

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE BACHARELADO EM ODONTOLOGIA**

MATHEUS HENRIQUE OLIVEIRA LIMA

**PATOS – PB
2021**

Matheus Henrique Oliveira Lima

**QUANTIFICAÇÃO DE CÂNDIDA SPP. EM DIFERENTES TRATAMENTOS DE
ESTOMATITE PROTÉTICA: RELATO DE DOIS CASOS.**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à
Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade
Federal de Campina Grande – UFCG, como parte dos
requisitos para obtenção do título de Bacharel em
Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cyntia Helena Pereira de
Carvalho

**PATOS – PB
2021**

L732q

Lima, Matheus Henrique Oliveira.

Quantificação de cândida spp. em diferentes tratamentos de estomatite protética: relato de dois casos / Matheus Henrique Oliveira Lima. – Patos, 2021.

29 f.: il. color.

Monografia (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2021.

"Orientação: Prof.^a. Dr.^a Cyntia Helena Pereira de Carvalho".
Referências.

1. Cândida. 2. Estomatite. 3. Terapia Fotodinâmica. I. Guênes, Gymenna Maria Tenório. II. Título.

CDU 616.314(043)

Matheus Henrique Oliveira Lima

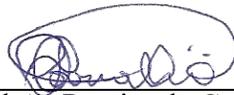
**QUANTIFICAÇÃO DE CÂNDIDA SPP. EM DIFERENTES TRATAMENTOS DE
ESTOMATITE PROTÉTICA: RELATO DE DOIS CASOS.**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Coordenação do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a Cyntia Helena Pereira de Carvalho.

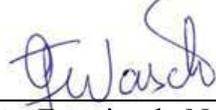
Aprovado em: 29/09/2021

BANCA EXAMINADORA



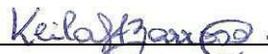
Prof.^a. Dr.^a Cyntia Helena Pereira de Carvalho — Orientadora

Universidade Federal de Campina Grande



Prof. Dr. George João Ferreira do Nascimento — 1º Membro

Universidade Federal de Campina Grande



Prof.^a Dr.^a Keila Martha Amorim Barroso — 2º Membro

Universidade Federal da Paraíba

Dedico esse trabalho à minha família, em especial aos meus pais, Reginaldo Pereira e Filomena Oliveira, e ao meu irmão, Moisés Oliveira, cujos esforços conjuntos me possibilitaram realizar o sonho da graduação.

À minha namorada, Renata Rodrigues, por me acompanhar nesses anos dividindo os fardos dessa jornada e motivando a seguir adiante.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** pela dádiva da sua proteção, e que em sua imensa sabedoria sempre me cercou das melhores pessoas, desde a minha família até os amigos e colegas que fizeram parte dessa jornada.

Ao meu pai **Reginaldo**, pelo esforço incansável que empregou para que eu chegasse até aqui. Nenhuma dificuldade, cansaço ou exaustão trazidos pela graduação, se comparam aos sacrifícios que o senhor fez para que isso fosse possível, os dias longe de casa, as noites em claro nas estradas, com mais do que palavras o senhor me ensinou o valor do trabalho e da generosidade, sua marca maior. A Deus eu peço que eu possa lhe retribuir o mesmo amor e dedicação com que me cuida até hoje.

À minha mãe **Filomena**, pelo amor incondicional, por tornar meus sonhos o seu objetivo principal, você sempre colocou o meu bem-estar e felicidade acima de qualquer prioridade, não sabendo se sou merecedor de tamanho amor, apenas agradeço a Deus pela sua presença em minha vida. Um pedaço do meu coração sempre estará com você, independente da distância física que nos separe.

Ao meu irmão **Moisés**, que aos meus olhos jamais cresceu, me inspira e dá orgulho ver a garra com que alcançaste os teus objetivos, pelo carinho e companheirismo, não é à toa que é querido em todos os lugares que ocupada. Obrigado, que possamos apoiar um ao outro em todas as situações vindouras.

À minha namorada **Renata** e sua família, que me acolheram em patos como parte integrante. A graduação se mostrou mais desafiadora do que o planejado, porém eu pude dividir com você as angústias e aflições, ser ouvido e cuidado, você me ajudou a planejar e colocar em prática muito do que fiz até aqui. Por todo o amor e confiança que deposita em mim, sou imensamente grato.

À **turma XV** de odontologia, pela união com que lidamos com os problemas, por trabalharmos com o objetivo do bem comum. Nessa turma encontrei um altruísmo que só conheci em casa, pessoas bondosas e generosas, estar em meio a essa turma é saber que se pode contar com todo aquele que está ao seu redor. Vocês sem dúvida foram um exemplo pra mim de como construir o melhor ambiente profissional.

Ao meu amigo **Carlos Marques** (baiano), irmão que a UFCG me deu, compartilhamos muito conhecimento sobretudo dentro da nossa admiração em comum pela cirurgia, acredito que tenhamos mais horas de discussão de casos em mesas de bar que dentro da própria instituição. Obrigado pelo apoio durante esses anos, que o sucesso te acompanhe sempre.

À minha dupla de clínica, **Regina**, por inúmeras vezes alternamos as funções operador-auxiliar e assim compartilhamos grande parte das experiências adquiridas na graduação, da primeira aplicação tópica flúor aos tortuosos tratamentos endodônticos, olhando pra trás me orgulha muito recobrar a sua trajetória e o seu crescimento, e me traz muita alegria ter feito parte dela, obrigado pela paciência e leveza com as quais conduziu todos os nossos atendimentos.

À **Hillary**, grande amiga com quem dividi a execução deste trabalho do início ao fim, desde o PIBIC até os inúmeros contratemplos que permearam a conclusão deste, por ser tão amiga e prestativa, por tentar até o fim me ensinar as etapas laboratoriais da execução deste trabalho. Acompanharei sempre com muito orgulho o seu sucesso.

Ao meu amigo **Karillos** que foi um ombro amigo do início ao fim desta graduação, pessoa a qual sempre foi possível recorrer ante os desafios dessa caminhada, que Deus lhe proporcione em dobro todo o bem que você transmite.

Aos meus **professores**, que são a alma viva deste curso, a dedicação de vocês em lecionar como meio de formar os melhores e não apenas como mera finalidade de dar aulas, me parece ser o grande diferencial de nossa formação. O que vivemos agora é somente o início da nossa construção como profissionais, no entanto, com o direcionamento de vocês adquirimos uma fundação sólida para a prática odontológica e o crescimento profissional até onde os sonhos alcancem.

À minha orientadora, **Prof.^a Cyntia** pela oportunidade e confiança depositada em mim no desenvolvimento dessa pesquisa, oportunidade ímpar, que abriu meus olhos para possibilidades antes desconhecidas na terapêutica odontológica, me permitiu mais proximidade e desenvolvimento de vínculo com meus pacientes. Que o seu rigor em fazer o que é certo sempre permeie a minha prática profissional.

