foi realizada no momento em que ocorreu o primeiro atendimento, portanto não representava a real quantificação do número de LTCD4+ no transcorrer do mesmo. Esta interpretação só era possível após a coleta do sangue de cada participante para contagem de LTCD4+. A mensuração desta e da CV do HIV é a maior importância na imunologia da infecção pelo HIV/aids, determinando sucesso ou fracasso da TARV e a regressão ou progressão da doença (PIOT, 2009).

A presente pesquisa foi desenvolvida considerando-se que, em muitos episódios, as terapias antifúngicas convencionais para o tratamento da candidíase oral não se apresentam com total eficácia no tempo esperado e não previnem a recorrência das lesões a curto prazo (DONNELLY; MCCARRON; TUNNEY, 2008). Estes achados foram confirmados no experimento.

A utilização da PDT pode ser uma alternativa terapêutica eficaz nos pacientes que apresentam essas dificuldades. Como foi observado em um estudo experimental com 21 participantes, o fluconazol foi eficaz no tratamento da candidíase oral em PVHA, porém não preveniu a recidiva da lesão em curto prazo. Já a PDT foi capaz de erradicar 100% de *Candida* sp e não houve recorrência da lesão nos pacientes que receberam essa terapia, quando reavaliados novamente após 30 dias (SCWINGEL et al., 2012).

A avaliação das lesões orais por *Candida* foram quantificadas, recebendo escores de 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado) e 3 (grave), como já foi descrito anteriormente; porém, esta classificação preocupou-se apenas em detalhar o crescimento fúngico em culturas obtidas de PVHA com candidíase oral e não propriamente as lesões (SCWINGEL et al., 2012). Nos manuais de práticas clínicas para o tratamento das candidíases, é utilizada, apenas, a classificação leve, moderado e grave (BRASIL, 2018). Não existem relatos na literatura descrevendo a utilização desse sistema numérico de quantificação de lesões por candidíase oral em PVHA. Este critério pode ser importante na decisão da abordagem terapêutica da doença para seus diferentes estágios, avaliando-se a possibilidade da combinação da PDT com antifúngicos convencionais em situações graves, quando estes não respondem adequadamente.

A aplicação do AM associado ao laser de baixa intensidade, nesta pesquisa, deve-se ao fato de que este consagrado fotossensibilizador foi utilizado com sucesso em diversos estudos sobre a inativação de *C. albicans* (FREIRE et al., 2015; MAJEWSKI, 2008; SOUSA, 2014; PUPO et al., 2011; MUNIN et al., 2007; GIROLDO et al., 2009; KATO et al., 2013; CHIBEBE JUNIOR et al., 2013; TEICHERT et al., 2002; JUNQUEIRA et al., 2009; MIMA et al., 2010; MARTINS et al., 2011; SCWINGEL et al., 2012; CADASTRO,

2010; CADASTRO et al., 2008).

Neste estudo experimental, em 2 participantes do GC (007 e 016) classificados com candidíase oral grave, a ação combinada do fluconazol com a PDT mostrou discreta melhora na erradicação dos sinais clínicos da candidíase oral após 14 dias, na visão do pesquisador, porém sem alterar suas classificações. A remissão dos sintomas pelo efeito do fluconazol após 14 dias, como proposto em manuais de tratamento, não foi observada (BARTLETT; GALLANT; PHAM, 1998).

Em ambos os participantes (007 e 016), havia presença exacerbada de biofilme fúngico, corroborando o que a literatura descreve acerca da dificuldade no tratamento desta condição, em parte pela sua alta resistência ao fluconazol (CHANDRA et al., 2001) e pelo provável desenvolvimento de cepas de *Candida* resistentes que dificultam a remissão dos sinais e sintomas e favorecem a recorrência desta doença (ZHANG et al., 2014).

