

Universidade Paulista – UNIP

PROGRAMA DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA

ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA ENTRE  
A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA  
E DA NISTATINA (MICOSTATIN<sup>®</sup>) NO TRATAMENTO  
DA CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES HIV

GABRIEL AUGUSTO CADASTRO

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Odontologia da  
Universidade Paulista – UNIP, para a  
obtenção do título de mestre em Odontologia.

SÃO PAULO

2010

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA ENTRE A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA  
FOTODINÂMICA E DA NISTATINA (MICOSTATIN®) NO TRATAMENTO DA  
CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES HIV

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Odontologia da  
Universidade Paulista – UNIP, para a  
obtenção do título de mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Semiologia – Diagnóstico Bucal

Orientador: Profº. Dr. Elcio Magdalena Giovani

GABRIEL AUGUSTO CADASTRO

SÃO PAULO

2010

Gabriel Augusto Cadastro

ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA ENTRE A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA E DA NISTATINA (MICOSTATIN®) NO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES HIV

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para a obtenção do título de mestre em Odontologia.

Banca Examinadora

1. Prof. Dr. Antonio Olavo Cardoso Jorge

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

2. Profa. Dra. Cinthia Helena Coury Saraceny

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

3. Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovani

Titulação: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

São Paulo, 24 de fevereiro de 2010.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que mantêm vivo dentro de si o entusiasmo pelo que fazem, para que a vida tenha cores, brilho e alegria. A todos que têm fé.

A **Deus**, amigo fiel, sempre acolhendo-me e renovando meu coração com paz, amor e perseverança.

A **Nossa Senhora** sempre mãe carinhosa ao meu lado.

A meus pais, **Rubens Cadastro** e **Nina**, alicerces perenes, meus primeiros mestres, sempre presentes com muito amor. Uma homenagem especial, pelo apoio, carinho e incentivo constantes, por tornar-me um homem íntegro e temente a Deus. Amo vocês com todo o meu coração.

Obrigado ! Obrigado ! Obrigado !

A meu irmão **Fernando Augusto Cadastro**, pela amizade e parceria, com todo o meu carinho.

A minha companheira fiel, **Juliana Ladeira**, grande amor, fonte da minha inspiração e dos meus sonhos. Ao seu lado não existe medo, apenas segurança e superação, o desafio torna-se saboroso; a dificuldade, diversão; a dor, sorriso.

E a sua família, **José Antônio**, **Neusa** e **Guilherme**, pela paciência e dedicação, gerando harmonia em minha vida, pessoas que sempre me apoiaram em todos os momentos durante minha formação profissional.

Por juntos vivermos a plenitude de uma família.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovani**, constante fonte de saber. Agradeço pelo incomensurável apoio durante a minha dissertação e passagem pela graduação. Mestre que deixou marcas, não apenas pela postura profissional de excelência, mas também, pela conduta ética e moral. Minha eterna gratidão pela amizade, incentivo, ensinamentos, paciência e pelas oportunidades oferecidas. Modelo de professor a ser seguido que levarei sempre em meu coração.

Ao **Prof. Dr. Halbert Villalba**, pela fundamental contribuição na realização deste estudo.

À **Profa. Dra. Sonia Maria R. Ribeiro de Souza** pelo valioso apoio, amizade e carinho.

Aos docentes do Programa de Mestrado em Odontologia da Universidade Paulista.

À **Profa. Dra. Cinthia Helena Coury Saraceny** e ao **Prof. Dr. Antonio Olavo Cardoso Jorge**, pela disponibilidade e participação na Banca Examinadora do Exame de Qualificação e Defesa.

Às professoras **Rosemary T. Martins**, **Ruth A. Merlin** e **Setsuko Egashira**, pelos conhecimentos transmitidos e compartilhados e pela convivência proveitosa.

Aos amigos e colegas de Mestrado **Adam de Melo Silva**, **André Ito**, **Andressa Ladislau**, **Bruno Caputo**, **Camila Corrêa**, **Frederico Buhatem**, **Gilberto A. Noro Filho**, **Helga Adachi**, **Joana Ozi**, **Julio Cavasin Filho**, **Marco Rocco**, **Rafael Celestino Souza**, **Renata de Almeida Antonaccio** com quem troquei experiências e aprendizados e que tornaram meus dias mais doces.

Ao amigo **Maurício Gamarra Reggiori** pela amizade demonstrada ao longo deste trabalho, pelo agradável convívio e conhecimentos compartilhados. Por ter sido o meu tradutor nos congressos internacionais.

Ao colega querido **Elton Paulo Soares Vieira (Mix)** pela colaboração nas diversas fases deste trabalho.

Ao **Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais** e a todos os pacientes que participaram deste estudo, e ao funcionário **Wilson**, amigo querido e prestativo, ajudando-me sempre que necessário.

À estaticista **Denise Botter** e à revisora gramatical **Roseli Messa**, que ajudaram a lapidar de forma impecável este trabalho.

Às funcionárias do programa de Mestrado em Odontologia **Andrea Halluli, Cinthia Fernandes, Fernanda Kaape, Leila Medeiros e Marcia Cunha C. Nunes** pela eficiência profissional, disponibilidade, boa vontade e gentilezas.

À **CAPES-PROSUP** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa de estudo concedida, o meu respeito.

À **Universidade Paulista**, pelo orgulho e prazer de nela estudar.

## SUMÁRIO

Lista de Figuras	IX
Lista de Gráficos	X
Lista de Tabelas	XI
Lista de abreviaturas e símbolos	XIII
Resumo	XVI
Abstract	XVII
1. Introdução	1
2. Revisão de Literatura	4
2.1 HIV/Aids	4
2.2 Fungos	23
2. 2.1 <i>Candida albicans</i>	25
2. 2.2 Candidíases e Características Clínicas	32
2. 2.3 Diagnóstico e Tratamento	40
2.3 Laser	46
2.4 Terapia Fotodinâmica	53
2.4.1 Fotossensibilizadores	61
3. Proposição	66
4. Materiais e Métodos	67
4.1 Material	67
4.2 Método	72
5. Resultados	78
5.1 Descrição das Variáveis	78
5.2 Análise Estatística	79



6. Discussão	96
7. Conclusão	102
8. Referências	103
Anexos	118

## LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Spray fixador, Espátula metálica, Frasco de plástico e Lâmina de vidro.

Figura 02: Laser de baixa potência (GaAlAs), Óculos de proteção.

Figura 03: Fig. 3: Azul de metileno (0,1 mg/ml), Swabs estéreis.

Figura 04: Kit DentoBuff<sup>®</sup>.

Figura 05: Escala DentoBuff<sup>®</sup>.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Média, desvio padrão (D.P.) e nível descritivo *P*.

Tabela 2: Distribuição de frequências conjuntas entre a variável Gênero e a variável Grupo.

Tabela 3: Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Categoria de Exposição (CE) e Grupo.

Tabela 4: Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Cor da Pele e Grupo.

Tabela 5: Distribuição de frequências para a variável Hábitos nos Grupos I e II.

Tabela 6: Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis HAART e Grupo.

Tabela 7: Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis CD4 e Grupo.

Tabela 8: Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Carga Viral e Grupo.

Tabela 9: Distribuição de frequências para a variável Doenças Oportunistas Bucais nos Grupos I e II.

Tabela 10: Distribuição de frequências para a variável Doenças Oportunistas Gerais nos Grupos I e II.

Tabela 11: Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Fluxo Salivar e Grupo.

Tabela 12: Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Capacidade Tampão e Grupo.

Tabela 13: Distribuição de frequências das variáveis Exame Citológico – Pré/Pós Terapia Antifúngica (Grupo I) e Exame Citológico – Pré/Pós Terapia Fotodinâmica (Grupo II).

Tabela 14: Distribuição de frequências das variáveis Exame Citológico – Pré-Terapia Antifúngica (Grupo I) e Exame Citológico – Pré-Terapia Fotodinâmica (Grupo II).

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Gráfico de barras para a variável Gênero.

Gráfico 2: Gráfico de barras para a variável CE.

Gráfico 3: Gráfico de barras para a variável Cor da Pele.

Gráfico 4: Gráfico de barras para a variável Hábitos.

Gráfico 5: Gráfico de barras para a variável HAART.

Gráfico 6: Gráfico de barras para a variável CD4.

Gráfico 7: Gráfico de barras para a variável Carga Viral.

Gráfico 8: Gráfico de barras para a variável Doenças Oportunistas Bucais.

Gráfico 9: Gráfico de barras para a variável Doenças Oportunistas Gerais.

Gráfico 10: Gráfico de barras para a variável Fluxo Salivar.

Gráfico 11: Gráfico de barras para a variável Capacidade Tampão.

Gráfico 12: Gráfico de barras para a variável Exame Citológico Pré/Pós Terapia.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Aids: Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

HIV: Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)

PDT: Photodynamic Therapy (Terapia fotodinâmica)

CDC: Center for Disease Control (Centro para controle de doenças)

HSH: homossexual

LAV: Lymphadenopathy Associated Virus (vírus associado à linfadenopatia)

HTLV-III: Human T- Lymphotropic Virus type III (Vírus Humano T- Linfotrópico tipo III)

ARV: Antiretroviral (antirretroviral)

IDAV: Immunodeficiency Associated Virus (Vírus Associado à Imunodeficiência)

CD4: Linfócito T auxiliar com superfície CD4

DNA: Ácido Desoxiribonucleico

UDI: Usuários de drogas injetáveis

HET: Heterossexual

TV: Transmissão Vertical

KOH: Hidróxido de Potássio

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay (ensaio imunoabsorvente ligado à enzima)

AZT: Zidovudina

SAE: Serviço Ambulatorial Especializado

HD: Hospital Dia

ADT: Assistência Domiciliar Terapêutica

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy (Terapia Antirretroviral Altamente Potente)

mm<sup>3</sup>: milímetros cúbicos

CPO: Cariados, Perdidos ou Obturados

FS: Fluxo Salivar

CT: Capacidade Tampão

ml: mililitro

min: minuto

CG: Grupo Controle

pH: Potencial Hidrogeniônico

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: polymerase chain reaction – (reação em cadeia pela polimerase)

RNA: Ácido Ribonucleico

°C: graus Celsius

CVV: Candidíase Vulvovaginal

Ig A: Imunoglobulina tipo A

Ig As: Imunoglobulina tipo A secretora

UFC: Unidade formadora de colônia

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute (Instituto de padrões clínicos e laboratoriais)

<: menor

>: maior

µg: micrograma

PAS: Periodic Acid Shchiff (Ácido Periódico de Shchiff)

ASD: Agar Sabouraud Dextrose

Laser: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Amplificação da luz por emissão estimulada de radiação)

nm: nanômetro

DP: Densidade de Potência

DE: Densidade de Energia

LILT: Low Intensity Level Treatment (Tratamento de baixo nível de intensidade)

LLLT: Low Level Laser Therapy (Terapia a laser de baixa intensidade)

AsGaAl: Arseneto de Gálio – Alumínio

InGaAsP: Fósforo Arseneto de Gálio – Índio

mW: miliwatts

J: Joules

cm<sup>2</sup>: centímetro quadrado

GaAs: Arseneto de Gálio

ATP: Adenosina Trifosfato

PUN: Periodontite Ulcerativa Necrosante

IPEN: Instituto de Pesquisas Energéticas

APDT: Antimicrobial Photodynamic Therapy (Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana)

HeNe: Hélio Neônio

μm: micromolar

mg: miligrama

μL: microlitro

P: Índice de Significância

MEV: Microscopia Eletrônica de Varredura

EPI: Equipamento de Proteção Individual

HE: Hematoxilina Eosina

CE: Categoria de Exposição

Biss: Bissexual

TPI: Tempo de pré-irradiação

## RESUMO

A Aids é uma doença complexa, uma síndrome, que não se caracteriza por um só sintoma. O vírus HIV destrói os linfócitos, células responsáveis pela defesa do organismo, tornando a pessoa vulnerável a outras infecções e doenças oportunistas, denominadas assim por surgirem nos momentos em que o sistema imunológico do indivíduo está enfraquecido. A candidíase oral é causada por micro-organismos fúngicos do gênero *Candida*, sendo a manifestação oportunista mais comum na infecção pelo vírus HIV. Os tratamentos convencionais para a candidíase incluem terapêuticas que promovem efeitos adversos graves aos pacientes. Recentes pesquisas indicam a utilização de laser de emissão vermelha associado a um fotossensibilizador azul como método atual para redução microbiana. Considerando-se que a candidíase pode provocar uma piora no estado de saúde geral do paciente HIV e a medicação convencional pode não ser eficaz, podendo, provocar resistência do fungo, ou ocasionar reações adversas severas, surge a terapia fotodinâmica antimicrobiana como alternativa de tratamento para estes pacientes. Este estudo comparativo foi constituído por 64 indivíduos portadores do vírus HIV, que foram divididos em dois grupos: Grupo I com 32 pacientes tratados pela técnica da terapia fotodinâmica antimicrobiana e Grupo II com 32 pacientes tratados com antifúngico Nistatina (Micostatin<sup>®</sup>) atendidos no CEAPE-UNIP (Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais). Nossos resultados reforçam que a utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana é uma nova modalidade de tratamento para candidíase oral leve e moderada no tratamento de imunocomprometidos pelo HIV, evidenciando-se como uma conduta terapêutica efetiva e recomendada.

Palavras-chave: Aids; Candidíase Oral; Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana, Antifúngicos



## ABSTRACT

AIDS is a complex disease, a syndrome that is not characterized by a single symptom. Actually, the HIV destroys the lymphocytes, cells responsible for defending the body, making the person vulnerable to other opportunistic infections and diseases, so called because they appear at times when the individual's immune system is weakened. Oral candidiasis is caused by fungal organisms of the genus *Candida*, being the most common opportunistic manifestation in the HIV infection. Conventional treatments for candidiasis include therapies that promote serious adverse effects to patients. Recent studies indicate the use of red emission laser associated with a blue photosensitizer as a current method for microbial reduction. Considering that candidiasis may cause a deterioration in the general health status of patients with HIV and conventional medication cannot be effective and may cause resistance of the fungus, or cause severe adverse effects, the antimicrobial photodynamic therapy arises as an alternative treatment for these patients . This comparative study consisted of 64 individuals with HIV who were divided into two groups: Group I with 32 patients treated by photodynamic antimicrobial therapy and Group II with 32 patients treated with antifungal Nystatin (Mycostatin ®) treated at CEAPE - UNIP (Center for Study and Care of Special Patients). Our results support the use of the antimicrobial photodynamic therapy as a new way of treatment for light and moderate oral candidiasis in the treatment of immunocompromised patients with HIV emerging as an effective and recommended therapeutical conduct.

Keywords: Aids; Oral Candidiasis; Antimicrobial Photodynamic Therapy;

Antifungal.

## 1. INTRODUÇÃO

Diversos fungos presentes no meio ambiente ou integrantes da microbiota humana podem em determinadas oportunidades passar de comensais a patogênicos, provocando quadros clínicos variáveis.

A candidíase é a infecção fúngica oral mais comum no homem. Podemos afirmar que *C. albicans* participa como componente normal da microbiota bucal, e 30 a 50% das pessoas simplesmente possuem o micro-organismo em suas bocas, sem evidência clínica de infecção. Tal incidência aumenta com a idade; a descoberta intraoral de *C. albicans* pode estar próxima de 60% nos pacientes com dentes, e com idade acima de 60 anos e que não apresentam lesões na mucosa oral.

Outros membros do gênero *Candida*, como *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. dublinienses*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondi* também podem ser encontrados intraoralmente, mas só raramente causam doença.

Patologias endocrinológicas relacionadas com as paratireoides, insuficiência do córtex da suprarrenal e diabete mellitus constituem estados predisponentes às infecções por *Candida*. Uso de drogas, síndrome de Cushing e aparatos protéticos mal higienizados também são fortes colaboradores. Outros fatores predisponentes para desenvolvimento da doença são os extremos de idade, pacientes portadores de HIV-Aids ou leucemia, que utilizam aerossóis esteroides, antibióticos de largo espectro, drogas psicotrópicas e pacientes em estágio terminal. Ainda, outras circunstâncias que podem causar o aparecimento de lesões de manchas brancas em cavidade oral são: líquen plano, carcinoma de células escamosas, reações liquenoides e leucoplasias. A candidíase atrófica aguda está associada geralmente à sensação de ardência na boca ou na língua. O diagnóstico pode ser difícil, mas deverá ser considerado, em especial nos pacientes idosos que utilizam prótese e fazem uso de antibioticoterapia.

Entre as manifestações mais comuns na Aids, a candidíase oral é a mais prevalente, com incidência aproximada entre 20 a 72%, mesmo com utilização das

terapias antirretrovirais altamente potentes. Instala-se como uma infecção crônica sem evoluir para grave envolvimento sistêmico, a menos que o indivíduo esteja em estado de imunossupressão.

Geralmente o diagnóstico de candidíase é evidente clinicamente, mas pode ser confirmado por esfregaço citológico.

Atualmente pode-se verificar a existência de diversos medicamentos antifúngicos e de outros tantos em desenvolvimento para o tratamento da candidíase bucal e os mais utilizados são os derivados poliênicos, como a nistatina. Em contrapartida, o tratamento é muito mais difícil nos pacientes com Aids, neles a nistatina mostra-se frequentemente ineficiente, sendo que na maioria das ocasiões a cura clínica se vale dos azóis sistêmicos, que promovem maiores intervalos sem a doença, mas estão associados a diversas interações medicamentosas. Além disso, o uso amplamente disseminado dos azóis sistêmicos tem aumentado a prevalência de cepas de *Candida* resistente aos antimicrobianos.

A maioria dos agentes antifúngicos atua sobre os esteróis da membrana celular fúngica ou contra enzimas que regulam a síntese de ácidos nucleicos. Embora os agentes antifúngicos sejam eficazes, podem acarretar efeitos colaterais, isso se dá devido às células fúngicas e humanas possuírem estruturas eucarióticas, fato que limita o avanço da terapia antifúngica.

Com as limitações das terapêuticas convencionais para o tratamento da candidíase oral em pacientes com HIV, outras formas de tratamento devem ser preconizadas, como a terapia fotodinâmica (PDT, do inglês Photodynamic Therapy), que consiste na utilização de uma fonte de luz associada a um agente fotossensibilizador exógeno, como o azul de metileno, com a finalidade de ocasionar a morte celular de micro-organismos.

O desenvolvimento da terapia fotodinâmica possibilita uma nova modalidade de tratamento para a redução ou eliminação de micro-organismos, mostrando-se como um método promissor no tratamento de infecções orais, como a candidíase, com vantagens que incluem simplicidade técnica e ausência de risco de resistência fúngica.

Os fatores favoráveis da utilização da terapia fotodinâmica em pacientes com diagnóstico de candidíase oral, despertou-nos o interesse em pesquisar e avaliar sua instituição no tratamento de pacientes imunocomprometidos pelo HIV com o mesmo diagnóstico de candidíase oral, buscando evidenciar se as respostas ao tratamento também são efetivas.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 HIV/Aids

Historicamente o descobrimento da Aids iniciou-se em 1981, quando foi diagnosticada em cinco homens jovens, em diferentes hospitais de Los Angeles, pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Dois desses pacientes faleceram em poucas semanas, apesar de receberem tratamento adequado. O aparecimento de pneumonias por *Pneumocystis* em homens de 30-50 anos, anteriormente saudáveis, era extremamente raro. Infecções letais por *Pneumocystis carinii* praticamente só haviam sido observadas, até então, em pacientes submetidos a tratamento imunossupressor (Relatório da Conferência Internacional de Aids, 1981).

O Brasil e o mundo assistiram à chegada e à evolução da pandemia de uma doença incurável, altamente letal e tida como sem tratamento. Em 1981 foram relatados em Los Angeles, São Francisco e Nova York, nos Estados Unidos, casos de um câncer raro, o Sarcoma de Kaposi, entre homossexuais masculinos. Em seguida a nova síndrome foi relacionada à transfusão de sangue e ao uso de hemoderivados e passou a ser identificada não só em homossexuais, mas também em mulheres, homens heterossexuais, usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, receptores de transfusão de sangue e recém-nascidos. Recebeu o nome de Aids, classificada como epidemia pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), dos EUA. Em 1982, mais de 14 países já haviam relatado casos de ocorrência da doença, quando cientistas do Instituto de Pasteur, na França, e do Instituto Nacional do Câncer, dos Estados Unidos, isolaram o retrovírus humano que causa a Aids. Foi denominado *Human Immunodeficiency Vírus* (HIV). Ficou comprovado que esse vírus afetava o sistema imune, provocando diversas infecções oportunistas que seriam facilmente controladas por um organismo saudável, sendo que em 1984, já haviam sido registrados 7.699 casos da doença e 3.665 mortes nos Estados Unidos, além de 762 casos de Aids reportados na Europa (Avert HIV/Aids Health Promotion, 2006).

Em 1981, com os relatos de novos casos de jovens do gênero masculino, acometidos de pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*, e o aparecimento simultâneo de sarcoma de Kaposi, estes passaram a ser observados com grande atenção, o que levou o Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC) de Atlanta, Georgia (Estados Unidos) a segui-los e a realizar uma coleta sistemática de dados, segundo os quais, foram encontradas infecções oportunistas (*Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*) e doenças tumorais raras (sarcoma de Kaposi), com maior frequência em homens jovens, indicando um comprometimento importante da função de defesa imunológica desses pacientes. Inicialmente esta imunodeficiência fora observada exclusivamente em homens homossexuais (HSH). O quadro clínico foi prontamente denominado de “Síndrome da Imunodeficiência Adquirida” (Acquired Immunodeficiency Syndrome, Aids) (CDC, 1981).

Em 1983, as buscas intensivas e internacionais para o esclarecimento da sua etiologia foram recompensadoras. Um grupo de trabalho francês, junto ao Instituto Pasteur, liderado por Luc Montagnier, conseguiu isolar o vírus, denominado pelos cientistas de vírus associado à linfadenopatia (LAV). O vírus foi isolado a partir de um nódulo linfático de um paciente com linfadenomegalia generalizada, um sinal pré-Aids frequentemente observado. Após estudos preliminares, o LAV foi caracterizado como um retrovírus. Os achados do grupo francês foram confirmados a seguir por um grupo de pesquisadores americanos, dirigido por Robert Gallo. Assim, foi confirmada a relação etiológica do LAV ou *Human T- Lymphotropic Vírus* tipo III (HTLV-III) com a Aids (Gallo *et al.*, 1984).

O agente etiológico da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida é um retrovírus, linfoneurotrópico isolado inicialmente por Barré-Sinoussi *et al.*, em 1983, no Instituto Pasteur, de Paris, e em 1984 pelo grupo de Robert Gallo do National Cancer Institute (Bethesda), recebendo a denominação de LAV1 e HTLV-III, respectivamente. Em 1984, esse vírus foi denominado por Levy *et al.*, de ARV (Aids - Re-trovirus Virus) ou IDAV (Immunodeficiency Associated Virus) ou simplesmente vírus da Aids. No entanto, para evitar essas várias sinonímias, o vírus foi denominado mundialmente de HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). A Aids constitui a manifestação final e mais grave da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Referida inicialmente em 1981, sua notificação aumentou rápida e progressivamente sendo observada em todos os continentes,

particularmente nos Estados Unidos, África Central e Oriental, Haiti, França e Brasil, onde se observa uma prevalência muito alta dessa doença. Até dezembro de 1988, foram registrados no CDC, cerca de 60.000 casos de Aids nos Estados Unidos, país onde se concentra o maior número de pacientes (Diniz e Vaz, 1996).

A patogênese da infecção por HIV é determinada decisivamente pela interação do vírus com os componentes celulares do sistema imunológico. A susceptibilidade de células à infecção por HIV-1 ou HIV-2 depende da presença de uma determinada glicoproteína na superfície celular. Essa glicoproteína, atualmente, é denominada, segundo a nomenclatura oficial, de molécula CD4. A molécula CD4 funciona como receptor de ligação para o envoltório proteico definido (gp 120) da membrana do HIV. Depois do ancoramento do HIV junto ao receptor da membrana, o complexo formado pelo HIV e pela molécula CD4 é levado para dentro da célula através de endocitose. Então, o vírus é capaz de transformar-se em DNA-provírus através da ativação da transcriptase reversa, integrando-se ao genoma celular (CDC, 1983).

A patogênese da infecção pelo HIV segue os seguintes passos: o vírus inicialmente penetra no organismo através de uma porta de entrada, por meio de fluidos orgânicos que contêm HIV (sangue, esperma, secreção vaginal). A primeira estação de captura do agente causador, como para as demais infecções microbianas, é o sistema mononuclear fagocitário. Esse sistema celular engloba, além dos leucócitos circulantes no sangue (granulócitos, monócitos), um grande número de células tissulares, entre elas os macrófagos situados nos alvéolos pulmonares, nos gânglios linfáticos e no baço, nas células de Langerhans da pele e nas células microgliais do tecido cerebral. Algumas células do sistema mononuclear fagocitário apresentam uma acentuação da molécula CD4 na membrana celular e, assim, tornam-se sensíveis à infecção pelo HIV. Através de estudos mais profundos, foi comprovado que, nos macrófagos, pode ocorrer uma multiplicação maciça, duradoura e não citopática do HIV. As células do sistema mononuclear fagocitário desempenham, assim, um papel importante na disseminação do HIV no organismo. Após a captação de antígenos, os macrófagos entram em contato com um subgrupo dos linfócitos timo-dependentes (T), as células auxiliares T-indutoras. Os linfócitos T-auxiliares apresentam uma concentração especialmente acentuada da molécula CD4 em sua superfície celular, sendo, por esse motivo, sensíveis a uma infecção

por HIV liberado pelos macrófagos. A infecção HIV das células T-auxiliares desencadeia sérias consequências. A multiplicação do HIV leva, inicialmente, a um distúrbio funcional e, finalmente, por efeito citopático, ao desaparecimento por destruição dessa população celular. A redução numérica dos linfócitos T-CD4 positivos é característica da infecção por HIV em pacientes num estágio avançado da doença, sendo a expressão da destruição celular induzida pelo vírus. O mecanismo de destruição das células ocorre através de ações diretas e indiretas. Como efeitos citopáticos diretos temos: acentuado aumento da membrana celular durante a liberação do vírus; acúmulo de DNA-provírus não-integrado; formação de complexos intracelulares entre moléculas CD4 e envoltórios proteicos HIV-gp. Os efeitos citopáticos indiretos incluem: infecção de células matrizes ou células precursoras CD4; depleção seletiva de uma subpopulação de células T, que fornece fatores de crescimento para todo o *pool* de linfócitos e, formação de sincícios. Com esse ataque baseado na destruição celular, o sistema imunológico é atingido em seu ponto mais sensível. Os linfócitos T indutores auxiliares, com acentuação da molécula CD4, desempenham um papel central nas reações imunológicas. Linfócitos T CD4 são responsáveis pelo reconhecimento do antígeno viral na superfície de macrófagos que apresentam antígeno. Correspondentemente à sua função auxiliar e indutora, os linfócitos T-CD4 dirigem, juntamente com a cooperação de outros componentes celulares do sistema imunológico, a evolução da defesa frente à infecção. Através da liberação de fatores ativantes (interleucina, interferon), são ativados linfócitos T citotóxicos para a formação de clones celulares antígeno específicos e diferenciação em moléculas CD8. Células T, CD8 positivas e diferenciadas são, então, capazes de eliminar células alvo infectadas pelo vírus, delimitando a disseminação da infecção viral. Mesmo os linfócitos B que não são timo-dependentes encontram-se sob a influência de células T auxiliares. Através da ativação com fatores de crescimento de células B, atingem sua maturação como os plasmócitos. Antígenos específicos, que neutralizam os vírus específicos, auxiliam no combate à infecção viral. Essa trama complexa de cooperação celular se desequilibra quando a influência indutora e auxiliadora dos linfócitos T-CD4 positivos não mais se encontra à disposição (CDC, 1983).

O significado da Aids para a Odontologia é mais profundo. A Aids convenceu o Cirurgião Dentista sobre a importância vital de medidas para o controle da



infecção. Tais medidas foram recomendadas por muitas autoridades, no mínimo uma década antes, com o conhecimento da transmissão do vírus da hepatite B e outros patógenos dentro do ambiente clínico odontológico. Tais recomendações tinham sido ignoradas por muitos dentistas e instituições até os últimos anos, quando o interesse sobre a transmissão do HIV aumentou. “A Aids trouxe mudanças no comportamento entre Cirurgião Dentista e paciente e também, conduziu diversos estudos para melhor realizar as modificações desses comportamentos”. Foi possível observar que a Aids atingia de forma intensiva os “grupos de risco”, sendo considerada uma epidemia. Os grupos de risco compreendiam homens que fazem sexo com homens (HSH), usuários de droga injetáveis (UDI) e profissionais do sexo. Também abrangeu indivíduos que receberam transfusão de sangue e hemoderivados (hemácias, plasma e plaquetas), durante a década de 80 e 90. Foi nesta década então, que se observou um aumento no número de heterossexuais (HET) e no número de mulheres infectadas pelo vírus HIV, conseqüentemente responsáveis pela transmissão vertical (TV) (Greenspan, 1989).

BARR *et al.*, (1992) em um estudo longitudinal de 102 indivíduos HIV positivo e 33 HIV negativo, demonstraram que as lesões orais servem como indicadores da doença e as relacionaram com os achados laboratoriais, contagem de células CD-4<sup>+</sup>, pesquisa do antígeno p24 viral e do próprio vírus no soro. Foi possível ser verificado pelos autores que a prevalência de candidíase oral aumentou significativamente quando os níveis de células T4 diminuía especialmente abaixo de 200 cél/mm<sup>3</sup>. Para este estudo, os pacientes foram triados por higienizadores dentais ou enfermeiros, e posteriormente confirmados por um dentista experiente em manifestações orais associadas à infecção por HIV. O diagnóstico da candidíase oral foi confirmado por exame clínico e de cultura pelo método de Sabouraud e pelas técnicas de KOH. Os tipos de candidíase foram queilite angular, eritematosa ou pseudomembranosa. Os autores ressaltaram a necessidade do Cirurgião Dentista para uma anamnese detalhada em casos de pacientes que apresentem infecções de caráter fúngico, pois, estas possuem uma correlação importante com leucoplasia.

O diagnóstico da Aids depende da demonstração de anticorpos contra o vírus e/ou da detecção direta do HIV ou um dos seus componentes. Os anticorpos antivirais aparecem na circulação 4 a 8 semanas após a infecção. O teste de triagem padrão é o ELISA com sensibilidade superior a 99,5%. Todo paciente com ELISA

positivo ou indeterminado deve ter seu resultado confirmado, pois, a especificidade deste teste não é a ideal. O teste confirmatório mais utilizado é o Western blot. A especificidade da associação ELISA/Western blot é maior que 99,99% (Reznik, 2006).

Após a infecção, o decurso natural da síndrome mostra uma infecção inicial caracterizada pela presença de anticorpos, na maioria dos casos sem outros sinais ou sintomas. Segue-se um período que pode variar de meses a anos, em que o indivíduo infectado permanece assintomático, mas com uma progressiva imunossupressão, que leva ao aparecimento de infecções oportunistas e eventualmente neoplasias, culminando na doença Aids (Chin, 1995). Uma minoria infectada desenvolve um quadro agudo após o contato com o vírus, denominado de mononucleose símile, devido à semelhança dos sinais e sintomas, com a mononucleose (CDC, 1981).

Segundo ELIAS (1997) o HIV é um vírus que possui a capacidade de invadir várias células do organismo, porém, com maior eficiência os linfócitos CD4, responsáveis pela coordenação das respostas imunológicas, tornando o indivíduo suscetível à infecção por inúmeros micro-organismos. Basicamente existem quatro formas de contágio: relações sexuais, transfusão de sangue ou derivados, contaminação vertical e uso de drogas endovenosas. Pode-se observar em seu trabalho, que dentre as manifestações orais, a candidíase é a de maior acometimento pelo paciente HIV -Aids, apresentando uma casuística de quase 80% de manifestações em clínica universitária, sendo uma complicação de suma importância na cavidade oral.

Foi estabelecido por HOBSON (1998), em seus estudos no Instituto Pasteur – França, que o vírus da Aids originou-se na África num provável salto de micróbios de uma espécie a outra, neste caso de chimpanzés para o HIV-1 e babuínos para o HIV-2, sendo que este último é menos agressivo e retarda o aparecimento dos sintomas. Alguns pesquisadores teorizam que isso explica por que determinadas pessoas desenvolvem mais rapidamente a doença do que outras. O grande pico de disseminação parece ter-se dado no período da Segunda Grande Guerra. Infecções microbiais emergentes geralmente resultam da adaptação às mudanças em nichos ecológicos e habitats.

