



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA**

LETÍCIA TARGINO CAMPOS

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE O USO DA TERAPIA
FOTODINÂMICA COMO ALTERNATIVA AO TRATAMENTO DA
CANDIDOSE ORAL: ESTUDO PILOTO**

**CAMPINA GRANDE
2017**

LETÍCIA TARGINO CAMPOS

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE O USO DA TERAPIA
FOTODINÂMICA COMO ALTERNATIVA AO TRATAMENTO DA
CANDIDOSE ORAL: ESTUDO PILOTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Daliana Queiroga de Castro Gomes

CAMPINA GRANDE – PB

2017

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

C198e Campos, Leticia Targino.
Ensaio clínico randomizado sobre o uso da terapia fotodinâmica como alternativa ao tratamento da candidose oral [manuscrito] : Estudo piloto / Leticia Targino Campos. - 2017.
27 p. : il. colorido.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2017.
"Orientação : Profa. Dra. Daliana Queiroga de Castro Gomes, Departamento de Odontologia - CCBS."
1. Terapia fotodinâmica. 2. Candida albicans. 3. Prótese total. 4. Infecções fúngicas.

21. ed. CDD 617.6

LETÍCIA TARGINO CAMPOS

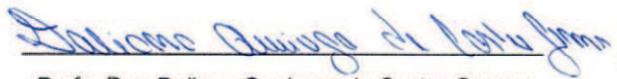
**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE O USO DA TERAPIA
FOTODINÂMICA COMO ALTERNATIVA AO TRATAMENTO DA
CANDIDOSE ORAL: ESTUDO PILOTO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Odontologia da Universidade Estadual da
Paraíba como parte dos requisitos
necessários para obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Daliana Queiroga
de Castro Gomes

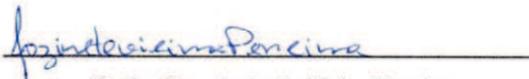
Aprovado em: 13/12/2017

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Daliana Queiroga de Castro Gomes

(Orientadora)



Profa. Dra. Jozinete Vieira Pereira

(1ª Examinadora)



Profa. Ma. Isabella Jardelino Dias

(2ª Examinadora)

A Deus e à minha família, por todo o amor e
atenção, DEDICO

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser meu alicerce, por me proporcionar milagres diários, por me dar força para seguir mesmo em meio às dificuldades, por me guiar pelos melhores caminhos até a realização dos meus objetivos, por colocar ao meu lado pessoas abençoadas.

A minha mãe, Eliete Farias Campos, por estar ao meu lado em todas as situações, vibrando com minhas alegrias e me fortalecendo diante dos obstáculos, por me conduzir em todas as etapas da minha vida e por me incentivar a ser uma pessoa melhor. Ao meu pai, Alexandre Targino da Soledade, por me ensinar a correr atrás dos meus sonhos com vigor e muita dedicação. Obrigada por não medir esforços para me oferecer uma vida da melhor maneira possível.

A minha irmã, Luana Targino Campos, pelo companheirismo constante, pelo seu amor! Obrigada por me oferecer os sentimentos mais genuínos e belos que eu poderia receber. Aos meus irmãos, Eládio Campos e Daniel Targino, e à minha prima, Isla Targino, por serem crianças iluminadas que são fonte de alegria para nossa família.

Ao meu avô, Francisco Eládio Campos (*in memoriam*), por ter exercido um papel fundamental no meu crescimento, por ter deixado um legado de bondade, o qual me recorda o quanto preciso continuar a aprender com seus atos em vida. Ao meu avô José Targino Gomes Filho (*in memoriam*) por ter sido um grande exemplo de humildade e dignidade.

À minha avó, Maria José Farias, e à minha tia, Shirlaine Farias, por participarem da minha criação e em tantos momentos, cumpriram um papel materno, por me ajudarem na tomada de decisões, pelo estímulo para que eu nunca desistisse de alcançar minhas metas.

A minha avó Maria de Fátima por ser uma mulher de fibra que, no entanto, sempre tem uma palavra de carinho a ser dita no momento exato, ensinando-me de forma única sobre a experiência de fé.

