

## EFICÁCIA ANTIMICROBIANA DA TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS

Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy on the treatment of oral candidiasis in people living with HIV/Aids

Eficacia antimicrobiana de la terapia fotodinámica en el tratamiento de la candidiasis bucal en personas viviendo con VIH/Sida

*Carlos Felipe Gomes Izoton<sup>1</sup>, Mônica Simões Israel<sup>2</sup>*

### Como citar este artigo:

Izoton CFG, Israel MS. Eficácia antimicrobiana da terapia fotodinâmica no tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/Aids. Rev Fun Care Online. 2020 jan/dez; 12:505-509. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.rpcf.v12.8598>.

### RESUMO

**Objetivo:** avaliar a eficácia antimicrobiana da terapia fotodinâmica no tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/aids. **Método:** estudo experimental, qualitativo e descritivo com 18 pessoas vivendo com HIV/aids que manifestavam a candidíase oral, maiores de 18 anos, que estavam em tratamento no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Este grupo subdividiu-se em um grupo controle, composto por sete pessoas, que recebeu tratamento com a terapia fotodinâmica e antifúngicos, e um grupo experimental, com 11, que recebeu apenas a terapia fotodinâmica. A evolução do tratamento de cada participante foi acompanhada por registros fotográficos em duas consultas, inicial e final. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital, parecer número 2.431.107. **Resultados:** a maioria dos participantes apresentou melhora clínica, ainda que discreta, e em apenas um houve piora clínica. **Conclusão:** a terapia fotodinâmica antimicrobiana pode ser eficaz no tratamento da candidíase oral em pessoas vivendo com HIV/aids.

**Descritores:** Terapia fotodinâmica; Candidíase oral; Infecções oportunistas relacionadas com aids; Resistência fúngica a drogas.

### ABSTRACT

**Objective:** evaluate the antimicrobial efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral candidiasis in people living with HIV/aids. **Method:** experimental, qualitative and descriptive study with 18 people living with HIV/aids who presented oral candidiasis, over 18 years of age, who were being treated at the Gaffrée and Guinle University Hospital. This group was subdivided into a control group, composed of seven people, who received treatment with photodynamic and antifungal therapy, and an experimental group, with 11, who received only the photodynamic therapy. The evolution of the treatment of each participant was followed by photographic registers in two appointments, initial and final. This research was approved by the Research Ethics Committee from the

- 1 Cirurgião-dentista, Mestrando no Programa de Pós-graduação em Infecção HIV/Aids e Hepatites Virais, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ – Brasil.
- 2 Cirurgiã-dentista, Doutora em Patologia Bucodental pela Universidade Federal Fluminense, Professora Adjunta da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ – Brasil.

hospital, dictum number 2.431.107. **Results:** most of the participants showed clinical improvement, albeit discrete, and in only one there was clinical worsening. **Conclusion:** antimicrobial photodynamic therapy may be effective in the treatment of oral candidiasis in people living with HIV/aids.

**Descriptors:** Photodynamic therapy; Oral candidiasis; Opportunistic infections related to AIDS; Fungal drug resistance.

## RESUMEN

**Objetivo:** evaluar la eficacia antimicrobiana de la terapia fotodinámica en el tratamiento de la candidiasis bucal en personas que viven con VIH/sida. **Método:** estudio experimental, cualitativo y descriptivo con 18 personas viviendo con VIH/sida que manifestaban la candidiasis bucal, mayores de 18 años, que estaban en tratamiento en el Hospital Universitario Gaffrée y Guinle. Este grupo se subdividió en grupo control, compuesto por siete personas, que recibió tratamiento con la terapia fotodinámica y antifúngicos, y un grupo experimental, con 11, que recibió sólo la terapia fotodinámica. La evolución del tratamiento de cada participante fue acompañada por registros fotográficos en dos consultas, inicial y final. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación del lugar, dictamen número 2.431.107. **Resultados:** la mayoría de los participantes presentó mejoría clínica, aunque discreta, y en apenas uno hubo empeoramiento clínico. **Conclusión:** la terapia fotodinámica antimicrobiana puede ser eficaz en el tratamiento de la candidiasis bucal en personas que viven con el VIH/sida.