Aos **pacientes**, em contato com vocês, passei por todas fases do aprendizado clínico, o medo de errar esteve presente, mas nunca foi maior que a vontade de servir-lhes do que melhor me foi ensinado, com sua confiança em mim para a resolução de suas queixas, me fizeram mais humano, e reafirmaram no objetivo de transmitir mudança através da minha prática profissional.

Por fim, gostaria de citar a **Lei nº 12.711, de 29 de agosto de 2012**, a chamada lei de cotas, que garantiu o meu ingresso em uma instituição de ensino superior. Desacredito veemente na teoria da meritocracia, não há que se falar em esforço para alcançar o impossível, em uma realidade onde se mostra tão evidente a disparidade entre a qualidade do ensino de base público e o privado, ações afirmativas como esta conferem mais equidade ao ensino superior e o aproximam de sua finalidade mais nobre, que é transformar.

RESUMO

A estomatite protética é uma lesão induzida por *Candida* muito prevalente em pacientes que fazem uso de prótese removível mucossuportada, consiste em áreas atróficas eritematosas na mucosa recoberta pela superfície da prótese. O tratamento convencional é feito por meio de antifúngicos tópicos e depende da colaboração do paciente, seu tempo de tratamento por vezes é longo e tende a recidivar, o que colabora para o desenvolvimento de resistência das cepas de *Candida* spp. A terapia fotodinâmica pode ser uma alternativa para o tratamento dessas lesões, uma vez que possui conhecido efeito antimicrobiano. O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de estomatite protética tratados com miconazol gel oral e terapia fotodinâmica com azul de metileno. Foram observados a quantidade de colônias *Candida* spp., e resultado clínico antes, durante e depois do tratamento com acompanhamento de 14 dias. O paciente tratado utilizando terapia fotodinâmica apresentou variação na contagem de unidades formadoras de colônias (UFCs) sem a total eliminação da infecção ao final da terapia, e melhora no aspecto clínico do palato, no paciente tratado com miconazol gel oral foi possível zerar a contagem de UFCs de *Candida* ao final do tratamento e obter a remissão dos sinais e sintomas clínicos da lesão.

Palavras-chave: Cândida; Estomatite; Terapia fotodinâmica.

ABSTRACT

Prosthetic stomatitis is a Candida-induced lesion very prevalent in patients who use a removable mucosa-supported prosthesis, consisting of erythematous atrophic areas on the mucosa covered by the prosthesis surface. Conventional treatment is carried out using topical antifungal agents and depends on the patient's cooperation. The treatment duration is sometimes long and prone to relapse, which contributes to the development of resistance of Candida spp. Photodynamic therapy may be an alternative for the treatment of these lesions, since it has a known antimicrobial effect. The aim of this study was to report two cases of prosthetic stomatitis treated with oral miconazole gel and methylene blue photodynamic therapy. The amount of Candida spp. colonies, and clinical outcome before, during and after treatment with 14-day follow-up were observed. The patient treated using photodynamic therapy showed variation in the count of colony forming units (CFUs) without complete elimination of the infection at the end of therapy, and improvement in the clinical appearance of the palate, in the patient treated with oral miconazole gel it was possible to zero the count of Candida CFUs at the end of treatment and achieve remission of the clinical signs and symptoms of the lesion.

Key words: Candida; Stomatitis; Photodynamic therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Tabela 1 – Contagem de UFCs no tratamento utilizando PDT.

Tabela 2 – Contagem de UFCs do paciente tratado com miconazol gel oral.

Figura 1 – Evolução do aspecto clínico do palato na paciente tratada com PDT.

Figura 2 – Evolução do aspecto clínico do palato da paciente tratada com miconazol gel oral.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PDT	Do inglês <i>Photodynamic therapy</i> que significa Terapia fotodinâmica
AIDS	Do inglês <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> , em português Síndrome da imunodeficiência adquirida
ERO	Espécies reativas de oxigênio
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
EP	Estomatite protética
DNA	Do inglês <i>Desoxyribonucleic acid</i> , em português ácido desoxirribonucleico
AM	Azul de metileno

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVO.....	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 CANDIDÍASE ORAL: CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	14
3.2 TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL.....	16
3.3 TERAPIA FOTODINÂMICA COM AZUL DE METILENO.....	18
4. RELATO DOS CASOS.....	19
4.1 PACIENTE TRATADO TERAPIA FOTODINÂMICA.....	20
4.2 PACIENTE TRATADO COM MICONAZOL GEL ORAL.....	22
5. DISCUSSÃO.....	23
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

Candida spp. São fungos comensais comuns nas superfícies da cavidade oral humana, trato gastrointestinal e urogenital. Em amostras isoladas do trato gastrointestinal a *Candida Albicans* é a mais comum, representa de 50% a 70% das leveduras isoladas. A *C. albicans* é a espécie mais prevalente na maior parte das candidíases, aparentemente pela expressão de fatores de virulência que determinam sua capacidade patogênica como adesinas, proteases, integrinas, mudança fenotípica. (HOWELL; HAZEN; BRANDT, 2015).

Como infecção oportunista, a candidíase bucal ocorre em decorrência da virulência do microrganismo e a capacidade do hospedeiro de prevenir a colonização ou invasão. Os fatores que predisõem a quadros de candidíase estão associados a fatores locais e/ou sistêmicos. Entre os locais citam-se o uso de próteses e aparelhos ortodônticos, tabagismo, má higiene oral, hipossalivação. E os fatores sistêmicos como, alterações hormonais, uso de algumas medicações, diabetes mellitus, imunossupressão, radioterapia, quimioterapia. (STRAMANDINOLI et al., 2010).

A literatura aponta uma notável escalada no estado patogênico deste fungo, sendo relacionada ao aumento da incidência das formas pouco comuns e infrequentes de candidíase (WILLIAMS; LEWIS, 2011). As explicações prováveis incluem mudanças na prática da medicina como a introdução de antibióticos de amplo espectro, agentes imunossupressores, transplantes, catéteres e condições mórbidas como diabetes, desnutrição e AIDS (LALLA et al., 2013). A candidíase oral é uma fonte significativa de morbidade, pois pode causar dor crônica ou desconforto na mastigação, limitando a ingestão de nutrientes principalmente em pacientes idosos e imunodeficientes. Existem múltiplas apresentações clínicas de candidíase orofaríngea e esofágica causada por *C. albicans*, isoladamente ou em infecção mista (SHERMAN et al., 2002).