A epidemia da Aids foi amplamente divulgada nos meios de comunicação de massa em seu início na década de 80, mas, atualmente seu papel na mídia está reduzido a informes estatísticos sobre remédios ou incidência. Sendo uma epidemia dinâmica, inconstante, fluida, essa redução anunciada tem como reflexo uma ideia no imaginário social que a Aids está sob controle, com tratamentos simples (“coquetel”) e com as estratégias de prevenção já incorporadas ao comportamento das pessoas. No início da década de 80, o registro de casos era nitidamente superior na população de classe média/alta, homossexual masculina e usuária de drogas injetáveis, posteriormente, disseminou-se a chamada pauperização, e passa também a atingir as mulheres em altíssima proporção e a feminização, tendência que se mantém até a atualidade. Em 1992, são criados no Brasil diversos serviços públicos de assistência em HIV/Aids, como o Serviço Ambulatorial Especializado (SAE), o Hospital-Dia (HD), e a Assistência Domiciliar Terapêutica (ADT), para ações de controle das DST/Aids no país. O anúncio da terapia combinada em Vancouver, em 1996, teve grande impacto no Brasil, entre os pacientes que vislumbravam algum tratamento além do AZT, e entre os profissionais da saúde, com necessidade de atualização do conhecimento técnico-científico para prescrever os remédios. Uma das repercussões mais negativas do anúncio precipitado de “cura” foi a supervalorização da terapia combinada, porque esta palavra, a despeito de ter sido incontáveis vezes desmentida, ficou diretamente vinculada ao conceito “carga viral indetectável” e ao denominado “coquetel”. Os pacientes já infectados e os não-infectados pelo HIV tiveram um “relaxamento” na prevenção, com redução no uso de preservativos e comportamentos preventivos, em função da ideia de “cura” advinda da divulgação dos medicamentos antirretrovirais combinados (Lima, 2000).

A incidência de Aids foi retratada por estudo ecológico dos municípios brasileiros, considerando as notificações entre 1991 e 2000. Observou-se um aumento da incidência em mulheres e indivíduos com baixa escolaridade. O estado de São Paulo, com 46% das notificações registradas no país, apresentou perfil epidemiológico distinto, quando a capital foi comparada com as cidades do interior. O estado do Pernambuco apresentou um perfil epidemiológico semelhante àquele do início da epidemia no Brasil. O estado de Santa Catarina mostrou o predomínio de casos relacionados aos usuários de drogas injetáveis. O aumento de notificações

pela via de transmissão ignorada indica que o viés de classificação foi crescente no sistema de vigilância epidemiológica (Rodrigues-Júnior e Castilho, 2004).

GIOVANI (2000) avaliou 36 pacientes com HIV, com leucoplasia pilosa oral, relacionando-a com outras manifestações bucais mensurando fluxo salivar. A diminuição do fluxo salivar foi observada em 20 pacientes, sendo que 8 (22,2%) apresentaram xerostomia leve (2,5 a 3,5 ml), 6 (16,7%) apresentaram xerostomia moderada (1,5 a 2,45 ml) e 6 (16,7%) apresentaram xerostomia severa (0 a 1,45 ml). A candidíase e a xerostomia foram as manifestações bucais mais frequentes encontradas nos pacientes vivendo com o HIV com leucoplasia pilosa oral. Após a introdução da política de acesso universal ao tratamento antirretroviral, observou-se uma importante queda da mortalidade e das manifestações oportunistas nos pacientes vivendo com o HIV, mas, atualmente nota-se a presença elevada de efeitos colaterais adversos indesejáveis e resistências inerentes à própria terapia, além disso, os pacientes neste atual momento não são mais denominados “grupos de risco”, mas sim, classificados como “atitudes de risco”.

GIOVANI *et al.*, (2000) realizaram um estudo mensurando o fluxo salivar de 42 pacientes vivendo com o HIV, atendidos no CAPE-FOUSP portadores de manifestações bucais. Concluíram que a xerostomia está relacionada e presente em relação à associação com as manifestações bucais em pacientes vivendo com HIV/Aids.

Os autores GIOVANI (2000) e CAVASIN FILHO (2008) descreveram que a xerostomia está presente na maioria dos pacientes portadores do HIV. A saliva é uma secreção que possui um papel muito importante, tanto na saúde, como na doença específica da cavidade bucal ou sistêmica, principalmente para paciente HIV+, que possui seu sistema imunossuprimido. Também é relatado haver relação comprovada quanto à função alterada da glândula salivar no paciente HIV+, com o comprometimento pela infecção do vírus, e que essa relação de função alterada se dá também por muitos outros fatores, tais como pelo uso de medicamentos (anti-hipertensivos, ansiolíticos, antidepressivos, antiarrítmicos, opioides, anti-histamínicos, antiepiléticos, diuréticos, anti-heméticos, sedativos hipnóticos, antibacterianos, anticonvulsionantes, antianginosos, antipsicóticos, antirreumáticos, anti-inflamatórios, antiasmáticos, antilipêmicos, antiparkinsonianos, anticolinérgicos) e principalmente por pacientes que fazem uso da HAART. É de conhecimento que a

saliva está intimamente relacionada com a doença cárie e as doenças periodontais, sendo que do ponto de vista imunológico ela ajuda o organismo a se proteger contra as doenças, fazendo uma grande diferença quando tem seu fluxo diminuído ou ausente, aumentando a incidência de lesões, como no caso específico do paciente HIV+.

Nos relatos de AKPAN e MORGAN (2002), a candidíase é a infecção mais comum em pacientes com HIV/Aids, sendo que 95% destes indivíduos desenvolvem a infecção em alguma fase da doença.

As manifestações orais foram descritas por muitos autores como sendo alguns dos indicadores clínicos mais adiantados da infecção pelo HIV e sua progressão. Esses sinais e sintomas revelados por meio de exames orais ajudam no diagnóstico e na intervenção da progressão do HIV/Aids. As manifestações orais em pacientes vivendo com HIV/Aids, descrita pelos autores, apresentam-se com alta prevalência das candidíases em suas várias formas (eritematosa, pseudomembranosa e queilite angular), das doenças periodontais (eritema gengival linear, gengivite e periodontites) e das doenças virais (herpes simples, herpes zoster, HPV e leucoplasia pilosa oral) (Giovani, 2000; Grando, 2002).

RACHID e SCHECHTER (2005) descreveram que a presença de candidíase em um paciente infectado pelo vírus não é sinal de diagnóstico de Aids, mas uma considerável parcela dos pacientes com candidíase oral desenvolverá uma infecção definidora de Aids em um prazo de até dois anos, na ausência de terapia antirretroviral. Um terço dos pacientes infectados pelo HIV e 90% dos pacientes com Aids desenvolvem a candidíase em algum momento no curso da doença.

CAVASSANI *et al.*, (2002) realizaram estudo epidemiológico retrospectivo verificando as alterações estomatológicas em pacientes portadores do vírus HIV tratados no Hospital Heliópolis – São Paulo, Brasil, e posterior comparação com resultados da literatura. Foram analisados 431 pacientes HIV+/Aids, sendo 298 homens (69,14%) e 113 mulheres (30,86%) Quanto à raça, 307 (71,23%) eram leucodermas, 92 (21,35%) melanodermas, 30 (6,96%) feodermas e 2 casos (0,46%) amarelos. A idade média mais comum foi dos 31 aos 40 anos com 203 casos (47,10%). Os autores concluíram a prevalência de candidíase pseudomembranosa como lesão associada à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, em faixa etária

predominante dos 31 aos 40 anos. A forma de contágio predominante por via sexual e ainda houve maior presença de homens leucodermas.

Segundo VILLAÇA e MACHADO (2004) com o surgimento de novas terapias para o controle da Aids, tem ocorrido uma diminuição da incidência de manifestações bucais e mortalidade em países industrializados. Longitudinalmente, a perda da efetividade das terapias, em alguns pacientes, pode levar à recorrência das manifestações, que podem ser o primeiro sinal clínico da Aids. Devido a isso, o Cirurgião Dentista pode desempenhar um papel relevante no diagnóstico da Aids e na prevenção das infecções oportunistas decorrentes desta infecção. Entre as manifestações mais comuns da Aids, a candidíase oral é a mais prevalente, e a incidência das doenças gengivais e periodontais necrosantes está relacionada ao grau de imunossupressão do paciente. A incidência dessas manifestações está diretamente relacionada aos diferentes graus de acesso, às várias populações, aos sistemas de saúde médica e odontológica.

MATTOS *et al.*, (2004) realizaram estudo clínico epidemiológico com o objetivo de avaliar a prevalência de manifestações bucais associadas ao HIV e sua relação com variáveis demográficas e imunológicas, assim como o regime terapêutico e a viremia. Os 116 pacientes examinados apresentaram contagem de linfócitos T-CD4 igual ou superior a 200 céls/mm<sup>3</sup> de sangue. Um total de 26 (22,4%) dos pacientes apresentou lesões de mucosa bucal, reconhecidas como associadas à infecção pelo HIV. A candidíase pseudomembranosa foi a lesão mais frequente, acometendo 7 (6,3%) dos pacientes estudados, sendo seguida pelo eritema gengival linear (4,3%), úlcera inespecífica (3,4%), candidíase eritematosa (3,4%), doença periodontal necrosante (2,6%), hiperpigmentação da mucosa (2,6%), queilite angular (1,7%) e, finalmente, herpes labial que ocorreu em 2 (1,7%) dos pacientes. A carga viral foi a única variável que se mostrou significativamente associada com a prevalência das lesões, mostrando que os pacientes com carga viral até 10.000 cópias/ml apresentaram um percentual significativamente inferior dessas lesões quando comparados com os pacientes com carga viral superior a 10.000 cópias/ml, que possuem 4,7 vezes mais chance de apresentar alguma lesão em mucosa bucal. Os achados desta pesquisa enfatizaram a importância do exame clínico bucal como integrante da rotina de avaliações do paciente no curso da infecção pelo HIV, e também um aumento acentuado nos jovens dos gêneros masculino e feminino,

iniciando-se sexualmente entre os 14 e 18 anos, e nas pessoas da terceira idade (acima dos 60 anos de vida).

KROIDL *et al.*, (2005) examinaram em seus estudos as manifestações orais no paciente HIV+, avaliando as doenças periodontais e lesões mais prevalentes. Entre 139 pacientes HIV+, todos apresentaram lesões orais, sendo que 86% apresentaram lesões orais recorrentes e 76% doenças periodontais, classificadas como gengivite em 28% e periodontite em 30%. A formação de biofilme foi correlacionada com a prevalência da doença periodontal e a inflamação do tecido periodontal era maior em pacientes com número reduzido de T-CD4/mm<sup>3</sup>. A prevalência de lesões orais foi de 29% com uma proporção de 9% de eritema gengival linear, 3,6% de gengivite ulcerativa necrosante e/ou periodontite ulcerativa necrosante, 7% de candidíase oral, 3,6% de leucoplasia pilosa oral, entre outras lesões. Estas condições foram encontradas predominantemente nos pacientes com imunossupressão avançada e elevada carga viral. Comparando os dados das doenças orais mais prevalentes, as lesões específicas do HIV+ eram mais frequentes antes do uso da HAART. Os autores observaram também uma diminuição da prevalência das doenças periodontais com uso da HAART, estando estas relacionadas à má higiene com formação de biofilme e baixos níveis de linfócito T-CD4 mm<sup>3</sup> de sangue, considerando um fator de risco para o desenvolvimento de lesões do complexo periodontal. O alto índice de lesões reforçou a necessidade de visitas constantes do paciente HIV+ ao Cirurgião Dentista.

As alterações bucais causadas pelo HIV/Aids dão ao Cirurgião Dentista um importante papel no diagnóstico precoce da infecção e manutenção da saúde geral dos pacientes portadores. O advento da Aids veio reforçar a necessidade de atualização constante do Cirurgião Dentista no sentido de promover saúde bucal, sem expor o paciente, a equipe de trabalho e a si próprio a riscos desnecessários. O número de pacientes HIV/Aids é elevado e muitas vezes o paciente desconhece ou não informa sua condição. Desse modo ao invés de temer a Aids, o Cirurgião Dentista deve adotar as normas universais de biossegurança e considerar que todo paciente é potencialmente portador de alguma doença infecto-contagiosa (Cavassani *et al.*, 2002; Corrêa e Andrade, 2005).

Na revisão sobre o panorama mundial da epidemia pelo HIV/Aids, acerca dos aspectos sociais e lesões bucais, NOCE e FERREIRA (2005), concluíram que a epidemia continua extremamente dinâmica, crescente e alterando suas características à medida que o vírus explora formas de contágio menos comumente observadas. Em diversos países do mundo, ações efetivas de combate à infecção pelo HIV/Aids ainda não foram adotadas, enquanto a epidemia vem crescendo em países onde até então era muito pouco prevalente. Dessa forma, evidencia-se a importância de ações efetivas com enfoque na prevenção e no tratamento para pacientes HIV positivos. Tendo em vista a alta prevalência de lesões bucais nos pacientes imunocomprometidos e considerando as lesões orais mais prevalentes em cada região, é importante a adoção do exame intraoral como forma auxiliar e de baixo custo no monitoramento do paciente HIV positivo. Por outro lado, nos países onde já existem efetivos programas de combate ao HIV/Aids, observa-se o surgimento de novas lesões associadas ao HIV, como as lesões papilomatosas e a doença de glândula salivar associada ao HIV. A real patogênese e a terapia mais apropriada para essas lesões ainda não estão completamente esclarecidas e constituem um desafio para os profissionais dessas regiões.

CADASTRO *et al.*, (2008) realizaram um estudo avaliando 40 pacientes HIV+ (20 homens e 20 mulheres) e 40 pacientes HIV - (20 homens e 20 mulheres) com idade média de 58 anos do CEAPE-UNIP (Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais da Universidade Paulista). Após o exame clínico, o índice de dentes cariados, perdidos ou obturados (CPO) e a presença da placa bacteriana foram anotados. O fluxo salivar estimulado (FS) e a capacidade tampão (CT) foram mensurados utilizando-se o “kit” Dento Buff<sup>®</sup>. Dos indivíduos HIV+, 70% dos pacientes apresentaram FS baixo (<1ml/min), 22% apresentaram FS intermediário (1-1,5 ml/min) e 8 % FS normal. No grupo controle (GC) 47,5% apresentaram FS normal, 27,5% FS intermediário e 25% FS baixo. Em relação à CT na população HIV+, 37,5% apresentaram CT baixa (pH<4,5), 35% CT intermediária (pH 4,5 – 5,5) e 27,5% CT normal (pH>5,5). No grupo controle 72% apresentaram CT normal, 22% CT baixa e 5% CT intermediária. Quando avaliado o índice CPO, os valores foram (22,12%) para o grupo HIV+ e do GC (23,4%). O mesmo aconteceu com índice de placa: 69,96% para HIV+ e 67,5% para o GC. O FS apresentou-se mais baixo para o grupo HIV+ e o pH desses pacientes era mais crítico quando comparado com os



pacientes HIV-, revelando diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Os índices CPO e placa dental também eram aumentados no grupo HIV+. Os autores concluíram que o FS baixo, associado à CT baixa e ao índice elevado de placa, rende aos pacientes vivendo com o HIV um elevado risco de cárie.

MACHIBYA *et al.*, (2006) realizaram pesquisa com 203 indivíduos HIV+, essencialmente da população rural. Foram realizados testes sorológicos para verificar a presença do HIV e exames clínicos com padrões determinados pela organização mundial de saúde, para examinar as estruturas periorais e orais, com o objetivo de determinar a prevalência de manifestações orais do HIV/Aids nessa população. Os resultados observados foram: candidíase oral em aproximadamente 70% dos indivíduos e em 21,2% doenças periodontais em estado inicial. Um total de 57 indivíduos (28,7%) relatou problemas com baixa salivagem. Concluíram que a prevalência das lesões orais nessa população era alta, entretanto, a distribuição e a frequência relativa das diferentes lesões eram variáveis.

A epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida encontra-se no final de sua terceira década, e sofreu grandes mudanças durante os últimos anos. Os avanços farmacológicos e a melhoria significativa no tratamento clínico da doença mudaram o curso da infecção pelo HIV, transformando-a de uma doença rapidamente fatal a uma condição crônica capaz de ser controlada por longos períodos. Concomitantemente às mudanças no curso do HIV/Aids, determinada principalmente pelo advento da terapia antirretroviral altamente potente (HAART), surgiram também inúmeras mudanças no quadro clínico geral e bucal dos pacientes. Algumas doenças e alterações hematológicas podem ter importantes implicações para o atendimento odontológico por se apresentarem mais prevalentes nessa população (Ministério da Saúde, 2006).

O desenvolvimento de uma terapia combinando variadas drogas é considerado uma das histórias de maior sucesso na medicina moderna. Num período de aproximadamente dez anos, a taxa de morte por doença do HIV foi reduzida de 50% para 80% e mudou de uma doença quase universalmente fatal e catastrófica para o que hoje é geralmente uma doença crônica manipulável. A história de como isso aconteceu, entretanto é muito menos conhecida do que seu próprio resultado, o qual é amplamente alardeado na mídia médica e pública. A

história desse pensamento de alcance tem sido bastante distorcida nos meios de comunicação públicos e varia consideravelmente de país para país. A mídia, em sua comum busca por explicações simples, sugere que o desenvolvimento de uma terapia de combinação de variadas drogas foi uma descoberta única que poderia ser grandemente atribuída a um único grupo de pesquisa. A verdadeira história é muito mais complexa e conta com a contribuição de um grande número de cientistas, tanto da academia como de indústrias farmacêuticas privadas. Há uma base histórica que levou ao desenvolvimento de terapias individuais e os modelos de combinação de terapias há muito empregados para outras doenças. Mais que o trabalho de um único grupo, o desenvolvimento da HAART é visto como o atributo de uma longa cadeia de descobertas por múltiplos grupos e indivíduos começando nos anos 70, consolidada nos anos 80 e levada à sua validação máxima nos anos 90. As maiores contribuições vieram de pessoas trabalhando em ciência básica, bioquímica, desenvolvimento de drogas e testes clínicos em dezenas de instituições e companhias. Foi apenas através dessas contribuições coletivas que o sucesso apareceu nos anos 90 e é apenas através de similares contribuições que os pacientes hoje estão beneficiando-se da potência, durabilidade e fácil acesso associados aos melhores regimes de terapia. É uma arbitrariedade à ciência, entretanto, sugerir o que a mídia propõe que apenas um indivíduo ou grupo foi primariamente o mais responsável por esses avanços. De longe, eles são o trabalho e conquista de todo um campo da medicina do HIV (Delaney, 2006).

A partir de 1987 novas drogas empregadas em monoterapia, ou em terapia dupla, não produziram os efeitos necessários para a sobrevida dos indivíduos que as utilizavam. Com o advento e a introdução da *highly active antiretroviral therapy* (HAART), ou terapia antirretroviral altamente potente, observou-se um profundo impacto na história natural da infecção pelo HIV, promovendo uma expansão significativa na sobrevida dos indivíduos vivendo com HIV/Aids, fazendo com que a morbi-mortalidade dessa patologia torne-se pequena naqueles que aderiram ao tratamento. O substancial benefício da HAART sobrepõe seus potenciais riscos, como a série de transtornos relacionados à adesão e toxicidade, a partir das muitas alterações metabólicas por ela desencadeados (Castelo Filho *et al.*, 2007).

De 1980 a junho de 2007 foram notificados 474.273 casos de Aids no País – 289.074 no Sudeste, 89.250 no Sul, 53.089 no Nordeste, 26.757 no Centro Oeste e 16.103 no Norte. No Brasil e nas regiões Sul, Sudeste e Centro Oeste, a incidência de Aids tende à estabilização. No Norte e Nordeste, a tendência é de crescimento. Segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil tem uma epidemia concentrada, com taxa de prevalência da infecção pelo HIV de 0,6% na população de 15 a 49 anos. Em 2006, considerando dados preliminares, foram registrados 32.628 casos da doença. Em 2005, foram identificados 35.965 casos, representando uma taxa de incidência de 19,5 casos de Aids a cada 100 mil habitantes. O Boletim Epidemiológico 2007 trouxe, pela primeira vez, dados sobre a proporção de pessoas que continuaram vivendo com Aids em até cinco anos após o diagnóstico. O estudo foi feito com base no número de pessoas identificadas com a doença em 2000. Os dados apontam que, cinco anos depois de diagnosticadas, 90% das pessoas com Aids no Sudeste estavam vivas. Nas outras regiões, os percentuais foram de 78%, no Norte; 80%, no Centro Oeste; 81%, no Nordeste; e 82%, no Sul. A análise mostra, ainda, que 20,5% dos indivíduos diagnosticados com Aids no Norte haviam morrido em até um ano após a descoberta da doença. No Centro Oeste, o percentual foi de 19,2% e no Nordeste, de 18,3%. Na região Sudeste, o indicador cai para 16,8% e, no Sul, para 13,5%. A média do Brasil foi de 16,1%. Em números absolutos, o Brasil registrou 192.709 óbitos por Aids, de 1980 a 2006. Na série histórica, foram identificados 314.294 casos de Aids em homens e 159.793 em mulheres (UNAIDS, 2007; UNAIDS, 2008; Boletim Epidemiológico da Aids, 2008).

Ao longo do tempo, a razão entre os gêneros vem diminuindo de forma progressiva. Em 1985, havia 15 casos da doença em homens para 1 em mulher. Hoje, a relação é de 1,5 para 1. Na faixa etária de 13 a 19 anos, há inversão na razão de sexo, a partir de 1998. Em ambos os gêneros, a maior parte dos casos se concentra na faixa etária de 25 a 49 anos. Porém, nos últimos anos, tem se verificado aumento percentual de casos na população acima de 50 anos, em ambos os gêneros. Em 2005, foram identificados 700 casos de Aids na população de menores de cinco anos, representando taxa de incidência de 3,9 casos por 100 mil habitantes. Em 2006, foram registrados 526 casos em menores de 5 anos, mas esse número provavelmente está subnotificado. Considerando as regiões, a taxa de

incidência é maior no Sul (6,1), seguido do Sudeste (4,4); Nordeste (3,1); Norte (2,7) e Centro Oeste (2,6). Do total de 192.709 óbitos por Aids identificados no Brasil (1980-2006), a maioria foi no Sudeste, com 131.840 mortes em decorrência da doença. Em seguida, vêm Sul (28.784), Nordeste (18.379), Centro Oeste (8.738) e Norte (4.968). Em 2004, pesquisa de abrangência nacional estimou que no Brasil cerca de 593 mil pessoas, entre 15 a 49 anos de idade, vivem com HIV e Aids (0,61%). Desse número, cerca de 208 mil são mulheres (0,42%) e 385 mil são homens (0,80%) (UNAIDS, 2007; UNAIDS, 2008; Boletim Epidemiológico da Aids, 2008).

A mesma pesquisa mostrou que quase 91% da população brasileira de 15 a 54 anos citou a relação sexual como forma de transmissão do HIV e 94% citou o uso de preservativo como forma de prevenção da infecção. O conhecimento é maior entre as pessoas de 25 a 39 anos, entre os mais escolarizados e entre as pessoas residentes nas regiões Sul e Sudeste. Os indicadores relacionados ao uso de preservativos mostram que aproximadamente 38% da população sexualmente ativa usou preservativo na última relação sexual, independentemente da parceria. Esse número chega a 57% quando se consideram apenas os jovens de 15 a 24 anos. O uso de preservativos na última relação sexual com parceiro eventual foi de 67%. A proporção comparável em 1998 foi de 63,7%. Conforme o relatório anual do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids, existem no mundo aproximadamente 33 milhões de pessoas vivendo com HIV/Aids. Esse número inclui os 2,5 milhões estimados de pessoas que adquiriram o HIV durante 2004 (UNAIDS, 2007; UNAIDS, 2008; Boletim Epidemiológico da Aids, 2008).

O número de pessoas que vivem com o HIV diminuiu globalmente em comparação com os dos anos anteriores. A diferença nos números se deve ao aperfeiçoamento da metodologia e às ações efetivas de enfrentamento da epidemia que vêm sendo desenvolvidas em diversos países. África Subsaariana é a área mais afetada, com aproximadamente dois terços do total mundial (22,5 milhões de pessoas com o HIV); desse número três quartos são do gênero feminino. A região também concentra 76% das mortes pela doença. Na América Latina, o relatório afirma que a epidemia permanece estável. Em 2007, o número estimado de novas infecções na região foi de 100 mil; e o de mortes, de 58 mil. Atualmente, estima-se

que 1,6 milhão de pessoas vivam com Aids na América Latina. O documento também indica aumento de 150% no número de pessoas infectadas na Europa Oriental e Ásia Central: passou de 630 mil, em 2001, para 1,6 milhão, em 2007. Noventa por cento das pessoas com HIV no Leste Europeu vivem na Ucrânia e na Rússia (UNAIDS, 2007; UNAIDS, 2008; Boletim Epidemiológico da Aids, 2008).

CAVASIN FILHO (2008), em seu trabalho, teve uma casuística composta por 100 indivíduos, divididos igualmente em grupo teste e grupo controle, com propósito de analisar e diagnosticar a presença de xerostomia, risco de cárie e doença periodontal em pacientes portadores de HIV, por meio da mensuração das seguintes variáveis: fluxo salivar, capacidade tampão, profundidade de sondagem e índice CPO. Com relação às manifestações orais mais frequentes na amostra estudada, foi percebido que as candidíases acometeram 21 pacientes HIV+, ou seja, 42% do grupo teste apresentou alguma forma de candidíase oral, sendo a lesão mais encontrada para este grupo. O grupo controle apresentou números menores para manifestações orais, sendo a candidíase a mais frequente, com 6 casos (12%), seguida pelo herpes labial com 5 casos (10%). Também foram encontradas na amostra, pacientes com alterações de glândulas salivares, evidenciadas frente à diminuição da produção de saliva. Em consequência à identificação da alteração do pH e também da capacidade tampão da saliva, notou-se fatores modificadores e facilitadores importantes na instalação da doença periodontal e da doença cárie.

BARBOSA JUNIOR *et al.*, (2009) realizaram trabalho com propósito de apresentar as tendências da epidemia de Aids em grupos populacionais sob maior risco no Brasil. A técnica de análise discriminante foi utilizada para reclassificação dos casos masculinos com categoria de exposição ignorada em um dos três grupos homens que fazem sexo com homens (HSH), usuários de drogas injetáveis (UDI) ou heterossexuais. Foram estimadas as taxas de incidência de Aids por gênero e categoria de exposição no período 1980-2004. No período 1980-1988, os casos homossexuais ou bissexuais masculinos correspondiam a 63,6%, e a proporção de mulheres era de 10%. Posteriormente houve um decréscimo importante no papel desempenhado pelos HSH e ocorreu um acréscimo nas outras categorias de exposição. Apesar das tendências de decréscimo para as incidências de casos HSH e UDI e acréscimo entre os heterossexuais masculinos e as mulheres, quando as

taxas de incidência são comparadas o risco é maior entre os HSH e UDI. A análise da dinâmica da epidemia de Aids no Brasil mostra a importância dos grupos HSH e UDI masculinos enquanto grupos de risco diferenciados.

BACK-BRITO *et al.*, (2009) avaliaram a predominância de *Candida* sp., e em particular a *Candida dubliniensis*, entre os isolados orais de pacientes brasileiros soropositivos para o HIV, correlacionando os valores obtidos com a contagem de células T-CD4 e carga viral. Para o estudo foram utilizados 45 indivíduos (23 do gênero feminino e 22 do gênero masculino) diagnosticados como HIV-positivos pelos testes ELISA e Western-blot e que estavam sob a administração da terapia antirretroviral pelo mínimo 1 ano, e sem manifestações de candidíase oral. Os que apresentavam sinais clínicos foram incluídos no estudo. O grupo controle foi constituído por 45 indivíduos saudáveis combinados ao grupo teste em relação à idade, ao gênero e às características orais. As amostras orais foram coletadas e as informações providas a partir de testes fenotípicos. A existência de *C. dubliniensis* foi avaliada usando-se o mesmo ensaio e confirmada com o teste PCR. Os autores concluíram que a presença de *Candida* spp., foi verificada com valores significativamente maiores na cavidade oral de pacientes HIV positivos em relação aos controles. Uma diferença estatística menor foi observada em relação ao predomínio de *Candida* spp., quanto à carga viral. Em relação à contagem dos linfócitos T-CD4, em diferentes níveis, não foram verificadas diferenças estatísticas. *C. albicans* foi a espécie mais frequente encontrada em todos os grupos.

GASPARIN *et al.*, (2009) realizaram estudo para avaliar a prevalência de lesões bucais entre pacientes HIV positivos e identificar fatores associados a elas. Foi realizado estudo transversal que coletou dados mediante entrevista, exame clínico e consulta aos prontuários médicos de pacientes adultos atendidos no Serviço de HIV-Aids do Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil, sendo considerados os fatores sócio-demográficos, imunológicos e terapêuticos. Foi utilizada a regressão de Poisson num modelo hierárquico de análise. Entre abril de 2006 a janeiro de 2007 foram observados 300 pacientes, sendo 51% do sexo masculino e média de idade de 40 anos; 39% apresentaram lesões bucais, sendo a candidíase a mais frequente (59,1%), seguida de leucoplasia pilosa (19,5%). As mulheres apresentaram um risco

menor, com observância de uma associação inversa com o CD4. Houve um risco maior entre aqueles pacientes com menor escolaridade, menor renda, tabagistas, dependentes de álcool, com maior tempo de infecção pelo HIV e carga viral mais elevada. Os dados confirmaram a elevada prevalência das manifestações bucais oportunistas e evidenciaram a sua relação com a situação social, assim como sua relação com determinados hábitos e costumes passíveis de modificação.

GANGREIRO *et al.*, (2009) relataram que os centros de testagem e aconselhamento para HIV no Brasil apresentaram deficiências significativas quanto à garantia de atendimento adequado. Foram identificados quatro perfis tecnológicos. O perfil “assistência” (21,6%) foi predominante entre os serviços instituídos antes de 1993, em regiões com alta incidência de Aids e municípios de grande porte. O perfil “prevenção” (30,0%), prevalente entre 1994-1998, foi o que mais correspondeu às normas do Ministério da Saúde, com melhores indicadores de resolubilidade e produtividade. O perfil “assistência e prevenção” (26,9%), inserido nos serviços de Aids, foi predominante entre 1999-2002 e desenvolvia o conjunto mais completo de atividades, incluindo o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis. O perfil “oferta de diagnóstico” (21,6%) foi o mais precário e localizado onde a epidemia é mais recente e com menor proporção de pessoas testadas. Os autores concluíram que os centros de testagem e aconselhamento constituem um conjunto de serviços heterogêneos e que as diretrizes que nortearam a implantação dos serviços no Brasil não estão plenamente incorporadas, influenciando nos baixos indicadores de resolubilidade e produtividade e no desenvolvimento insuficiente de ações para prevenção.

## 2.2 FUNGOS

Na prática odontológica atual, não é incomum observamos lesões de caráter fúngico nos pacientes, seja nos pacientes senis, pela perda da dimensão vertical de oclusão ou pela má higienização de seus aparatos protéticos, ou em algumas oportunidades nas diferentes desordens sistêmicas como: diabetes, leucemias, linfomas, neoplasias diversas, anemias aplásticas, antibiótico terapia prolongada, e principalmente, situações oportunistas, vistas nos pacientes imunocomprometidos portadores do vírus HIV (Furlaneto-Maia *et al.*, 2007).

TRABULSI e ALTERTHUM (2004) relataram que durante muito tempo, os fungos foram considerados como vegetais e somente a partir de 1969, passaram a ser classificados em um reino à parte denominado *Fungi*. Os fungos apresentam um conjunto de características que permitem sua diferenciação das plantas: não sintetizam clorofila nem qualquer pigmento fotossintético; não têm celulose na parede celular, exceto alguns fungos aquáticos, e não armazenam amido como substância de reserva. A presença de substâncias quitinosas na parede da maior parte das espécies fúngicas e a capacidade de armazenar glicogênio os assemelham às células animais. Os fungos são ubíquos, encontrando-se em vegetais, em animais, no homem, em detritos e em abundância no solo, participando ativamente do ciclo dos elementos na natureza. Eles são seres vivos eucarióticos com um só núcleo com membrana celular, como as leveduras, ou multinucleados, como os fungos filamentosos ou bolores e os cogumelos (fungos macroscópicos). Sua parede é uma estrutura rígida que protege a célula de choques osmóticos, composta de glucanas, mananas e, em menor quantidade, por quitina, proteínas e lipídios. Sua membrana citoplasmática atua como barreira semipermeável, no transporte ativo e passivo dos materiais para dentro e para fora da célula, sendo constituída de uma porção hidrofóbica e de uma porção hidrofílica, sua estrutura se constitui de lipídios e proteínas. Seu núcleo contém o genoma fúngico e está agrupado em cromossomos lineares, compostos de dupla fita de DNA arrumados em hélice. Como responsáveis pela síntese proteica temos os ribossomos, compostos por RNA e proteína e ocorrem dentro do citoplasma da célula. A mitocôndria é o sítio da fosforilação oxidativa, composta por membranas de fosfolipídios, possui membrana interna achatada (crista) que contém seu DNA e



ribossomo próprios. O retículo endoplasmático terá sua membrana em forma de rede que se encontra distribuída por toda célula fúngica. Os fungos apresentam também uma estrutura interna de membranas, denominada aparelho de Golgi, que está envolvida no armazenamento de substâncias. Os vacúolos estão relacionados com o armazenamento de substâncias de reserva para a célula, tais como glicogênio e lipídios. O fenômeno de variação morfológica mais importante em micologia médica é o diformismo fúngico, que se expressa por um crescimento micelial entre 22 e 28°C e leveduriformes entre 33 e 37°C.