No participante 018, classificado com candidíase oral grave, tratado com PDT e fluconazol, houve redução da candidíase oral de grave para leve após 14 dias. A associação entre a PDT, mediada por azul de metileno e laser, e fluconazol verificada com sucesso em trabalhos *in vitro* e *in vivo* (GIROLDO et al., 2009; KATO et al., 2013; CHIBEBE JUNIOR et al., 2013), também foi observada nesse caso.

O participante 015 recebeu a associação entre PDT e nistatina, e os resultados obtidos após 14 dias revelaram a ausência clínica total da candidíase que se fazia presente na língua do mesmo, sugerindo que a utilização conjunta dessas duas estratégias terapêuticas pode ser ainda mais eficaz na remissão da doença e na redução dos episódios, em menor tempo. A PDT no tratamento da candidíase oral moderada e leve em PVHA mostrou-se mais eficaz do que a nistatina, em um estudo experimental (CADASTRO, 2010).

Em ambos os grupos, com exceção do participante 029 do GE, notou-se a redução da doença após os 14 dias de controle clínico e fotográfico, mesmo quando não houve alteração na classificação da candidíase oral por

quantidade.

No grupo experimental, no qual utilizou-se apenas a PDT, não foram constatados danos aos tecidos adjacentes ou efeitos adversos em nenhum participante, assim como já se comprovou em outros estudos *in vivo* com modelos experimentais de candidíase oral induzida em ratos imunossuprimidos (CARMELLO et al., 2015; DOVIGO et al., 2011; MIMA et al., 2010; MARTINS et al., 2011; TEICHERT et al., 2002).

8 CONCLUSÕES

A terapia fotodinâmica antimicrobiana, utilizando o laser vermelho e o azul de metileno a 0,01%, mostrou-se uma alternativa promissora e segura no tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/aids. Seu uso concomitante à terapia antifúngica tradicional sugere a possibilidade de se reduzir o tempo do curso clínico da doença.

O uso isolado da PDT no tratamento da candidíase oral em PVHA com estado geral de saúde crítico ainda carece de estudos adicionais. Deve-se realizar um maior controle clínico pós-PDT para avaliar a eficácia desta na remissão dos sinais clínicos e no aumento do intervalo de episódios da doença.

Não houve significância estatística para avaliar se os resultados obtidos no grupo experimental, tratado apenas com a PDT, foram melhores do que os do grupo controle, tratados com PDT e antifúngicos. São necessárias pesquisas adicionais, com um maior número de participantes e um melhor pareamento entre os grupos.

REFERÊNCIAS

- BAGNATO, V. S. et al. PDT experience in Brazil: a regional profile. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 107–118, jun. 2005. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00058-X. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25048670>. Acesso em: 23 jan. 2019.
- BARTLETT, J. G.; GALLANT, J. E.; PHAM, P. A. **Medical Management of HIV Infection**. 2. ed. Baltimore: Knowledge Source Solutions, 1998. p. 87-105.
- BODHADE, A. S.; GANVIR, S. M.; HAZAREY, V. K. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. **Journal of Oral Science**, Tokyo, 2011; v. 53, n. 2, p. 203-211, Jun. 2011. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/josnusd/53/2/53_2_203/_pdf/-char/en. Acesso em: 23 jan. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico HIV Aids 2017**, Brasília, DF, 2017. ISSN: 1517 1159. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>. Acesso em: 24 jan. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**, Brasília, DF, 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>. Acesso em: 23 jan. 2019.
- CADASTRO, G. A. **Estudo comparativo da eficácia entre a utilização da terapia fotodinâmica e da nistatina (Micostatin®) no tratamento da candidíase oral em pacientes HIV**. 2010. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Paulista, São Paulo, 2010. Disponível em: https://www.unip.br/presencial/ensino/pos_graduacao/strictosensu/odontologia/download/odonto_gabrielaugustocadastro.pdf. Acesso em: 23 jan. 2019.
- CADASTRO, G. A. *et al.* Terapia fotodinâmica no tratamento da queilite angular – relato de caso. **Rev. Inst. Ci. e Saúde**, [s.l.], v. 26, n. 4, p. 482-486, 2008. Disponível em: https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2008/04_04_dez/V26_N4_p482-486.pdf. Acesso em: 23 jan. 2019.
- CARMELLO, J. C. *et al.* In vivo evaluation of photodynamic inactivation using Photodithazine® against *Candida albicans*. **Photochemical & photobiological sciences**, [s.l.], v. 14, n. 7, p. 1319-1328, 2015. DOI: 10.1039/c4pp00368c. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26069900>. Acesso em: 23 jan. 2019.
- CASTANO, A. P.; DEMIDOVA, T. N.; HAMBLIN, M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: Part one - Photosensitizers, photochemistry and cellular localization. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s.l.], v. 1, n. 4, p. 279-293, Dec. 2004. DOI: 10.1016/S1572-1000(05)00007-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108220/pdf/nihms535891.pdf>.