A candidíase oral superficial em pacientes geralmente saudáveis pode ser tratada topicamente e em pacientes imunocomprometidos deve ser tratada sistemicamente e também topicamente (SOYSA et al., 2008). Pacientes com fatores de risco persistentes e candidíase recidivante devem ser tratados com antifúngicos com o menor risco de desenvolvimento ou seleção de cepas resistentes (RAUTEMAA; RAMAGE, 2011).

Desse modo, a resistência medicamentosa das cepas da *Candida* às drogas antifúngicas tópicas e sistêmicas, urge novas pesquisas para terapias coadjuvantes que auxiliem no tratamento

da estomatite protética. Nesse contexto, dentre as terapias, surge a PDT que tem como objetivo a inativação fúngica através do uso de laser de baixa potência e de um agente fotossensibilizante. (LEITE, 2015.)

Quando se associa o laser de baixa potência a um agente fotossensibilizador, dá-se o nome de terapia fotodinâmica (PDT), esse agente é um corante inócuo que após ser exposto a um comprimento de luz adequada e ao oxigênio presente no meio, vai gerar espécies reativas de oxigênio (ERO), que irão afetar todas as células que entraram em contato com esse corante, danificando então as proteínas e o DNA, resultando na morte ou na inviabilização do tecido vivo, como também na morte dos vírus, bactérias e fungos, e entre os fotossensibilizadores mais usados têm-se o azul de metileno e o azul de toluidina (EDUARDO et al., 2013; RKEIN e OZOG, 2014). O tratamento de infecções superficiais utilizando agentes fotossensibilizadores e luz, tem se mostrado uma alternativa viável aos tratamentos convencionais, devido fatores de resistência que esses microrganismos adquirem a antibióticos e antifúngicos (SILVA et al., 2016).

Levando em consideração o aparecimento de cepas de *Cândida* spp. cada vez mais resistentes aos medicamentos antifúngicos sintéticos comercialmente disponíveis e a necessidade da utilização de uma terapia fungicida eficaz ao tratamento da candidíase oral. Assim, o objetivo deste estudo foi comparar o efeito da PDT como alternativa ao tratamento da infecção por *Cândida* spp. ao uso do miconazol, método convencional, e desta forma, mostrar mais um protocolo de tratamento para a candidíase oral em pacientes usuários de próteses dentárias.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de estomatite protética tratados com miconazol gel oral e terapia fotodinâmica com azul de metileno. Foram observados a quantidade de colônias de *Candida* spp., e resultado clínico antes, durante e depois do tratamento com acompanhamento de 14 dias.

3 REFERENCIAL TEORICO

3.1 CANDIDÍASE ORAL: CONSIDERAÇÕES GERAIS

Candida spp. São fungos residentes comuns nas superfícies da cavidade oral humana, trato gastrointestinal e urogenital. Em amostras isoladas do trato gastrointestinal a *Candida Albicans* é a mais comum, representa de 50% a 70% das leveduras isoladas. A *C. albicans* é a espécie mais prevalente na maior parte das candidíases, aparentemente pela expressão de fatores de virulência que determinam sua capacidade patogênica como adesinas, proteases, integrinas, mudança fenotípica. (HOWELL; HAZEN; BRANDT, 2015).

Como infecção oportunista, a candidíase bucal ocorre em decorrência da virulência do microrganismo e a capacidade do hospedeiro de prevenir a colonização ou invasão. Os fatores que predisõem a quadros de candidíase estão associados a fatores locais e/ou sistêmicos. Entre os locais citam-se o uso de próteses e aparelhos ortodônticos, tabagismo, má higiene oral, hipossalivação. E os fatores sistêmicos como, alterações hormonais, uso de algumas medicações, diabetes *mellitus*, imunossupressão, radioterapia, quimioterapia. (STRAMANDINOLI et al., 2010).

Para explicar a invasão tecidual pelas hifas de *C. albicans*, dois mecanismos diferentes foram propostos. O primeiro mecanismo postulado inclui força física por imposta pelo crescimento das hifas e a secreção de enzimas líticas, como a protease aspártica, que pode digerir componentes da superfície das células epiteliais e criar uma porta de entrada através delas. (DALLE et al., 2010; NAGLIK et al., 2011). O segundo mecanismo propõe que a *C. albicans* induz a sua própria endocitose, estimulando as células do epitélio oral a produzirem estruturas semelhantes a pseudópodes que englobam as hifas e as endocitam (PARK et al., 2005).

A classificação atualmente mais aceita foi proposta por Sherman et al. (2002), divide as apresentações clínicas da candidíase oral em primária e secundária. Na candidíase oral primária são encontradas três variantes, a candidíase pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica. Há também uma categoria denominada por “lesões associadas à *Candida spp.*” que é onde se enquadra a candidíase em pacientes que usam prótese também conhecida como estomatite protética. (PLAS, 2016).

A Variante pseudomembranosa é geralmente encontrada em pacientes imunodeprimidos, pacientes que receberam radiação e lactentes, as lesões se apresentam na forma de placas amarelo-esbranquiçadas, com aparência de queijo coalhado e removíveis a raspagem. A forma eritematosa

da candidíase oral é a mais comum tanto em pacientes imunodeprimidos quanto imunocompetentes e tende a aparecer em resposta a tratamentos que foram feitos com antibióticos de amplo espectro, pode apresentar-se de diversas formas, sendo caracterizada por áreas atróficas e eritematosas em qualquer região da cavidade oral, mais comumente palato e língua. Há a perda de papilas filiformes e a língua adquire um aspecto liso. A variante hiperplásica se apresenta como uma lesão leucoplásica, hiperkeratótica induzida por fungos gênero *Candida*, não removível à raspagem, geralmente na região anterior da mucosa jugal. (CASTELLOTE, 2013; NEVILLE 2016).

Há também uma categoria denominada por “lesões associadas à *Candida spp*” que é onde se enquadra a candidíase em pacientes que usam prótese também conhecida como estomatite protética. (PLAS, 2016). A estomatite protética é uma doença oportunista e multifatorial muito comum em usuários de prótese dentária removível. O diagnóstico é dado pela observação dos sinais clínicos e pela demonstração das hifas de *Candida* na coleta de amostras laboratoriais da lesão e da própria prótese dentária e/ou confirmadas a partir da reação ao tratamento antifúngico com medicamentos específicos (SCALÉRCIO, 2007). Ainda segundo Scalércio, mesmo as hifas de *Candida* não penetrem o tecido epitelial, estas produzem enzimas proteolíticas que modificam o tecido do hospedeiro e desencadeiam uma resposta imune. Devido a isto, o arcabouço fúngico é mais observado nas superfícies internas das próteses do que na própria mucosa do paciente.

A estomatite protética é frequentemente classificada como uma forma de candidíase eritematosa. Clinicamente encontramos diversas formas distintas, caracterizada por graus diferentes de eritema nas áreas em contato com a prótese, apresentando edema acompanhado de petéquias hemorrágicas e inflamação, sendo raramente sintomatológico. (NEVILLE, 2016).