**Descriptor:** Terapia fotodinámica; Candidiasis bucal; Infecciones oportunistas relacionadas con el sida; Resistencia fúngica a las drogas.

## INTRODUÇÃO

A candidíase oral é a lesão bucal mais prevalente em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), principalmente aquelas que ainda não iniciaram a terapia antirretroviral (TARV)<sup>1</sup>, na qual a variante pseudomembranosa dessa doença é mais comumente diagnosticada<sup>2</sup>. A distribuição regular da TARV promoveu uma melhora significativa no estado de saúde das PVHA<sup>3</sup>, no entanto, a ocorrência de candidíase oral em PVHA sob TARV não é incomum<sup>4</sup>. A manifestação clínica é ocasionada pela redução na contagem de Linfócitos T CD4+ (LTCD4+), menor que 200 células/ $\mu$ l, e pelo aumento da carga viral (CV) do HIV, maior que 3000 cópias/ml. O tratamento convencional da candidíase oral baseia-se na utilização de drogas antifúngicas tópicas (e.g. nistatina) e sistêmicas (e.g. fluconazol)<sup>6</sup>, contudo, existem limitações: causam efeitos colaterais, favorecem a resistência antifúngica quando utilizadas a longo prazo ou repetidamente e não previnem a recidiva da lesão em curto prazo<sup>7</sup>.

O uso da terapia fotodinâmica (PDT) como estratégia terapêutica antimicrobiana vem sendo amplamente estudado na última década. Basicamente, a PDT consiste em associar uma fonte de luz e um corante fotossensibilizante compatível com esta luz, aplicando-os em um tecido que possua oxigênio para, assim, promover a morte por foto-oxidação de microrganismos patogênicos – dentre estes os fungos<sup>8</sup>.

Esta técnica já demonstrou ser promissora na redução de colônias de *C. albicans* em ensaios *in vitro*<sup>9-11</sup> e *in vivo*<sup>12,13</sup>.

A PDT também foi eficaz no tratamento da candidíase oral em PVHA, sem causar efeitos colaterais, tanto isoladamente<sup>14</sup>, quanto associada a antifúngicos tópicos<sup>15</sup>. Deste modo, o objetivo deste trabalho foi mostrar a eficácia antimicrobiana da PDT no tratamento da candidíase oral em PVHA.

## METODOLOGIA

Realizou-se o percurso metodológico de uma pesquisa experimental, qualitativa e descritiva com PVHA, com sinais clínicos e sintomas de candidíase oral, maiores de 18 anos, que estavam em tratamento nas enfermarias e ambulatórios do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG). Pacientes usuários de próteses bucais removíveis, tabagistas, gestantes, com câncer de pele na região, com glaucoma e com catarata sem supervisão médica não foram incluídos nas avaliações. Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e aprovada sob o nº 2.431.107 e todos os participantes foram convidados voluntariamente a participar, após assinarem um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), informando-os sobre os riscos e benefícios da mesma antes de sua inscrição.

Os participantes foram separados em dois grupos (GC, grupo controle e GE, grupo experimental), os quais receberam tratamentos distintos. No GC utilizou-se a terapia antifúngica convencional por 14 dias (fluconazol, nistatina, cetoconazol, etc) associada a PDT, mediada pelo laser de diodo *Therapy EC* (vermelho  $\lambda=660\text{nm}$ , potência  $100\text{mW} \pm 20\%$ ; e infra-vermelho  $\lambda=808\text{nm}$ , potência  $100\text{mW} \pm 20\%$ ; fabricante DMC; local de fabricação São Carlos, SP – Brasil), energia de nove joules, tempo de exposição de 90 segundos; com azul de metileno a 0,01%; com tempo de pré-irradiação de quatro minutos; e com uma única irradiação no local das lesões. O GE submeteu-se apenas a PDT, nos mesmos parâmetros utilizados no GC.