Acesso em: 23 jan. 2019.

CHANDRA, J. *et al.* Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. **Journal of Bacteriology**, [s.l.], v. 183, n. 18, p. 5385-5394, Sept. 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC95423/pdf/jb005385.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

CHIBEBE JUNIOR, J. *et al.* Selective photoinactivation of *Candida albicans* in the non-vertebrate host infection model *Galleria mellonella*. **BMC Microbiology**, [s.l.], v. 13, p. 1, Oct. 2013. DOI: 10.1186/1471-2180-13-217. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849975/pdf/1471-2180-13-217.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

COLOMBO, A. L. *et al.* Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: [...]. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 17, n. 3, p. 283-312, 2013. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.02.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23693017>. Acesso em: 23 jan. 2019.

COOGAN, M. M.; GREENSPAN, J.; CHALLACOMBE, S. J. Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus. **World Health Organization**, [s.l.], v. 83, n. 9, p. 700-706, Sept. 2005. DOI: /S0042-96862005000900016. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/bwho/2005.v83n9/700-706/en>. Acesso em: 23 jan. 2019.

CORONADO-CASTELLOTE, L.; JIMÉNEZ-SORIANO, Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, Valencia, v. 5, n. 5, p. e279-e286, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3892259/pdf/jced-5-e279.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

DAI, T. *et al.* Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform. **Frontiers in Microbiology**, [s.l.], v. 3, article 120, p. 1-16, Apr. 2012. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00120. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322354/pdf/fmicb-03-00120.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

DAS, P. P. *et al.* Species distribution & antifungal susceptibility pattern of oropharyngeal *Candida* isolates from human immunodeficiency virus infected individuals. **Indian Journal of Medical Research**, [s.l.], v. 143, n. 4, p. 495-501, Apr. 2016. DOI: 10.4103/0971-5916.184288. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928557/>. Acesso em: 23 jan. 2019.

DEGHAN, P. *et al.* Identification of *Candida* species in patients with oral lesion undergoing chemotherapy along with minimum inhibitory concentration to fluconazole. **Advanced Biomedical Research**, [s.l.], v. 5, n. 132, p. 1-9, 2016. DOI: 10.4103/2277-9175.187394. Disponível em: http://www.advbiores.net/temp/AdvBiomedRes51132-5886694_162106.pdf.

Acesso em: 23 jan. 2019.

D'ENFERT, C. Hidden killers: persistence of opportunistic fungal pathogens in the human host. **Current Opinion in Microbiology**, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 358-364, Aug. 2009. DOI: 10.1016/j.mib.2009.05.008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19541532>. Acesso em: 23 jan. 2019.

DIAS, E. P.; TORRES, S. R. Aspectos clínicos, anatomopatológicos e citopatológicos das lesões bucais na Infecção pelo HIV. *In*: OLIVEIRA, C. A. B. **Atlas de patologia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids/HIV)**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 213-237.

DONNELLY, R. F.; MCCARRON, P. A.; TUNNEY, M. M. Antifungal photodynamic therapy. **Microbiological Research**, [s.l.], v. 163, n. 1, p. 1-12, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18037279>. Acesso em: 23 jan. 2019.