PELCZAR (1996) afirmou que esses micro-organismos são unicelulares, em que a própria célula cumpre as funções vegetativas e reprodutivas. As estruturas microscópicas mais comuns são os blastoconídios, também denominados gêmulas, que possuem forma em geral arredondada ou ovalada. As colônias filamentosas que identificam os bolores podem ser algodonosas, aveludadas, pulverulentas, com os mais variados tipos de pigmentação. Esses organismos são constituídos fundamentalmente por elementos multicelulares, em forma de tubos (hifas) que podem ser contínuas, não septadas ou cenocíticas e septadas.

Para SIDRIM e MOREIRA (1999) os fungos apresentam parede celular formada por polissacarídeos associados aos polipeptídios constituindo as glicoproteínas da parede celular. As glicoproteínas desempenham, tanto papel enzimático, como estrutural. São indispensáveis nas vias metabólicas, na manutenção da homeostase e nas inter-relações celulares, em relação ao crescimento e a reprodução. Estruturalmente, a membrana celular dos fungos é semelhante às membranas das células animais e vegetais, apresentando duplo folheto lipídico, com proteínas e glicoproteínas dispersas.

Em Odontologia, a cavidade bucal é o habitat de uma rica microbiota, a qual é integrada por vírus, bactérias, fungos e protozoários. Entre esses micro-organismos e o hospedeiro, desenvolve-se processo de contínua adaptação e readaptação, verdadeiro vínculo biológico, o qual garante a condição de vida saprofítica, e, portanto, a compatibilidade de sua existência com a saúde individual. Estabelece-se assim, um estado de equilíbrio que se subordina por um lado às condições locais e sistêmicas do indivíduo e do outro à composição dessa população microbiana e às características de seus componentes (Mesquita *et al.*, 1998).

### 2.2.1 *Candida albicans*

Cerca de 27 espécies de *Candida* já foram isoladas da boca. A prevalência de *Candida* como comensal na cavidade bucal de indivíduos saudáveis varia entre 20 a 75%. Contudo, podem tornar-se patógenos quando condições locais desfavoráveis associam-se a fatores predisponentes como: imunossupressão, xerostomia, uso de próteses, aparelhos ortodônticos, alterações endócrinas, discrasias sanguíneas, entre outros (Jorge *et al.*, 1997).

Em 1839, Langenbeck isolou de aftas de pacientes portadores de tifo, a levedura, hoje conhecida como *Candida albicans*. Langenbeck sugeriu erroneamente, que o fungo era o agente causador da doença, mas em 1842, David Gueby identificou o fungo como causador da candidíase oral. O estudo detalhado fez com que Berg (1846), de fato, definisse o fungo como causador da candidíase oral, sendo denominado *Oidium albicans*, por Charles Robin (1853). Por fim, Berkout (1923) transferiu o fungo para o gênero *Candida*, criando a espécie *albicans*, surgindo assim, uma nova denominação, *Candida albicans*, utilizada até os dias atuais. A capacidade da *C. albicans* invadir tecidos saudáveis, crescer a 37°C e impedir a fagocitose está relacionada à sua virulência (Sidrim e Moreira, 1999).

RUHNKE *et al.*, (1994) isolaram 305 amostras da cavidade oral de 65 indivíduos HIV-positivos, obtidas antes e após terapia com fluconazol, sendo 201 (66%) *C. albicans*, 50 (16,5%) *C. glabrata*, 35 (12%) *C. krusei*, 11 (4%) *C. tropicalis*, 3 (1%) *Geotrichum candidum* e 2 (0,5%) *Saccharomyces cerevisiae*. *C. albicans* foi isolada de todos os pacientes com candidíase orofaríngea antes da terapia com fluconazol e em mais de 75% de todos os pacientes após a cura clínica da mesma. No mínimo duas espécies de *Candida* foram isoladas de 38 amostras. Nos pacientes com candidíase orofaríngea recorrente tratada repetidamente com fluconazol, espécies *C. não-albicans* foram detectadas como único micro-organismo isolado ou associado com *C. albicans*, apenas após terapia com fluconazol. Os autores observaram que *C. albicans* não possuía resistência primária ao fluconazol e que a resistência clínica ocorria em pacientes depois de repetidos tratamentos com esse fármaco, tendo sido observada apenas em pacientes gravemente

imunocomprometidos, em estágio final da Aids e em pacientes com infecção bacteriana e neoplasias concomitante, como sarcoma de Kaposi progressivo.

No Brasil, uma pesquisa realizada no CAPE da FOU SP, no período de julho de 1989 até agosto de 1996, mostrou a prevalência de manifestações bucais em 950 pacientes HIV positivos atendidos. Os autores, Rezende *et al.*, (1997) revelaram que a lesão mais prevalente foi a candidíase em suas formas: eritematosa, pseudomembranosa e queilite angular.

JORGE *et al.*, (1997) ao analisarem o isolamento de *C. albicans*, verificaram que todos os grupos com fatores predisponentes como: usuários de prótese total e removível, periodontite crônica, respiradores bucais, aparelho ortodôntico fixo, removível e extrabucal apresentaram valores superiores aos do grupo controle total, mostrando que os fatores predisponentes locais influenciam na presença de leveduras do gênero *Candida* na saliva, mas, que os fatores do hospedeiro também são importantes, levando os autores a sugerirem que medidas preventivas mais efetivas devem ser tomadas nesses pacientes em relação às infecções fúngicas.

A dieta, os fatores mecânicos e os fatores químicos alteram diretamente a regulação e o controle da microbiota oral. A consistência e a textura dos alimentos também estão diretamente ligadas às ações mecânicas produzidas durante a mastigação. A higiene é o fator preponderante para a saúde bucal, pois, um deficiente controle de placa bacteriana e cálculo provocam uma proliferação de micro-organismos anaeróbios e putrefativos, ocasionando um desequilíbrio na microbiota. A utilização de substâncias químicas como antibióticos, enzimas, antissépticos e fluoretos interferem na microbiota oral (Jorge, 1998).

No estudo de BATISTA *et al.*, (1999) o cetoconazol e o miconazol apresentaram atividade fungistática em 100% das cepas de *Candida* sp. Isoladas de pacientes com estomatite protética, sendo que as concentrações do segundo foram inferiores às concentrações do primeiro. Nenhum dos azóis investigados exibiu atividade fungicida, fato que aponta para a necessidade de pesquisarem-se novas drogas antifúngicas, principalmente de uso tópico.

APPLETON (2000) descreveu as leveduras do gênero *Candida* como micro-organismos oportunistas, presentes na cavidade bucal, órgão genital e membranas

mucosas de aproximadamente 75% da população, podendo viver comensalmente sem causar danos ou qualquer prejuízo ao hospedeiro.

AKPAN e MORGAN (2002) descreveram *C. albicans* como principal patógeno fúngico humano, comensal da mucosa oral, vaginal e gastrintestinal de indivíduos saudáveis, que estão presentes quase universalmente. O uso de antibióticos de largo espectro, esteróides ou outros agentes imunossupressores como diabetes mellitus, quimioterapia e radioterapia e transplantes de órgãos podem aumentar o risco para doenças bacterianas oportunistas, assim como infecções fúngicas. Endocrinologias relacionadas com as paratireoides, insuficiência do córtex da suprarrenal e diabete mellitus constituem estados predisponentes às infecções por *Candida*. Uso de drogas, Síndrome de Cushing e aparatos protéticos mal higienizados também são fortes colaboradores. Apontam como fatores predisponentes para desenvolvimento da doença, os extremos de idade, a diabete mellitus, pacientes que têm HIV-Aids ou leucemia, que utilizam aerossóis esteroides, antibióticos de largo espectro, drogas psicotrópicas e pacientes em estágio terminal. Outras circunstâncias que podem causar o aparecimento das placas brancas em cavidade oral são líquen plano, carcinoma de células escamosas, reações liquenoides e leucoplasias. A candidíase atrófica aguda está associada geralmente à sensação de ardência na boca ou na língua. O diagnóstico pode ser difícil, mas deverão ser considerados, em especial, pacientes idosos que utilizam prótese e fazem uso de antibioticoterapia. É a infecção mais comum em pacientes com HIV/Aids, sendo que 95% destes indivíduos desenvolvem a infecção em alguma fase da doença. O tratamento da candidíase no início do século XX era realizado com violeta de genciana e pigmentos anilínicos, que inibem o crescimento do fungo. No entanto, a resistência fúngica e os efeitos adversos das referidas substâncias contribuíram para a sua substituição pela nistatina, anfotericina B e os derivados imidazólicos como o cetoconazol e o fluconazol.

NEVILLE *et al.*, (2004) relataram que outros membros do gênero *Candida*, como *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondi* também podem ser encontrados na boca, mas só raramente causam doença. Assim como ocorre com outros fungos patogênicos, *C. albicans* apresenta dimorfismo. Acredita-se que a forma de levedura do gênero *Candida* seja relativamente inócua, porém, a forma de hifas usualmente está associada com invasão dos tecidos do hospedeiro. *C.*

*albicans* pode ser um componente da microbiota bucal, e 30 a 50% das pessoas possuem o micro-organismo em suas bocas, sem evidência clínica de infecção. Tal incidência aumenta com a idade, e a descoberta intraoral de *C. albicans* pode estar próxima de 60% nos pacientes com dentes e idade acima de 60 anos que não apresentam sinal de lesões na mucosa oral. No mínimo três fatores gerais podem determinar se existe evidência clínica de infecção: o estado imunológico do hospedeiro, o meio ambiente da mucosa bucal e sua virulência. No passado, a candidíase era considerada apenas uma infecção oportunista, afetando indivíduos debilitados por outra doença. Certamente, tais pacientes constituem o maior número de indivíduos infectados pela *Candida*. Entretanto, sabe-se hoje que a candidíase bucal pode ocorrer em pessoas saudáveis. Como resultado desta interação complexa entre hospedeiro e micro-organismo, a infecção por *Candida* pode variar desde o leve envolvimento da superfície mucosa, observada na maioria dos pacientes, a doença fatal quando disseminada em pacientes gravemente imunodeprimidos.

SGARBI *et al.*, (2006) afirmaram que os fungos do gênero *Candida* fazem parte da microbiota bucal nos seres humanos cujas defesas estão comprometidas, como nos imunossuprimidos e portadores do vírus HIV. Podem tornar-se patogênicos quando os mecanismos de defesa estão alterados. Condições sistêmicas como má nutrição, antibioticoterapia, quimioterapia e corticoterapia também predis põem o organismo a essa infecção.

MENEZES *et al.*, (2007) avaliaram a frequência e a atividade enzimática de *Candida* sp. na cavidade oral de pacientes diabéticos atendidos no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Foram coletadas amostras de 48 pacientes diabéticos, de ambos os gêneros, com situações variáveis de controle glicêmico. Os materiais clínicos foram colhidos com ajuda de swabs e semeados em placa de Petri contendo Ágar Sabouraud dextrose com cloranfenicol e incubados a 37°C. Os crescimentos foram identificados pelas provas clássicas usadas em micologia. Depois, estas cepas de *Candida* foram submetidas a provas de detecção de enzimas fosfolipase e proteinase. Do total das amostras, 15 (31,25%) apresentaram cultura positiva para o gênero *Candida*. A espécie mais frequente foi *C. albicans*, com 80%, seguida de *C. tropicalis* (13,3%) e *C. guilliermondii* (6,7%). Quanto à pesquisa da atividade enzimática de *Candida* sp.,

foi observado que 86,6% delas apresentaram atividade de proteinase e 80%, de fosfolipase. Os autores concluíram com tais resultados que *C. albicans* é a mais frequente e que as espécies de *Candida* isoladas possuem fortes atividades enzimáticas.

RODRIGUES *et al.*, (2007) realizaram estudo avaliando *Candida* sp. isolada da mucosa orofaríngea e sua sensibilidade antifúngica em 52 portadores do HIV/Aids, residentes na Região Noroeste Paulista. Para ambos os grupos, a média de idade foi de 42,71 anos e a faixa etária variou de 22 a 73 anos. Quanto ao gênero, a maioria (61,54%) pertencia ao gênero masculino. Em relação à etnia, aproximadamente 81% foi classificada como caucasóide e os demais como negróides. O tempo médio de diagnóstico positivo para o HIV-1 foi de 6,72 anos, variando de um mês a 20 anos. A pesquisa do *status* imunológico forneceu contagem de células TCD4<sup>+</sup> variando de 2 a 1130 U/mm<sup>3</sup>, enquanto a média de carga viral foi de 56260,8 cópias/mm<sup>3</sup>. O maior índice no uso de prótese dentária foi verificado no grupo HIV/Aids, que também apresentava higiene bucal de pior qualidade. Além disso, o mesmo grupo apresentou maior frequência de etilistas e de usuários de drogas injetáveis, o que ocorreu também em relação ao uso de antibioticoterapia (46,15% em pacientes versus 2% grupo controle), antifúngicos e antirretrovirais (84,5% em pacientes versus zero grupo controle). Dentre as cepas de *C. albicans* obtidas dos HIV soropositivos, os autores verificaram que 8% eram resistentes ao fluconazol, enquanto 35% foram dose-dependente (uma para o cetoconazol e 12 para o fluconazol). Para *Candida* "não-*albicans*", 30% mostraram resistência ao fluconazol, enquanto 70% e 10% mostraram sensibilidade intermediária ao itraconazol e ao fluconazol, respectivamente. Nos indivíduos saudáveis, todos foram sensíveis ao cetoconazol. Dentre as *C. albicans* isoladas, 4% mostraram resistência ao itraconazol e ao fluconazol e 13% ao fluconazol. Quanto ao perfil de sensibilidade antifúngica, os autores observaram tendência das cepas obtidas a partir do grupo HIV/Aids em se tornarem resistentes aos antifúngicos azólicos testados. Este fato mereceu atenção, pois essas cepas podem alcançar a corrente sanguínea e causar candidemia disseminada refratária ao tratamento. Os dados obtidos sugeriram que a resistência em isolados orais de *Candida* sp. ao fluconazol pode ser preocupante, uma vez que não está restrita aos portadores do HIV e ou aos doentes com Aids. Foi concluído que os portadores do

HIV/doentes de Aids foram mais afetados pela candidíase orofaríngea do que os indivíduos saudáveis.

WINGETER *et al.*, (2007) descreveram a candidíase orofaríngea como infecção fúngica mais comum entre os pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana e relataram que o seu tratamento é realizado com antifúngicos tópicos ou sistêmicos, que são indicados empiricamente com base em dados clínicos. Tiveram como objetivo determinar a frequência de leveduras em lavados bucais de indivíduos HIV positivos comparando os resultados entre pacientes com diferentes condições de imunodeficiência e verificar o perfil de susceptibilidade das espécies isoladas aos antifúngicos, visando avaliar se as opções de tratamento utilizadas na prática clínica atingem a maioria das espécies identificadas. Leveduras foram isoladas em 58% das amostras de lavado bucal coletadas e *Candida albicans* foi a espécie mais frequente (93%). Resistência ou susceptibilidade dose dependente, frente aos antifúngicos testados foi registrada em aproximadamente 17% das amostras. A importante variabilidade de resposta sugeriu limitações quanto à eficácia das terapias instituídas empiricamente.

SILVA *et al.*, (2008) realizaram estudo com objetivo de correlacionar a presença de leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal e vaginal de mulheres com e sem candidíase vulvovaginal (CVV) com os níveis de IgA secretora (IgAs) presentes na saliva. Foram incluídas 51 mulheres; 13 apresentaram CVV e 38 formaram o Grupo Controle. De cada paciente, foram coletadas amostras de saliva sem estimulação e secreção vaginal. As amostras foram semeadas em ágar Sabouraud dextrose com cloranfenicol para isolamento e contagem de colônias, e os isolados foram identificados fenotipicamente. Na saliva de ambos os grupos foi quantificada IgA pela técnica ELISA. Nas 13 pacientes com diagnóstico clínico e micológico de CVV, a média de unidades formadoras de colônias de *Candida* por mililitro de secreção vaginal (ufc/mL) foi de 52.723 e 23,8% das pacientes apresentaram colonização na mucosa bucal com menor quantidade de ufc/mL (6.030). Os níveis de IgAs na saliva foram mais baixos no grupo com CVV (média de densidade: 0,3) quando comparados aos níveis de IgA do Grupo Controle (média de DO: 0,6). Onze pacientes (37%) do Grupo Controle apresentaram colonização por *Candida* na cavidade bucal, com média de ufc/mL mais baixa quando comparada ao grupo com CVV. O Grupo Controle também apresentou

menor quantidade de ufc/mL (1.973) na cavidade vaginal quando comparado com o Grupo CVV (52.942). Os resultados demonstraram que os pacientes com diagnóstico clínico de candidíase vulvovaginal apresentaram maior quantidade de *Candida*, tanto na cavidade vaginal quanto na bucal, e apresentaram menores níveis de IgA anti-*Candida* na saliva.

Leveduras do gênero *Candida* são patógenos oportunistas que fazem parte da microbiota humana e estão associadas à alta morbi-mortalidade em pacientes imunocomprometidos. O uso de Anfotericina B e azóis, por períodos prolongados, tem produzido resistência a esses antifúngicos. O trabalho de SIMONAGGIO *et al.*, (2009) teve como objetivo identificar as espécies de *Candida* que afetam pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em Caxias do Sul e região, bem como determinar a sensibilidade e resistência a antifúngicos. Foram coletadas amostras de pacientes com candidíase oral atendidos no Hospital e Ambulatório da Universidade de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. O isolamento primário das espécies de *Candida* foi realizado por meio de cultivos em ágar Sabouraud dextrose e a identificação presuntiva pelo cultivo em CHROMagar *Candida*<sup>®</sup> e testes fenotípicos de tubo germinativo e microcultivo. Para os testes de suscetibilidade aos antifúngicos foi empregada a técnica de microdiluição preconizada pelo protocolo M27-A2 do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*. Quanto aos testes de sensibilidade, os resultados mostraram que todas as cepas foram sensíveis ou sensíveis dose-dependente, ao itraconazol, no entanto, apresentam MFC > 16 µg/mL. Quanto ao fluconazol, 50% das cepas foram sensíveis, mas 100% apresentam MFC em concentrações maiores do que as testadas. Quanto à nistatina, 60% das cepas apresentaram MIC na concentração de 2 µg/mL e 40%, 1 µg/mL e apenas 20% das cepas analisadas apresentaram MFC superior a 16 µg/mL. No entanto, todos os demais antifúngicos testados apresentaram MFC superior às concentrações testadas, indicando a alta resistência aos antifúngicos comercializados atualmente. Portanto, a identificação das espécies de *Candida* que afetam pacientes HIV/Aids, bem como a verificação da sensibilidade às drogas antifúngicas e a constatação de espécies resistentes podem contribuir para um melhor acompanhamento dos pacientes e à tomada de medidas pertinentes a cada caso, em relação à terapêutica adequada.



### 2.2.2 Candidíases e Características Clínicas

A candidíase da mucosa bucal pode apresentar formas clínicas variadas. Muitos pacientes podem manifestar somente uma forma, embora alguns indivíduos apresentem mais de uma forma de candidíase bucal. É a doença fúngica oportunista mais comumente observada em pacientes imunocomprometidos, especialmente nos pacientes HIV positivos (Greenspan, 1989).

As manifestações orais podem ser o primeiro sinal clínico da infecção pelo HIV, sendo a candidíase oral a mais prevalente. A candidíase é a mais comum das infecções fúngicas que afetam a boca. Os micro-organismos podem desenvolver-se em qualquer superfície da mucosa. Os fatores predisponentes podem ser locais ou sistêmicos e envolvem mais comumente próteses removíveis mal adaptadas e/ou mal higienizadas, mudanças na microbiota bucal, feridas crônicas de mucosa, uso sistêmico prolongado de antibióticos, corticoterapia, uso de imunossupressores e doenças que causam imunodeficiência, como a Aids (Appleton, 2000; Cavassani *et al.*, 2002; Villaça e Machado, 2004; Myzuka, 2005).

Foi verificado em um estudo de MESQUITA *et al.*, (1998), que a candidíase da mucosa oral é uma das doenças oportunistas mais fortemente associadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Ressaltam que o primeiro relato do paciente com a síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) já mencionava a candidíase bucal. Vários relatos epidemiológicos enfatizam a prevalência da candidíase em pacientes HIV positivos e ressaltam sua importância como marcador da progressão da doença e preditivo para o aumento da imunossupressão.

SOUZA *et al.*, (2000) analisaram 100 pacientes portadores do vírus HIV, no período de 1996/97 quanto à presença de manifestações orais. Vinte e seis pacientes eram do sexo feminino e setenta e quatro do sexo masculino. A idade média variou de 24 a 67 anos no gênero masculino e 17 a 48 anos no feminino. Foram encontradas algumas manifestações orais sendo as mais frequentes a candidíase (homens – 79,7%; mulheres – 80,7%), a gengivite e periodontite (homens – 79,7% mulheres – 73,0%), a leucoplasia pilosa (homens – 6,7%; mulheres - 3,8%), o herpes labial (homens – 5,4% mulheres – 7,6%) e o sarcoma de kaposi (homens – 6,7%). Verificou-se que 62,2% dos homens eram homo ou

bissexuais e 100% das mulheres eram heterossexuais. Os homens tiveram maior prevalência de alteração bucal.

Acredita-se que a xerostomia é um importante fator de predisposição ao aumento do número de leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal (Jorge *et al.*, 2002).

No estudo de CAVASSANI *et al.*, (2002) foram observados de forma decrescentes os seguintes tipos de candidíase: pseudomembranosa com 78 casos, com localização mais frequente na língua e palato, 48 casos de candidíase eritematosa, com localização no palato e dois casos de candidíase leucoplásica com localização no palato. A queilite angular apareceu em segundo lugar, com 61 casos. Também foram observadas associações de formas de candidíase e presença de múltiplos sítios bucais. A causa pode estar relacionada à imunossupressão causada pela diminuição dos linfócitos CD4 e fatores locais, dentre os quais, a xerostomia.

ARAÚJO *et al.*, (2006) realizaram estudo epidemiológico transversal retrospectivo e verificaram a prevalência da candidíase bucal nas clínicas de estomatologia da Faculdade de Odontologia da PUC-MG, descrevendo o perfil da doença e de seus portadores. Dos 2.197 prontuários de pacientes atendidos durante cinco anos, no período compreendido entre 1998 a 2002, o diagnóstico de candidíase bucal foi verificado em 277 deles, correspondendo a 12,7% do total dos diagnósticos, nesse período. Esses prontuários foram analisados para obter a frequência da doença por gênero, idade, raça, tipo de manifestação clínica, localização e tratamento preconizado. As mulheres foram 3,5 vezes mais afetadas que os homens. Em 48% dos casos, o acometimento foi verificado em pacientes com idade entre 40 a 59 anos e 5,4% abaixo de 29 anos de idade. A maior frequência foi em leucodermas, com 43,7% da amostra. A utilização de prótese total removível foi o fator predisponente associado em 75,4% dos casos. Em 17,3% dos pacientes com candidíase, nenhum fator específico para aparecimento da doença foi encontrado, reforçando os relatos de Neville *et al.*, (2004), de que a candidíase bucal pode se desenvolver em pessoas que não apresentam qualquer associação oportunista detectada. A principal localização da doença foi na mucosa do palato. Em 154 casos (64,4%) o tratamento inicial foi feito com nistatina e em 61 (25,5%) com miconazol. Os resultados confirmaram a candidíase como doença bucal de alta prevalência, provando a importância de novas pesquisas para esta infecção.

- **Candidíase Pseudomembranosa:** é a forma de infecção por *Candida* mais facilmente reconhecida. Conhecida popularmente como “sapinho”, essa infecção é caracterizada pela presença de placas brancas aderentes na mucosa bucal, que lembram queijo *cottage* ou leite coalhado. As placas brancas são compostas por uma massa de hifas emaranhadas, leveduras, células epiteliais descamadas e fragmentos de tecido necrótico. Essas placas podem ser removidas pela raspagem com um abaixador de língua ou pela fricção com uma compressa de gaze seca. A mucosa subjacente pode apresentar-se normal ou eritematosa. A candidíase pseudomembranosa pode ser iniciada pela exposição do paciente a antibióticos de amplo espectro (eliminando bactérias competidoras) ou por estar debilitado o sistema imunológico do paciente. Frequentemente, as disfunções imunológicas, observadas nos pacientes leucêmicos ou infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), estão associadas com a candidíase pseudomembranosa. Os recém-nascidos também podem ser afetados, aparentemente por causa do sistema imune ainda pouco desenvolvido. Caracteristicamente, a exposição aos antibióticos é responsável por uma expressão aguda (rápida) da condição; em geral, problemas imunológicos produzem uma forma crônica da candidíase pseudomembranosa (início lento, longa duração) (Samaranayake, 1989; Samaranayake e Mc Farlane, 1990; Neville *et al.*, 2004; Reznik, 2006; Gasparin *et al.*, 2009).

De acordo com PHELAN *et al.*, (1987) esta variante clínica é aguda por natureza, mas em pacientes HIV positivos, se não tratada pode persistir por vários meses e tornar-se crônica. Os sintomas, se estiverem todos presentes, usualmente são relativamente leves, e consistem em sensação de queimação da mucosa bucal ou um gosto desagradável na boca, descrito variavelmente como amargo ou salgado.

Alguns pacientes queixam-se de “bolhas”, porém, na realidade, o que sentem são placas elevadas, e não vesículas verdadeiras. Caracteristicamente, as placas são distribuídas na mucosa jugal, palato e superfície dorsal da língua (Appleton, 2000).

ELIAS (1997) descreveu a candidíase pseudomembranosa como placas amarelo-esbranquiçadas sobre a mucosa inalterada ou avermelhada. Estas placas são removíveis, ou seja, podem ser retiradas esfregando-se com gaze,

permanecendo uma superfície de mucosa normal, avermelhada ou até mesmo sangrante. Sua incidência maior é nos palatos mole e duro, mucosa labial assim como dorso de língua. Pode provocar no paciente xerostomia, podendo num estágio mais adiantado levar a erosões dolorosas.

Alguns pacientes com candidíase bucal podem apresentar placas brancas não removíveis pela raspagem. Em tais casos, a denominação adequada é **candidíase crônica hiperplásica**. Essa forma de candidíase é a menos comum e também é discutível. Alguns investigadores acreditam que tal condição seja simplesmente uma candidíase superposta a uma lesão leucoplásica pré-existente, situação que certamente pode existir há tempos. No entanto, em algumas situações, a presença isolada da *Candida* pode ser capaz de induzir lesões hiperkeratóticas. Tais lesões usualmente estão localizadas na região anterior da mucosa jugal, não podendo ser distinguidas clinicamente de uma leucoplasia comum. Frequentemente, as lesões leucoplásicas, associadas com infecção por *Candida*, têm áreas finas mescladas de vermelho e branco, resultando em uma **leucoplasia salpicada**. Histopatologicamente, essas lesões podem apresentar maior frequência de displasia epitelial. O diagnóstico é confirmado pela presença de hifas de *Candida* associadas à lesão e pela completa resolução da lesão após o tratamento com antifúngicos (Sidrim e Moreira, 1999; Reichert *et al.*, 2000; Miziara *et al.*, 2004; Alves *et al.*, 2007).

- **Candidíase eritematosa:** Ao contrário da forma pseudomenbranosa, os pacientes com candidíase eritematosa não apresentam manchas brancas e nenhum componente branco como aspecto relevante, na maioria das vezes o que temos são áreas avermelhadas ou eritematosas, por vezes sangrantes, que causam sensação de ardência e queimor. Podem ser verificadas várias apresentações clínicas. A primeira, que caracteristicamente se segue à administração de antibiótico de amplo espectro, é conhecida como **candidíase atrófica aguda** ou “boca ferida pelo antibiótico”. Frequentemente, os pacientes queixam-se que sentem suas bocas como se tivessem tomado uma bebida quente. Em geral, a sensação de queimação é acompanhada pela perda difusa das papilas filiformes da superfície dorsal da língua, resultando em uma língua avermelhada e “careca”. Outra apresentação da candidíase eritematosa é denominada **candidíase multifocal crônica**, ocorrendo

quando, além da superfície dorsal da língua, a junção do palato duro com o palato mole e as comissuras labiais também são acometidas. A lesão do palato aparece como uma área eritematosa denominada “lesão baixada”, que resulta do contato com a superfície dorsal da língua em repouso.

Candidíase bucal grave também pode ser considerada um componente de um grupo relativamente raro de desordens imunológicas conhecidas como candidíase mucocutânea. Diversas condições imunológicas distintas têm sido identificadas, e a gravidade da infecção por *Candida* está correlacionada à gravidade do defeito imunológico. A maioria dos casos é esporádica, embora tenha sido encontrado um padrão de herança autossômica recessiva em algumas famílias. Usualmente, o problema imunológico torna-se evidente durante os primeiros anos de vida, quando o paciente começa a desenvolver infecção por *Candida* na boca, unhas, pele e outras superfícies mucosas e cutâneas. As lesões bucais aparecem como placas brancas espessas que caracteristicamente não se destacam com a raspagem (essencialmente uma candidíase crônica hiperplásica). Os pacientes devem ser avaliados periodicamente porque as alterações endócrinas (**síndrome candidíase endócrina**) e a anemia ferropriva podem estar associadas com a candidíase. Dentre os distúrbios endócrinos estão o hipotireoidismo, o hipoparatiroidismo, o hipoadrenocorticism (doença de Addison) e o diabetes melito. Caracteristicamente, a alteração endócrina desenvolve-se meses, ou mesmo anos, após o início de infecção por *Candida*. Fato interessante é que a infecção por *Candida* permanece relativamente mais superficial do que inteiramente disseminada pelo corpo. Tanto as lesões bucais quanto os nódulos e placas cutâneas, grotescas, ásperas e com odor fétido podem ser controlados pelo uso contínuo de drogas antifúngicas sistêmicas, com relativa segurança (Sidrim e Moreira, 1999; Reichert *et al.*, 2000; Ortega *et al.*, 2002; Neville *et al.*, 2004; Myzuka, 2005; Rodrigues *et al.*, 2007).

## - Lesões associadas à *Candida*

- **Glossite roiboidal mediana**

As outras formas de candidíase eritematosa são comumente crônicas e assintomáticas. Pode-se incluir nessa categoria a condição conhecida **como atrofia papilar central** da língua, ou **glossite roiboidal mediana**. No passado, tal lesão era considerada um defeito no desenvolvimento da língua, ocorrendo em 0,01 a 1% de adultos. Supunha-se tratar de uma falha devido ao tubérculo ímpar embrionário não ter sido coberto pelos processos laterais da língua. Teoricamente, a prevalência de atrofia papilar central em crianças deveria ser idêntica à verificada nos adultos, entretanto, em um estudo no qual 10 mil crianças foram examinadas, nenhuma lesão foi encontrada. Outros investigadores notaram a possível relação entre a lesão e a *C. albicans*, e lesões semelhantes têm sido induzidas experimentalmente na superfície dorsal de língua de ratos. Clinicamente, a atrofia papilar central apresenta-se como uma área eritematosa bem demarcada, localizada posteriormente na linha média da superfície dorsal da língua, frequentemente assintomática. Em parte, o eritema deve-se a perda das papilas filiformes nesta área. A lesão costuma ser simétrica, de superfície variando de plana a globulada. Frequentemente, as alterações da mucosa regridem com tratamento com antifúngicos, embora, ocasionalmente, obtenha-se somente resolução parcial da lesão. Alguns pacientes com atrofia papilar central também podem apresentar sinais de infecção por *Candida* em outros locais da mucosa bucal. (Samaranayake e Mc Farlane, 1990; Reichert *et al.*, 2000; Ortega *et al.*, 2002; Wingeter, 2007).

- **Estomatite por dentadura:**

Esta variante deve ser mencionada, porque frequentemente é classificada como uma forma de candidíase eritematosa, e o termo candidíase atrófica crônica pode ser usado como sinônimo por alguns autores. Essa condição caracteriza-se pela apresentação variável de eritema, algumas vezes acompanhado por petéquias hemorrágicas, localizadas na área de bordas de dentaduras de uma prótese superior removível. Apesar de ser surpreendente a aparência clínica, o processo raramente é sintomático. Comumente, os pacientes admitem usar as dentaduras continuamente,

removendo-as somente periodicamente para limpá-las. Ainda é discutível se este processo representa uma infecção por *C. albicans* ou seria uma resposta do tecido do hospedeiro aos vários micro-organismos que colonizam por baixo da dentadura. O clínico deve considerar a possibilidade de a reação ser causada pela confecção inadequada da dentadura, alergia à sua base, ou uma polimerização inadequada do acrílico da prótese (Phelan *et al.*, 1987; Appleton, 2000; Ortega *et al.*, 2002; Neville *et al.*, 2004; Almeida *et al.*, 2007; Barbosa Júnior *et al.*, 2009).