A estomatite protética pode ser classificada em tipos de acordo com o grau de inflamação que a mucosa apresenta, sua distribuição e extensão. O tipo I é classificado como hiperemia puntiforme, que são petéquias com inflamação em pequenas áreas determinadas limitadas as glândulas salivares menores geralmente no limite do palato mole. O tipo II é classificado como hiperemia difusa, em que a mucosa se encontra com eritemas difusos cobertos totalmente ou parcialmente por exsudado esbranquiçado, exibindo-se atrófica com a superfície lisa. E o tipo III, onde a lesão se estende a toda superfície que tem contato com a prótese (SCALÉRCIO *et al.*, 2007).

É observado que próteses mal adaptadas advindas de uma retenção e estabilidade protética inadequada bem como uma oclusão não harmoniosa, traumatizam o tecido do paciente e favorece ao aparecimento da patologia. (NEVES, 2015). O próprio material utilizado para a fabricação da peça, o acrílico, devido a sua porosidade, favorece a colonização pelos fungos (FALCÃO, 2004). Oliveira *et al.* (2000) considera a prótese como facilitadora da colonização do fungo devido a sua má adaptação e havendo uma relação entre a cândida e a higienização, tanto oral quanto da dentadura, dos pacientes. Esses de um modo geral relatam o uso constante da peça, removendo-a apenas para limpeza periodicamente, resultando na formação de biofilme e em um consequente foco de colonização por microrganismos.

Segundo Scalécio *et al.* (2007), a idade dos usuários também influencia na sua etiologia. O público senil apresenta declínio na produção de saliva, apresentando quadros de xerostomia, facilitando a queda do sistema imune de defesa. Além disso, é um público muito propenso a doenças sistêmicas e ao uso de medicamentos que altere o fluxo salivar ou a imunossupressão e consequentemente favoreça a infecção por fungos.

Arnaud *et al.* (2012) mostraram em um estudo sobre prevalência de estomatite protética, no qual 174 pacientes eram usuários de próteses dentárias que um total de 61 (35%) tiveram diagnóstico de estomatite protética. A lesão se mostrou mais frequente em mulheres com 77% e em 23% em homens. O estudo contou com pacientes de 25 a 87 anos, onde a faixa etária mais acometida foi de 51 a 60 anos, demonstrando a considerável prevalência de estomatite protética em pacientes usuários de próteses dentárias, assim como a influência do sexo e idade.

3.2 TRATAMENTO DA CANDIDÍASE ORAL

Atualmente, a terapia para a candidíase orofaríngea baseia-se em fármacos como os azóis, que inibem a síntese de ergosterol, fármacos como os poliênicos, que se ligam ao ergosterol provocando distúrbios estruturais e funcionais na membrana plasmática, e fármacos como as equinocandinas, que inibem a síntese de β (1,3)-D-glucano, um componente essencial da parede celular do fungo (HUBER; TERÉZHALMY, 2011).

Os dois poliênicos, a nistatina e a anfotericina B são frequentemente utilizados no tratamento da candidíase oral. Embora a resistência a estes antifúngicos seja rara, há uma

resistência significativa da *C. albicans* que tem sido relatada em pacientes com câncer e neutropenia prolongada (JIN et al., 2009). A nistatina é o agente mais popular no tratamento de infecções fúngicas superficiais causada por *C. albicans*. A sua atividade é tanto fungicida como fungistática, dependendo da concentração administrada. A nistatina não é absorvida quando é administrada oralmente e é demasiadamente tóxica para uso parental, ao contrário da anfotericina B, que é utilizada sistematicamente no tratamento de variadas infecções fúngicas. (JIN et al., 2009).

Os agentes antifúngicos chamados azóis são classificados em dois grupos, os imidazóis e os triazóis. O clotrimazol, o miconazol e o cetoconazol, são exemplos de imidazóis (JIN et al., 2009). O miconazol é um antifúngico sintético que tem sido usado por quase 40 anos para tratar infecções fúngicas superficiais de forma eficaz e segura. Apresenta um potente e amplo espectro de atividade contra muitas espécies de *Candida*, incluindo *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*. Além disso, é eficaz contra várias espécies de *Candida* que são resistentes ao fluconazol (BARASCH; GRIFFIN, 2008).

O miconazol também é eficaz contra algumas bactérias gram positivas tais como, estafilococos, portanto, é útil no tratamento de queilite angular, onde infecção bacteriana e fúngica concomitante podem estar presente. É eficaz em todos os tipos de candidíase oral, incluindo a candidíase mucocutânea crônica. No entanto, o uso de miconazol sistemicamente tem sido amplamente substituído pela disponibilidade de outros fármacos menos tóxicos, tais como o cetoconazol e o fluconazol (JIN et al., 2009).

O gel de miconazol administrado topicamente na mucosa oral também é adequado para o tratamento de infecções leves em pacientes geralmente saudáveis (BENSADOUN et al., 2008). Também deve ser usado por uma semana após a resolução dos sintomas. O gel inibe a ação da síntese de ergosterol fúngico; interage com a enzima citocromo P450 14-alfa desmetilase; inibe o crescimento de leveduras patogênicas alterando a permeabilidade da membrana celular. O uso repetido de miconazol, no entanto, pode causar um risco de desenvolvimento de cepas resistentes aos azóis (RAUTEMAA et al., 2008).

Devido à resistência medicamentosa das cepas da *Candida* às drogas antifúngicas tópicas e sistêmicas, surge novas pesquisas para terapias coadjuvantes que auxiliem no tratamento da estomatite protética. Nesse contexto, dentre as terapias, surge a terapia fotodinâmica avaliada para

inativação fúngica a partir do uso do laser de baixa potência e de um agente fotossensibilizante. (LEITE, 2015.)

3.3 TERAPIA FOTODINÂMICA COM AZUL DE METILENO

A terapia fotodinâmica é uma estratégia terapêutica moderna que envolve interações entre uma fonte de luz num determinado comprimento de onda e um fotossensibilizador na presença de oxigênio. Uma reação de fototoxicidade e química causam danos oxidativos para as células-alvo, incluindo as células microbianas e células tumorais. (EDUARDO et al., 2015)

As vantagens dessa terapia são as seguintes: alta especificidade no alvo, biocompatibilidade com células humanas saudáveis, risco improvável de efeitos adversos com produto químico e / ou térmicos e risco improvável de desenvolver resistência contra a terapia fotodinâmica por parte dos microrganismos. Como a *Candida spp.* tem demonstrado resistência aos medicamentos antifúngicos tradicionais, especula-se que esta é uma opção terapêutica mais promissora em comparação com os fármacos antifúngico tradicionais para o tratamento de infecções fúngicas orais. Os resultados de praticamente 93% dos estudos demonstram que a terapia fotodinâmica antimicrobiana é uma estratégia terapêutica eficaz no tratamento de infecções fúngicas orais. No entanto observou-se uma inconsistência nos parâmetros do laser e na concentração e no tipo de fotossensibilizadores utilizados nestes estudos (JAVED et al., 2014).