DONOSO-HOFER, F. Lesiones orales asociadas con la enfermedad del virus de inmunodeficiencia humana en pacientes adultos, una perspectiva clínica. **Revista Chilena Infectología**, Santiago, v. 33, p. 27-35, 2016. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v33s1/art04.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

DOVIGO, L. N. et al. Investigation of the photodynamic effects of curcumin against *Candida albicans*. **Photochemistry and Photobiology**, [s.l.], v. 87, n. 4, p. 895-903, Jul./Aug. 2011. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2011.00937.x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21517888>. Acesso em: 23 jan. 2019.

FAUCI, A. S.; LANE, H. C. Doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana: AIDS e distúrbios relacionados. *In*: Fauci A. S et al. **Harrison Medicina Interna**. 17. ed. Rio de Janeiro: McGrall-Hill, 2008. p. 1137-1204.

FREIRE, F. et al. Evaluation of gene expression SAP5, LIP9, and PLB2 of *Candida albicans* biofilms after photodynamic inactivation. **Lasers in Medical Science**, [s.l.], v. 30, n. 5, p. 1511-1518, 2015. DOI: 10.1007/s10103-015-1747-0. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/128890>. Acesso em: 23 jan. 2019.

GAITAN-CEPEDA, L. A. et al. Oral lesions and immune reconstitution syndrome in HIV+/AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. Epidemiological evidence. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. E85-E93, Feb. 2008. DOI: 1111111190 [pii]. Disponível em: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv13_i2_p85.pdf. Acesso em: 23 jan. 2019.

GIROLDO, L. M. et al. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) with methylene blue increases membrane permeability in *Candida albicans*. **Lasers in Medical Science**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 109-112, Dec. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18157564>. Acesso em: 23 jan. 2019.

ISRAEL, M. S. et al. Photodynamic therapy for medication-related osteonecrosis of the jaws: a case report. **International Journal of Clinical**

Medicine, [s.l.], v. 7, p. 824-828, Dec. 2016. ISSN: 2158-2882. DOI: 10.4236/ijcm.2016.712089. Disponível em: <https://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=72951>. Acesso em: 23 jan. 2019.

JAVED, F.; SAMARANAYAKE, L. P.; ROMANOS, G. E. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence. **Photochemical & photobiological sciences**, [s.l.], v. 13, n. 5, p. 726-734, May 2014. DOI: 10.1039/c3pp50426c. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686309>. Acesso em: 23 jan. 2019.

JUNQUEIRA, J. C. *et al.* Photodynamic therapy for the treatment of buccal candidiasis in rats. **Lasers in Medical Science**, [s.l.], v. 24, n. 6, p. 877-884, 2009. ISBN: 1010300906734, ISSN: 02688921, DOI: 10.1007/s10103-009-0673-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19408038>. Acesso em: 28 jan. 2019.

JUNQUEIRA, J. C.; JORGE, A. O. C.; COSTA, A. C. B. P. Terapia fotodinâmica antimicrobiana: modelos animais em infecção fúngica. *In*: NUNEZ, S. C.; RIBEIRO, M. S.; GARCEZ, A. S. **PDT: terapia fotodinâmica antimicrobiana na Odontologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 181-192.

KATO, I. T. *et al.* Antimicrobial photodynamic inactivation inhibits *Candida albicans* virulence factors and reduces in vivo pathogenicity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s.l.], v. 57, n. 1, p. 445-451, Jan. 2013. ISSN: 00664804. DOI: 10.1128/AAC.01451-12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3535901/pdf/zac445.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

KHARKWAL, G. B. *et al.* Photodynamic Therapy for infections: clinical applications. **Lasers in Surgery and Medicine**, [s.l.], v. 43, n. 7, p. 755-767, Sept. 2012. ISSN: 1096-9101, DOI: 10.1002/lsm.21080. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22057503>. Acesso em: 23 jan. 2019.