- **Queilite Angular:**

O envolvimento dos ângulos da boca (**queilite angular, perlèche**) é caracterizado por eritema, fissuração e descamação. Algumas vezes, esta condição é um componente da candidíase multifocal crônica, porém, muitas vezes ocorre isoladamente, especialmente em pessoas idosas com dimensão vertical reduzida e sulcos acentuados nos cantos da boca. A saliva tende a se acumular nestas áreas, retendo umidade e favorecendo uma infecção por leveduras (Sidrim e Moreira, 1999; Myzuka, 2005; Cadastro, 2008).

Segundo ELIAS (1997) a queilite angular pode manifestar-se uni ou bilateralmente nos cantos da cavidade oral. Em pacientes idosos, essas lesões podem ser derivadas de anemia, perda de dimensão vertical ou outras infecções. Porém, quando surgem em pacientes jovens, de aspecto sadio, deve-se levar em consideração, para o quadro de pesquisa de um paciente com alteração no seu aspecto global imunológico.

Antes do advento da Aids, esta condição era mais comum em pacientes idosos e desdentados, como uma complicação da estomatite induzida pelo uso de prótese. Hoje os jovens são também acometidos, o que permite levantar a hipótese de relação com a infecção pelo HIV. Os pacientes frequentemente relatam que a intensidade da lesão aumenta e diminui. Estudos microbiológicos indicam que 20% desses casos são causados somente pela *C. albicans*, 60% são devidos a uma infecção combinada com *C. albicans* e *Staphylococcus aureus*, e 20% são associados somente com *S. aureus*. Não é comum a infecção por *Candida* mais extensa envolver a pele perioral, o que ocorre em geral, como resultado do fato de manter úmida a pele (por exemplo, hábito de lambe o lábio, chupar dedo), criando

um padrão clínico denominado **queilocandidíase**. Frequentemente, outras causas de queilite exfoliativa devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.



### 2.2.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

ALMEIDA *et al.*, (2007) ressaltaram que vários medicamentos antifúngicos vêm sendo desenvolvidos para o tratamento da candidíase bucal. Os mais utilizados atualmente são os derivados poliênicos, como a nistatina. Em contrapartida, a resistência a esses medicamentos vem sendo um grande desafio para clínica. A nistatina frequentemente é ineficiente. Caracteristicamente, a casuística de cura clínica se equivale aos azóis sistêmicos (isto é, fluconazol, cetoconazol, itraconazol), que promovem maiores intervalos sem a doença, mas, estão associados com outros problemas. O itraconazol e o cetoconazol necessitam de acidez gástrica para uma absorção adequada, e os três agentes são associados com diversas interações medicamentosas. Além disso, o uso amplamente disseminado dos azóis sistêmicos tem aumentado a prevalência de candidíase resistente à droga.

#### - Citologia Esfoliativa:

Para o diagnóstico da candidíase deve-se considerar os sinais clínicos, como: alteração de cor, textura da mucosa e sintomatologia; aliados aos exames laboratoriais para a sua confirmação, dentre os quais se encontra a citopatologia. Antigamente denominada citologia esfoliativa, a citopatologia, consiste na obtenção de material através da raspagem da mucosa com uma espátula de madeira ou metal, ou escova plástica, para a coleta de células epiteliais superficiais, e passagem para uma lâmina de vidro com posterior fixação em álcool, e coloração com Papanicolau ou PAS (ácido periódico de Schiff) para observação em microscopia óptica. Como vantagens da citopatologia, podem-se citar: baixo custo, rapidez do resultado e facilidade de execução (Scalercio *et al.*, 2007).

NEVILLE *et al.*, (2004) descreveram que a candidíase é a infecção fúngica bucal mais comum no homem, e por apresentar diversas manifestações clínicas, muitas vezes é de difícil diagnóstico.

A citologia esfoliativa é um exame complementar fundamentado na renovação constante das células epiteliais e sua consequente esfoliação, o que torna possível,

através da raspagem da superfície a ser avaliada, a colheita dessas células e sua análise microscópica (Bibbo, 1997).

A candidíase da mucosa oral, principalmente através das formas pseudomembranosa, eritematosa e a queilite angular, é uma lesão de fácil diagnóstico clínico. Mesmo assim, quando necessários exames laboratoriais para confirmação do diagnóstico, pode-se utilizar a citologia esfoliativa. A realização de biópsias não é recomendada por ser o procedimento cirúrgico traumático e desnecessário (Samaranayake, 1992).

Na prática clínica, o diagnóstico de candidíase costuma ser estabelecido pelos sinais clínicos e exame de citologia esfoliativa. Embora uma cultura possa identificar definitivamente micro-organismos como *C. albicans*, este processo pode não estar disponível para a maioria dos serviços. Os achados citológicos devem revelar a fase hifal dos micro-organismos. Os esfregaços citológicos podem ser usados no diagnóstico bucal, como um exame de triagem em situações nas quais muitos pacientes são examinados em breve período de tempo, como nas campanhas de saúde ou nas clínicas comunitárias de prevenção de lesões orais. O esfregaço pode ser útil também, no diagnóstico de infecções viróticas e fúngicas, e de determinadas doenças vesiculobolhosas, tal como o pênfigo vulgar, pela demonstração de alterações morfológicas da relação núcleo/citoplasma ou presença de micro-organismos infectantes. A técnica para execução é simples. A lesão é raspada delicadamente, porém com pressão firme, usando-se a borda de uma espátula de coleta. Os resíduos celulares são espalhados de maneira uniforme numa lâmina e colocados em álcool-éter para fixação. Se for prevista a confecção de muitos esfregaços, pode-se usar spray fixador. O esfregaço é enviado para o laboratório com as informações clínicas adequadas para a interpretação (Sonis *et al.*, 1995).

BORAKS (1996) afirmou que vários estudos avaliaram a efetividade da citologia como método de diagnóstico de lesões orais e todos concordaram com sua aplicabilidade, resguardando-se as margens de erro que variam entre 2,5%, 4,2% e 5%. Descreve a citologia esfoliativa como o estudo das células esfoliadas ou desprendidas de um tecido de revestimento.

As vantagens oferecidas pela técnica são muitas: alta especificidade, alta sensibilidade, baixo custo, rapidez, facilidade de execução, dispensa de anestesia

prévia e menor desconforto para o paciente. Cuidados na coleta e na fixação são fundamentais para garantir resultados satisfatórios para o diagnóstico de lesões bucais (Rachid *et al.*, 2005).

JAEGER e ARAÚJO (1990) estudaram as manifestações bucais presentes em 45 pacientes portadores do vírus HIV. Os pacientes estavam em tratamento no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais (CAPE) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP). A confirmação do diagnóstico foi realizada pela técnica da citologia esfoliativa, em que foi demonstrado que 22 pacientes (48,9%) apresentavam candidíase bucal, 11 (50%) sob a forma eritematosa, 9 (40,9%) pseudomembranosa e 3 (13%) queilite angular. Ressaltou-se a importância do diagnóstico precoce da Aids pelo método da citologia esfoliativa.

O diagnóstico das lesões por *Candida* pode ser presumido através do aspecto clínico das lesões. A realização de exame citológico para verificar a presença de hifas de *Candida* spp. no local acometido não é essencial, mas pode ajudar a estabelecer o diagnóstico, assim como a verificação da resposta da lesão à terapia instituída (Flaitz e Baker, 2000).

No trabalho de GIOVANI (2000) a análise citológica através da coloração pelo PAS revelou presença de hifas de *Candida* em associação à leucoplasia pilosa oral em 15 pacientes, 41,7% do total da amostra.

Microscopicamente, a *Candida* pode ser observada em preparados de citologia esfoliativa ou em cortes de tecidos obtidos por meio de biópsia. As hifas e leveduras de *Candida* podem ser identificadas pelo método de coloração com ácido periódico de Schiff (PAS). O método PAS cora os carboidratos que existem em abundância na parede celular dos fungos. Os micro-organismos são facilmente visualizados pela coloração e identificados pela cor magenta brilhante cedida pelo corante. Para fazer diagnóstico de candidíase, o examinador deve observar hifas e ou pseudo-hifas (que são essencialmente leveduras alongadas). As hifas têm aproximadamente 2 µm de diâmetro, variando em comprimento e podendo apresentar ramificações. Frequentemente, as hifas são acompanhadas por um número variável de leveduras, células epiteliais escamosas e células inflamatórias (Kupp e Sheridan, 2003).

## - Cultura

Cultura é o crescimento microbiano no laboratório em condições ideais. Utiliza-se este método para saber quais são os micro-organismos responsáveis pela infecção. A coleta do material (secreções purulenta/saliva) para sua realização deve ser feita com material e instrumental esterilizados e colocada em tubos de ensaio enviados a laboratório de microbiologia. Se o paciente faz uso de antibióticos, é importante relatar quais estão sendo utilizados (Boraks, 2001).

Para AKPAN e MORGAN (2002) o diagnóstico pode ser confirmado microbiologicamente por exames de cultivos com cotonetes estéreis e pela cultura. O espécime para a cultura é obtido raspando-se a lesão com swab de algodão estéril, o qual deve ser riscado obliquamente na superfície de um meio Ágar de Sabouraud. Após dois a três dias de incubação em temperatura ambiente, *Candida* ssp. crescerá como colônias de superfície plana semelhante à nata ou creme.

FURLANETO-MAIA *et al.*, (2007) avaliou a presença de espécies de *Candida* ssp, em diversos sítios anatômicos. Um total de 90 amostras clínicas foram isoladas em Ágar Sabouraud contendo antibióticos e identificadas em meio cromogênico CHROMagar *Candida*<sup>®</sup>. Deste total, 58 amostras foram provenientes de secreção vaginal, 17 de raspado de unha, 8 de escarro e 7 de raspado de pele. Das amostras de secreção vaginal, 89% corresponderam a espécie *C. albicans*, seguido de espécies de *Candida* não-*albicans*, sendo 5,1% de *C. krusei* e 1,7% de *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *Candida* ssp., individualmente. Para as amostras isoladas de raspado de pele não foi observada prevalência de *C. albicans* (28%). As espécies *Candida* não-*albicans* corresponderam a 70% das amostras, sendo distribuídas em *C. glabrata* (14%), *C. krusei* (28%) e demais espécies de *Candida* (28%). A prevalência de espécies *Candida* não-*albicans* foi também observada para as amostras isoladas de raspado de unha, sendo que 29% foram caracterizadas como *C. glabrata*, 23% *C. krusei* e *Candida* sp., individualmente e 11% de *C. tropicalis*. Amostras de *C. albicans*, isoladas neste sítio anatômico, representaram somente 11%. Em amostras obtidas de escarro foram observadas somente duas espécies, com prevalência de *C. albicans* (75%) seguida de *C. tropicalis* (25%). As amostras identificadas como *C.*

*albicans* em meio CHROMagar *Candida*<sup>®</sup>, foram confirmadas quanto ao crescimento a 42°C e pelo emprego da técnica PCR, para diferenciação de *C. dubliniensis*.

O cultivo permite o isolamento definitivo do micro-organismo, com estabelecimento da espécie. Os resultados dependem da obtenção de uma amostra adequada, de o micro-organismo responsável estar ainda vivo quando a amostra chegar ao laboratório, da utilização de meios de cultura adequados e dos técnicos. Quando se indica a realização de cultura fúngica, é preciso especificá-la na notificação para o laboratório, visto que os meios de cultura para bactérias não são geralmente apropriados para fungos. Todos os meios de cultura para fungos, como Ágar de Sabouraud, em condições aeróbicas, são satisfatórios para a maioria dos fungos sistêmicos (Henry, 2008).

O esfregaço de espécies de *Candida* pode ser obtido através de amostras do local clinicamente infectado e contrastado com corantes à base de anilina (por exemplo, azul de metileno) ou pelo método Gram; pode ainda ser tratado com hidróxido de potássio a 10% para lise das células epiteliais, sendo então examinado ao microscópio buscando hifas de *Candida*. Caso a análise microscópica não seja suficiente, é possível cultivar micro-organismos da *Candida* em meios de cultura seletivos simples (Sabouraud-Ágar). Como o fungo também pode fazer parte da microbiota bucal normal, os achados microscópicos e os achados positivos de culturas não devem ser interpretados como absolutamente patológicos. Somente o aparecimento maciço de hifens no esfregaço ou um número excessivo de colônias presentes na cultura são indicativos de uma candidíase manifesta (Surgey, 1994).

O diagnóstico da candidíase é realizado através dos sinais clínicos, citologia esfoliativa e cultura em Ágar Sabouraud, por dois a três dias de incubação em temperatura ambiente. Os meios de cultura, como Ágar Sabouraud, partem do princípio da existência de um meio de nutrientes que favorece o crescimento de diversos fungos leveduriformes e filamentosos. Tem como utilidade o cultivo e o crescimento de espécies de *Candida* e fungos filamentosos, particularmente associados a infecções superficiais, e também busca a caracterização macroscópica do fungo filamentoso (colônia gigante). No meio comercial é denominado Sabouraud Dextrose Ágar.

O meio mais utilizado no isolamento primário de *Candida* é o Ágar Sabouraud dextrose (ASD) com antibióticos, que permite o crescimento da levedura e inibe o crescimento de diversas bactérias devido ao seu baixo pH. Geralmente as culturas em ASD são incubadas em aerobiose a 37°C por 24-48h. Nessas condições as colônias podem se apresentar lisas ou rugosas, cremosas e de tonalidade branco-amarelada. A colonização por mais de uma espécie de *Candida* em aproximadamente 10% das amostras orais e a necessidade da identificação rápida estimulou o desenvolvimento de meios diferenciais, painéis manuais e automatizados de identificação. Por essa razão, recomenda-se na rotina laboratorial o uso do ASD e de um meio diferencial no isolamento primário. Esses meios contêm substâncias indicadoras para identificação presuntiva dessas leveduras, permitindo a detecção de diferentes espécies de leveduras quando presentes em uma única amostra (Costa e Candido, 2007).

O CHROMagar *Candida* é um teste largamente utilizado na diferenciação presuntiva de espécies de *Candida*, tanto de cavidade oral, especialmente em neonatos e em pacientes imunocomprometidos, quanto de outras fontes e materiais clínicos, como sangue e urina, entre outros. Esse meio é útil, inclusive, na diferenciação entre *C. albicans* e *C. dubliniensis* que geram colônias de mesma coloração (verde) variando a tonalidade, sendo verde-claro para *C. albicans* e verde-escuro para *C. dubliniensis*, além de identificar outras espécies de *Candida*, como *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. glabrata* (Colombo e Guimarães, 2003).

No trabalho de OLIVEIRA *et al.*, (2006), a espécie predominante encontrada na cavidade oral dos pacientes estudados foi *C. albicans* (64,5%), seguida de *C. tropicalis* (12%), *C. glabrata* (6,4%), *C. parapsilosis* (5%) e *C. krusei* (4,2%). Os resultados foram obtidos pelo teste CHROMagar *Candida*: (CHROMagar, Paris, France) e os isolados obtidos foram repicados no referido meio e incubados a 37°C por 24 horas. A leitura foi realizada observando-se a ocorrência de colônias de diferentes colorações. Outras espécies com frequências menores também foram identificadas: *C. lusitaniae* (3,5%), *C. humicola* (1,4%), *C. norvegiensis* (1,4%) e *C. kefyr* (1,4%), indicando que o conjunto de testes utilizado foi satisfatório na determinação da frequência das espécies.

## 2.3 LASER

Os princípios que guiaram o seu desenvolvimento foram propostos por Albert Einstein em 1917, quando descreveu o terceiro processo de integração da matéria: a emissão estimulada de irradiação, segundo a qual, em condições especiais, o átomo pode ser excitado a partir do *bombardamento* de um meio ativo, o que o eleva a um nível superior de energia. Estes princípios, juntamente com a teoria de Bohr e o desenvolvimento de ressonadores ópticos, formaram a base dos conhecimentos que levaram Schalow e Townes a descrever os princípios físicos dos Laseres em 1958. A primeira aplicação com sucesso da emissão estimulada de micro-ondas, entretanto, foi relatada por Gordon e colaboradores em 1955 (Verhulst *et al.*, 1979; Pinheiro e Frame, 1992; Gutknecht e Eduardo, 2004).

A palavra laser é formada pela abreviatura ou acrônimo de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, que nos traduz o significado “Ampliação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação” (Pinheiro e Frame, 1992).

O laser é um raio de luz ou uma radiação óptica que faz parte do espectro eletromagnético. Os comprimentos de onda variam de 1 nm a 1 mm, sendo que a faixa de comprimento mais utilizada é a de 630 nm a 1300 nm. As características de um laser dependem de vários fatores, como: comprimento de onda, potência média, potência máxima (pico), tempo de aplicação, área irradiada e tipo de radiação. A luz, uma vez direcionada ao tecido, pode ser refletida, transmitida, espalhada e absorvida. Dependendo do comprimento de onda utilizado e do tipo de tecido irradiado, a luz vai sendo absorvida e vai perdendo seu efeito conforme vai aumentando a profundidade de penetração (Medeiros, 2000).

O laser é uma forma de radiação não ionizante altamente concentrada que em contato com os diferentes tecidos resulta, de acordo com o tipo do laser, em efeitos térmicos, fotoquímicos, e não-lineares. Por ser uma forma de energia não-ionizante, ao contrário de outras formas de radiação usadas terapeuticamente, tais como: raios X, Gama e nêutrons, a radiação laser se torna não invasiva e é muito bem tolerada pelos tecidos, não possuindo efeitos mutagênicos e podendo ser

usada repetidamente, sem riscos para o paciente (Pinheiro e Frame, 1992; Brugnera Júnior e Pinheiro, 1998; Gutkecht e Eduardo, 2004).

Pode-se observar benefícios da laserterapia em processos de cicatrização, tanto em fase inflamatória quanto em fase proliferativa, na afta, em pulpotomias, na mucosite e na neuralgia pós-herpética. O efeito estimulatório é influenciado igualmente pela modalidade da irradiação utilizada e de acordo com o tipo de luz pulsada (Waslh 1997; Koutná *et al.*, 2003; Gonçalves *et al.*, 2007).

De acordo com WALSH (1997) alguns conceitos básicos são necessários para a compreensão da ação do Laser e dos seus efeitos teciduais, dentre eles:

- Comprimento de onda: corresponde à distância entre dois picos máximos e dois picos mínimos, medida na direção em que a onda está se movimentando.

- Frequência de onda: é a quantidade total de ondas que passam por um determinado ponto durante o período de um segundo.

- Densidade de potência (DP): regula a quantidade de energia que é aplicada aos tecidos.

- Densidade de energia (DE): é a relação entre a energia administrada por um emissor laser e a superfície de irradiação do raio de luz laser ou spot, e é expressa em J/cm<sup>2</sup>. Geralmente é o parâmetro utilizado quando se fala em dose de tratamento.

Segundo PINHEIRO (1998), as propriedades terapêuticas do laser vêm sendo estudadas desde a sua descoberta. A emissão espontânea de energia ocorre quando o átomo retorna do seu estado excitado para um nível inferior, e o excesso de energia é liberado na forma de um par de fótons coerentes que viaja em uma mesma direção. O laser terapêutico possui baixa potência e é também denominado laser clínico ou não cirúrgico, laser não-ablativo, laser frio, soft laser, LILT (Low Intensity Level Treatment) ou LLLT (Low Level Laser Therapy).

A LILT tem como principal indicação todos os quadros patológicos onde se busca obter melhor qualidade e maior rapidez do processo reparacional (quadros de pós-operatório, reparação de tecido mole, ósseo e nervoso), quadros de edema instalado (onde se busca uma mediação do processo inflamatório), ou nos quadros



de dores (crônicas e agudas). Quando, ao contrário, se oferece uma densidade tão alta de energia, a ponto dela transformar-se em dano térmico e ultrapassar o limiar de sobrevivência da célula, estaremos utilizando um laser com finalidade cirúrgica e estaremos trabalhando com lasers em alta intensidade (Almeida-Lopes, 1999).

Na odontologia, existe um grande número de aplicações para o laser de baixa intensidade de potência, fazendo-se rotineiro para bioestimulação óssea, em casos de implantes e cirurgia oral menor, para diminuição de sintomas de dor e edema, nos casos de pós-operatórios diversos, úlceras aftosas recorrentes, herpes, nevralgias e hipersensibilidade dentinária, além de recuperar quadros de paralisias e parestesias (Almeida-Lopes, 1997).

Desde o final da década de 80 e início de 90, alguns autores passaram a elucidar os mecanismos de ação dos lasers de baixa potência, começando a trabalhar com comprimentos de onda emitidos no infravermelho. Observou-se grandes evoluções terapêuticas quando do uso desses lasers aplicados *in vitro* (Almeida-Lopes *et al.*, 1998).

A introdução da tecnologia do laser no Brasil foi bastante tardia em comparação com outros países, principalmente nos países da Europa e nos Estados Unidos. Os trabalhos pioneiros nessa área remontam à segunda metade da década de 80, e foram realizados por Duarte além de outros pesquisadores em São Paulo. Posteriormente trabalhos na área foram publicados por Silveira e colaboradores (Pinheiro, 1998)

O laser terapêutico com ação biomoduladora foi criado em 1965 por Sinklair e Knoll. Na maioria dos semicondutores, a energia é liberada na forma de calor, porém, em materiais como o gálio, o alumínio e o arsênio, é liberada na forma de fótons. Os lasers mais comuns são variações do gálio: arseneto de gálio-alumínio (AsGaAl), que emite um espectro na faixa infravermelho, ou fósforo arseneto de gálio-índio (InGaAsP), que emite espectro visível de luz vermelha (600-680 nm) com potência entre 10 e 50 mW (Waslh, 1997).

BRUGNERA JÚNIOR e PINHEIRO (1998) descreveram que os lasers possuem os seguintes componentes: uma fonte de energia, um meio ativo sendo sólido, líquido ou gasoso e um tubo de ressonância, sendo este uma cavidade óptica

que possui espelhos nas extremidades. A energia, que é liberada pela fonte, excita os átomos contidos no meio ativo do aparelho, esses átomos retornam espontaneamente ao estado denominado metaestabilidade, ou seja, excitação intermediária e, a seguir, ao repouso. O laser é emitido em ondas cujo comprimento é igual ao meio ativo que o gerou. A unidade de medida é o Joule por centímetro quadrado ( $J/cm^2$ ). O ponto mais alto da onda é chamado de crista, e o mais baixo, de vale, sendo que o comprimento de onda refere-se à distância entre duas cristas sucessivas, sendo a frequência medida pelo número de cristas. Ainda relatam, que os lasers possuem propriedades singulares, que os diferenciam de outras fontes luminosas, como as citadas abaixo:

- Monocromaticidade: a luz laser é pura e composta de uma cor. A cor da luz é definida pelo respectivo comprimento de onda, que interage, de forma específica, com o tecido. Os átomos utilizados são idênticos, gerando fótons de mesmo comprimento de onda.
- Coerência: as ondas possuem a mesma fase. Há uniformidade de luz.
- Colimação: as ondas são direcionadas em paralelo, ou seja, viajam na mesma direção.

Para MACHADO (2000), a melhor fonte de irradiação caracteriza-se pelo custo reduzido, com o máximo de absorção da medicação, sem efeitos térmicos significativos. Os lasers de diodo afiguram-se, também, como alternativa de custo intermediário. Existem lasers de diodo cobrindo o espectro visível vermelho e infravermelho, podendo assim, atender a boa parte dos agentes fototerapêuticos já existentes no mercado. Tais lasers são capazes de fornecer luz pulsada de considerável potência, com precisão sobre o tecido a ser irradiado, graças a sistemas de distribuição baseados em feixes de fibras ópticas.

Os lasers de baixa intensidade possuem efeitos eminentemente analgésicos, anti-inflamatórios e biomoduladores, sendo utilizados para tratamentos de aftas, herpes labial, queilite angular, trismos, parestesia, hipersensibilidade dentinária, pós-cirúrgicos, pós-intervenções endodônticas. Como efeitos da laserterapia podem ser citados os aumentos da microcirculação local e da velocidade da cicatrização. O laser de baixa intensidade surgiu com Mester, na Hungria em 1967 e foi considerado

um bioestimulador que vem sendo utilizado por dentistas brasileiros há cerca de 20 anos. A terapia com lasers em baixa intensidade utiliza porções do espectro visível e infravermelho de luz. As primeiras pesquisas foram feitas com lasers de rubi, argônio e hélio-neônio que estão no espectro visível. Recentemente, os lasers de diodo semiconductor de arseneto de gálio (GaAs) e arseneto de gálio e alumínio (GaAlAs) no espectro infravermelho têm se tornado mais populares. Inicialmente eram utilizados lasers com potências de até 1mW, mas com o desenvolvimento da tecnologia os aparelhos passaram a ter potências entre 10 a 90 mW, o que diminuiu o tempo de aplicação (Lizarelli, 2003).

O laser cirúrgico é conhecido como laser de alta potência, laser ablativo, hard laser, laser de alta intensidade de energia (*HILT – High Intensity Laser Treatment*). Causa fotodestruição celular por elevação da temperatura do tecido com ação fototérmica que desnatura o conteúdo protéico da célula, o que determina propriedades de corte, coagulação, vaporização do conteúdo hídrico da célula e carbonização do tecido. Os três componentes mais comuns desse grupo são os lasers de argônio, de CO<sub>2</sub> e Nd-YAG (Pinheiro e Frame, 1992; Almeida-Lopes e Pinheiro, 1998).

Uma das áreas da saúde mais interessantes e atuais diz respeito ao estudo das interações dos diversos tipos de lasers com os tecidos biológicos, compreendendo inúmeras pesquisas a fim de avaliar os benefícios e possíveis efeitos adversos dessa técnica. A utilização do laser, na Odontologia, está em ascensão e já é uma realidade em diversos países, sendo empregada como técnica alternativa ou como coadjuvante ao tratamento convencional. Inúmeras são as técnicas de irradiação laser, estando presente nas diversas áreas odontológicas, e tendo indicação em tecidos moles e em tecidos duros. Quando se discute a interação de um feixe laser com um tecido biológico, deve-se levar em consideração tanto as propriedades e os parâmetros da radiação laser como as propriedades térmicas e ópticas dos tecidos (Gutknecht e Eduardo, 2004).

Os parâmetros e as propriedades do feixe laser, diretamente relacionados com a interação com os tecidos biológicos, são os seguintes:

- a) comprimento de onda do laser;

- b) modo de ação do laser: contínuo, interrompido, pulsado ou Q-switch;
- c) potência de pico do laser;
- d) taxa de repetição;
- e) área focalizada do feixe laser (densidades de energia e de potência);
- f) duração do pulso;
- g) quantidade de energia fornecida;
- h) modo de entrega: fibra óptica ou braço articulado (mais usado);
- i) modo de aplicação: com ou sem contato, focalizado ou não, em movimentos circulares ou sem deslocamento;
- j) presença ou não de sistema de refrigeração;
- l) tempo de exposição (Eduardo e Gutknecht, 2004).

Os efeitos biológicos comprovados da estimulação com laser incluem ativação da produção de adenosina trifosfato (ATP) e da proliferação das fibras colágenas, formação de enzimas específicas, estimulação da drenagem linfática, angiogênese, aumento da síntese de DNA e de proteínas (Brugnera Júnior *et al.*, 1998).

O laser é uma luz amplificada produzida por radiação eletromagnética que se manifesta como luz monocromática, enquanto a luz branca (policromática) emitida pelas lâmpadas comuns apresenta ondas no mesmo comprimento e nas mesmas fases ondulatórias, e portanto, somam energia. A espessura da camada tecidual a ser atingida dependerá do tipo de laser, da potência usada e do tempo de aplicação. Diferentes reações teciduais podem ser obtidas na terapêutica de lasers de baixa potência, mas, a escolha do comprimento de onda, dosagem e tempo de exposição estão diretamente relacionados com alguns fatores intrínsecos do paciente, como nutrição tecidual e sistêmica e idade e gênero, o que explicaria a obtenção de diferentes respostas. Embora muitos trabalhos tenham abordado de maneira extensiva a atuação da radiação laser nos tecidos, ainda existem vários questionamentos sem respostas. Os mecanismos que são efetivamente

responsáveis pela estimulação da atividade fibroblástica ainda não foram totalmente elucidados, bem como a dose ótima de terapia laser de baixa potência para a estimulação da regeneração tecidual (Wainwright, 1996; Wainwright, 1998; Machado, 2000; Garcez *et al.*, 2003; Lambrechts *et al.*, 2005; Bevilacqua *et al.*, 2006; Souza *et al.*, 2006; Gonçalves *et al.*, 2007).

Os avanços tecnológicos vêm sofrendo crescentes desenvolvimentos, tendo como resultados, novos e melhores dispositivos e métodos em vários setores da vida. Isso tem sido verdadeiro para os lasers. As quatro décadas de história do laser nas áreas biológicas focalizam a tentativa de se revelar os mecanismos de ação, assim como a expansão de suas mais diversas utilizações. Atualmente, procura-se determinar qual o parâmetro mais efetivo para sua utilização nas diferentes áreas da saúde. Os lasers de baixa potência possuem finalidade terapêutica, ou seja, atuam como analgésico, apresentando efeitos anti-inflamatórios e biomoduladores, e tem igualmente aplicação em algumas condições patológicas peculiares que afetam a mucosa oral, como mucosites pós-químico e radioterapia, herpes, aftas, candidíases, estomatites, entre outros (Ribeiro e Zezell, 2004).

GIOVANI *et al.*, (2007) realizaram um estudo com o objetivo de avaliarem a eficácia do laser de baixa intensidade de potência de Arseneto de Gálio e Alumínio em lesões de periodontite ulcerativa necrosante (PUN) em pacientes portadores do vírus HIV. O objetivo inicial foi reduzir a utilização sistêmica de analgésicos e medicações anti-inflamatórias. Quarenta pacientes diagnosticados com HIV foram divididos em dois grupos. Grupo A (controle): receberam tratamento convencional; Grupo B: receberam além do tratamento convencional a aplicação do laser com redução de prescrição medicamentosa. Os pacientes do grupo B exibiram resultados melhores em relação a dor e reparação tecidual quando comparados aos pacientes do grupo controle. Os autores concluíram que o laser de baixa intensidade de potência foi efetivo e recomendado nos tratamentos clínicos de periodontite ulcerativa necrosante.

## 2.4 TERAPIA FOTODINÂMICA

Pesquisas relataram que a luz solar é utilizada com finalidade terapêutica desde os primórdios da civilização. Substâncias fotossensibilizadoras eram obtidas de plantas que, aplicadas sobre a derme, promoviam a absorção de luz solar, objetivando a cura da discromia causada pelo vitiligo. Diversas formas de terapia com luz solar foram difundidas pelos árabes, gregos e romanos, para tratamento de doenças de pele, e ainda hoje se utilizam medicamentos que possam sofrer interação com a luz, além de existir inúmeros medicamentos fotossensíveis (Brugnera Júnior e Pinheiro, 1998).

A terapia fotodinâmica (PDT) é caracterizada por um conjunto de processos físicos, químicos e biológicos. Essa técnica parte do princípio de que a interação de luz de comprimento de onda adequado, com um composto não tóxico (fotossensibilizador) previamente injetado ou ativado no organismo, juntamente com oxigênio celular, resulta em espécies químicas reativas capazes de induzir à morte celular (Reys, 2004).

Tanto o laser de alta, como o de baixa potência podem ter ações antimicrobianas muito eficazes. O de alta potência destrói bactérias e outros micro-organismos por aumento de temperatura. Já os lasers de baixa potência podem ter efeito antimicrobiano quando associados a corantes que absorvem a radiação. É a chamada terapia fotodinâmica (*Photodynamic Therapy* - PDT), atualmente empregada na prática clínica para tratar câncer. “Na PDT, a radiação Laser absorvida pelo corante ativa reações químicas no ambiente rico em oxigênio, gerando radicais livres e outras substâncias que inalam células ou micro-organismos”, explica a pesquisadora Martha Ribeiro do CLA - IPEN. O procedimento elimina até 100% dos micro-organismos *in vitro*, sem propiciar o surgimento de cepas bacterianas resistentes, o que é comum quando se faz uso frequente de antibióticos, ou antissépticos. Até recentemente restrita a estudos *in vitro*, a terapia fotodinâmica vem apresentando bons resultados (Mateos, 2005).