A literatura apresenta inúmeros fotossensibilizadores atuando de maneira eficaz na PDT. Os corantes fenotiazínicos são os mais comumente utilizados na odontologia, fotossensibilizadores dessa classe apresentam fototoxicidade tanto ao núcleo quanto às membranas celulares. O mais conhecido deles é o Azul de Metileno (AM), cuja máxima absorção ocorre em 664 nm, ou seja, a PDT com o AM deve utilizar fontes de luz emitindo fótons na faixa do vermelho visível, como os lasers vermelhos de baixa potência e os LEDs vermelhos (HARRIS et al., 2005).

A característica hidrofílica do AM, seu baixo peso molecular e sua carga positiva permitem sua passagem através dos microrganismos, inclusive através dos canais compostos pela proteína porina nas membranas externas de bactérias gram-negativas (USACHEVA et al., 2003). Giroldo et al. realizaram um estudo com o AM no aumento da permeabilidade da membrana em *Candida Albicans in vitro*. Neste trabalho, cepas de *C. albicans* foram atacadas com azul de metileno em

concentrações que variava de 0,01mg/mL a 0,05mg/mL com uma dose de 28J/cm². Os resultados mostraram que a combinação do AM e a ação do *laser* promoveram o decréscimo no crescimento da *Candida* e este decréscimo foi associado ao dano na membrana plasmática das células.

Munin et al. (2007) estudaram a formação do tubo germinativo por *C. albicans* depois da quimioterapia antimicrobiana fotodinâmica e concluíram que os resultados obtidos na pesquisa sugerem a possibilidade do AM, combinado com uma fonte de luz de comprimento de onda específico, pode ser usado como promissor agente antifúngico.

4 RELATO DOS CASOS

Foram realizadas coletas microbiológicas para quantificar em Unidades Formadoras de Colônias (UFCs) de *Candida* spp nos pacientes antes do início do tratamento (t0), sete dias de tratamento (t1), 14 dias de tratamento (t2) e. Para estas coletas, os pacientes foram orientados a não comer e não beber (exceto água) no período de 1 hora antes da coleta. A amostra foi coletada pela técnica do Swab, que esfregado na região da lesão em seguida foi colocado em um tubo com 10 ml de solução salina estéril e armazenado em temperatura ambiente por até 24 horas (Lopes, 2013). Todos os pacientes receberam orientação de higiene, sendo instruídos a escovarem as próteses com água, sabão neutro após as refeições e não dormir com a prótese.

O tubo de ensaio contendo as células da levedura foi homogeneizado através de agitação em vortex. Com uma alíquota de 0,5ml foi realizada diluição seriada do homogeneizado, as quais foram selecionadas a primeira, a terceira e a quinta diluições para semeadura em placas de petri contendo ágar Sabouraud Dextrose (Difco, Detroit, MI), posteriormente incubadas em estufa a 35°C por um período de 48 horas e depois feita a contagem das UFCs. Para o procedimento de contagem de UFCs foi utilizado a diluição de 10⁻³ considerando um intervalo de 1 a 300 colônias.

4.1 PACIENTE TRATADO TERAPIA FOTODINÂMICA

Paciente do sexo feminino, 39 anos, usuária de prótese total removível, buscou atendimento na clínica escola de odontologia da UFCG para exame de rotina, ao exame intraoral foi detectada a presença de uma lesão eritematosa no palato, coincidindo com o formato da superfície protética,

diagnosticada clinicamente como estomatite protética, foi proposto o tratamento através da terapia fotodinâmica e acompanhou-se o caso por 14 dias.

O tratamento proposto com PDT foi com o azul de metileno na concentração de 0,1mg/ml (fármaco manipulado) aplicado com gaze embebida pela solução sobre toda a extensão da lesão. O corante foi mantido por 5 minutos pré-irradiação, sendo renovado o azul de metileno a cada 1 minuto na boca da paciente. Após o tempo de pré-irradiação foi realizada a aplicação do laser de baixa potência (Laser de Arseneto de Gálio e Alumínio – GaAlAs – Laser DUO, MMO, São Carlos/SP) com o comprimento de onda de 660nm e 100mw de potência por 90 segundos por ponto. O número de pontos varia de acordo com extensão da região contaminada, havendo um espaçamento entre os pontos de aproximadamente, 1cm. A irradiação foi aplicada uma única vez no local afetado. Após a aplicação a cavidade oral foi lavada com jato de água e o paciente orientado a fazer o bochecho e depois cuspir. Após o 7º e 14º dias irá ser repetida a aplicação do laser e também será fotografada a região da lesão a fim de controle clínico e avaliação da conduta terapêutica aplicada.

No início do tratamento (T0), após a primeira coleta microbiológica, foi observado o crescimento de 121 UFCs na diluição de 10^{-5} , na segunda coleta, sete dias após o início do tratamento nenhuma UFC foi observada, após a terceira coleta a contagem volta a subir, apresentando 50 UFCs, conforme apresentado na **tabela 1**.

Durante a segunda visita para acompanhamento e tratamento observou-se ainda a presença da lesão com um grau leve de melhora do aspecto eritematoso. No terceiro atendimento, quatorze dias após o início do tratamento, ainda era possível identificar a presença a lesão, porém a mesma apresentava melhora do aspecto clínico, adquirindo coloração mais pálida, indicando a melhora do quadro. A paciente não relatou nenhum incômodo durante ou após a aplicação de laser. Na **figura 1** se encontram dispostos os registros da evolução.

Figura 2 – Evolução do aspecto clínico do palato na paciente tratada com PDT.

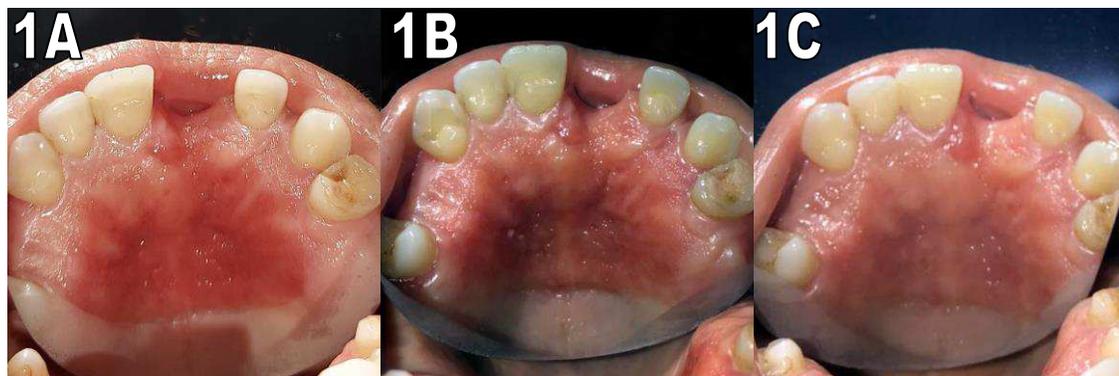


Figura 1: 1A: condição inicial do palato da paciente submetida à PDT (T0). 1B: Aspecto do palato sete dias após início do tratamento (T1). 1C: Aspecto do palato quatorze dias após início do tratamento (T2).