A evolução do tratamento foi acompanhada, a partir de uma abordagem metodológica qualitativa, em dois momentos: o primeiro para coleta das informações dos prontuários médicos, avaliação e diagnóstico clínico da candidíase oral, prescrição da terapia proposta para cada grupo e instrução de higiene oral (IHO), denominado “D0” (dia zero); e o segundo para controle clínico após 14 dias, denominado “D14” (dia 14), na qual foram repetidos a avaliação clínica, os registros fotográficos, os relatos das percepções dos pacientes sobre cada tratamento utilizado e a IHO.

Cada participante recebeu numeração aleatória e sequencial, sendo o primeiro o de número 001 até o último, de número 030. As fotografias das lesões orais por Candida (“antes e depois”) de cada participante receberam classificações por escores (ausente = 0, leve = 1, moderado = 2 e grave = 3) e por sinais, para se avaliar se o tratamento sugerido proporcionou melhora (+), piora (-) ou se não houve diferença (0).

## RESULTADOS

No transcorrer desta pesquisa, 30 participantes foram avaliados, porém 12 foram excluídos pois não retornaram no período estipulado pelo pesquisador. Totalizando 18 (100%) participantes, sendo sete (38,89%) participantes no GC (007, 015, 016, 018, 024, 028 e 030) e os outros 11 participantes no GE (003, 006, 009, 011, 013, 014, 022, 023, 026, 027 e 029). Destes, 16 (88,89%) estavam em tratamento com TARV, enquanto apenas dois (11,11%) estavam sem TARV.

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

**Tabela 1** - Classificação por sinais dos participantes do grupo controle (GC) quanto ao sucesso/fracasso da terapia utilizada (Antifúngico + PDT) após 14 dias.

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

Fonte: Elaborada pelo autor

**Tabela 2** - Percentual de melhora, piora ou sem diferença no tratamento do GC após 14 dias.

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

Fonte: Elaborada pelo autor

No GE, sete (54,54%) participantes (003, 009, 013, 014, 022 e 026) apresentavam, na fotografia inicial, sinais clínicos moderados de candidíase oral no D0; e cinco (45,46%) (006, 011, 023, 027 e 029) receberam a classificação de candidíase oral leve. No D14, após avaliação fotográfica, observou-se: a ausência total dos sinais clínicos da doença (leve para ausente) em dois (18,18%) participantes

(006 e 011); a melhora clínica de moderado para leve em seis (54,54%) (003, 009, 013, 014, 022 e 026); piora clínica de leve para moderado em um (9,09%) (029); e em dois (18,18%) (023 e 027), não foram observadas diferenças clinicamente significativas (ver **Tabelas 3 e 4**).

A piora clínica de 029 foi atribuída ao seu longo período de internação, intubado e com assistência ventilatória. Mesmo nos participantes que não sofreram alteração na classificação da lesão de candidíase oral após 14 dias (023 e 027), foi observada uma discreta melhora clínica.

**Tabela 3** - Classificação por sinais dos participantes do grupo experimental (GE) quanto ao sucesso/fracasso da terapia utilizada (PDT) após 14 dias.

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

Fonte: Elaborada pelo autor

**Tabela 4** - Percentual de melhora, piora ou sem diferença no tratamento do GE após 14 dias.

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

Fonte: Elaborada pelo autor

O teste não-paramétrico de *Wilcoxon-Mann-Whitney* foi aplicado para se comparar, estatisticamente, a diferença nos tratamentos propostos para GC e GE. Contudo, não houve cientificidade estatística suficiente para determinar em qual grupo o tratamento foi melhor, em razão da pequena quantidade de participantes (18) avaliados e do número assimétrico de participantes de cada grupo (GC = 7 e GE = 11).