Em 2002, LACAZ *et al.*, referiram que a maioria dos agentes antifúngicos atua sobre os esteróis da membrana celular fúngica ou contra enzimas que regulam a síntese de ácidos nucleicos. O uso indiscriminado de antifúngicos tem proporcionado

resistência nas espécies *C. albicans* e *C. não albicans*. Ao aplicar uma droga antifúngica, principalmente quando por via sistêmica, deve-se sempre avaliar seus efeitos colaterais, prescrevendo apenas quando necessário, deixando de prescrever quando não houver uma indicação válida. As micoses oportunistas em pacientes imunodeprimidos por mecanismos os mais diversos exigem, para seu tratamento, conduta especial, em particular no sentido de se evitar o aparecimento dessas micoses. Elas ocorrem, principalmente, em casos de Aids, em transplantados renais e de medula óssea ou em pacientes com hemopatias e neoplasias diversas, que se submetem a tratamentos prolongados com quimioterapia, antibióticoterapia e corticoides por via sistêmica.

Para TEICHERT *et al.*, (2002) a sensibilidade dos micro-organismos à PDT (Photodynamic Therapy) sugere a aplicabilidade da técnica *in vivo*, em infecções localizadas de pouca profundidade e de microbiota conhecida. Pode-se citar como principais vantagens dessa terapia seu baixo custo, ausência ou presença mínima de efeitos colaterais, ausência de ação sistêmica e baixa toxicidade do azul de metileno, além de reduzir a probabilidade de recorrência dessas infecções. Os autores, após infectarem a mucosa oral de camundongos com *Candida sp* e aplicarem a terapia fotodinâmica, verificaram que o efeito desta dependeu da concentração do fotossensibilizador, que foi melhor à medida que aumentava a concentração do corante, sendo o índice 100% letal a 450 e 500 µg/ml.

É comprovado que os efeitos da terapia fotodinâmica sobre células fúngicas evidenciam-se como um método alternativo viável para tratar micoses oportunistas, principalmente, em pacientes imunocomprometidos pelo vírus HIV. Algumas cepas de leveduras, como *C. krusei*, são resistentes às drogas comumente usadas como o fluconazol, tornando as terapias antifúngicas inadequadas.

De acordo com GARCEZ *et al.*, (2003), tanto os lasers de alta como de baixa intensidade podem ter efeito antimicrobiano, porém, os de alta intensidade eliminam micro-organismos por aumento de temperatura, enquanto os de baixa potência podem ter efeitos antimicrobianos quando associados a corantes ou fotossensibilizadores que absorvem a radiação emitida e seus efeitos térmicos não superam 0,1 a 0,5°C. Na odontologia, os efeitos antimicrobianos do laser têm sido empregados em diversas situações clínicas, como em antisepsia de feridas, em preparos cavitários, na redução de populações bacterianas de canais radiculares e em bolsas periodontais. A associação a corantes fotossensibilizadores potencializa a

capacidade de o laser terapêutico produzir inativação microbiana. O processo é denominado terapia fotodinâmica antimicrobiana ou APDT (Antimicrobial Photodynamic Therapy). A APDT consiste na associação de um agente fotossensibilizador, como o azul de metileno, geralmente exógeno, administrado por via tópica ou sistêmica, a uma fonte de luz visível, com o objetivo de provocar inativação microbiana. A APDT não deve ser considerada substituta de outros fármacos ou terapêuticas convencionais, mas como uma nova modalidade de tratamento de infecções localizadas e como tratamento complementar eficaz de infecções bucais, principalmente em casos de micro-organismos resistentes.

Em um estudo *in vitro*, BLISS *et al.*, 2004, obtiveram como resultado em sua pesquisa, que a PDT poderá ser uma abordagem alternativa para as atuais modalidades terapêuticas anti *Candida* no estabelecimento da resistência aos anti-fúngicos convencionais.

RIBEIRO e ZECELL (2004); REYS (2004) relataram que a eficiência da terapia fotodinâmica é, essencialmente, dependente de três fatores:

- biológicos:
  - seletividade e retenção do fotossensibilizador na área alvo;
- físicos:
  - intensidade da radiação eletromagnética que chega à região de tratamento (propriedades ópticas do tecido);
  - eficiência da absorção dos fótons ativadores;
  - eficiência da transferência de energia de excitação da molécula fotossensibilizadora para o substrato;
- químicos:
  - efeito oxidante na molécula;
  - a molécula fotossensibilizadora deve possuir tempo de vida razoavelmente longo dos estados excitados para permitir a transferência de energia.

DOBSON e WILSON (1992) ao estudarem a PDT com laser He-Ne, no comprimento de onda de 632,8 nm, em biofilmes bacterianos *in vitro*, utilizando tanto o azul de metileno nas concentrações de 0,01% e 0,1%, quanto o azul de toluidina a 0,01%, verificaram que, em 30 segundos (16,5 J/cm<sup>2</sup>), foram letais a *Streptococcus sanguinis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Actinobacillus*



*actinomycescomitans*. O azul de toluidina foi eficaz em erradicar as bactérias no tempo de dez segundos de irradiação (5,5 J/cm<sup>2</sup>).

No estudo *in vitro* WILSON e MIA (1993), comprovaram que a viabilidade da *Candida sp* não foi afetada apenas pela exposição aos lasers AsGa e He-Ne, mas também que, quando as espécies ficaram na permanência do azul de metileno na concentração de 100 µg/ml, por um período de 5 minutos e sofreram aplicação do laser diodo (AsGa) por 120 segundos, na potência de 11mW, energia de 1,32 J e comprimento de onda de 660nm foi constatada a erradicação do fungo. O azul de metileno apresentou toxicidade à *C. albicans* nas concentrações de 100 µg/ml e 1 mg/ml, reduzindo a contagem de células viáveis em 17 e 35% respectivamente.

Segundo WAINWRIGHT (1996), o mecanismo de ação ocorre quando o agente fotossensibilizador absorve os fótons da fonte de luz e seus elétrons passam a um estado excitado. Na presença de um substrato, como por exemplo, o oxigênio, o fotossensibilizador ao retornar ao seu estado fundamental, transfere sua energia ao substrato. Esta interação pode, por exemplo, ocorrer pela transferência de elétrons para o oxigênio levando à formação do radical peróxido, ou pode ainda ocorrer a abstração do hidrogênio de uma biomolécula. Em ambos os casos o resultado final é um radical com potencial para causar danos às áreas circunvizinhas. O estado tripleto do fotossensibilizador pode também transferir sua energia de excitação para o oxigênio molecular no estado fundamental. A molécula resultante será então o oxigênio singleto, que é um poderoso agente oxidante e altamente tóxico para as células.

WAINWRIGHT (1998) afirmou que a utilização da terapia fotodinâmica tem sido utilizada no tratamento de doenças infecciosas de origem bacteriana, fúngica e algumas doenças causadas por vírus e parasitas. Nessa terapia, o tempo de contato do fotossensibilizador com o micro-organismo deve ser considerado. Um fotossensibilizador que é absorvido lentamente pelo micro-organismo deve primeiro, causar dano a parede celular, enquanto efeitos diferentes, como quebra de cadeia de ácidos nucleicos ocorrerão, aparentemente, em tempos de incubação mais longos.

Diversos estudos científicos propõem a utilização de um laser de emissão vermelha associado a um fotossensibilizador azul como método promissor para redução microbiana. Surge então, como alternativa para o tratamento da candidíase da mucosa oral, em suas diferentes formas, a terapia fotodinâmica. A *Candida*

*albicans*, em sua forma leveduriforme ou hifal, também é sensível a PDT com os corantes azuis (Ribeiro e Zezell, 2004; Souza *et al.*, 2006).

A permanência do azul de metileno e do azul de toluidina por uma hora, nas concentrações de 44 a 230  $\mu\text{M}$ , e entre 4 e 200  $\mu\text{M}$ , respectivamente, sem aplicação da luz, apresentou efeito bactericida contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Como são hidrofílicos, podem passar através dos canais de proteína que são preenchidos por água, presentes na membrana externa das bactérias Gram-negativas. Quanto maior esta habilidade de o fotossensibilizador difundir-se através da membrana, maior será o grau de destruição bacteriana. Ainda, quanto maiores a concentração e a permanência do fotossensibilizador, maior o efeito bactericida do mesmo sem a aplicação da luz. O baixo peso molecular desses corantes, suas cargas positivas e a hidrofilia permitem aos mesmos penetrar com sucesso a membrana plasmática bacteriana (Usacheva *et al.*, 2001).

No estudo *in vitro* SOUZA *et al.*, (2006), tiveram como objetivo avaliar os efeitos da irradiação a laser (685nm) associado com fotossensibilizadores na viabilidade de diferentes espécies de *Candida*. As suspensões de *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida Krusei* e *Candida tropicalis*, foram obtidas com auxílio da câmara de Neubauer com  $10^6$  células viáveis por mililitro. Foram removidas 10 amostras de cada uma das espécies que posteriormente foram irradiadas com o laser de diodo (685) com  $28 \text{ J/cm}^2$  na presença de azul de metileno (0,1mg/ml). A irradiação laser na presença de azul de metileno reduziu um número de CFU/ml em 88,6% para *C. albicans*, 84,8% para *C. dubliniensis*, 91,6% para *C. krusei* e 82,3% para *C. tropicalis*. Para esse estudo os autores sugeriram o efeito fungicida nas espécies de *Candida* estudadas após a fotoativação do azul de metileno pelo laser vermelho em 685nm.

FARIA *et al.*, (2007) realizaram um estudo para avaliação dos efeitos da terapia fotodinâmica na candidíase bucal em ratos. A candidíase experimental foi induzida por inoculações orais de cepas de *C. albicans*. Após sete dias, a lesão de candidíase formada no dorso da língua dos animais foram tratadas em uma única sessão de terapia fotodinâmica, utilizando o azul de metileno como fotossensibilizador. Os grupos que receberam a terapia apresentaram menor alteração do epitélio e menor resposta inflamatória crônica em relação ao grupo controle. O grupo tratado apenas com laser apresentou lesões epiteliais e resposta

inflamatória crônica mais intensa do que os demais grupos. O grupo tratado apenas com fotossensibilizador demonstrou lesões teciduais semelhantes ao grupo controle.

GIOVANI *et al.*, (2007) reportaram que os lasers de baixa intensidade de potência, por meio da laserterapia, são meios auxiliares efetivos e recomendados. No tratamento de pacientes com respostas deficientes, como no caso de pacientes vivendo com HIV/Aids, auxiliam acelerando os processos de reparação tecidual, além de diminuir a algia e as inflamações teciduais, fazendo com que esses pacientes utilizem menor quantidade de medicamentos, além das terapias antirretrovirais preconizadas, diminuindo efeitos colaterais adversos.

CADASTRO e GIOVANI (2009) em um estudo prospectivo aleatório, avaliaram a eficácia da terapia fotodinâmica no tratamento da candidíase oral em pacientes HIV positivos. Os pacientes apresentavam sinais macroscópicos de candidíase oral, atendidos no Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais (CEAPE – UNIP). Foi realizada a citologia na 1ª consulta para chegar-se ao diagnóstico e nova coleta no 7º dia para avaliar a efetividade da terapêutica. Após a coleta da citologia aplicou-se o agente fotossensibilizador azul de metileno na concentração de 0,1 mg/ml com swab estéril sobre toda extensão da lesão, em seguida realizou-se a aplicação única do laser de baixa intensidade de potência (Arseneto de Gálio e Alumínio – GaAIs) – 790nm e 30mW de potência, durante 2 minutos e 20 segundos, por varredura até contemplar toda área da lesão clínica, gerando uma densidade de energia de 4 J/cm<sup>2</sup>. A resposta ao tratamento pela terapia fotodinâmica foi evidenciada com sucesso em todos os pacientes tratados, que no 7º dia confirmaram total ausência clínica e citológica de lesões. Os autores concluíram que a terapia fotodinâmica mostrou-se como um efetivo método alternativo para a inativação da presença das lesões fúngicas, evitando efeitos colaterais adversos e proporcionando conforto, bem estar e melhorias na qualidade de vida dos pacientes.

GIROLDO *et al.*, (2009), estudaram o efeito da terapia fotodinâmica utilizando o azul de metileno na permeabilidade da membrana celular da *Candida albicans*. Os resultados dos autores demonstraram que a combinação de azul de metileno e laser de baixa potência (684 nm) promoveu uma diminuição no crescimento da *Candida*. A diminuição era mais pronunciada na presença do azul de metileno na concentração de 0,05 mg/ml e com uma densidade de energia do laser de 28 J/cm<sup>2</sup>. A diminuição do crescimento da *Candida* foi sugerida pelos autores estar

relacionada com o aumento da permeabilidade da membrana, que com o azul de metileno aumentam as chances de inibição de suas pilhas celulares.

JUNQUEIRA *et al.*, (2009) desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos da terapia fotodinâmica na candidíase oral em ratos. A candidíase foi introduzida experimentalmente do dorso da língua de 72 ratos, que foram divididos em quatro grupos de acordo com o tratamento recebido: tratados com fotossensibilizador azul de metileno e laser de baixa potência (L+P+); tratados apenas com laser de baixa potência (L+P-); tratados apenas com o fotossensibilizador (L-P+); não tratados com o laser e nem com o fotossensibilizador. Os ratos foram sacrificados imediatamente, 1 ou 5 dias após receberem o tratamento, para análise microscópica do dorso de língua. Os autores chegaram à conclusão de que o grupo que recebeu como tratamento a terapia fotodinâmica (L+P+) exibiu poucas alterações epiteliais e uma resposta inflamatória crônica mais discreta que as evidenciadas no grupo (L-P-). O grupo (L+P-) exibiu as maiores alterações em relação aos demais grupos estudados. O grupo (L-P+) exibiu lesões em tecidos similares àquelas do grupo (L-P-).

ROSSONI *et al.*, (2009) realizaram estudo com objetivo de avaliar os efeitos da fotossensibilização do azul de metileno, azul de toluidina e verde de malaquita por laser de baixa potência nas densidades de energia de 15,8; 26,3 e 39,5 J/cm<sup>2</sup> sobre *Candida albicans*. Suspensões de *Candida albicans* foram padronizadas em espectrofotômetro. A partir dessas suspensões, foram realizados 120 ensaios para cada fotossensibilizador, divididos em quatro grupos de acordo com as seguintes condições experimentais: irradiação com laser e fotossensibilizador, irradiação somente com laser, tratamento somente com o fotossensibilizador, e ausência de laser e fotossensibilizador. A seguir, foram realizadas diluições seriadas e semeaduras em Ágar Sabouraud para contagem de unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/ml). Os dados foram submetidos à análise de variância e teste de Tukey. Todos os fotossensibilizadores testados foram eficazes na redução do número de *C. albicans* após a realização da terapia fotodinâmica. A redução de UFC/ml foi dependente da densidade de energia testada. Os autores concluíram que o azul de toluidina, azul de metileno e verde de malaquita evidenciaram resultados eficazes como fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica antimicrobiana contra *C. albicans*.

Os micro-organismos causadores da cárie dentária e demais doenças da cavidade bucal são encontrados organizados em biofilmes, sobre as superfícies dos dentes e tecidos adjacentes, os quais geralmente apresentam resistência aos métodos convencionais de tratamentos. Diante do exposto, PEREIRA *et al.*, (2009) realizaram um estudo com objetivo de avaliar o efeito da terapia fotodinâmica em biofilmes formados por *C. albicans* (GA), *S. aureus* (GB) e *S. mutans* (GC), isolados e em associações (GD-G). Os biofilmes foram formados em discos de resina acrílica com caldo BHI com 5% de sacarose por 5 dias. A seguir, os discos foram lavados com solução fisiológica e sensibilizados por 5 minutos com 100 µL de azul de metileno (0,1 mg/ml) e irradiados por 1 minuto e 38 segundos com laser de baixa potência de AsGaAl com 660 nm. Os biofilmes foram desprendidos em solução fisiológica em agitador ultrassônico. Foram realizadas diluições e alíquotas semeadas em Ágar seletivos e incubadas por 48 horas. Os números de UFC/ml em Log10 foram analisados estatisticamente (ANOVA, teste de Tukey,  $p < 0.05$ ). Também foi realizada a microscopia eletrônica de varredura (MEV) nos discos com biofilmes antes e após a terapia instituída. Houve redução estatística em todos os biofilmes, sendo estas em Log10 de: GA 2,32 de *C. albicans*; GB 3,29 de *S. aureus*; GC 2,81 de *S. mutans*; GD 1,89 de *C. albicans* e 2,44 de *S. aureus*; GE 1,73 de *C. albicans* e 2,21 de *S. mutans*; GF 2,22 de *S. aureus* e 2,10 *S. mutans*; e GG 1,00 de *C. albicans*, 1,47 de *S. aureus* e 1,25 de *S. mutans*. As imagens de MEV mostraram uma diminuição predominante nas camadas superiores dos biofilmes. Concluiu-se que a terapia fotodinâmica pode ser eficaz no tratamento de biofilmes e doenças relacionadas à cavidade oral.

### 2.4.1 FOTOSSENSIBILIZADORES

A PDT consiste na associação de um agente, normalmente exógeno, e uma fonte de luz, com o objetivo de provocar necrose celular (utilizada em tratamento de tumores) ou morte microbiana. Os compostos em questão são chamados fotossensibilizadores, e sob iluminação, produzem espécies reativas de oxigênio. As subsequentes reações no meio biológico resultam em inativação das células alvo. A iluminação precisa da área alvo aumenta a seletividade da terapia, uma vez que somente na área irradiada acontece o processo fotodinâmico (Wainwright, 1996).

Um fotossensibilizador deverá ter banda de absorção ressonante com o comprimento de onda da fonte de luz a ser utilizada. Um agente fotossensibilizador ideal deve apresentar as seguintes características: estabilidade biológica, eficiência fotoquímica, seletividade pela célula alvo e mínimo efeito tóxico às células normais (Wainwright, 1996; Teichert *et al.*, 2002).

São drogas farmacologicamente inativas, porém, quando expostas à radiação ultravioleta ou à luz solar, são convertidas em seus metabólitos ativos; isso produz uma reação que beneficia o tecido doente. Esses compostos podem ser administrados tópicos ou sistemicamente (Bliss, 2004).

WILSON e MIA (1994) reportaram que o agente causal da candidíase oral mostrou-se susceptível ao fotossensibilizador azul de metileno. A terapia fotodinâmica com utilização de um agente sensível azul tem um valor significativo dentro da idéia da alta incidência dessa doença em pacientes portadores do vírus HIV, desde que seja administrado localmente, esperando-se assim não causar uma carga aumentada do sistema imunológico ou os efeitos colaterais que possam ser vistos quando associados aos medicamentos antirretrovirais.

COLUSSI *et al.*, (1996) relataram que um grande número de fotossensibilizadores está sendo testado em laboratório ao redor do mundo, com resultados extremamente promissores. Uma substância química para atuar como sensibilizador deve possuir propriedades específicas tais como:

- Ser solúvel e permanecer estável em solução aquosa a pH fisiológico, para permitir circulação e acúmulo seletivo nas células.
- Possuir habilidade para ser transportada passiva ou ativamente dentro das células e ter um alvo intracelular conhecido.

- Apresentar alto rendimento quântico do sensibilizador (facilidade para absorver ou emitir fótons), nos estados tripleto ou singleto, caracteriza um excelente candidato para PDT.
- Não ser tóxico, deve ter mínima morbidez para o hospedeiro em níveis terapêuticos, e ser rapidamente metabolizado para minimizar possíveis efeitos colaterais potenciais.

WAINWRIGHT (1998) classificou o fotossensibilizador azul de metileno como um corante fenotiazínico, semelhante ao azul de toluidina. Possui faixa de absorção em torno de 600 a 700 nm com pico de absorção em 660 nm. Os dois são utilizados em baixas concentrações, normalmente sem causar toxicidade em tecidos humanos, mas em determinadas concentrações, apresentam potencial citotóxico às células bacterianas e células humanas, devendo ser utilizados em concentrações baixas, diminuindo sua absorção pela luz laser e sua eficácia na redução microbiana. Foi demonstrado que pequenas doses e comprimento de onda adequados são suficientes para inativar micro-organismos pela técnica da terapia fotodinâmica.

Também deve possuir propriedades como estabilidade biológica, ser fotoquimicamente eficaz, seletivo e minimamente tóxico aos tecidos normais (Garcez *et al.*, 2003; Bliss, 2004).

A primeira geração de drogas para a terapia fotodinâmica, à base de derivados hematoporfirínicos, surgiu na década de 50. Na década de 60, foi verificado acúmulo de porfirinas preferencialmente em tumores, implantados em camundongos e ratos, observando-se que a incidência de luz proporcionava regressão da doença. A partir da década de 70, várias preparações de derivados porfirínicos começaram a ser testadas para uso em terapia fotodinâmica. As características gerais das drogas usadas em terapia fotodinâmica são: elevada afinidade e penetração no tecido doente em detrimento do tecido saudável, absorção molar na região espectral entre 600 e 1000 nm, fotossensibilidade não prolongada, simplicidade na formulação, reprodutibilidade, estabilidade do formulado, rápida eliminação do corpo, características fotofísicas favoráveis, baixa citotoxicidade, facilidade de manuseio sintético, custos reduzidos, roteiros de validação, além de produção em escala industrial (Simplício, 2002).

A eficácia dos fotossensibilizadores é avaliada a partir das propriedades fotofísicas e fotoquímicas de seus monômeros. A concentração do azul de metileno e do azul de toluidina para erradicar bactérias depende de sua capacidade de formar

dímeros, o que acontece na presença de sais inorgânicos ou com o aumento da concentração dos mesmos. Tal habilidade é conhecida como metacromasia. Com isso, ocorre mudança da absorção máxima do corante a um comprimento de onda menor (Soukos *et al.*, 1996).

A banda de absorção do azul de metileno varia entre 620 e 700nm com ótima penetração nos tecidos e absorção máxima em 665nm em solução aquosa. Devido à baixa toxicidade, aceitação no campo médico e potencial antimicrobiano fotoativo, o azul de metileno é o fotossensibilizador ideal para terapêutica antifúngica (Teichert *et al.*, 2002).

No trabalho de USACHEVA *et al.*, (2003), foi verificado que na ausência de bactérias, esses fotossensibilizadores tinham maior capacidade de formar dímeros em solução salina do que em água destilada. Tal fato indica que ânions inorgânicos têm capacidade de induzir a agregação dos corantes fenotiazínicos. Quando se adicionaram bactérias à solução, a atividade de ambos aumentou consideravelmente, sendo que os micro-organismos Gram-negativos induziram maior dimerização que os Gram-positivos. O efeito bactericida evidencia o envolvimento dos dímeros na inativação bacteriana, já que, quando se aumentou a concentração do corante, ocorreu maior taxa de inativação bacteriana. Como são catiônicos, esses corantes interagem eletrostaticamente com os diferentes polímeros da superfície da célula bacteriana carregados negativamente. Isso induz a dimerização de moléculas de corante ligadas aos sítios aniônicos dos polímeros bacterianos e formação de dímeros ligados à superfície da célula bacteriana. Portanto, hidrofobicidade, indicada pelo coeficiente de partição do corante, a ligação de monômeros e dímeros à membrana celular bacteriana e a concentração do fotossensibilizador determinam o potencial bactericida deste.

Para fotossensibilizadores, é importante que o estado tripleto T1 seja bem povoado e relativamente de longa duração. Se isto acontecer, o fotossensibilizador excitado tem tempo de reagir com seu ambiente (por transferência eletrônica/reações redox) ou transferir sua energia de excitação a uma molécula de oxigênio produzindo sua forma altamente reativa. Se essas reações são iniciadas no meio biológico, por exemplo, dentro de um tumor ou na parede celular bacteriana, pode acontecer morte celular e biológica. Dois tipos de reação química podem ocorrer. Na reação do tipo I o fotossensibilizador sofre degradação por ação direta da luz, levando-o a uma transformação química, que resulta na formação das



EROs (peróxido de hidrogênio, íons hidroxila, radicais hidroxila, ânion superóxido, etc), que são tóxicas ao micro-organismo. Na reação tipo II, a molécula do fotossensibilizador é preservada, participando do processo apenas como um elemento capaz de transferir a energia da fonte de luz ao oxigênio molecular, levando-o a um estado singleto excitado. Neste estado, o oxigênio é quimicamente reativo, o que causa oxidação a componentes das células, levando-as à morte (Reys, 2004; Machado, 2000).

Outro agente fotossensibilizador, o verde de malaquita, é utilizado com rotina na clínica odontológica e apresenta a característica de interagir com várias substâncias orgânicas. Possui afinidade com a albumina no soro bovino e com os lipídios, ligando e sendo capaz de pigmentar bem o biofilme oral aderido à superfície dos elementos dentais. Essa pigmentação tem como finalidade auxiliar o exame periodontal, para quantificação profissional do biofilme, levando à documentação do índice de placa bacteriana em cada sessão de tratamento periodontal. Também é muito útil para mostrar ao paciente onde existe biofilme e como ele irá fazer a higiene oral, buscando remover os depósitos bacterianos aderidos aos seus dentes (Sture Nyman, 1997).

PRATES *et al.*, (2007) investigaram a capacidade do fotossensibilizante verde malaquita associado a um laser vermelho em eliminar a bactéria periodontopatogênicas, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, e investigar a foto degradação do corante após a PDT através de espectroscopia de absorção óptica. Cultivos de *A. actinomycetemcomitans* foram irradiados com 30 mW de potência na presença ou na ausência do fotossensibilizante. A concentração utilizada foi de 0,01%. O tempo de pré-irradiação para o grupo com culturas em campo escuro foi 5 minutos. Na presença do corante, dois tempos de pré-irradiação foram analisados, três (5,4 J/cm<sup>2</sup>) e cinco minutos (9 J/cm<sup>2</sup>). As amostras foram diluídas para realizar a contagem de unidades formadoras de colônias. Foram obtidos os espectros de absorção dos grupos estudados. Diferenças significantes foram observadas entre as duas doses empregadas nesse estudo. O uso do laser e do corante isoladamente não foram capazes de eliminar o micro-organismo. A absorção óptica mostrou que o verde malaquita é foto degradado após a irradiação. Estes resultados demonstraram que o *A. actinomycetemcomitans* pode ser foto eliminado pela associação do laser vermelho e o verde malaquita e que o corante é foto degradado após a irradiação.

MAJEWSKI (2008) realizou um estudo com objetivo de avaliar os efeitos da terapia fotodinâmica, utilizando-se os fotossensibilizadores azul de metileno e azuleno associados ao laser em baixa intensidade, sobre cepas de *Candida* isoladas da cavidade bucal humana. Foram estudadas 20 cepas de *Candida*, sendo 5 *C. albicans*, 4 *C. tropicalis*, 4 *C. glabrata*, 2 *C. parapsilosis*, 2 *C. kefyr*, 1 *C. krusei*, 1 *C. stellatoidea* e 1 *C. lipolytica*. Cada cepa foi submetida a 6 condições experimentais: associação de laser em baixa intensidade com 660 nm e azul de metileno (L+AM+), associação de laser e azuleno (L+AZ+), irradiação com laser (L+F-), tratamento com azul de metileno (L-AM+), tratamento com azuleno (L-AZ+) e tratamento apenas com solução fisiológica como controle (L-F-). Após o tratamento de cada cepa, foram realizadas diluições seriadas e semeaduras em Ágar Sabouraud dextrose. Os dados de unidades formadoras de colônias (UFC/mL) foram submetidos à análise de variância e teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). Os resultados demonstraram que todos os grupos tratados com laser (L+AM+, L+AZ+ e L+F-) apresentaram médias de UFC/mL (Log) inferiores aos grupos sem laser (L-AM+, L-AZ+ e L-F-). Os grupos com terapia fotodinâmica (L+AM+ e L+AZ+) apresentaram média de UFC/mL (Log) semelhante ou superior ao grupo L+F-. Concluiu-se que as cepas de *Candida* isoladas da cavidade bucal de pacientes submetidos à antibioticoterapia prolongada foram resistentes a terapia fotodinâmica com azul de metileno e azuleno nos parâmetros utilizados nesse trabalho.

### **3. PROPOSIÇÃO**

O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia da Terapia Fotodinâmica e da Nistatina (Micostatin<sup>®</sup>) no tratamento de candidíase oral em pacientes HIV.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi desenvolvida no Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais (CEAPE UNIP – SP), da Universidade Paulista, Câmpus Indianópolis – São Paulo, com aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade, sob nº 077/09 CEP-ICS-UNIP, conforme resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. (Anexo A)

### 4.1 MATERIAIS

Foram escolhidos aleatoriamente indivíduos, de ambos os gêneros, entre 20 e 70 anos de idade, com sorologia positiva para HIV, sabidamente confirmada através dos exames sorológicos ELISA ou Western blot, em tratamento odontológico no Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais da UNIP SP. Os pacientes selecionados apresentaram os sinais macroscópicos ou sinais da candidíase oral, com até 50% de comprometimento da mucosa oral caracterizando-se como leve ou moderada. Os pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo I: Terapia Fotodinâmica (aplicação profissional)

Grupo II: Nistatina – Micostatin<sup>®</sup> (domiciliar e durante 1 semana)

O período para o desenvolvimento da pesquisa abrangeu de abril de 2008 a janeiro de 2010.

Materiais utilizados:

#### - Exame Clínico

- Prontuário dos pacientes
- Luz artificial
- Espelho clínico odontológico Duflex<sup>®</sup> (SS White Artigos Dentários, Nova Era/Juiz de Fora, MG, Brasil)
- Máquina fotográfica Sony modelo T9 (Nº Série: 550968)

## - Citologia Esfoliativa

- Kolpofix – Fixador celular – Kolplast ci Ltda – 100 ml – Peso líquido 70 g (Registro Anvisa nº 59.231.530/0003-55, Ind. Brasileira)
- Lâmina de vidro com extremidade fosca lapidada – (Nº 4-0521)
- Espátula metálica nº 24 Duflex® (SS White Artigos Dentários, Nova Era/Juiz de Fora, MG, Brasil)
- Frasco de plástico para acondicionamento de lâminas de vidro para encaminhamento do material ao laboratório de anatomia patológica



**Fig. 1: Spray fixador, Espátula metálica, Frasco de plástico e Lâmina de vidro**

### - Laser de baixa potência

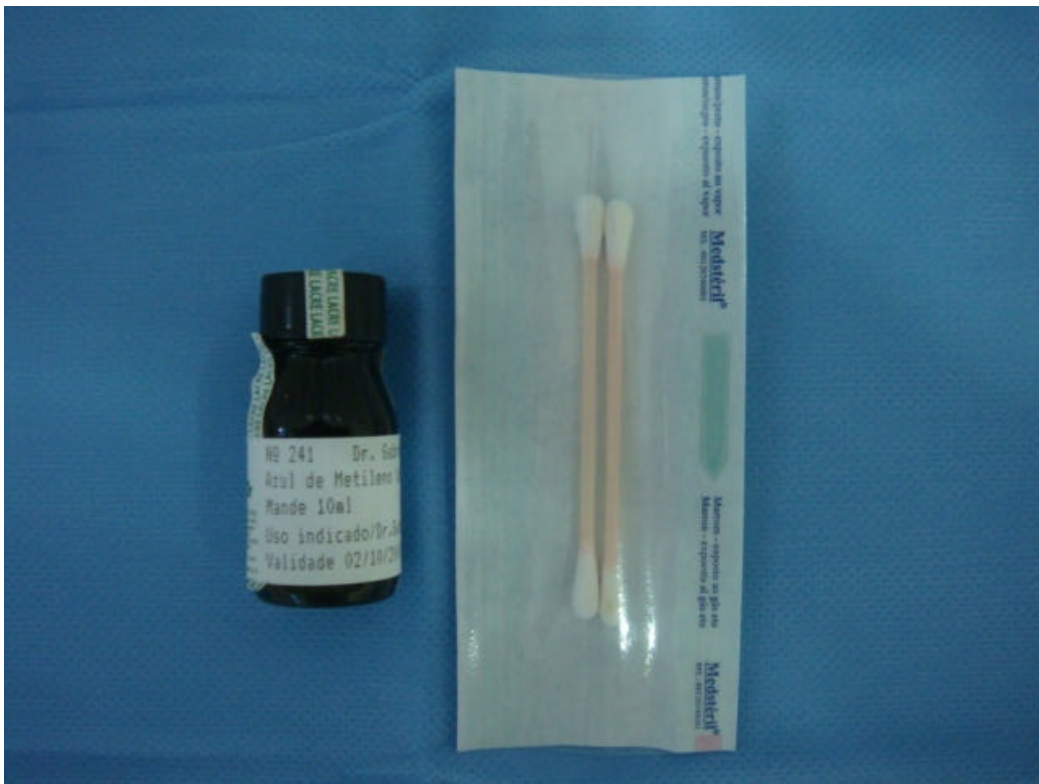
- Laser GaAlAs<sup>®</sup> (arseneto de gálio e alumínio – 790 nm e 30mW de potência (Marca comercial: J MORITA) N<sup>o</sup> Série: 10401
- Óculos de proteção fornecidos pelo fabricante



**Fig. 2: Laser de baixa potência (GaAlAs), Óculos de proteção**

### - Fotossensibilizador

- Azul de metileno na concentração de 0,1 mg/ml (Produto manipulado na farmácia de manipulação Boutique Viado D'ouro, nº 0600)
- Swabs comerciais Topz<sup>®</sup> (Lote: 07031741084)



**Fig. 3: Azul de metileno (0,1 mg/ml), Swabs estéreis**

**- Kit DentoBuff® (Inodon, Porto Alegre, R.S., Brasil) – DB: 0667**

Cada kit contendo:

- 20 flaconetes de vidro com tampa de pressão
- Um vidro âmbar com conta gotas
- 1 copo coletor de saliva graduado
- 1 caixa de gomas



**Fig. 4: Kit DentoBuff®**



## 4.2 MÉTODOS

Todos os pacientes dos dois grupos foram esclarecidos quanto ao teor e aos benefícios que a pesquisa poderia trazer. Após os esclarecimentos das dúvidas existentes, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da participação na referida pesquisa. (Anexo B)

Os pacientes estavam em tratamento odontológico no Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais – HIV/Aids, da Faculdade de Odontologia da Universidade Paulista, Câmpus Indianópolis, São Paulo – SP, portadores de sorologia positiva para o HIV, e com manifestações clínicas de candidíase bucal. Foram analisadas e coletadas as informações pertinentes à idade, raça, cor da pele, grau de instrução, doenças de ordem geral e oral, hábitos, fluxo salivar, provável meio de contaminação do HIV, a contagem de linfócitos T-CD4, carga viral, e terapia antirretroviral altamente potente (HAART) referentes aos dados obtidos no momento da anamnese e no exame clínico dos pacientes. Dentre as manifestações bucais, foram consideradas as lesões presentes no momento do exame clínico. Os exames bucais foram realizados pelo próprio pesquisador, utilizando-se equipamentos de proteção individual (EPI), preconizados pelas normas universais de biossegurança. Quando necessário, o exame clínico foi complementado por outros exames, como a cultura, conforme indicação para cada caso.