Fonte: Compilação do autor.

Tabela 1 – Contagem de UFCs no tratamento utilizando PDT na diluição de 10^{-3} .

Tempo	UFCG/ml
T0	> 300
T1	151
T2	> 300

Fonte: Compilação do autor.

4.2 PACIENTE TRATADO COM MICONAZOL GEL ORAL

Paciente do sexo feminino, 55 anos, buscou atendimento na Clínica escola de odontologia da UFCG devido à uma lesão sob a prótese dentária, a mesma se queixava de ardência e

sensibilidade na região, ao exame clínico foi observada uma lesão ocupando a maior parte do palato duro, com aspecto hiperplásico e eritematoso, como demonstra a **figura 2A**. Durante a primeira coleta microbiológica a lesão apresentou sangramento ao atrito com o *Swab*.

O paciente foi submetido ao tratamento convencional com Miconazol gel oral. Foi prescrito o uso 4 vezes ao dia (manhã, depois do almoço, após o jantar e quando for dormir), espalhar o gel por toda a lesão durante 14 dias. No 7º e 14º dia foi fotografada a região da lesão a fim de controle clínico e avaliação da conduta terapêutica aplicada.

O número de UFCs observadas durante o tratamento com miconazol gel apresentou um crescimento entre a primeira e a segunda seção, observado na diluição de 10^{-3} , na terceira coleta microbiológica não foi observada a presença de nenhuma unidade formadora de colônia, esses dados se encontram dispostos na **tabela 2**.

No segundo atendimento, observou-se melhora do aspecto hiperplásico e eritematoso do palato, a paciente relatou cessamento do incômodo na região da lesão. Na terceira visita para acompanhamento do caso, a lesão já não se apresentava distinguível da mucosa saudável adjacente, foi possível observar a diminuição do aspecto hiperplásico das cristas das rugosidades palatinas e eliminação do eritema. A **figura 2** apresenta o comparativo da evolução clínica.

Tabela 2 – Contagem de UFCs do paciente tratado com miconazol gel oral na diluição de 10^{-3} .

Tempo	UFC/ml
T0	9
T1	263
T2	0

Fonte: Compilação do autor

Figura 2 – Evolução do aspecto clínico do palato da paciente tratada com miconazol gel oral.

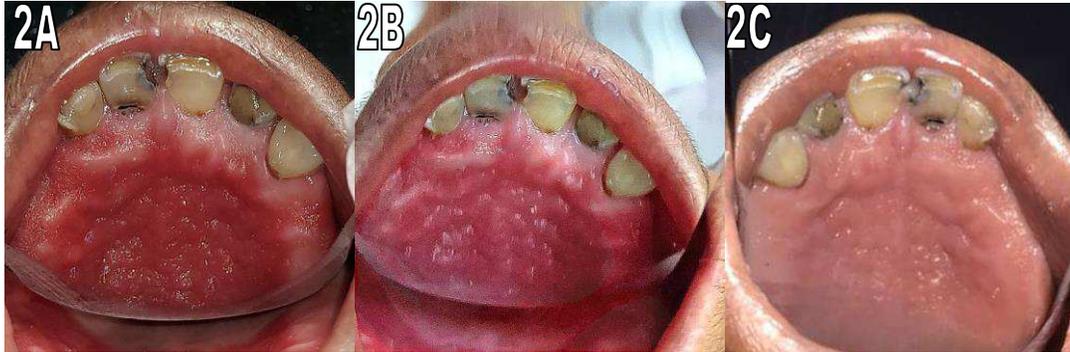


Figura 2: 2A: condição inicial do palato da paciente tratada com miconazol (T0). 2B: Aspecto sete dias após início do tratamento (T1). 2C: Aspecto do palato após quatorze dias do início do tratamento.

Fonte: Compilação do autor.

5. DISCUSSÃO

O tratamento para estomatite protética não é fácil, visto que é uma patologia de recontaminação constante uma vez que é modulada por fatores do hospedeiro e o tratamento depende diretamente deste, em sua higienização e o seu correto uso do antifúngico (SCALÉRCIO, 2007). O presente trabalho relatou o caso de duas pacientes usuárias de prótese dentária removível, diagnosticadas clinicamente com estomatite protética, onde os tratamentos medicamentosos propostos foram diferentes e apresentaram resultados microbiológicos também e clínicos diferentes.

Ambos os tratamentos foram satisfatórios clinicamente, entretanto, quando comparamos a quantidade de UFC nos pacientes, observamos que o tratamento com Miconazol teve melhor resultado que a PDT. Könsberg e Axéll (1994) já haviam demonstrado a eficácia do tratamento utilizando miconazol, em seu trabalho observaram que em um grupo de dezesseis pacientes, treze apresentaram crescimento de <10 colônias em meios de cultura após quatorze dias de tratamento. O miconazol a 2% devido a sua forma terapêutica (em gel) é uma das medicações tópicas de eleição para o tratamento da estomatite protética associada a cândida e que vem obtendo maior êxito na eliminação dos fungos. Ela é aplicada durante duas semanas, sob a base da prótese higienizada, que serve como “moldeira” e permite o maior contato da medicação coma lesão. (SCALÉRCIO,

2007). O sucesso do tratamento deve-se também ao fato da paciente ter aceitado bem, seguindo a rigor as recomendações quanto ao uso do medicamento, bem como, de higienização e uso da prótese, sendo relatada pela paciente que só colocava a prótese quando ia se alimentar ou sair de casa.

Quanto a paciente tratada com PDT, foi observado uma redução considerável do número UFCs produzidas nas coletas microbiológicas orais entre a coleta inicial (T0) e a sessão de aplicação de laser (T1), no entanto, com o aumento de número de UFC (> 300 UFC/ml) no T2. Este resultado pode ser explicado pelo fato de a paciente não seguir rigorosamente as recomendações de higienização propostos, uma vez que relatou fazer uso da prótese mesmo durante a noite enquanto dormia, e higienizava apenas quando ia escovar os dentes após as refeições, permanecendo assim, sempre com a prótese. Outro fator, é que a peça protética não foi substituída e nem reembasada como sugerem Webb, Thomas Whittle (2005).