LOW, A. *et al.* Incidence of opportunistic infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected adults in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 62, n. 12, p. 1595-1603, Jun. 2016. DOI: 10.1093/cid/ciw125. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951573>. Acesso em: 23 jan. 2019.

LYON, J. P. *et al.* Photodynamic therapy for pathogenic fungi. **Mycoses**, [s.l.], v. 54, n. 5, p. e265-e271, 2011. ISSN: 09337407, DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01966.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1439-0507.2010.01966.x>. Acesso em: 23 jan. 2019.

MAISCH, T. Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future?. **Lasers in Medical Science**, [s.l.], v. 22, n. 2, p. 83-91, 2007. ISSN: 02688921, DOI: 10.1007/s10103-006-0409-7. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17120167>. Acesso em: 23 jan. 2019.

MAJEWSKI, M. **Efeitos da terapia fotodinâmica sobre cepas de Cândida isoladas de pacientes submetidos à antibioticoterapia prolongada**. 2008. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, São José dos Campos, 2008. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/87957/majewski_m_me_sjc.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 23 jan. 2019.

MIMA, E. G. de O. *et al.* Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, [s.l.], v. 109, n. 3, p. 392-401, 2010. ISSN: 10792104. DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.10.006. Disponível em: [https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104\(09\)00759-8/fulltext](https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104(09)00759-8/fulltext). Acesso em: 23 jan. 2019.

MITTON, D.; ACKROYD, R. A brief overview of photodynamic therapy in Europe. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [s.l.], v. 5, n. 2, p. 103-111, 2008. ISSN: 15721000. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2008.04.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572100008000409>. Acesso em: 24 jan. 2019.

MOREIRA-OLIVEIRA, M. S. *et al.* Determinação da frequência de *Candida* spp na cavidade oral de pacientes graves internados no Hospital de Clínicas - Unicamp, através de testes fenotípicos. **Revista panamericana de Infectología**, [s.l.], v. 8, n. 4, p. 16–20, 2006.

MORIS, D. V.; MELHEM, M. S. C.; MARTINS, M. A.; MENDES, R. P. Oral *Candida* spp. colonization in human immunodeficiency virus- infected individuals. **Journal of Venom. Anim. and Toxins including Tropical Diseases**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 224-257, 2008. ISSN 1678-9199. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jvatitd/v14n2/04.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2019.

MUNIN, E. *et al.* Study of germ tube formation by *Candida albicans* after photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s.l.], v. 88, n. 1, p. 16–20, Jul. 2007. ISSN: 10111344. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2007.04.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17566757>. Acesso em: 24 jan. 2019.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; BOUQUOT, J. E. **Patologia oral e maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 213-224.

PAPPAS, P. G. *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis : 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 64, n. 4, p. e1-e50, Dec. 2016. DOI: 10.1093/cid/civ933. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4725385/>. Acesso em: 28 jan. 2019.

PAULA, S. B. de *et al.* Oral *Candida* colonization in HIV-infected patients in

Londrina-PR, Brazil: antifungal susceptibility and virulence factors. **Journal of Infection in Developing Countries**, [s.l.], v. 9, n. 12, p. 1350-1359, 2015. ISSN: 19722680. DOI: 10.3855/jidc.6970. Disponível em: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/26719941/1432>. Acesso em: 24 jan. 2019.

PEREIRA GONZALES, F.; MAISCH, T. Photodynamic inactivation for controlling *Candida albicans* infections. **Fungal Biology**, [s.l.], v. 116, n. 1, p. 1–10, Jan. 2012. ISBN: 1878-6146, ISSN: 18786146. DOI: 10.1016/j.funbio.2011.10.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22208597>. Acesso em: 24 jan. 2019.

PIOT, P. Infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: uma visão global. *In*: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil Medicina**. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 2951-3019.