- Os pacientes selecionados apresentaram no momento do exame clínico os sinais macroscópicos ou sintomas da candidíase oral, com até 50% de comprometimento da mucosa oral, caracterizando-se como candidíase leve ou moderada.
- Foi estabelecida uma ordem de chegada para o tratamento, cabendo ao paciente 1 o tratamento pela técnica da terapia fotodinâmica e ao paciente 2 a terapêutica com o antifúngico Nistatina (Micostatin<sup>®</sup>) e assim sucessivamente.
- Foi realizada fotografia da manifestação.

- A citologia esfoliativa foi realizada na primeira consulta para confirmação do diagnóstico de candidíase, através do uso de espátula flexível 24F esterilizada, passando-a sobre a mucosa afetada e friccionando-a em lâmina de vidro que sofreu fixação celular aplicando-se o spray Kolpofix<sup>®</sup>. Feito o esfregaço, encaminhou-se o material para o Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Paulista para processamento e leitura.
  
- As 3 lâminas obtidas em cada coleta foram coradas da seguinte forma:
  - 2 lâminas pelo método PAS (Ácido Periódico de Schiff)
  - 1 lâmina pelo método HE (Hematoxilina Eosina)

Essas duas técnicas foram utilizadas visando garantir a fidelidade e especificidade dos resultados.

Em relação à leitura das lâminas preparadas, avaliou-se:

- Presença ou ausência de leveduras e hifas características sugestivas de *Candida*
- Quando presentes foram classificadas em quantidade, sendo a mensuração dada em pequena; moderada e severa

Tanto para o grupo I quanto para o Grupo II, depois do 7º dia de tratamento foram feitas novas coletas citológicas para avaliação das condutas terapêuticas adotadas, e a cavidade oral foi fotografada para controle.

Os demais passos também foram fotografados com a finalidade de documentação e comprovação dos procedimentos realizados e preservação dos casos.

Foi realizada a mensuração do fluxo salivar, pH, capacidade tampão, através de saliva estimulada durante 5 minutos, segundo método do teste salivar DentoBuff® (Inodon, Porto Alegre, RS, Brasil).

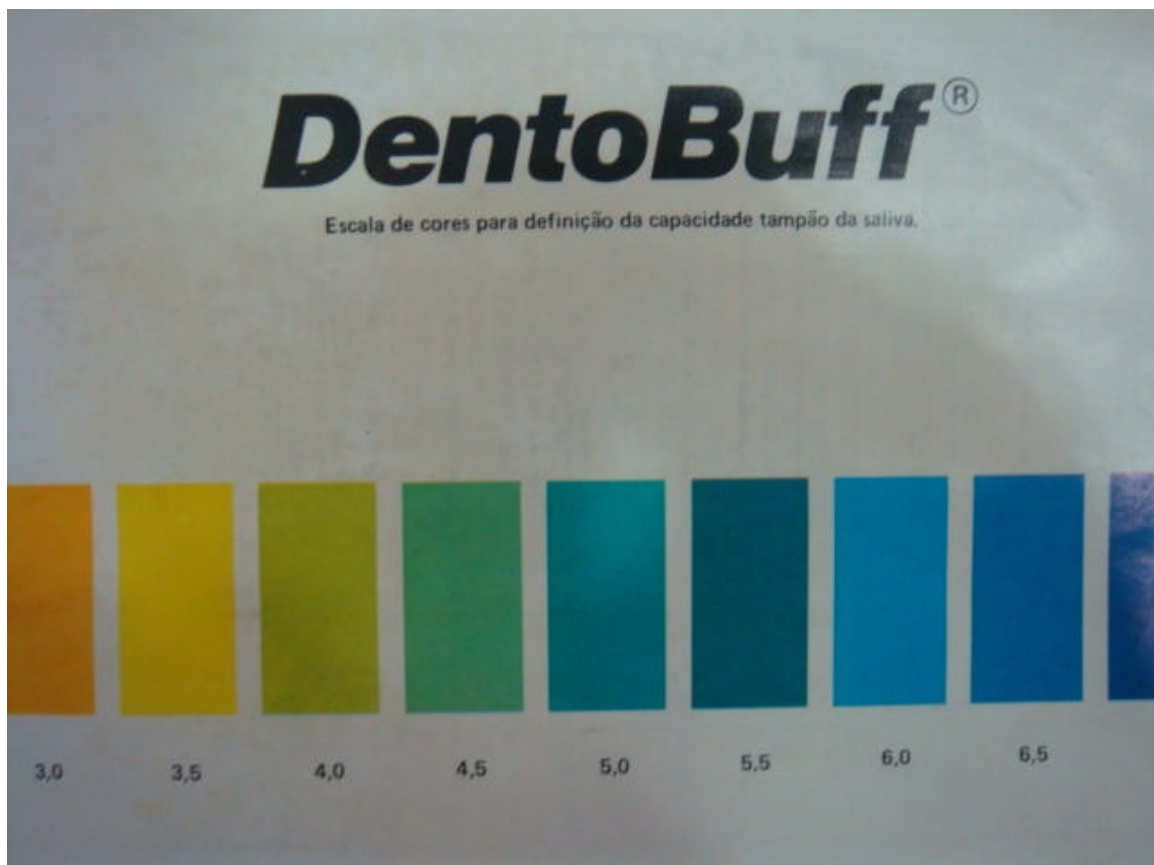
Como metodologia de aplicação, para tomada da amostra salivar, o paciente deveria estar em jejum por um período de duas horas antes de realizar o teste, permanecer em posição sentada e relaxada, mastigar um tablete de goma base que acompanha o kit, com o objetivo de estimular a secreção salivar. A partir daí iniciaria-se uma nova cronometragem de tempo por 5 minutos corridos, com o paciente continuando a mascar a goma neste período. Foi então iniciada a coleta de toda saliva secretada no copo graduado, em intervalos frequentes. No final do tempo estimado, foi coletado o volume total de saliva secretada para mensuração. O volume salivar foi dividido pelo tempo de coleta e comparado com a tabela de avaliação do fluxo.

Velocidade de secreção:

- Fluxo salivar normal: Entre 1,6 e 2,3 ml/min;
- Fluxo salivar intermediário: Entre 1,0 e 1,5 ml/min;
- Fluxo salivar baixo: Menos que 1,0 ml/min

## pH e Capacidade Tampão

Ainda com a mesma amostra de saliva coletada para o teste anterior do fluxo, foi removido 1,5 ml do volume total coletado de saliva no copo graduado, usando-se uma seringa descartável. Essa saliva foi adicionada a um flaconete contendo solução ácida, e adicionadas 4 gotas de indicador (presente no Kit) com conta gotas seguido pela agitação da mistura por 10 segundos. Foi feita uma comparação com a escala de cores, fazendo-se a avaliação da capacidade tampão da saliva por meio de tabela.



**Fig. 5: Escala DentoBuff®**

### Avaliação da Capacidade Tampão – Número

- Capacidade tampão baixa: pH menor que 4,5;
- Capacidade tampão intermediária: pH entre 4,5 e 5,5;
- Capacidade tampão normal: pH maior que 5,5 (variando de 5,6 a 7,0, com média de 6,6)

- **Grupo I (Aplicação Profissional)**

Foi submetido à aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana, ou seja, associação do Laser de Arseneto de Gálio e Alumínio – GaAIs – 790nm e 30mW e 4 J/cm<sup>2</sup> de densidade de energia, aplicado por varredura sobre o fotossensibilizador azul de metileno na concentração de 0,1mg/ml, aplicado com swab por toda extensão da lesão confirmada através da coloração impregnada; o corante foi mantido por 4 minutos sobre as superfícies coradas; seguido da aplicação do laser durante 2 minutos e 20 segundos. Foi aplicada a irradiação uma única vez no local afetado. Após a aplicação lavou-se a cavidade oral com jato de água orientando-se o paciente para que realizasse bochecho e que cuspsse após concluí-lo. No 7º dia foi colhida novamente a citologia esfoliativa e fotografada a candidíase oral a fim de controle e avaliação da conduta terapêutica aplicada. Todos esses procedimentos foram realizados pelo próprio pesquisador.

**Grupo II (Domiciliar e Durante 1 Semana))**

Foi submetido ao tratamento convencional para candidíase (leve e moderada), com antifúngico oral (Nistatina – Micostatin<sup>®</sup>, solução/bochechos). Uma nova coleta foi realizada no 7º dia da utilização do antifúngico (bochecho). A medicação foi mantida durante 7 dias com bochechos de 5 minutos 4 vezes ao dia, com a dose determinada pelo dispensador do produto, como dosador de medicamentos, fornecido pelo fabricante junto com o vidro de medicamento. O paciente foi orientado a não comer, nem escovar os dentes por um período de 1 hora após a realização do bochecho. Foi coletada novamente a citologia esfoliativa e fotografada a área a fim de controle e avaliação da conduta terapêutica aplicada. Esta conduta de tratamento foi realizada pelo próprio paciente em seu domicílio.

As informações de interesse para essa pesquisa foram compiladas nos prontuários dos pacientes e transcritas no formulário para coleta de dados, que posteriormente foram utilizados para a obtenção dos resultados. (Anexo C)

Os dados foram reunidos, analisados estatisticamente através de porcentagens e análise de significância (teste t-Student e teste  $\chi^2$ ).

As Tabelas 1 a 14 e os Gráficos 1 a 12 mostram os resultados obtidos para todas as variáveis nos grupos I e II. A Tabela 1 apresenta o valor do nível descritivo  $P$  do teste *t-Student para comparação de médias em amostras independentes* utilizado na comparação das médias das variáveis Idade e pH entre os grupos I e II. Os valores  $P$  das demais tabelas estão associados a testes *qui-quadrado de homogeneidade*, utilizados para comparar as distribuições das variáveis de interesse entre os grupos I e II. O nível de significância adotado foi igual a 0,05 (5%). Toda vez que o valor  $P < 0,05$ , dizemos que há evidência de diferença entre os grupos I e II (Bussab e Morettin, 2009).

## RESULTADOS

### 5.1- Descrição das Variáveis

As seguintes variáveis foram avaliadas:

- Grupo (I – tratamento profissional, II – tratamento domiciliar)
- Idade (anos completos);
- Gênero (Feminino, Masculino);
- Categoria de Exposição - CE (Bissexual - BISS, Heterossexual - HET, Homens que fazem sexo com homens - HSH, Usuários de drogas injetáveis - UDI);
- Cor da Pele (Leucoderma, Melanoderma);
- CD4 (0-199 Cél/m<sup>3</sup>, 200-499 Cél/m<sup>3</sup>, >500 Cél/m<sup>3</sup>);
- Carga Viral (Indetectável, Até 50 Mil/Cópias, Acima de 50 Mil/Cópias);
- Doenças Oportunistas Gerais;
- Doenças Oportunistas Bucais;
- Hábitos (Álcool, Fumo, Drogas Ilícitas, Nenhum);
- HAART (Sim, Não);
- pH;
- Fluxo Salivar (Baixo, Intermediário, Normal);
- Capacidade Tampão (Baixo, Intermediário, Normal);
- Exame Citológico – Pré Terapia Antifúngica (Ausente, Pequena, Moderada, Severa);
- Exame Citológico – Pós Terapia Antifúngica (Ausente, Pequena, Moderada, Severa).

Todas as variáveis foram avaliadas nos 32 pacientes dos grupos I e II.

## 5.2- Análise Estatística

Tabela 1. Média, desvio padrão (D.P.) e nível descritivo  $P$

Variável	Grupo	Média	D.P.	$P$
Idade	I	44,3	7,17	<b>&lt; 0,001</b>
	II	52,8	10,90	
pH	I	5,5	0,98	<b>0,420</b>
	II	5,5	0,86	

Para a variável Idade, há evidência de que a média para o grupo II é maior do que para o grupo I ( $P < 0,001$ ). Já, para a variável pH, não há evidência de diferença entre as médias sob os dois grupos.

A Tabela 2 e o Gráfico 1 mostram a distribuição de frequências conjuntas entre a variável Gênero e a variável Grupo. O valor  $P$  indica que há evidência de que as distribuições para os grupos I e II podem ser consideradas diferentes quanto à variável Gênero ( $P = 0,000$ ). Já, para as variáveis Categoria de Exposição, Cor da Pele, Hábitos, HAART, CD4, Carga Viral, Doenças Oportunistas Bucais, Doenças Oportunistas Gerais, Fluxo Salivar, Capacidade Tampão e Exame Citológico – Pré Terapia não há evidência de diferença entre os grupos I e II (valores  $P > 0,05$ ).



Tabela 2. Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Gênero e Grupo (entre parênteses encontram-se as porcentagens obtidas por coluna).

Gênero	Grupo		Total
	I	II	
<b>Feminino</b>	6 (18,8)	20 (62,5)	26 (40,6)
<b>Masculino</b>	26 (81,2)	12 (37,5)	38 (59,4)
<b>Total</b>	32 (100,0)	32 (100,0)	64 (100,0)
<b><i>P</i> &lt; 0,001</b>			

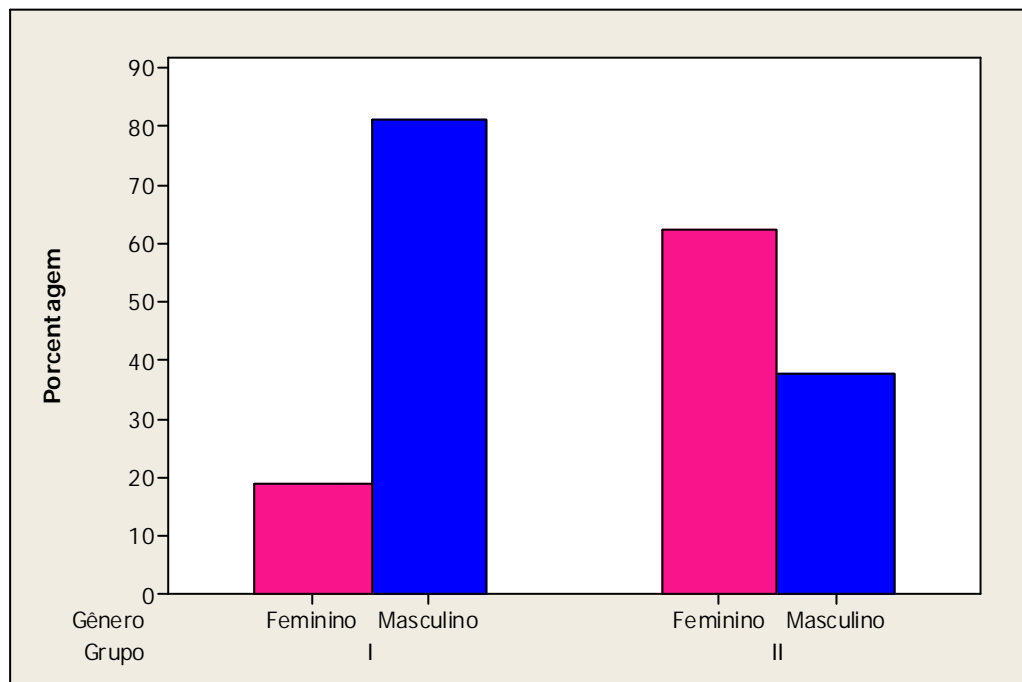


Gráfico 1. Gráfico de barras para a variável Gênero .

Tabela 3. Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Categoria de Exposição (CE) e Grupo (entre parênteses encontram-se as porcentagens obtidas por coluna).

CE	Grupo		Total
	I	II	
<b>BISS</b>	2 (6,2)	0 (0,0)	2 (3,1)
<b>HET</b>	14 (43,8)	20 (62,5)	34 (53,1)
<b>HSH</b>	14 (43,8)	8 (25,0)	22 (34,4)
<b>UDI</b>	2 (6,2)	4 (12,5)	6 (9,4)
<b>Total</b>	32 (100,0)	32 (100,0)	64 (100,0)
<b>P = 0,133</b>			

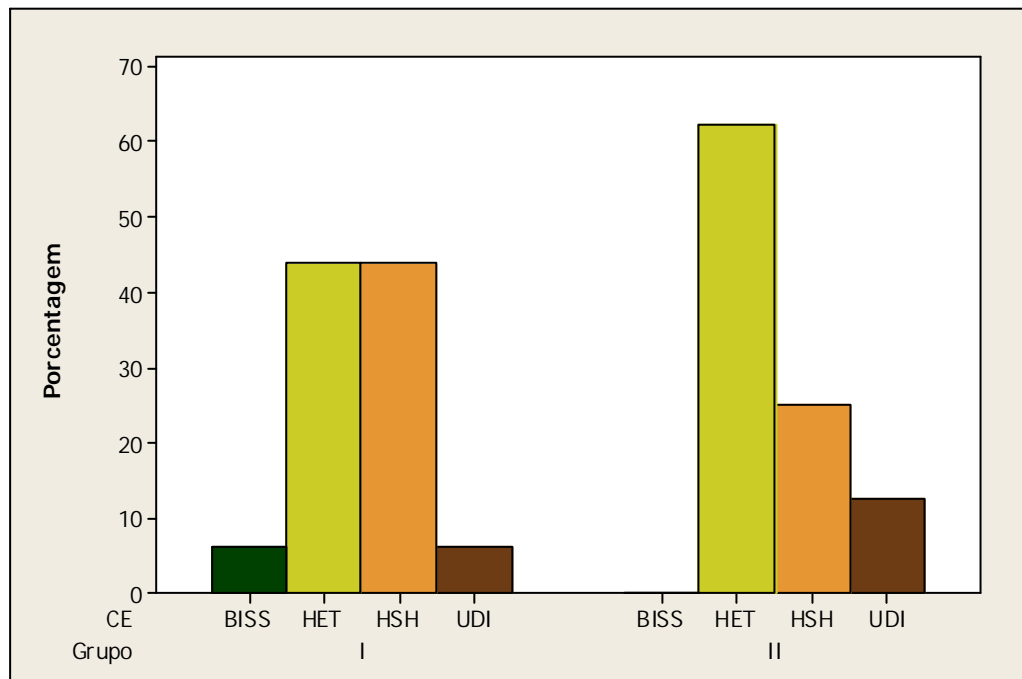


Gráfico 2. Gráfico de barras para a variável CE.

Tabela 4. Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Cor da Pele e Grupo (entre parênteses encontram-se as porcentagens obtidas por coluna).

Cor da Pele	Grupo		Total
	I	II	
Leucoderma	20 (62,5)	22 (68,8)	42 (65,6)
Melanoderma	12 (37,5)	10 (31,2)	22 (34,4)
<b>Total</b>	32 (100,0)	32 (100,0)	64 (100,0)
<b>P = 0,599</b>			

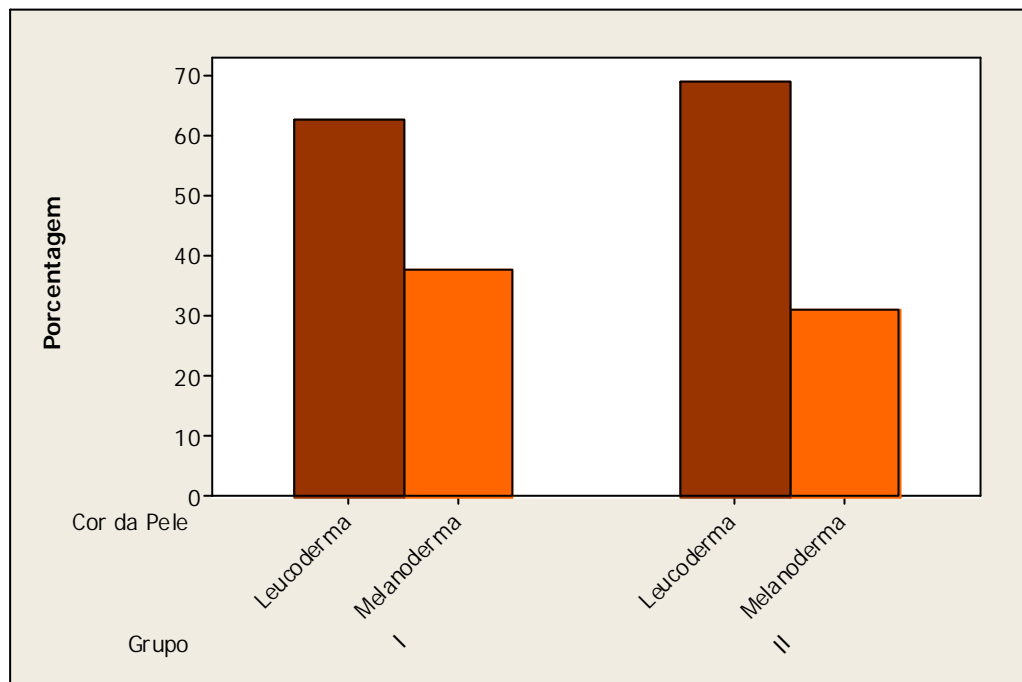


Gráfico 3. Gráfico de barras para a variável Cor da Pele.

Tabela 5. Distribuição de frequências para a variável Hábitos nos grupos I e II.

Hábitos	Grupo		P
	I (n = 32)	II (n = 32)	
Alcool	12 (37,5)	10 (31,3)	<b>0,599</b>
Fumo	10 (31,3)	16 (50,0)	<b>0,127</b>
Drogas Ilícitas	2 (6,3)	0 (0,0)	-
Nenhum	14 (43,8)	14 (43,8)	-

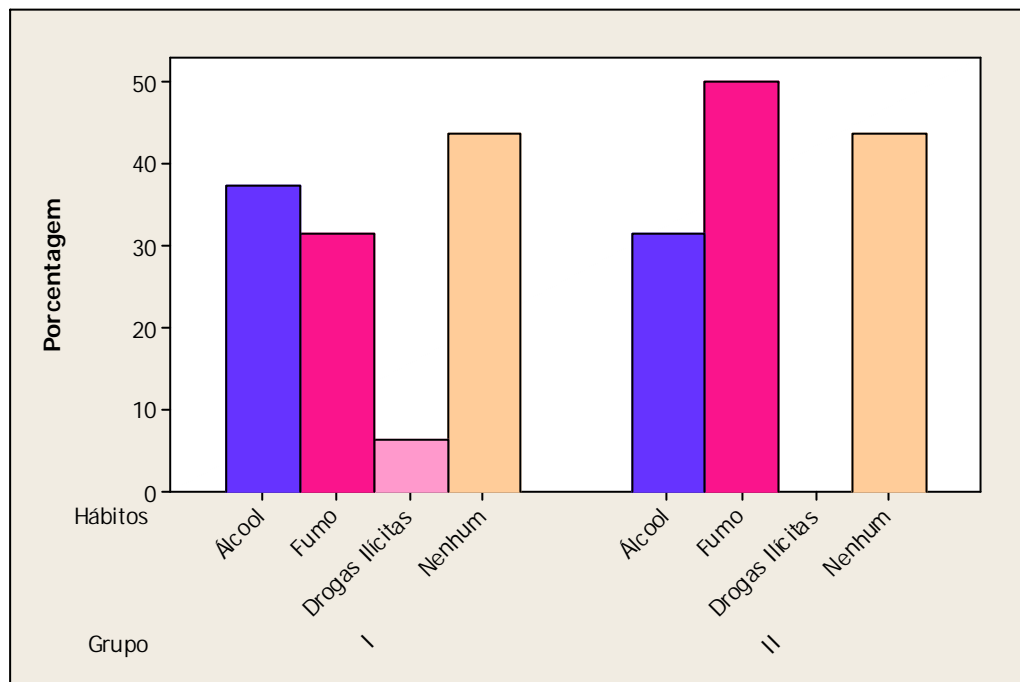


Gráfico 4. Gráfico de barras para a variável Hábitos.

Tabela 6. Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis HAART e Grupo (entre parênteses encontram-se as porcentagens obtidas por coluna).

HAART	Grupo		Total
	I	II	
Não	8 (25,0)	10 (31,2)	18 (28,1)
Sim	24 (75,0)	22 (68,8)	46 (71,9)
<b>Total</b>	32 (100,0)	32 (100,0)	64 (100,0)
<b><i>P = 0,579</i></b>			

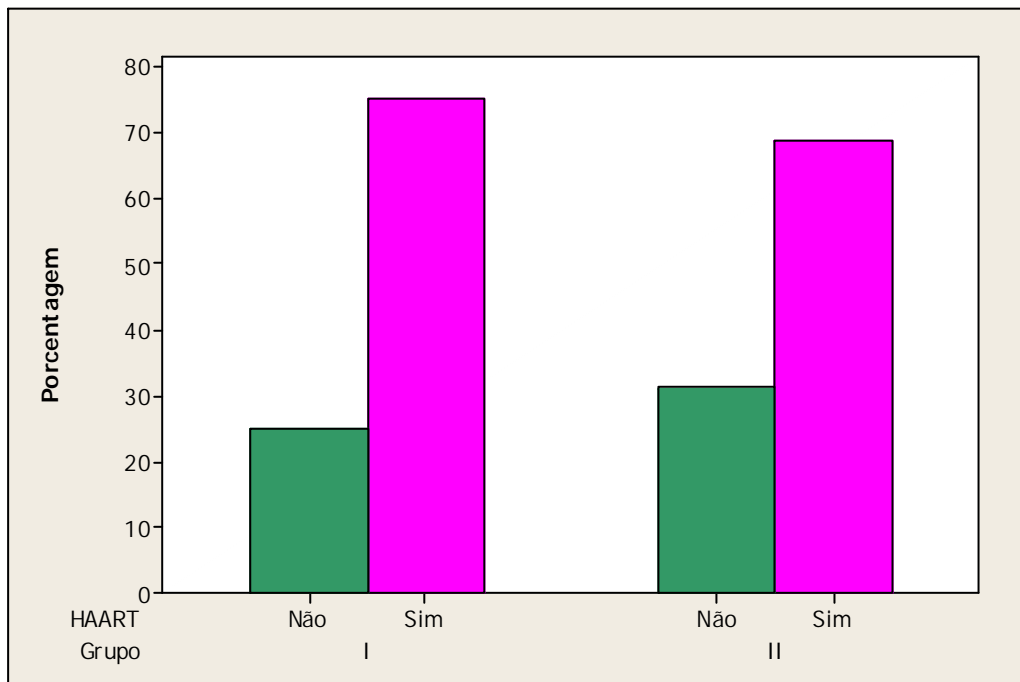


Gráfico 5. Gráfico de barras para a variável HAART.

Tabela 7. Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis CD4 e Grupo (entre parênteses encontram-se as porcentagens obtidas por coluna).

CD4	Grupo		Total
	I	II	
0-199 Cél/mm <sup>3</sup>	6 (18,8)	6 (18,8)	12 (18,8)
200-499 Cél/mm <sup>3</sup>	16 (50,0)	10 (31,2)	26 (40,6)
> 500 Cél/mm <sup>3</sup>	10 (31,2)	16 (50,0)	26 (40,6)
<b>Total</b>	32 (100,0)	32 (100,0)	64 (100,0)
<b>P = 0,250</b>			

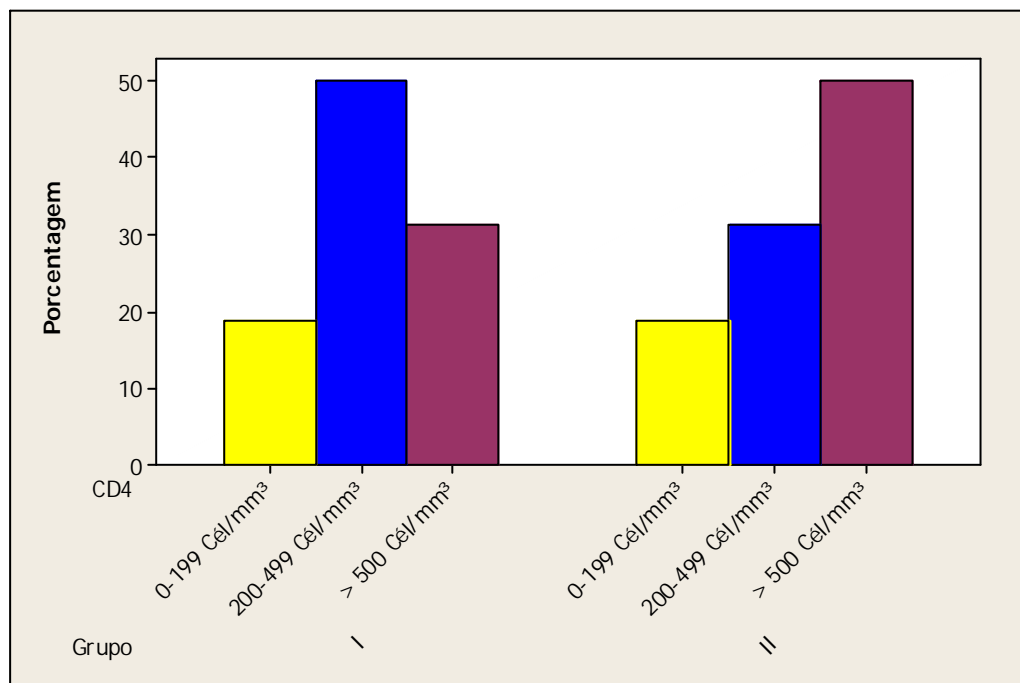


Gráfico 6. Gráfico de barras para a variável CD4.

Tabela 8. Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Carga Viral e Grupo (entre parênteses encontram-se as porcentagens obtidas por coluna).

Carga Viral	Grupo		Total
	I	II	
Indetectável	12 (37,5)	8 (25,0)	20 (31,3)
Até 50 Mil/Cópias	18 (56,2)	24 (75,0)	42 (65,6)
Acima de 50 Mil/Cópias	2 (6,3)	0 (0,0)	2 (3,1)
<b>Total</b>	<b>32 (100,0)</b>	<b>32 (100,0)</b>	<b>64 (100,0)</b>
<b>P = 0,281</b>			

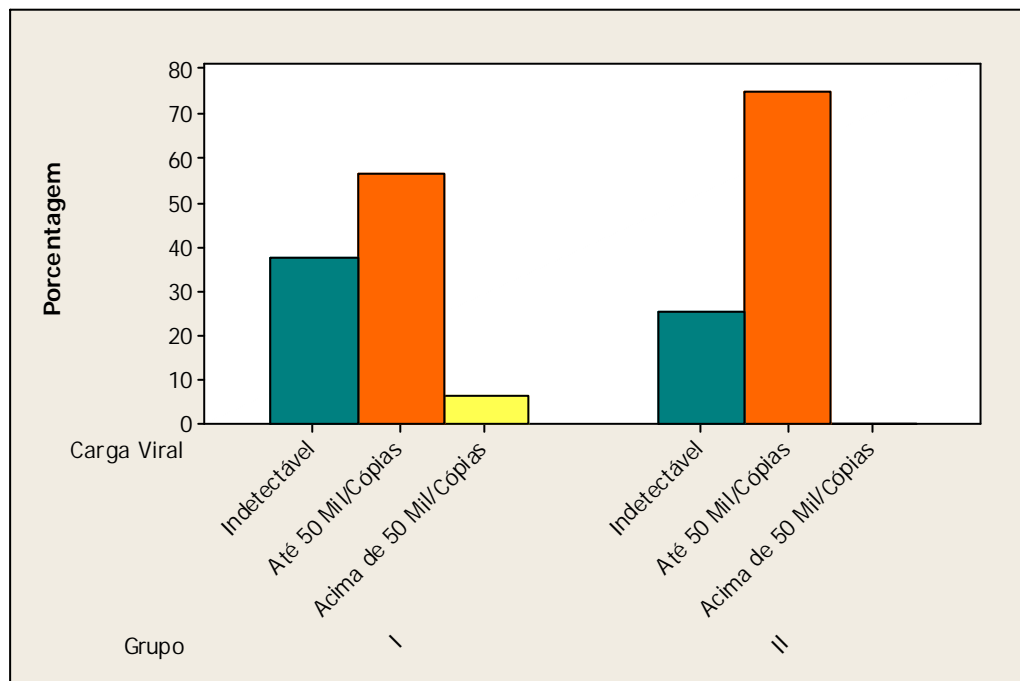


Gráfico 7. Gráfico de barras para a variável Carga Viral.