Os autores Pupo et al. 2011 e Azizi et al. 2016 concordam em seus estudos que a inativação do fungo se deve a associação da luz laser com o fotossensibilizante. Ambos relatam que apenas o uso do fotossensibilizante não é suficiente para eliminar as colônias de *Candida spp.*

Mesmo a PDT demonstrando, nessa paciente, uma resposta insatisfatória, o insucesso do tratamento deve-se também multifatorialidade etiológica da doença, que vai além da presença de *Candida spp.*, como qualidade de higiene oral e da prótese, o hábito de dormir com a mesma, vida útil do material da base protética, entre outros (Gendreau e Loewy, 2011; Salerno et al., 2011). A resposta microbiológica desfavorável obtida neste tratamento com PDT não deve ser compreendida como ineficácia do efeito antifúngico da terapia, uma vez que estudos como os de Sousa et al. (2015), Daliri et al. (2019) demonstram a eficácia da PDT em fotoinativar cepas de *Candida*.

Mima *et al.* (2012) que demonstraram uma redução na contagem de UFCs após seis sessões de aplicação de PDT mediada por Photogem, os autores observaram uma taxa de sucesso de 45% na evolução de 30 dias após o tratamento. No presente trabalho, foi observado que a redução ocorreu nos primeiros 7 dias com apenas uma única aplicação da PDT. Acredita-se que se a paciente, além de ter seguido as recomendações, fosse exposta a mais sessões de PDT durante o intervalo de 14 dias, poderia ter tido um resultado melhor.

A eficiência da técnica está relacionada a fatores influenciáveis: a escolha do fotossensibilizante, a concentração utilizada, o período de pré-irradiação e o tempo de exposição ao laser (MIMA et al, 2012). Quando comparamos as duas pacientes em relação aos protocolos de tratamento utilizados, vimos que o protocolo com Miconazol obteve maior sucesso. Pode-se associar essa diferença a dois fatores: seguir de forma correta as recomendações de higiene e uso adequado das próteses e contato maior com o antifúngico. A paciente que usou miconazol além de seguir as recomendações propostas, utilizou o antifúngico 14 dias seguidos diretamente sobre a lesão. A paciente da PDT, além de não seguir o protocolo de higienização e uso da peça protética, o contato com o tratamento antifúngico foram apenas duas sessões no intervalo estabelecido, o que pode ter diminuído a eficiência do tratamento.

Torres et al. 2019 afirmam a maior eficiência do tratamento com PDT, conforme os intervalos entre as irradiações sejam curtos, justificando a pausa de 48 horas entre as sessões. Isso ocorre devido ao esgotamento de oxigênio singlete e a difusão no meio deste. Além disso, eles relatam que a cada sessão de laser, ao ser exposta a luz em outro momento, as células poderão sofrer danos incrementais ao ativar o fotossensibilizante ainda presente. O protocolo com PDT melhora a eficiência do tratamento, uma vez que mais fótons são gerados. A inibição do crescimento das colônias aumenta de acordo com cada aplicação, pois o efeito torna-se cumulativo.

Por conseguinte, é importante ressaltar que ainda não existe protocolo definido para a PDT em associação com o azul de metileno. O desempenho clínico ainda vem sendo estudado, contudo já apresenta resultados positivos, eliminando as colônias fúngicas e possuindo ação sob cepas mais resistentes.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tratamentos antifúngicos utilizados nos pacientes relatados foram eficazes clinicamente, mas o tratamento da PDT apresentou insatisfatório na avaliação microbiológica. Em uma análise crítica ao protocolo usado da PDT e aos protocolos na literatura, acredita-se que seja pelo fato de poucas sessões de PDT. É importante ressaltar que ainda não existe protocolo definido para a PDT em associação com o azul de metileno. O desempenho clínico ainda vem sendo estudado, contudo já apresenta resultados positivos, eliminando as colônias fúngicas e possuindo ação sob cepas mais

resistentes. Por fim, estudos clínicos com PDT na estomatite protética devem continuar e fornecer um protocolo eficaz e alternativo para os protocolos medicamentosos existentes.

REFERÊNCIAS

- ARNAUD, R. et al. Denture Stomatitis: Prevalence and Correlation with Age and Gender. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v. 16, n. 1, p. 59-62, 2012.
- AZIZI, Arash; SHADEMAN, Samira; REZAI, Maryam; RAHIMI, Arash; LAWAF, Shirin. Effect of photodynamic therapy with two photosensitizers on Streptococcus mutants: in vitro study. **Photodiagnosis And Photodynamic Therapy**, v. 16, p. 66-71, 2016.
- BARASCH, Andrei; GRIFFIN, Andreea Voinea. Miconazole revisited: new evidence of antifungal efficacy from laboratory and clinical trials. **Future Microbiology**, v. 3, n. 3, p. 265-269, jun. 2008.
- BENSADOUN, R.J. et al. Comparison of the efficacy and safety of miconazol 50mg mucoadhesive buccal tablets with miconazole 500mg gel in the treatment of oropharyngeal candidiasis: a prospective, randomized, single-blind, multicenter, comparative, phase III trial in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. **Cancer**, v. 112, n. 1, p. 204-211, 2008.
- CORONADO-CASTELLOTE, L.; JIMÉNEZ-SORIANO, Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 5, n. 5, p. 279-286, 2013.
- DALIRI, Franak; AZIZI, Arash; GOUDARZI, Mehdi; LAWAF, Shirin; RAHIMI, Arash. In vitro comparison of the effect of photodynamic therapy with curcumin and methylene blue on Candida albicans colonies. **Photodiagnosis And Photodynamic Therapy**, v. 26, p. 193-198, 2019.
- DALLE, F. et al. Cellular interactions of Candida albicans with human oral epithelial cells and enterocytes. **Cellular microbiology**, v. 12, n. 2, p. 248-271, 2010.
- EDUARDO C. P. et al. A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. **Revista da Associação Paulista de Cirurgios Dentistas**. v. 69, n. 3, p. 226-35, 2015.
- EDUARDO, C.P.; ARANHA, A.C.C.; FREITAS, P.M. Uso do laser na odontologia: 1º parte [Entrevista]. **Jornal da Associação Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p. 16, 2013.
- FALCÃO, A.F.P. et al. Candidíase Associada a Próteses Dentárias. **Sitientibus**, Feira de Santana, n. 30, p. 135-146, 2004.
- GENDREAU, L., & LOEWY, Z. G. Epidemiology and Etiology of Denture Stomatitis. *Journal of Prosthodontics*, v. 20, n.4, p. 251–260, 2011.
- HOWELL, S.; HAZEN, K.; BRANDT, M. Candida, Cryptococcus, and other yeasts of medical importance, p 1984–2014. **Manual of clinical microbiology**, 11th ed. ASM Press, Washington, DC, 2015.
- HARRIS, F.; CHATFIELD, L.K.; PHOENIX, D.A. Phenothiazinium based photosensitisers-photodynamic agents with a multiplicity of cellular targets and clinical applications. **Current Drug Targets**. v. 6, n. 5, p. 615-27, 2005.