PRATES, R. A. *et al.* Influence of multidrug efflux systems on methylene blue-mediated photodynamic inactivation of *Candida albicans*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 66, n. 7, p. 1525-1532, 2011. ISSN: 03057453. DOI: 10.1093/jac/dkr160. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3112030/pdf/dkr160.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2019.

PRAŽMO, E. J.; KWAŚNY, M.; ŁAPIŃSKI, M.; MIELCZAREK, A. Photodynamic therapy as a promising method used in the treatment of oral diseases. **Advances in Clinical Experimental Medicine**, [s.l.], v. 25, n. 4, p. 799–807, 2016. DOI: 10.17219/acem/32488. Disponível em: <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2016/25/4/799.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2019.

PUPPO, Y. M. *et al.* Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy using methylene blue and toluidine blue. **Acta Odontol. Latinoamericana**, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 188-192, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22165318>. Acesso em: 23 jan. 2019.

REZNIK, D. Oral manifestations of HIV disease. **Topics in HIV Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 5, p. 143-148, Dec. 2005. ISSN: 1542-8826. DOI: 10.1016/S1085-5629(97)80014-4. Disponível em: <https://www.iasusa.org/wp-content/uploads/2005/12/13-5-143.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

RUBAIHAYO, J. *et al.* Frequency and distribution patterns of opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda. **BMC Research Notes**, [s.l.], v. 9, n. 501, p. 1-16, 2016. DOI: 10.1186/s13104-016-2317-7. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5142427/pdf/13104_2016_Article_2317.pdf. Acesso em: 23 jan. 2019.

SAINT DENIS, T. G. *et al.* All you need is light: antimicrobial photoinactivation as an evolving and emerging discovery strategy against infectious disease. **Virulence**, [s.l.], v. 2, n. 6, p. 509-520, Nov/Dec. 2011. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260545/pdf/viru0206_0509.pdf. Acesso em: 23 jan. 2019.

SARDI, J. C. O. *et al.* Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. **Journal of Medical Microbiology**, [s.l.], v. 62, p. 10-24, 2013. ISSN: 00222615. DOI: 10.1099/jmm.0.045054-0. Disponível em: <https://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.045054-0#tab2>. Acesso em: 23 jan. 2019.

SCWINGEL, A. R. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of oral candidiasis in HIV-infected patients. **Photomedicine and Laser Surgery**, [s.l.], v. 30, n. 8, p. 429–432, Aug. 2012. ISSN: 1549-5418, DOI: 10.1089/pho.2012.3225. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22730912>. Acesso em: 23 jan. 2019.

SOUSA, J. N. L. **Inativação de células planctônicas de Candida albicans empregando terapia fotodinâmica**. 2014. Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, 2014.

TANIDA, T. *et al.* Decreased excretion of antimicrobial proteins and peptides in saliva of patients with oral candidiasis. **Journal of oral pathology & medicine**, [s.l.], v. 32, n. 10, p. 586-594, Nov. 2003. ISSN: 0904-2512. DOI: 10.1034/j.1600-0714.2003.00015.x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14632933>. Acesso em: 23 jan. 2019.

TARDIVO, J. P. *et al.* New photodynamic therapy protocol to treat AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Photomedicine and laser surgery**, [s.l.], v. 24, n. 4, p. 528-531, Aug. 2006. ISSN: 1549-5418. DOI: 10.1089/pho.2006.24.528. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16942436>. Acesso em: 23 jan. 2019.

TEGOS, G. P.; HAMBLIN, M. R. Phenothiazinium antimicrobial photosensitizers are substrates of bacterial multidrug resistance pumps. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s.l.], v. 50, n. 1, p. 196-203, Jan. 2006. ISSN: 00664804. DOI: 10.1128/AAC.50.1.196-203.2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1346798/pdf/0836-05.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

TEICHERT, J. da S. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy in rat experimental candidiasis: Evaluation of pathogenicity factors of Candida albicans. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, [s.l.], v. 111, n. 1, p. 71-77, Jan. 2011. Disponível em: [https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104\(10\)00560-3/pdf](https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104(10)00560-3/pdf). Acesso em: 23 jan. 2019.