Tabela 9. Distribuição de frequências para a variável Doenças Oportunistas Bucais nos grupos I e II.

Doenças Oportunistas Bucais	Grupo		P
	I (n = 32)	II (n = 32)	
<b>Candidíase Eritematosa</b>	18 (56,3)	12 (37,5)	<b>0,133</b>
<b>Candidíase Pseudomembranosa</b>	18 (56,3)	20 (62,5)	<b>0,611</b>
<b>Leucoplasia</b>	6 (18,8)	10 (31,3)	<b>0,249</b>
<b>Herpes</b>	2 (6,3)	6 (18,8)	
<b>Hiperqueratinização</b>	4 (12,5)	2 (6,3)	
<b>Líquen Plano</b>	0 (0,0)	2 (6,3)	
<b>Carcinoma</b>	2 (6,3)	0 (0,0)	
<b>Papiloma</b>	0 (0,0)	2 (6,3)	
<b>Úlceras</b>	2 (6,3)	0 (0,0)	



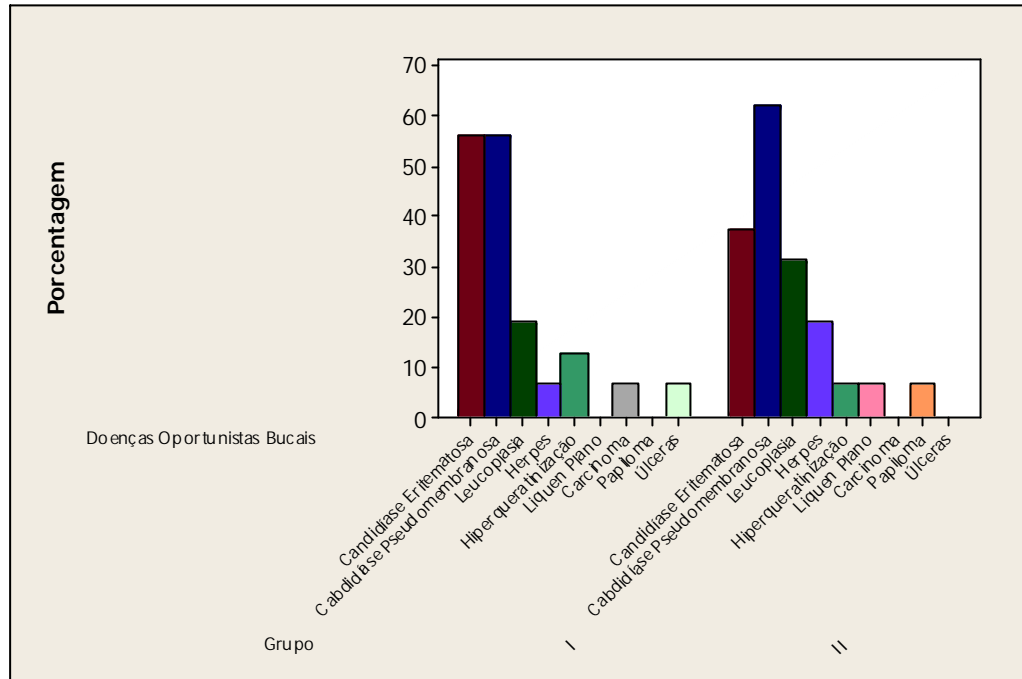


Gráfico 8. Gráfico de barras para a variável Doenças Oportunistas Bucais

Tabela 10. Distribuição de frequências para a variável Doenças Oportunistas Gerais nos grupos I e II.

Doenças Oportunistas Gerais	Grupo		P
	I (n = 32)	II (n =32)	
Hepatite A	4 (12,5)	8 (25,0)	-
Hepatite B	10 (31,3)	6 (18,8)	<b>0,249</b>
Hepatite C	4 (12,5)	2 (6,3)	-
Tuberculose SNC	4 (12,5)	2 (6,3)	-
Pneumonia p <i>carini</i>	16 (50,0)	10 (31,3)	<b>0,127</b>
Herpes Zoster	8 (25,0)	4 (12,5)	-
Toxoplasmose	2 (6,3)	4 (12,5)	-
Doença Venérea	0 (0,0)	2 (6,3)	-
Paracococidioidomicose	0 (0,0)	2 (6,3)	-
Histoplasmose	0 (0,0)	2 (6,3)	-
Citomegalovírus	0 (0,0)	2 (6,3)	-
Sífilis	0 (0,0)	2 (6,3)	-
Candidíase Esofagiana	6 (18,8)	0 (0,0)	-
Leucoplasia Pilosa	2 (6,3)	0 (0,0)	-
Tuberculose pulmonar	6 (18,8)	0 (0,0)	-
Neuropatia	2 (6,3)	0 (0,0)	-
Nenhuma	2 (6,3)	2 (6,3)	-

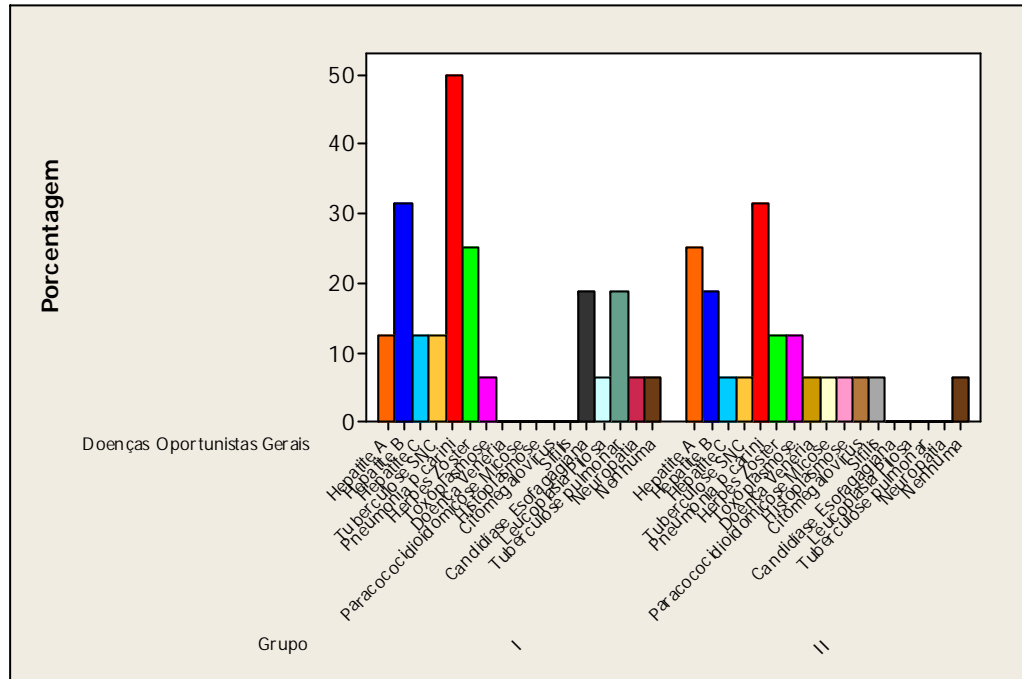


Gráfico 9. Gráfico de barras para a variável Doenças Oportunistas Gerais

Tabela 11. Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Fluxo Salivar e Grupo (entre parênteses encontram-se as porcentagens obtidas por coluna).

	Grupo		Total
	I	II	
<b>Fluxo Salivar</b>			
<b>Baixo</b>	12 (37,5)	6 (18,8)	18 (28,1)
<b>Intermediário</b>	10 (31,2)	12 (37,5)	22 (34,4)
<b>Normal</b>	10 (31,2)	14 (43,7)	24 (37,5)
<b>Total</b>	32 (100,0)	32 (100,0)	64 (100,0)
<b>P = 0,241</b>			

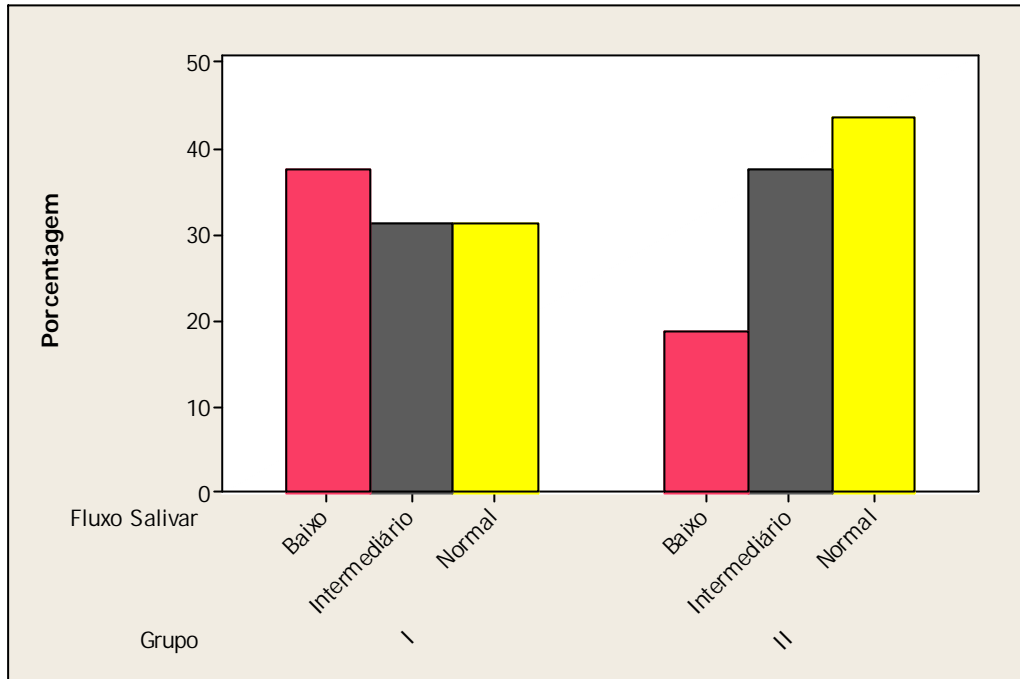


Gráfico 10. Gráfico de barras para a variável Fluxo Salivar.

Tabela 12. Distribuição de frequências conjuntas entre as variáveis Capacidade Tampão e Grupo (entre parênteses encontram-se as porcentagens obtidas por coluna).

Capacidade Tampão	Grupo		Total
	I	II	
Baixo	8 (25,0)	6 (18,8)	14 (21,9)
Intermediário	11 (34,4)	15 (46,8)	26 (40,6)
Normal	13 (40,6)	11 (34,4)	24 (37,5)
<b>Total</b>	<b>32 (100,0)</b>	<b>32 (100,0)</b>	<b>64 (100,0)</b>
<b><i>P = 0,587</i></b>			

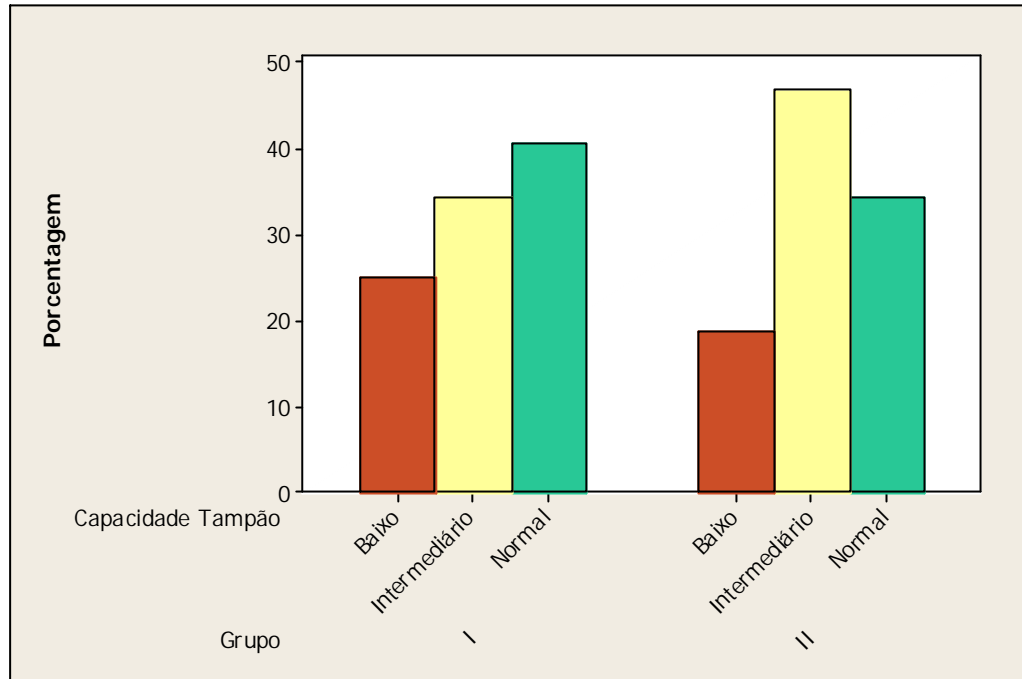


Gráfico 11. Gráfico de barras para a variável Capacidade Tampão.

Tabela 13. Distribuição de freqüências de hifas das variáveis Exame Citológico – Pré Tratamento Profissional (grupo I) e Exame Citológico – Pré Tratamento Domiciliar (grupo II) (entre parênteses encontram-se as porcentagens calculadas sobre o total de pacientes de cada grupo).

Exame Citológico	Grupo	
	I	II
<b>Pré - Terapia</b>		
<b>Ausente</b>	6 (18,8)	0 (0,0)
<b>Pequena</b>	14 (43,8)	26 (81,3)
<b>Moderada</b>	6 (18,8)	2 (6,3)
<b>Severa</b>	6 (18,8)	4 (12,5)
<b>Total</b>	32 (100,0)	32 (100,0)
<b>P = 0,095</b>		

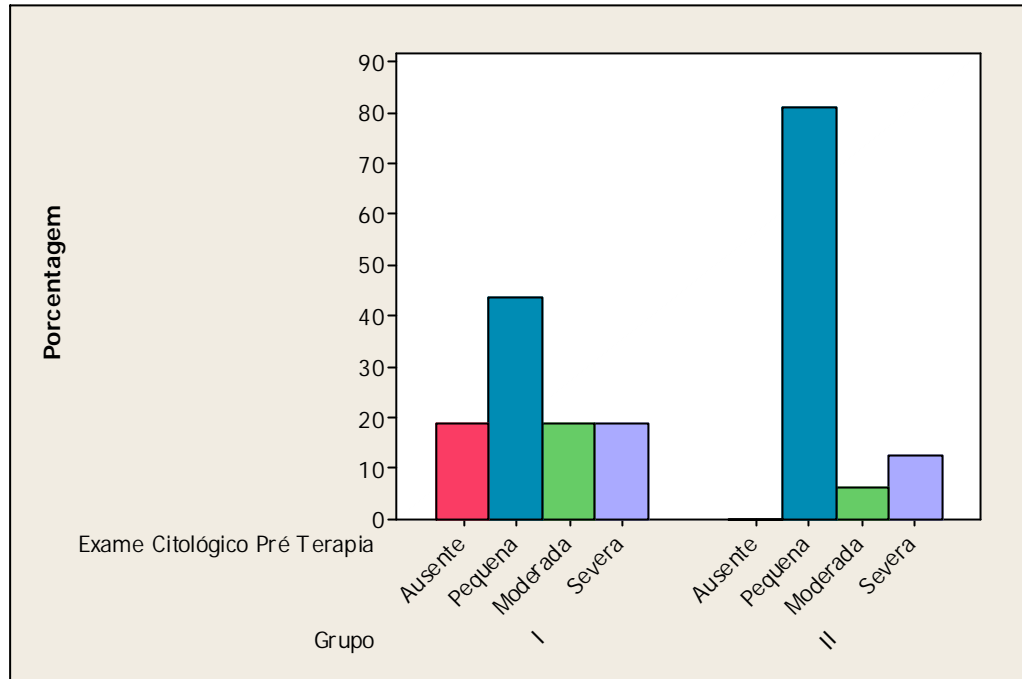


Gráfico 11. Gráfico de barras para a variável Exame Citológico Pré Terapia.

Tabela 14. Distribuição de frequências das variáveis Exame Citológico – Pré/Pós Tratamento Profissional (grupo I) e Exame Citológico – Pré/Pós Tratamento Domiciliar (grupo II) (entre parênteses encontram-se as porcentagens calculadas sobre o total de pacientes de cada grupo – seis pacientes do grupo I foram eliminados nesta parte da análise pois no pré-tratamento ocuparam a categoria ausente).

<b>Exame Citológico</b> <b>Pré/Pós Terapia</b>	<b>Grupo</b>	
	<b>I</b>	<b>II</b>
<b>Pequena/Ausente</b>	12 (46,2)	16 (50,0)
<b>Pequena/Pequena</b>	2 (7,7)	10 (31,3)
<b>Moderada/Ausente</b>	4 (15,4)	2 (6,3)
<b>Moderada/Pequena</b>	2 (7,7)	0 (0,0)
<b>Severa/Ausente</b>	4 (15,4)	2 (6,3)
<b>Severa/Moderada</b>	2 (7,7)	2 (6,3)
<b>Total</b>	26 (100,0)	32 (100,0)

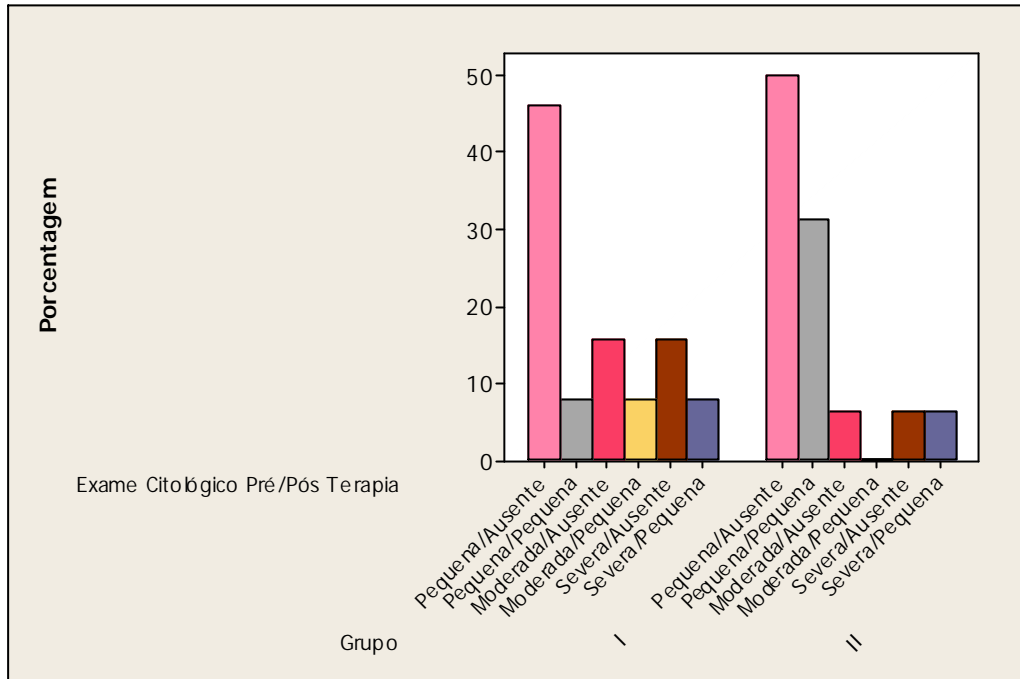


Gráfico 12. Gráfico de barras para a variável Exame Citológico Pré/Pós Terapia.



## 6. DISCUSSÃO

Diferentes tipos de infecções fúngicas acometem pacientes imunocomprometidos, principalmente os portadores do vírus HIV (Boletim Epidemiológico da Aids, 2008). O que tem sido considerado importante problema de saúde pública nas últimas décadas (Campos, 2005). *Candida albicans* é o fungo oportunista mais frequentemente encontrado em seres humanos (Mesquita *et al.*, 2008; Appleton, 2000; Akpan e Morgan, 2002).

A resistência da *Candida ssp.* a antifúngicos convencionais tem aumentado, e a espécie *C. krusei* vem exibindo resistência natural aos medicamentos antifúngicos (Bliss *et al.*, 2004). Esse fato nos leva a constatar a necessidade de aplicação de novas estratégias para o tratamento das infecções fúngicas. A terapia fotodinâmica antimicrobiana é uma nova modalidade terapêutica utilizada em diversas doenças, sendo também efetiva em destruir patógenos oportunistas sem causar efeito colateral ou tóxico para o hospedeiro (Garcez *et al.*, 2003; Bliss *et al.*, 2004; Bevilacqua *et al.*, 2006; Faria *et al.*, 2007; Giroldo *et al.*, 2009; Cadastro e Giovani, 2009).

TEICHERT *et al.*, 2002 realizaram estudo *in vivo* em modelos animais que foram induzidos à imunodeficiência e inoculados com *Candida albicans* com o intuito de reproduzirem candidíase oral relacionada à Aids. Os autores concluíram que a terapia fotodinâmica é uma alternativa de tratamento em potencial, pois, as terapias com antifúngicos tradicionais estão tornando-se ineficazes devido à crescente resistência adquirida pelos fungos. Em função do mecanismo de destruição da terapia fotodinâmica antimicrobiana ser agudo, é improvável o aparecimento de resistência ao tratamento. Como a terapia é local, não há interações medicamentosas, o que se constitui num fator importante e relevante, que minimiza reações adversas e outras interações medicamentosas relacionadas à utilização da terapia antirretroviral altamente potente (HAART).

O sucesso da terapia fotodinâmica já foi realizado *in vitro* sobre cepas padrão de *Candida* e em animais experimentais (Wilson e Mia, 1993; Teichert *et al.*, 2002; Bliss *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2006). Propusemo-nos então, na realização deste estudo,

a aplicar a terapia fotodinâmica como tratamento da candidíase oral em pacientes HIV, buscando assim um aperfeiçoamento para um protocolo mais seguro e ideal, comparando os resultados com o grupo de pacientes HIV, que receberam o antifúngico nistatina (Micostatin<sup>®</sup>).

SAMARANAYAKE, (1992); SONIS *et al.*, (1995); BORAKS, (1996); BIBBO, (1997); RACHID *et al.*, (2005) afirmaram que o diagnóstico das lesões por *Candida* pode ser presumido através do aspecto clínico das lesões, porém, algumas vezes deverá estar aliado a exames laboratoriais para sua confirmação. Em nosso estudo, realizamos a citologia esfoliativa como meio de diagnóstico para candidíase oral, por apresentar vantagens como: alta especificidade, baixo custo, rapidez no resultado e facilidade de execução, além de dispensar necessidade de anestesia prévia, o que evita desconforto para o paciente (Scalercio *et al.*, 2007).

Em nossa pesquisa foram avaliadas, através de exame citológico, a presença ou não de *Candida*, pré e pós as terapias instituídas para os dois grupos, classificando-as em quantidade pequena, moderada ou severa.

Estudos com laser de diodo de alta e baixa potências associado a um corante pela técnica da terapia fotodinâmica têm revelado resultados promissores, embora necessitem de definição de protocolos de aplicação (Dobson e Wilson, 1992; Garcez Segundo *et al.*, 2003; Gutknecht e Eduardo, 2004). Em nosso estudo, com o protocolo de irradiação com associação do Laser de Arseneto de Gálio e Alumínio – GaAIs – a 790nm e 30mW, 4 J/cm<sup>2</sup> de densidade de energia, aplicado por varredura sobre o fotossensibilizador azul de metileno na concentração de 0,1mg/ml, mantido por 4 minutos sobre as superfícies coradas; seguido da aplicação do laser durante 2 minutos e 20 segundos; com uma única aplicação de irradiação no local afetado, obtivemos a melhora das infecções por *Candida* em 92,3% dos pacientes do grupo I (77,0% dos pacientes tiveram a doença eliminada), o que parece evidenciar a superioridade da técnica pela terapia fotodinâmica em relação ao tratamento com o antifúngico via oral Nistatina (Micostatin<sup>®</sup>), que provocou a melhora de 68,8% dos pacientes (62,6% dos pacientes tiveram a doença eliminada).

Para o Grupo I (aplicação profissional) a terapia fotodinâmica antimicrobiana mostrou-se eficaz na erradicação das infecções de candidíase oral em pacientes portadores do vírus HIV. Notou-se que no estágio de pré-tratamento, a maioria dos

pacientes (43,8%), no exame citológico, enquadraram-se na categoria pequena, sendo que em cada uma das demais categorias encontraram-se 18,8% dos pacientes. Eliminando-se os seis pacientes classificados na categoria ausente no pré-tratamento, verificou-se que, no estágio pós-tratamento, nenhum paciente passou para a categoria severa, apenas 7,7% dos pacientes passaram da categoria severa para a moderada e a categoria ausente recebeu a maioria dos pacientes (77,0%). Notou-se também que a proporção de pacientes que responderam positivamente ao tratamento (pacientes situados nas categorias pequena/ausente, moderada/ausente, moderada/pequena, severa/ausente e severa/moderada) foi igual a 92,3%.

Para o grupo II (domiciliar) notou-se que no estágio pré-tratamento, a maioria dos pacientes (81,3%) encontrava-se na categoria pequena, sendo que as categorias moderada e severa receberam, respectivamente, 6,3% e 12,5% dos pacientes. Na categoria ausente não foi encontrado nenhum paciente. No estágio pós-tratamento, a categoria severa recebeu 0,0% dos pacientes e a categoria ausente agregou a maioria dos pacientes (62,6%). Notou-se também que a proporção de pacientes que responderam positivamente ao tratamento foi igual a 68,8%.

Quando as proporções populacionais de pacientes que responderam positivamente ao tratamento são comparadas entre os dois grupos, a diferença é estatisticamente significativa ( $P = 0,028$ ), ou seja, a proporção populacional de pacientes que responderam positivamente ao tratamento no grupo I é maior do que no grupo II.

Em nosso estudo, utilizamos a mesma concentração do agente fotossensibilizador preconizada por Souza *et al.*, (2006), sendo 0,1 mg/ml.

A concentração do corante é outro fator de relevância para o sucesso da reação fotodinâmica. Devem ser utilizadas concentrações não tóxicas, ou seja, a concentração escolhida não deverá produzir danos ao alvo antes da ativação pela fonte de luz (toxicidade no escuro). As concentrações utilizadas variam de um fotossensibilizador para outro de acordo com as características químicas de cada composto e de sua toxicidade (Reis, 2004).

O corante azul de metileno a 0,1 mg/ml foi eleito por ser um fotossensibilizador consagrado na literatura, e por ser de fácil aquisição e manuseio, além de apresentar coeficiente de absorção compatível com o comprimento de onda do laser

escolhido. Trata-se de um corante pertencente à família das fenotiazinas, é efetivo na inativação de micro-organismos patogênicos, incluindo vírus, bactérias e fungos. (Wainwright, 1998; Garcez Segundo *et al.*, 2003; Souza *et al.*, 2006). A diminuição do crescimento dos micro-organismos, quando associado à aplicação do corante e da fototerapia, está relacionada com o aumento da permeabilidade da membrana. (Girollo *et al.*, 2009). Assim sendo, a aplicação tópica do fotossensibilizador torna-se altamente viável, e concentrações eficazes podem ser obtidas com efeitos colaterais mínimos (Bliss *et al.*, 2004).

O tempo de pré-irradiação (TPI) empregado está de acordo com Walsh (1997) e Wainwright (1998), quanto à necessidade de um período necessário para absorção do corante para que possa promover a morte dos micro-organismos alvos, quando a luz laser for irradiada. Em nosso estudo o Tempo de pré-irradiação foi de 4 minutos. Ribeiro e Zezell (2004) descreveram que o tempo de incubação do fotossensibilizador preconizado na terapia fotodinâmica antimicrobiana varia de 1 a 10 minutos.

GIOVANI *et al.*, (2007) apontaram que os lasers de baixa potência, por meio da laserterapia, são meios efetivos e recomendados, principalmente em pacientes com respostas imunológicas deficientes. Quando associado ao fotossensibilizador, constitui-se numa técnica não invasiva e de fácil aplicação, diminuindo portanto, a utilização de outros medicamentos, além das terapias antirretrovirais preconizadas, diminuindo efeitos colaterais adversos. A aplicação tópica, principalmente para o tratamento de infecções superficiais, tem forte apelo por não ser invasiva e não ter complicações sistêmicas (Teichert *et al.*, 2002). Proporcionando ainda, conforto, bem estar e melhorias na qualidade de vida (Cadastro e Giovani, 2009).

A xerostomia é um fator determinante para a predisposição do aumento do número de leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal (Giovani *et al.*, 2000; Jorge *et al.*, 2002). Nossos resultados demonstraram que no grupo I, 37,5% dos pacientes apresentaram fluxo salivar baixo e 31,2% fluxo salivar intermediário. Para o grupo II, 18,8 dos pacientes apresentaram fluxo salivar baixo, enquanto que 37,5% apresentaram fluxo salivar intermediário. Concordamos com os autores, apontando ser a xerostomia um fator predisponente importante para o desenvolvimento de lesões de caráter fúngico e um determinante na predisposição ao aumento do

número de leveduras de *Candida* (Jorge, 1998; Akpan e Morgan, 2002; Cavasin Filho, 2008). Não deixando de levar em consideração também a possível utilização de substâncias químicas como antibióticos, enzimas, antissépticos e fluoretos, pelos pacientes, o que acaba interferindo na microbiota oral (Cavassani *et al.*, 2002). Quanto à identificação da alteração do pH, nos dois grupos obtivemos a média de 5,5 e quanto à capacidade tampão da saliva, obtivemos no grupo I, 59,4% e no grupo II, 65,6% dos pacientes nos escores baixo e intermediário, podendo inferir que esses são fatores modificadores e facilitadores importantes na instalação de infecções bucais.

O uso de drogas, fumo e álcool também são fatores modificadores e importantes colaboradores na presença das manifestações de candidíases (Jorge *et al.*, 1997; Jorge, 1998; Akpan e Morgan, 2002; Alves *et al.*, 2007; Cavasin Filho, 2008; Gasparin *et al.*, 2009). Nossos resultados estão de acordo com os autores, sendo que o grupo 1, demonstrou que 37,5% dos pacientes faziam uso de álcool, 31,3% eram fumantes e 6,3 usuários de drogas ilícitas. Para o grupo 2, 31,3% faziam uso de álcool, 50% eram fumantes.

Relatos epidemiológicos enfatizam a prevalência da candidíase em pacientes HIV positivos e ressaltam sua importância como marcador da progressão da doença e preditivo para o aumento da imunossupressão, ou como importante indicador da falência terapêutica (HAART) em uso (Mesquita *et al.*, 1998; Appleton, 2000; Cavassani *et al.*, 2002; Mattos *et al.*, 2004; Miziara *et al.*, 2004; Delaney, 2006). Em nosso estudo o grupo I demonstrou como doença oportunista mais frequente a candidíase pseudomembranosa e eritematosa com 56,3%, leucoplasia 18,8% e hiperqueratinização 12,5%. Já para o grupo II, foi possível verificar que 62,5% dos pacientes apresentaram candidíase pseudomembranosa, 37,5% dos pacientes candidíase eritematosa, 31,3% com leucoplasia e 18,8% com herpes.

A causa do aparecimento de diversas infecções em pacientes HIV positivos pode estar relacionada à imunossupressão causada pela diminuição dos linfócitos CD4 e também a fatores locais, como a xerostomia e a outros fatores como utilização ou não da terapia antirretroviral altamente potente (HAART) (Rezende *et al.*, 1997; Jorge, 1998; Giovani *et al.*, 2000; Cavassani *et al.*, 2002; Unids, 2008). Em nossa pesquisa há a mesma porcentagem de pacientes na categoria 0-199 Cél/mm<sup>3</sup> da

variável CD4 em ambos os grupos (18,8%). Já, para as outras duas categorias da variável CD4, a porcentagem de pacientes na categoria 200-499 Cél/mm<sup>3</sup> é maior no grupo I e na categoria >500 Cél/mm<sup>3</sup> é maior no grupo II. Os pacientes dos 2 grupos apresentaram dados similares, mas foi verificado nesta literatura científica que quanto mais baixos os níveis de linfócitos CD4, mais vulneráveis e mais susceptíveis ficam os pacientes imunocomprometidos pelo HIV às infecções oportunistas e principalmente às candidíases da mucosa oral. Já em relação à utilização da terapia antirretroviral altamente potente, faziam uso 75% dos pacientes do grupo I e 68,8% dos pacientes do grupo II.