## DISCUSSÃO

A candidíase oral é uma lesão bucal muito comum em PVHA<sup>1</sup>. A forma pseudomembranosa dessa doença é frequentemente diagnosticada em PVHA que ainda não iniciaram a TARV<sup>2</sup> e foi observada nesta pesquisa,

justamente, em dois participantes (024 e 028) que ainda não haviam aderido a esta terapia. Mesmo com a TARV reduzindo a ocorrência de infecções oportunistas e promovendo uma melhora significativa no estado geral de saúde das PVHA<sup>3</sup>, não isenta estas de manifestarem a candidíase oral<sup>4</sup>, como foi observado em 16 (88,89%) participantes deste experimento, que estavam sob TARV. As terapias antifúngicas convencionais, responsáveis pelo tratamento da candidíase oral, nem sempre atingem a eficácia no tempo esperado, além de não prevenirem a recorrência das lesões a curto prazo<sup>8,9</sup>. Estes achados foram confirmados neste experimento, na qual todos os participantes manifestavam a candidíase oral, mesmo aqueles que estavam sob uso de antifúngicos. Um estudo experimental com 21 PVHA mostrou que o fluconazol não preveniu a recidiva da candidíase oral quando estas foram reavaliadas em 30 dias, enquanto que, nos pacientes que receberam a PDT, não houve recorrência da lesão no mesmo período de reavaliação<sup>14</sup>. A combinação entre a PDT e o fluconazol foi eficaz na redução de colônias de *C. albicans* em estudos *in vitro*<sup>10,11</sup> e *in vivo*<sup>12,13</sup>. Observou-se, nesta pesquisa, que os participantes 015 e 018, que receberam, respectivamente, PDT / nistatina e PDT / fluconazol, exibiram redução nas classificações de severidade da candidíase oral, quando reavaliados após 14 dias.

## CONCLUSÃO

Esta pesquisa reforça a importância da necessidade de se adotar uma estratégia terapêutica coadjuvante ao tratamento convencional da candidíase oral em PVHA. Neste sentido, a PDT pode desempenhar tal papel coadjuvante, ao reduzir a prevalência da doença e o seu curso clínico, bem como diminuir a resistência antimicrobiana aos antifúngicos. Deste modo, a PDT pode contribuir para a melhora no estado geral de saúde do paciente.

Os resultados desta pesquisa indicaram que, em apenas um paciente, que recebeu a PDT isoladamente (GE), houve piora clínica da candidíase oral. Porém, não se pode atribuir essa piora ao experimento, pois o referido passou por um longo período de internação intubado e com assistência ventilatória, sendo que esta condição contribuiu para a infecção por *Candida*. Em todos os outros pacientes, de ambos os grupos, houve melhora, discreta melhora ou não ocorreram diferenças clinicamente significativas. À vista disso, concluiu-se que a PDT, associando-se o laser vermelho e o azul de metileno a 0,01%, pode ser considerada uma estratégia promissora e segura no tratamento da candidíase oral em PVHA.

O sinergismo entre a PDT e as drogas antifúngicas convencionais pode aumentar a eficácia desta última, promovendo a redução da recidiva e do tempo do curso clínico da doença. Esta associação pode impactar, positivamente, no menor tempo de internação do paciente

e, conseqüentemente, na diminuição dos gastos com esse paciente nos serviços de saúde.

Não houve significância estatística para determinar em qual grupo (GC ou GE) o tratamento foi mais eficaz, em virtude do diminuto número de pacientes experimentados. Por esse mesmo motivo não foi possível avaliar se o uso isolado da PDT, como a única estratégia terapêutica no tratamento da candidíase oral em PVHA, pode exibir os mesmos resultados já consagrados da terapia antifúngica tradicional. Estas questões reafirmam a necessidade de pesquisas adicionais com a mesma temática.