TEICHERT, M. C. *et al.* Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, [s.l.], v. 93, n. 2, p. 155–160, Feb. 2002. ISSN: 1079-2104. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11862203>. Acesso em: 23 jan. 2019.

UNAIDS. **UNAIDS data 2017**. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2017. *E-book*.

VIEIRA, V. da C. *et al.*, Oral health and health-related quality of life in HIV patients. **BMC Oral Health**, London, v. 18, n. 151, p. 1-7, Aug. 2018. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116554/pdf/12903_2018_Article_605.pdf. Acesso em: 23 jan. 2019.

WAINWRIGHT, M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s.l.], v. 42, n. 1, p. 13-28, Jul. 1998.

WHAT Are HIV and AIDS?. **HIV.GOV**. [S.l.], 2017. Disponível em:

<https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/what-are-hiv-and-aids>. Acesso em: 2 set. 2018.

ZHANG, L. *et al.* Fluconazole Resistance Patterns in Candida Species that Colonize Women with HIV Infection. **Current Therapeutic Research**, [s.l.], v. 76, p. 84-89, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2014.07.002>.

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209509/pdf/main.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2019.

ANEXO A – FOTOGRAFIAS DO “ANTES E DEPOIS” DOS PARTICIPANTES

003



20/03/2018

03/04/2018

006



17/04/2018

08/05/2018

007



24/04/2018

08/05/2018

009



08/05/2018

22/05/2018

011



15/05/2018

29/05/2018

013



22/05/2018

05/06/2018

014



29/05/2018

12/06/2018

015



29/05/2018

20/06/2018

016



05/06/2018

12/06/2018

018



12/06/2018

26/06/2018

022



12/06/2018

26/06/2018

023



19/06/2018

03/07/2018

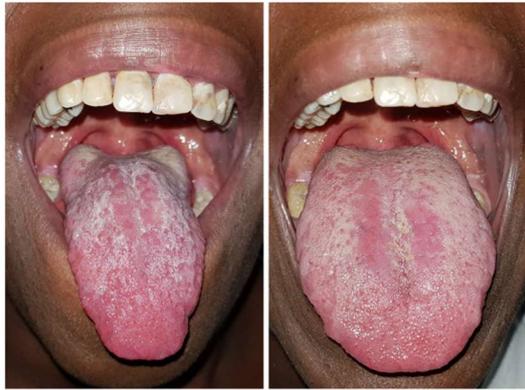
024



03/07/2018

17/07/2018

026



07/08/2018

21/08/2018

027



31/07/2018

14/08/2018

028



14/08/2018

28/08/2018

029



21/08/2018

04/09/2018

030



28/08/2018

11/09/2018

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFREE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DA UTILIZAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA COMO UMA ABORDAGEM DE TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV/AIDS.

Pesquisador: CARLOS FELIPE GOMES IZOTON

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 77389417.7.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.431.107

Apresentação do Projeto:

Trata-se de avaliar a eficácia clínica da utilização de terapia fotodinâmica antimicrobiana como uma abordagem de tratamento da candidíase oral em pacientes infectados pelo HIV.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo o pesquisador: "Estudar uma proposta de uso da terapia fotodinâmica para o tratamento da candidíase oral em pacientes infectados pelo HIV/AIDS".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Tratamento não ser eficaz; quebra do sigilo das informações.

Benefícios: Tratamento da candidíase oral, redução do risco de resistência antifúngica, redução do risco de hepatites medicamentosas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa se propõe a apresentar método alternativo de tratamento à candidíase oral.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados de forma clara.

Recomendações:

Sem recomendações

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca CEP: 22.270-004
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)254-5317 Fax: (21)254-5177 E-mail: cephugg@gmail.com

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRE E
GUINLE / HUGG-UNIRIO



Continuação do Parecer: 2.431.107

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem Pendências.