Fatores como as interações farmacológicas, resistência fúngica e a não adesão dos pacientes aos tratamentos preconizados, também são razões que podem explicar possíveis falhas terapêuticas utilizando drogas antifúngicas (Sidrim e Moreira, 1999). Devemos incentivar estudos relacionados à aplicabilidade da terapia fotodinâmica frente à importância de se estabelecer novos métodos, visando reduzir o número de pessoas acometidas por diversas infecções, representando melhoria à saúde pública e à qualidade de vida dos pacientes.

## 7. CONCLUSÃO

- Comparando a utilização da terapia fotodinâmica com o antifúngico Nistatina (Micostatin<sup>®</sup>) no tratamento da candidíase oral em pacientes imunocomprometidos pelo HIV, os resultados apresentados revelaram-se superiores para o grupo de pacientes tratados pela técnica da terapia fotodinâmica.
- O tratamento pela técnica da terapia fotodinâmica evidenciou-se uma técnica alternativa efetiva para o tratamento da candidíase da mucosa oral, comprovado laboratorialmente e por testes estatísticos.
- Portanto, a terapia fotodinâmica antimicrobiana demonstrou-se uma terapia promissora e pode ser recomendada no tratamento da candidíase oral leve e moderada em pacientes HIV positivos.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Descrição dos meios de cultura empregados nos exames microbiológicos. 2004.

Aids Epidemic Update. UNAids – United Nations Programme on Hiv/Aids. World Health Organization. 2007; 7(27): 1-60.

Aids Epidemic Update. UNAids – United Nations Programme on Hiv/Aids. World Health Organization. 2008; 8(27): 1-36.

Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. Postgrad Med J. 2002; 78: 455-59.

Almeida-Lopes L. Análise “*in vitro*” da proliferação celular de fibroblastos de gengiva humana tratados com laser de baixa potência. 1999. Mestrado em Engenharia Biomédica. Universidade Vale do Paraíba. UNIVAP, Brasil. 138 p.

Almeida-Lopes L. Laser. J Bras Odontol Clin. 1997; 1: 5-8.

Almeida-Lopes L, Pinheiro AL. Aplicações clínicas do laser não cirúrgico. In: Brugnera Jr A, Pinheiro AL. Lasers na odontologia moderna, São Paulo: Pancast, 1998, p. 99-120, 356p.

Almeida VGM, Melo GMA, Lima GA. Queilite angular: sinais, sintomas e tratamento. Internat J Dentistry. 2007; 6(2): 55-7.

Alves LA, Lavandeira TA, Mota M, Vieira R. A patologia oral em doentes HIV. <http://www.aidscongress.net/pdf/295.pdf>. 2007.

Andrade, Barreto Neto, Brito e Montenegro. Patologia: Processos Gerais. 3ª ed. Atheneu, Rio de Janeiro. 1992.



Appleton SS. Candidiasis: pathogenesis, clinical characteristics, and treatment. Journal of the California Dental Association. 2000.

Araújo RR, Rezende AP, Araújo MB, Capistrano HM. Perfil da candidíase bucal em clínica estomatológica. Arq Bras Odontol. 2006; 26-31.

Avert HIV/Aids Health Promotion, 2006.  
<http://www.neli.org.uk/integratedcrd.nsf/ead760eba70bb94f80025755c0058e55e/dea937440edd350780256fff0065be61?opendocument>.

Back-Brito GN, Mota AJ, Vasconcellos TC, Querido SMR, Jorge AOC, Reis ASM *et al.* Frequency of *Candida spp.* in the Oral Cavity of Brazilian HIV-Positive Patients and Correlation with CD4 Cell Counts and Viral Load. Mycopathologia, v. 167, p. 81-87, 2009.

Barbosa Junior A, Szwarcwald CL, Pascom ARP, Souza júnior PB. Tendências da epidemia de Aids entre subgrupos sob maior risco no Brasil, 1980-2004. Cad. Saúde Pública. 2009; 25(4): 727-37.

Barr CE, Lopez MR, Rua-Dobles A, Miller LK, Mathur-Wagh U, Turgeon LR. HIV-associated oral lesions; immunologic, virologic and salivary parameters. J Oral Pathol Med. 1992; 21: 295-8.

Batista JM, Birman EG, Cury AE. Suscetibilidade a antifúngicos de cepas de *Candida albicans* isoladas de pacientes com estomatite protética. Rev Odontol Univ São Paulo. 1999; 13(4): 343-48.

Bertazzoli RCB. Estudo clínico-citológico da borda lateral de língua de pacientes HIV positivos. 1996. Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo. p. 89.

Bevilacqua IM, Brugnera JA, Nicolau RA. Ação do laser de baixa potência associado à substâncias fotoativadoras na redução de *candidas* em meio bucal (revisão de literatura). IX Encontro latino americano de iniciação científica e V

Encontro latino americano de pós-graduação-Universidade do Vale do Paraíba. 2006: 1925-1928.

Bibbo M. Comprehensive Cytopathology. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997.

Bliss JM, Bigelow CE, Foster TH, Haidaris CG. Susceptibility of Candida species to photodynamic effects of photofrin. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48(6): 2000-2006.

Boletim Epidemiológico de Aids HIV/DST e Hepatites B e C do Município de São Paulo, ano XII, número 11, maio 2008. Disponível em: [www.prefeitura.sp.gov.br/dst aids](http://www.prefeitura.sp.gov.br/dst aids).

Boraks S. Diagnóstico Bucal. São Paulo, Artes Médicas; 1996.

Boraks S. Diagnóstico Bucal. São Paulo, Artes Médicas; Ed. 3º, 444 p. 2001.

Brasil KW, Pinheiro RL, Pimentel IC. Diagnóstico laboratorial de micoses superficiais e cutâneas: comparação dos métodos do hidróxido de potássio e do calcofluor White. Anais Brasileiro de Dermatologia. 2003; 78(5): 547-51.

Brasil, Ministério da Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. Brasília. 2006; 68: (4).

Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. J Bras Patol Med Lab. 2006a; 42(5):351-373.

Brasil, Ministério da Saúde. Relatório da conferência internacional de Aids, 1981. Adaptado do texto original de Kenneth Camargo. <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISBD1B398DPTBRIE.htm>.

Brugnera JR e Pinheiro ALB. Histórico e classificação dos lasers. Laser na odontologia moderna. 1<sup>o</sup> edição. Pancast: São Paulo, 19-76. 1998.

Cadastro GA, Allegretti CE, Scabar LF, Barros FC, Armonia PL, Giovani EM. Terapia fotodinâmica no tratamento da queilite angular – relato de caso. Rev Inst Ciências da Saúde. 2008; 26(4): 482-6.

Cadastro GA, Giovani EM. Photodynamic therapy of oral candidiasis in HIV positive patients. In: 26th International Congresso of Chemotherapy and infection, Toronto. Canada. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009; 34(2): P39.

Cadastro GA, Giovani EM, Cavasin Filho JC, Egashira S, Antonaccio RA, Armonia PL, Merlin R. Analysis of clinical variables for determining the caries risk in patients with HIV/Aids. Clinical Microbiology and Infection (CMI). Barcelona : CMI, 2008. v. 14.

Campos S. Doenças infectocontagiosas – Epidemias. (Candidíase Oral). <http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/14150>. 2005.)

Castelo Filho A, Rosenthal C, Mendonça J, Nogueira R. Alterações Metabólicas e vasculares no HIV/Aids. Sociedade Brasileira de Infectologia. São Paulo. 1-46, 2007.

Cavasin Filho JC. Mensuração do fluxo, capacidade tampão e pH salivar em pacientes vivendo com o HIV, como auxílio para o diagnóstico da xerostomia, risco de cárie e doença periodontal. 2008. Mestrado em Odontologia. Universidade Paulista. UNIP, Brasil. 183 p.

Cavassani VGS, Sobrinho JA, Homem MGN, Rapoport A. Candidíase oral como marcador de prognóstico em pacientes portadores do HIV. Rev Bras Otorrinolaringol. 2002; 68(5): 223-229.

Centers for Disease Control and prevention. Kaposi's Sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men New York City and California. M M W R. 1981; 30: 305-308.

Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. M M W R. 1983; 30: 250-252.

Chin J. The HIV/Aids pandemic: 1993 and beyond. In: Greenspan JS, Greenspan D. (Eds.). Oral manifestations of HIV infection. San Francisco: Quintessence. 1995; 34-41.

Colombo AL, Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. Rev Soc Bras Méd Trop. 2003; 36(5): 599-607.

Colussi VC, Nicola EMD, Nicola JH. Fototerapia, fotoquimioterapia e alguns fotossensibilizadores. Rev Ass Méd Brasil. 1996; 42(4): 229-36.

Corrêa EMC, Andrade ED. Tratamento odontológico em pacientes HIV/Aids. Rev Odont Cienca – Fac. Odonto/PUCRS. 2005; 20(49): 281-89.

Costa KRC, Candido RC. Diagnóstico laboratorial da candidíase oral. Newslab. Ed. 83. 2007.

Delaney M. History of HAART – The true story of how effective multi-drug therapy was developed for treatment of HIV disease. Retrovirology. 2006; 3(1): 56.

Dias EP, Milagres A, Santos JB, Valladares CP, Souza ACB, Pinheiro SR. Estudo comparativos de raspados orais submetidos à técnica de citologia em meio líquido e citopatologia convencional. J Bras Patol Med Lab. 2008; 44(1): 25-9.

Diniz EMA, Vaz FAC. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida em população de alto risco para doenças sexualmente transmissíveis – parte I, Epidemia. Pediatria – São Paulo. 1996; 18(1): 12-33.

Dobson J, Wilson M. Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light a low-power laser. *Arch Oral Biol.* 1992; 37(11): 883-7.

Elias R. Paciente especial: HIV -Aids. *RBO-Rio de Janeiro.* 1997; 54(4): 208-210.

Faria RL, Jorge AOC, Junqueira JC, Martins JS, Colombo CED. Terapia fotodinâmica para tratamento da candidose bucal em ratos. *Cienc Odontol Bras.* 2007; 10(3): 98-129.

Flaitz CM, Baker KA. Treatment approaches to common symptomatic oral lesions in children. *Dental Clinics of North America.* 2000; 44(3): 671-96.

Furlaneto-Maia L, Specian AFL, Thorn DSW, Oliveira MT, Furlaneto MC. Estudo da incidência de amostras clínicas do gênero *Candida* isoladas de diversos sítios anatômicos. *Acta Sci Health Sci.* 2007; 29(1): 33-37.

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M. Frequent detection of a human T lymphotropic retrovirus, HTLV-III, from patients with Aids and at risk for Aids. *Science.* 1984; 224: 500-503.

Gangreiro A, Escuder MM, Wolffenbuttel K, Pupo LR, Nemes MIB, Monteiro PHN. Avaliação do perfil tecnológico dos centros de testagem e aconselhamento para HIV no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2009; 43(3): 427-36.

Garcez AS, Souza FR, Nuñez SC, Martha JNK. Terapia fotodinâmica em odontologia – laser de baixa potência para redução microbiana. *Revista da APCD.* 2003; 57(3): 223-226.

Gasparin AB, Ferreira FV, Danesi CC, Mendoza-Sassi RA, Silveira J, Martinez AMB *et. al.* Prevalência e fatores associados às manifestações bucais em pacientes HIV positivos atendidos em cidade sul-brasileira. *Cad Saúde Pública.* 2009; 25(6): 1307-1315.

Giovani EM. Estudo comparativo entre o uso do ácido retinóico a 0,005% e o da solução alcoólica de podofilina a 0,25% no tratamento da leucoplasia pilosa oral em pacientes HIV positivos. 2000. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade de São Paulo.

Giovani EM, Zanelatto AP, Tossato OS, Ortega KL. The relationship between oral hairy leukoplakia and xerostomia. *Medicina Oral*. Madrid:, V. 1, n. suplemento, p. 7-7, 2000.

Giovani EM, Martins RB, Melo JJ, Tortamano N. Use of GaAlAs laser in the treatment of necrotizing ulcerative periodontitis in patients seropositive for HIV/Aids. *J Oral Laser Applications*. 2007; 7(1): 55-64.

Giroldo L, Felipe M, Oliveira M, Munin E, Alves L, Costa M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) with methylene blue increases membrane permeability in *Candida albicans*. 2009; 24(1): 109-12.

Gonçalves WLS, Souza FM, Conti CL, Cirqueira JP, Rocha WA, Pires JGP *et. al.* Influence of He-Ne laser on the dynamics of wound healing in mice treated with anti-inflammatory drugs. 2007; 40: 877-44.

Grando LJ, Yurgel LS, Machado DC, Silva CL, Menezes M, Picolli C. Manifestações estomatológicas, contagem de linfócitos T-CD4+ e carga viral de crianças brasileiras e norte-americanas infectadas pelo HIV. 2002; 16(1): 18-25.

Greenspan JS. Aids and oral research new lesions, new directions. Guest Editorial. American Association for Dental Research. 1988-89.

Gutknecht N, Eduardo CPA. A Odontologia e o Laser. Ed. Quintessence, São Paulo, S.P., 2004.

Henry JB. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. São Paulo, Manole. Ed 3<sup>o</sup>, 1734 p. 2008.

Hobson S. 1959 and all that: immunodeficiency viruses. *Nature*. 1998; 391: 532-533.

Jaeger MMM, Araújo NS. Candidíase bucal em pacientes infectados pelo HIV. *Rev Fac Odontol*. 1990; 2(2): 89-97.

Jorge AOC, Koga-Ito CY, Gonçalves CS. Presença de leveduras do gênero na saliva de pacientes com diferentes fatores predisponentes e de indivíduos controle. *Rev Odontol Univ São Paulo*. 1997; 11(4): 279-85.

Jorge AOC. Fatores exógenos responsáveis pela regulação e controle da microbiota oral. In: *Microbiologia bucal*, 2ª edição, edt. Santos, São Paulo, p. 29, 1998.

Jorge AOC, Rego MA, Santos EB, Almeida OP. Efeitos da aplicação de *Candida albicans* na língua de ratos normais e sialoadenectomizados. *Rev Odontol UNICID*. 2002; 14(1).

Junqueira JC, Martins JS, Faria RL, Colombo CED, Jorge AOC. Photodynamic therapy for the treatment of buccal candidiasis in rats. *Lasers in Medical Science*, p. 10.1007, 2009.

Konemen EW. Trad. Cury AE. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 5a. Ed., MEDSI, Rio de Janeiro, 2001.

Koutná M, Janisch R, Veselská R. Effects of low-power laser irradiation on cell proliferation. 2003; 76(3): 163-72.

Kroidl A, Schaeben A, Oette M, Wettstein M. Prevalence of oral lesions and periodontal diseases in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Eur J Med Res*. 2005; 10(10): 448-53.

Kupp LI, Sheridan PJ. Denture sore mouth. *Dermatol Clin*. 2003; 21: 115/122.

Lacaz CS, Minami OS, Purchio A. Fungos em odontologia. In: *O Grande Mundo dos Fungos*. São Paulo: Editora da Universidade e Polígono; 1970. p. 248.

Lacaz CS. *Micologia Médica*. 6. ed. São Paulo: Sarvier; 1977. p.120-127.

Lacaz CS *et al*. Fungos, actinomicetos e algas oportunistas. Aids e patologia fúngica. In: *Tratado de Micologia Médica*. 9. ed. São Paulo: Sarvier; 2002. Cap. 5. p. 102-113.

Lambrechts SAG, Aalders MCG, Van Marle J. Mechanistic study of the photodynamic inactivation of *Candida albicans* by a cationic porphyrin. *Antimicrobiol Agents and Chemotherapy*. 2005; 49(5): 2026-2034.

Lima HMM. Ah.. mas eu não sou do grupo de risco! A prevenção às DST/Aids entre jovens universitários de São Paulo – Capital. São Paulo, 2000. Dissertação de Mestrado de Psicologia Social – Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

Lizarelli RFZ. *O uso do laser de baixa intensidade*. 1. Ed. nov. 2003.

Machado AEH. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. *Química Nova*. 2000; 23(2): 237-243.

Machibya POF, Salaam D, Simon ENM. Prevalence of clinical oral manifestations and symptoms of HIV/Aids in Sikonge hospital, Tabora region. *Tanzania Dental Journal*. 2006; 12(2): 58-64.

Majewski M. Efeito da terapia fotodinâmica sobre cepas de *Candida* isoladas de pacientes submetidos à antibioticoterapia prolongada. Tese. São José dos Campos. 2008; 69 p.



Mateos SB. Uma luz poderosa. Rev Assoc Paul Cirur Dent. 2005; 59(6): 407-10.

Mattos, SL, Santos VR, Ferreira EF. Prevalência de lesões de mucosa bucal em pacientes HIV positivo da unidade de referência especializada em doenças parasitárias especiais – URE-DIPE (Belém-Pará). Rev Bras de Patologia Oral. 2004; 3(1): 7-16.

Medeiros JS. O efeito da aplicação do laser no músculo masseter sobre a força de mordida, como auxílio na terapêutica da dor orofacial. 2000. 73p. Tese de Doutorado em Dentística em Odontologia. Universidade de São Paulo – FOU SP. Brasil.

Menezes EA, Augusto KL, Freire CCF, Cunha FA, Montenegro RM, Montenegro Júnior RM. Frequência e atividade enzimática de *Candida ssp.* na cavidade oral de pacientes diabéticos do serviço de endocrinologia de um hospital de Fortaleza-CE. J Bras Patol Med Lab. 2007; 43(4): 241-44.

Mesquita RA, Aguiar MCF, Tarquínio SBC, Gomez RS, Bertazzoli R. Candidíase oral e a infecção HIV. Revista do CROMG. 1998; 4(1): 27-31.

Miziara ID, Lima AS, Cortina RAC. Candidíase oral e leucoplasia pilosa como marcadores de progressão da infecção pelo HIV em pacientes brasileiros. Rev Bras Otorrinolaringologia. 2004; 70(3): 310-314.

Myzuka BC. Oral fungal infections. Dent Clin Noth Am. 2005; 49: 49-65.

Neville BW, Damm W, Allen CM, Bouquot JE. Patologia Oral e Maxilofacial. Guanabara Koogan, 2002; 183-192; 225-30.

Neville, Damm W, Douglas D. Doenças fúngicas e protozoárias. In: Patologia oral e Maxilofacial. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004. Cap. 6. p. 183-94.

Noce CW, Ferreira SMS. Panorama mundial da epidemia pelo HIV/Aids: aspectos sociais e lesões bucais. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2005; 17(4): 301-305.

Oliveira MSM, Mikami Y, Gabas R, Moretti ML. Determinação da frequência de *Candida* spp na cavidade oral de pacientes graves internados no Hospital de Clínicas – Unicamp, através de testes fenotípicos. *Rev Panam Infectol.* 2006; 8(4): 16-20.

Ortega Jr, Tarragó FM, Lugones HM, Garay JCS. Candidiasis de la mucosa bucal. Revision bibliográfica. *Rev Cubana Estomatol.* 2002; 39(2): 145-153.

Pelczar MJ. *Microbiologia: Conceitos e Aplicações.* 2. ed. São Paulo: Makron Books; 1996. p. 516.

Pereira CA, Romeiro RL, Costa ACBP, Junqueira JC, Jorge AOC. Suscetibilidade *in vitro* de biofilmes de *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus mutans* a terapia fotodinâmica. IV Congresso de ex-alunos e jornada odontológica da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP. 2009.

Phelan JA, Saltzman BR, Friedland GH, Klein RS. Oral findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Oral Surg Oral Health Oral Pathol Oral Endod.* 1987; 64(1): 50-56.

Pinheiro ALB, Frame JW. Laser em odontologia: seu uso atual e perspectivas futuras. *RGO.* 1992; 40(52): 327-332.

Pinheiro ALB. Evolução Histórica. In: Brugnera Junior A, Pinheiro ALB. *Laser na Odontologia moderna.* São Paulo: Pancast, p. 17-26, 1998.

Prates RA, Yamada AM, Suzuki LC, Eiko MCH, Cai S, Gow-Soares S *et al.* Bactericidal effect of malachite green and red laser on *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. J Photochem Photobiol. 2007; 86: 70-76.

Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/Aids. 8. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

Reichert PA, Samaranayake LP, Philipsen HP. Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: a review. Oral Dis. 2000; 6: 85-91.

Reys ER. Glândula harderiana de ratos Wistar como modelo para o estudo de efeitos fotodinâmicos. Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 2004.

Rezende NPM, Mendonça RB, Magalhães MHCG. Manifestações bucais da Aids em 950 pacientes do CAPE-FOUSP. RPG. 1997; 4(4): 282-3.

Reznik DA. Oral manifestations of HIV diseases. Top HIV Med. 2006; 13(5): 143-48.

Ribeiro MS, Zezell DM. Laser de baixa intensidade. In: A Odontologia e o laser. Atuação do laser na especialidade odontológica. Quintessence editora, São Paulo, Brasil, 217-240, 2004.

Rodrigues GMC, Capobianco TD, Atique TSC, Conceição LM, Fraga VD, Gianinni MJSM, *et. al.* Estudo de colonização por *Candida SP*. Na cavidade oral de indivíduos soropositivos e soronegativos para HIV-1 no Noroeste Paulista, Brasil. Rev Panam Infectol. 2007; 9(3): 26-31.

Rodrigues-Júnior AL, Castilho EA. A epidemia de Aids no Brasil, 1991-2000: decrição espaço-temporal. Ver Soc Bras Med Trop. 2004; 34(7): 312-17.

Rossoni RD, Junqueira JC, Pereira CA, Jorge AOC. Comparação da eficácia fotodinâmica do azul de metileno, azul de toluidina e verde de malaquita contra

*Candida albicans*. IV Congresso de ex-alunos e jornada odontológica da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP. 2009.

Ruhnke M, Eigler A, Tennagen I, Geiseler B, Engelmann E, Trautmann M. Emergence of fluconazole-resistant strains of *Candida albicans* in patients with recurrent oropharyngeal candidosis and human immunodeficiency virus infection. J Clin Microbiol. 1994; 32(9): 2092-98.

Samaranayake LP, Holmstrup P. Oral candidiasis and human immunodeficiency virus infection. J Oral Pathol Med. 1989; 18: 554-564.

Samaranayake LP, Mc Farlane TW. Oral Candidosis. Ed. Wright, London-England. p. 265. 1990.

Samaranayake LP. Oral mycoses in HIV infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992; 73: 113.

Scalercio M, Valente T, Israel MS *et al*. Estomatite protética versus candidíase: diagnóstico e tratamento. RGO. 2007; 55(4): 395-8.

Sgarbi FC, Cavalcanti ASR, Cabral LAG. Candidíase bucal: Aspectos de interesse ao cirurgião-dentista. Rev Assoc Paul Cir Dent. 2006; 60(4): 324-7.

Sidrim JJC, Moreira JLB. Fundamentos Clínicos e Laboratoriais da Micologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1999. p. 287.

Silva CRG, Melo KE, Leão MVP, Ruis R, Jorge AOC. Presença de *Candida* nas mucosas vaginal e bucal e sua relação com IgA salivar. Reb Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(6): 300-5.

Simonaggio CS, Miyagawa L, Casal F, Michelin L, Fracasso J, Cristiane Boff *et al*. Candidíase oral em pacientes HIV/Aids: identificação de espécies e avaliação

do perfil de sensibilidade e resistência a drogas antifúngicas. XVII Encontro pesquisadores da UCS. 2009.

Simplicio, F. Terapia Fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos. *Quim Nova*. 2002; 25: 801-807.

Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Princípios e Prática de Medicina Oral. 2. Ed. Guanabara-Koogan: p. 491. 1995.

Soukos NS, Wilson M, Burns T, Speight PM. Photodynamic effects of toluidine blue on human oral keratinocytes and fibroblasts and *Streptococcus sanguis* evaluated *in vitro*. *Lasers Surg Med*. 1996; 18: 253-259.

Souza LB, Pinto LP, Medeiros AMC, Araújo Junior RF, Mesquita OJX. Manifestações orais em pacientes com Aids em uma população brasileira. *Pesq Odont Bras*. 2000; 14(1): 79-85.

Souza SC, Junqueira JC, Bauducci I, Koga-Ito CY, Munin E, Jorge AOC. Photosensitization of different *Candida* species by low power laser light. *J Photochem and Photobiol*. 2006; 83: 34-38.

Sture Nyman, JI. Exame em Pacientes com Doença Periodontal, in *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia oral*, G. Koogan, Editor. 1997: Copenhagen. p. 271-280.

Surgey W. Candidíase bucal e HIV. In: *Aids e Odontologia*. 1º ed. 1994.

Teichert MC, Jones JW, Usacheva MN, Biel MA. Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 93(2): 155-160.

Trabulsi LR, Alterthum F. *Microbiologia*. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 264.

Usacheva MN, Teichert MC, Biel MA. Comparison of methylene blue and toluidine blue photobactericidal efficacy against gram-positive and gram-negative microorganisms. *Lasers Surg Med.* 2001; 29(2): 165-73.

Usacheva MN, Teichert MC, Biel MA. The role of the methylene blue and toluidine blue monomers and dimers in the photoinactivation of bacteria. *J Photochem Photobiol B.* 2003; 71(1-3): 87-98.

Verhulst J, Verhulst D. Lasers and E.N.T. *Rev Laryngol., Otol. Rhinol., France*, v. 100, p. 247-258, 1979.

Villaça JH, Machado AA. A Aids e suas manifestações orais e peridontais: Revisão de literatura. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 2004; 58(3): 228-30.

Wainwright M. Non-porphyrin photosensitisers in biomedicine. *Chem Soc Rev*, 25:351-358, 1996.

Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrobiol Chemotherapy.* 1998; 42: 13-28.

Waslh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Hard tissue applications. *Aust Dent J.* 1997; 42(4): 247-54.

Wilson M, Mia N. Sensitisation of *Candida albicans* to killing by low-power laser light. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22: 354-7.

Wilson M, Mia N. Effect of environmental factors on the lethal photosensitization of *Candida albicans in vitro*. *Lasers in medical science.* 1994; 9:105-109.

Wingeter MA, Guilhermetti E, Shinobu CS, Takaki I, Svidzinski TIE. Identificação microbiológica e sensibilidade *in vitro* de *Candida* isoladas da cavidade oral de indivíduos HIV positivos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40(3): 272-76.

**Anexos****Anexo A – Aprovação pelo Comitê de Ética**

**UNIP**

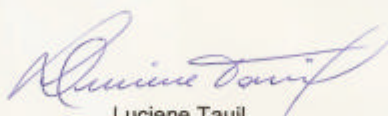
UNIVERSIDADE PAULISTA

Vice-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa

## CERTIFICADO

CERTIFICAMOS, que o protocolo nº 077/09 CEP/ICS/UNIP, sobre o projeto de pesquisa intitulado "Terapia Fotodinâmica como protocolo de tratamento da candidíase oral em pacientes HIV", sob a responsabilidade, ÉLCIO MAGDALENA GIOVANI e GABRIEL AUGUSTO CADASTRO, está de acordo com os Princípios Éticos, seguindo diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa.

Universidade Paulista, em São Paulo-SP, aos 16 dias do mês de abril de 2009.



Luciene Tauil  
Secretária do Comitê de Ética  
em Pesquisa da UNIP



Campus: INDIANÓPOLIS  
Rua: Doutor Bacelar, 1212 – Vila Clementino – São Paulo – SP – CEP: 04026-000  
Fone: (11) 5586-4091 – Fax: (11) 5586-4073  
E-mail: [cep@unip.br](mailto:cep@unip.br) – <http://www.unip.br>



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA ENTRE A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA E DA NISTATINA (MICOSTATIN®) NO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES HIV

Eu **Gabriel Augusto Cadastro**, Cirurgião Dentista que atende a pacientes portadores de Doenças Sexualmente Transmissíveis, no Centro de Estudos e Atendimento a Pacientes Especiais da Universidade Paulista, Campus Indianópolis - SP, com o propósito de arregimentar um grupo de pacientes **voluntários**, vivendo com HIV, já atendidos por este serviço, para que possam ser objeto de estudo de uma pesquisa por mim desenvolvida, e orientada pelo **Prof. Dr. Elcio M. Giovani**, venho **explicitar** o que se segue:

- a) Será garantido ao participante voluntário o **absoluto sigilo** em relação à sua participação.
- b) Será garantido ao participante voluntário o **direito de afastar-se do grupo** de estudo e/ou suspender o tratamento a qualquer momento, **se assim o desejar**.
- c) Fica **ciente** o participante voluntário de que os dados constantes de seu **prontuário poderão ser consultados** sempre que necessário.
- d) Será **garantida** ao paciente cujo tratamento já se encontra em andamento a **continuidade** dos **serviços prestados** com a mesma eficiência e qualidade, **independente** da **sua adesão ou não** ao grupo de voluntários.

Desta forma, **CONVIDO** o (a)Sr(a).\_\_\_\_\_

a participar como **voluntário** do grupo de pesquisa supra citado oferecendo-lhe toda a garantia de que o estudo será realizado dentro dos princípios éticos e legais.

São Paulo, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Gabriel Augusto Cadastro

Pesquisador responsável

Satisfeito com as informações prestadas e ciente de como e qual será a minha participação, **CONCORDO** em entrar como **paciente voluntário** para o grupo de pesquisa e autorizo o CEAPE – Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da Universidade Paulista – São Paulo, fazerem uso de informações de meu diagnóstico e tratamento **desde que assegurado o anonimato.**

Declaro ter compreendido e concordo com os termos deste Consentimento Esclarecido.

São Paulo, \_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_

RG \_\_\_\_\_

CIC \_\_\_\_\_

Endereço: Rua/Av. \_\_\_\_\_ nº. \_\_\_\_\_ apto \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ Cep \_\_\_\_\_

**Anexo C - Formulário de Coleta de Dados**

**FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

**ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA ENTRE A UTILIZAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA E DA NISTATINA (MICOSTATIN®) NO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL EM PACIENTES HIV**

**Nome do Paciente:** \_\_\_\_\_ **Nº Pront.** \_\_\_\_\_

**Data do Nascimento:** \_\_\_\_\_ **Faixa Etária:** 13 a 19 ( ) 20 a 29 ( ) 30 a 39 ( ) 40 a 49 ( ) 50 a 59 ( ) 60 a 69 ( ) 70 ou + ( ) **Gênero:** Masculino ( ) Feminino ( ) **Escolaridade:** Nenhuma ( ) 1 a 3 ( ) 4 a 7 ( ) 8 a 11 ( ) 12 e mais

( ) **Raça/cor:** Branco ( ) Preto ( ) Pardo ( ) Amarelo ( ) Indígena ( ) Ignorado ( )

**Data do anti HIV** \_\_\_\_\_ **CD4** < \_\_\_\_\_ > \_\_\_\_\_ cel/mm3, data \_\_/\_\_/\_\_ **Carga viral** \_\_\_\_\_ data \_\_/\_\_/\_\_ **Categoria de exposição hierarquizada:**

HOMOSSEXUAL ( ) BISSEXUAL ( ) HETEROSSEXUAL ( ) UDI ( )

HEMOFILIA ( ) TRANSFUSÃO ( ) VERTICAL ( ) IGNORADO ( )

**Hábitos:** fumo ( ) álcool ( ) outros Quais?

**Medicações atuais:** Didanosina (ddl) ( ) Estavudina (d4T) ( ) Lamivudina (3TC) ( )

---

Zalcitabina (ddC) ( ) Zidovudina (AZT) ( ) Zidovudina + Lamivudina (Biovir) ( )  
 Tenofovir (Viread) ( ) Efavirenz (Stocrin) ( ) Nevirapina (Viramune) ( ) Delavirdina ( )  
 Amprenavir (Agenerase) ( ) Indinavir (Crixivan) ( ) Nelfinavir (Viracept) ( ) Ritonavir

(Norvir) ( ) Ritonavir + Lopinavir (Kaletra) ( ) Saquinavir (Invirase) ( ) Atazanavir (Reyataz) ( ) Enfuvirtide (T-20 ou Fuseon) ( ) Interferon ( ) Ribavirina ( )

**Patologias Buciais:** Quais? \_\_\_\_\_

**Patologias Gerais:** Quais? \_\_\_\_\_

**Fluxo Salivar:** Normal ( ) Leve ( ) Moderado ( ) Severo ( )

**Exame Citológico:** 1º: Pré Terapia Fotodinâmica

Presença de Hifas de Cândida?

Ausente ( ) Pequena (+) Moderada (++) Severa (+++)

2º: Pós Terapia Fotodinâmica

Presença de Hifas de Cândida?

Ausente ( ) Pequena (+) Moderada (++) Severa (+++)

# Livros Grátis

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

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

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

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

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