## REFERÊNCIAS

1. Low A, Gavriilidis G, Larke N, B-Lajoie M-R, Drouin O, Stover J, et al. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low-and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016 Jun;62(12):1595-603.
2. Berberi A, Noujeim Z, Aoun G. Epidemiology of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome patients and CD4+ counts. *J Int Oral Health* 2015 Mar;7(3):20-3.
3. Rubaihayo J, Tumwesigye NM, Konde-lule J, Wamani H, Nakku-joloba E, Makumbi F. Frequency and distribution patterns of opportunistic infections associated with HIV/AIDS in Uganda. *BMC Res Notes*. 2016;9:501.
4. Ravi JR, Rao TRG. Estimation of prevalence of periodontal disease and oral lesions and their relation to CD4 counts in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy regimen reporting at District General Hospital, Raichur. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19(4):435-39.
5. Dongade S, Wajid Sermadi ZM, Manjunath R, Priyadarshini C, Jayapala MS. Prevalence of Oral Manifestations Among HIV Positive Patients Undergoing Antiretroviral Treatment Visiting Chamarajanagar District Hospital: A Cross Sectional Study. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2017;29:288 91.
6. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2016;62:1-50.
7. Zhang L, She X, Merenstein D, Wang C, Hamilton P, Blackmon A, et al. Fluconazole Resistance Patterns in *Candida* Species that Colonize Women with HIV Infection. *Curr Ther Res - Clin Exp*. 2014;76:84-9.
8. Hu X, Huang Y-Y, Wang Y, Wang X and Hamblin MR. Antimicrobial Photodynamic therapy to Control Clinically Relevant Biofilm Infections. *Front Microbiol* 2018 Jun 27;9:1299.
9. Wiench R, Skaba D, Stefanik N, Kepa M, Gilowski Ł, Cieślak G, et al. Assessment of sensitivity of selected *Candida* strains on antimicrobial photodynamic therapy using diode laser 635 nm and toluidine blue - *in vitro* research. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019 Jun;27:241-7.
10. Lyon JB, Carvalho CR, Rezende RR, Lima CJ, Santos FV, Moreira LM. Synergism between fluconazole and methylene blue-photodynamic therapy against fluconazole-resistant *Candida* strains. *Indian J Med Microbiol* 2016;34:506-8.
11. Hsieh YH, Zhang JH, Chuang WC, Yu KH, Huang XB, Lee YC, et al. An *In Vitro* Study on the Effect of Combined Treatment with Photodynamic and Chemical Therapies on *Candida albicans*. *Int J Mol Sci* 2018 Jan;19(2):337.
12. Carmello JC, Alves F, Basso FG, Costa CAS, Tedesco AC, Primo FL, et al. Antimicrobial photodynamic therapy reduces adhesion capacity and biofilm formation of *Candida albicans* from induced oral candidiasis in mice. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [periódicos na Internet]. 2019;27:402-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.06.010>.
13. Pérez-Laguna V, Gilaberte Y, Millán-Lou MI, Agut M, Nonell S, Rezusta A, et al. A combination of photodynamic therapy and antimicrobial compounds to treat skin and mucosal infections: a systematic review. *Photochem Photobiol Sci* 2019;18:1020-9.

14. Scwingel AR, Barcessat ARP, Núñez SC, Ribeiro MS. Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Treatment of Oral Candidiasis in HIV-Infected Patients. *Photomed Laser Surg* [periódicos na Internet]. 2012;30(8):429–32. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2012.3225>
15. Cadastro GA. Estudo Comparativo Da Eficácia Entre a Utilização Da Terapia Fotodinâmica E Da Nistatina (Micostatin®) No Tratamento Da Candidíase Oral Em Pacientes Hiv. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Odontologia] - Universidade Paulista; 2010.

Recebido em: 08/03/2019

Revisões requeridas: 29/07/2019

Aprovado em: 30/08/2019

Publicado em: 30/03/2020

---

**Autor correspondente**

Carlos Felipe Gomes Izoton

**Endereço:** Rua General Silveira Sobrinho, 416 Apto. 303

Rio de Janeiro/RJ, Brasil

**CEP:** 21221-290

**E-mail:** [ffelipeizoton@hotmail.com](mailto:ffelipeizoton@hotmail.com)

**Telefone:** +55 (21) 99793-0208

---

**Divulgação: Os autores afirmam  
não ter conflito de interesses.**