Considerações Finais e critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_396644.pdf	22/09/2017 13:21:37		Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido.docx	21/09/2017 01:15:53	CARLOS FELIPE GOMES IZOTON	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.docx	21/09/2017 00:45:54	CARLOS FELIPE GOMES IZOTON	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	20/09/2017 23:26:30	CARLOS FELIPE GOMES IZOTON	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 12 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Pedro Eder Portari Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca CEP: 22.270-006
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 Fax: (21)1264-5177 E-mail: cephugg@gmail.com

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Avaliação da eficácia clínica da utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento da candidíase oral em pacientes infectados pelo HIV/AIDS”.

A motivação pelo desenvolvimento dessa pesquisa se deve pela necessidade de estudar uma terapia alternativa no tratamento da candidíase oral em pacientes infectados pelo HIV/AIDS, que é a terapia fotodinâmica antimicrobiana. O método convencional utiliza o antifúngico via oral fluconazol, 100mg, por 14 dias seguidos, porém, o número de casos de resistência a esses antifúngicos vem crescendo a cada dia, representando um grande risco à saúde dos pacientes, principalmente os que se encontram em estado crítico ou imunossuprimidos.

A terapia fotodinâmica antimicrobiana será realizada, nessa pesquisa, em uma única sessão, desenvolvendo-se da seguinte forma: após diagnóstico clínico e registro fotográfico das lesões causadas pela candidíase oral, será aplicado o corante azul de metileno a 0,01% no local de interesse, deixando-o em repouso por 4 minutos. Após esse período, um laser terapêutico emitirá uma luz, durante 1 minuto e 30 segundos, no mesmo local das lesões. Durante todo o processo, o paciente deverá utilizar óculos de proteção contra radiação não-ionizante, como preconiza a norma regulamentadora 15, em seu anexo 7, da portaria 3214 de 08/06/1978. A utilização da fonte de luz laser de forma terapêutica não produz nenhum dano tecidual no local de aplicação, nem exibe efeitos adversos.

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Mesmo não trazendo nenhum risco adicional, a terapia poderá gerar, em algum momento, incomodo ou desconforto. Caso isso aconteça, o seu direito de recusa a este tratamento está preservado, e o método convencional será administrado. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar desta pesquisa ou optar por retirar-se dela, em qualquer momento, não irá acarretar em qualquer

penalidade ou atrapalhar seu acompanhamento no ambiente hospitalar.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, assegurando sua privacidade. Contudo, em pesquisas com seres humanos, existe o risco de quebra de sigilo. Os resultados permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Lembramos que você não receberá nenhuma quantia em dinheiro ou outros benefícios caso aceite participar da pesquisa, assim como não terá qualquer despesa.

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima, de maneira clara e detalhada, e esclareci minhas dúvidas. Sei que, em qualquer momento, poderei solicitar novas informações relacionadas a este estudo. O pesquisador Carlos Felipe Gomes Izoton certificou-me que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei fazer contato com o pesquisador Carlos Felipe Gomes Izoton através do telefone (21) 99793-0208 (de 2ª a 6ª das 8h às 16h), além do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (CEP-HUGG) localizado à rua Mariz e Barros, 775 – Tijuca, Prédio do Hospital – 4º andar, telefone (21) 2264-5177 e pelo endereço eletrônico (e-mail) cephugg@gmail.com; atendimento: de 2ª a 6ª de 09:00 às 12:00 e 14:30 às 17:00.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome do Participante	Assinatura do participante	Data
----------------------	----------------------------	------

Nome da testemunha	Assinatura da testemunha	Data
--------------------	--------------------------	------

Confirmando que expliquei detalhadamente para o paciente e/ou seu (s) familiar (es), ou responsável (eis), o propósito, os riscos, os benefícios e as alternativas para o tratamento (s) / procedimento (s) acima descritos e os objetivos da referida pesquisa.

Rio de Janeiro, ____ de ____ de 20 ____.

Assinatura e carimbo do pesquisador