HUBER, M.; TERÉZHALMY, G. Oropharyngeal candidiasis: etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. **Crest Oral-B.**, 2011.

JAVED, S.; BUKHARI, S.A.; ASHRAF, M.Y.; MAHMOOD, S.; IFTIKHAR, T. Effect of salinity on growth, biochemical parameters and fatty acid composition in safflower (*Carthamus tinctorius* L.). **Pakistan Journal of Botany**, v. 46, n. 4, p. 1153-158, 2014.

JIN, L.; SAMARANAYAKE, L.P.; KEUNG LEUNG, W. Oral mucosal fungal infections. **Periodontology** 2000, v. 4, p. 39-59, 2009.

KÖNSBERG, Richard; AXÉLL, Tony. Treatment of Candida-infected denture stomatitis with a miconazole lacquer. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 78, n. 3, p. 306-311, 1994.

LALLA R.V.; PATTON L.L.; DONGARI-BAGTZOGLU A. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. **Journal of California Dental Association**. v. 41, n. 4, p. 263-268, 2013.

LEITE, D.P.; PIVA, M.R.; MARTINS-FILHO, P.R.S. Identificação das espécies de Candida em portadores de estomatite protética e avaliação da susceptibilidade ao miconazol e à terapia fotodinâmica. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 44, n. 1, p. 12-17, 2015.

LOPES D.M. **Efeito da terapia fotodinâmica no tratamento de estomatite sobre prótese em usuários de próteses totais**. 2011. 76 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Prótese Dentária) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2013.

MIMA, E. G., VERGANI, C. E., MACHADO, A. L., MASSUCATO, E. M. S., COLOMBO, A. L., BAGNATO, V. S., & PAVARINA, A. C. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n.10, p. 380–388, 2012.

MUNIN, E., GIROLDO, L.M.; ALVES L.P; COSTA M.S. Study of germ tube formation *Candida albicans* after photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). **J. Photochemical & Photobiological Sciences**. v. 88, n. 1, p. 16-20, 2007.

NAGLIK, J.R; MOYES, D. Epithelial cell innate response to *Candida albicans*. **Advances in Dental Research**, v. 23, n. 1, p. 50-55, 2011.

NEVES-JUNIOR, A. et al. Prevalence and fluconazole susceptibility profile of *Candida* spp. clinical isolates in a Brazilian tertiary hospital in Minas Gerais, Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 87, n. 2, p. 1349-59, 2015.

NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral & Maxilofacial**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.

OLIVEIRA, T. R. C. de; FRIGERIO, M.L.M.A.; YAMADA, M.C.M.; BIRMAN, E. G. Avaliação da estomatite protética em portadores de próteses totais. **Pesqui. Odontol. Bras.**, v. 14, n. 3, p. 219-224, 2000.

PARK, H.; MYERS, C.L.; SHEPPARD, D.C. et al. Role of the fungal Ras-protein kinase: A pathway in governing epithelial cell interactions during oropharyngeal candidiasis. **Cellular Microbiology**, v. 7, n. 4, p. 499-510, 2005.

PLAS, R.V.D. **Candidíase oral: Manifestações clínicas e Tratamento**. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2016. 50p. Dissertação (mestrado) – Universidade Fernando Pessoa, Porto-Portugal.

PUPO, Y.M.; GOMES, G.M.; SANTOS, E.B.; CHAVES, L.; MICHEL, M.D. et al. Susceptibility of candida albicans to photodynamic therapy using methylene blue and toluidine blue as photosensitizing dyes. **Acta odontol. latinoam.**, v. 24, n. 2, p.188-192, 2011.

RAUTEMAA, R.; RAMAGE, G. Oral candidosis—clinical challenges of a biofilm disease. *Critical reviews in microbiology*, v. 37, n. 4, p. 328-336, 2011.

RKEIN, A.M.; OZOG, D.M. Photodynamic therapy. **Dermatologic clinics**, v. 32, n. 3, p. 415-425, 2014.

SHERMAN R.G. et al. Oral Candidoses. **Quintessence Int.** v. 33, p. 521-532, 2002.

SILVA, F.C.D. et al. Effectiveness of photodynamic therapy on Candida species isolated from oral samples of children exposed and not exposed to HIV. **Revista Gaúcha de Odontologia**, Porto Alegre, v. 64, n. 3, p. 271-279, 2016.

SOUSA, J. N. L. de; QUEIROGA, B. H. de; KOCERGINSKY, P. de O.; MARINHO, P. H. C.; ARAKI, A. T. Photoinactivation of Candida albicans using methylene blue as photosensitizer. **Rgo - Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 63, n. 4, p. 411-417, dez. 2015.

SOYSA, N.S.; SAMARANAYAKE L.P.; ELLEPOLA, A.N.B. Antimicrobial as a contributory factor in oral candidosis- a brief overview. **Oral Dis.** v .14, n .2, p .138-143, 2008.

SCALERCIO, M. et al. Estomatite protética versus candidíase: diagnóstico e tratamento. **RGO-Revista Gaúcha de Odontologia**, Porto Alegre, v. 55, n.4, p. 395-398, out./dez. 2007.

STRAMANDINOLI, R.T. et al. Prevalência de candidose bucal em pacientes hospitalizados e avaliação dos fatores de risco. **RSBO (Online)**, v. 7, n. 1, p. 66-72, 2010.

TORRES-HURTADO, S.A.; RAMÍREZ-RAMÍREZ, J.; LARIOS-MORALES, A.C.; RAMÍREZ-SAN-JUAN, J.C.; RAMOS-GARCÍA, R.; ESPINOSA-TEXIS, A.P.; SPEZZIA-MAZZOCCO, T.. Efficient in vitro photodynamic inactivation using repetitive light energy density on Candida albicans and Trichophyton mentagrophytes. **Photodiagnosis And Photodynamic Therapy**, v. 26, p. 203-209, 2019.

USACHEVA, M.N.; TEICHERT, M.C.; BIEL, M.A. The interaction of lipopolysaccharides with phenothiazine dyes. **Lasers in Surgery and Medicine**. v. 33, n. 5, p. 311-319, 2003.

WEBB BC, THOMAS CJ, WHITTLE T. A 2-year study of Candida-associated denture stomatitis treatment in aged care subjects. **Gerodontology**. V. 22 p. 76-168, 2005.

WILLIAMS, D.W.; LEWIS, M.A.O. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. **Journal of Oral Microbiology**, v. 3, p. 5771, 2011.