Às minhas tias, Andréa Targino e Aretuza Targino, pelo carinho e atenção em todo tempo. Obrigada por cada conselho e por cada palavra de apoio, que me fizeram e, ainda fazem, buscar ser uma pessoa melhor a cada dia.

A Sandro, Ederaldo e Manuela, que se tornaram parte da família. Obrigada pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário.

A Luiz Bonfim, companheiro de todos os momentos, pela cumplicidade ao longo dessa trajetória, por deixar meus dias mais leves, pela paciência e compreensão em momentos de estresse, pelo constante carinho. Agradeço também à Gerlane, Ramon, Lorena, Isaac e Salomé, por me acolherem em sua família de forma tão especial.

Aos colegas de turma, por toda convivência ao longo da graduação, em meio às contrariedades aprendemos muito. Agradeço em especial à Laís Gonzaga, Laís Fernanda e Nathália, amigas que tornaram essa jornada mais fácil de ser trilhada.

À Hemilliany, a qual sempre afirmo ter sido um presente para mim durante a graduação, com você conheci o verdadeiro significado de "dupla de clínica", afinal, todos os nossos atendimentos foram repletos de muita generosidade e carinho. A você expresse toda minha gratidão pelos momentos que dividimos juntas, por tudo que aprendi em sua companhia.

A minha querida orientadora, Profa. Daliana Queiroga, que me acolheu como orientanda quando eu não possuía conhecimento algum acerca de pesquisas científicas. Com você aprendi que bons professores levam seus ensinamentos para além das paredes da sala de aula, aprendi que o comprometimento profissional está relacionado à capacidade de se reconhecer humano e, conseqüentemente, colocar-se no lugar do outro. Não tenho palavras para agradecer por todas as oportunidades, por tantos conhecimentos compartilhados, por seus conselhos, por me ajudar a desacelerar quando necessário.

À Profa. Jozinete, profissional e pessoa exemplar, que me acompanhou desde o início do curso. Agradeço porque mesmo depois das disciplinas ministradas e das orientações nos projetos de extensão, ainda me ajudava, tirando dúvidas em meio aos encontros nos corredores e em laboratório. Obrigada pela delicadeza e pela atenção.

À Profa. Isabella, por quem eu tenho um enorme carinho, por nunca ter medido esforços para me ajudar, pelas palavras de incentivo, pelos conselhos dados nos momentos certos, pela preocupação para que todos os meus objetivos fossem alcançados da melhor forma.

Agradeço à Profa. Edja e a seus orientandos, Arella, Paolla, Diego Romário, Carolina, Rennaly e Priscila, por me ampararem no Laboratório de Análises e Diagnóstico do Departamento de Odontologia, agradeço por serem atenciosos e solícitos em me ajudarem nas práticas laboratoriais e, principalmente, pela amizade que estabelecemos.

Aos mestres que fizeram parte da minha formação, que me ensinaram a amar a odontologia, sem os quais eu não conseguiria concluir essa etapa.

Agradeço a UEPB pelas oportunidades que me foram oferecidas e pela prontidão de todos os funcionários. Meu agradecimento especial à Dione, Rejane, Valéria, Alexandre, Thiago e Josefa.

Ao CNPQ por financiar e tornar possível a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	METODOLOGIA	10
2.1	Delineamento do Estudo	10
2.2	Local de Realização da Pesquisa	10
2.3	Posicionamento Ético	10
2.4	Critérios de Elegibilidade	11
2.4.1	Critérios de Inclusão	11
2.4.2	Critérios de Exclusão	11
2.5	Amostra	11
2.6	Atividades Propostas	12
2.6.1	Exame Clínico e Diagnóstico Clínico	12
2.6.2	Coleta das Amostras de <i>Candida</i>	13
2.6.3	Quantificação de <i>Candida</i>	13
2.6.4	Realização do tratamento	14
2.6.5	Comparação das Amostras	14
2.6.6	Análise Clínica Final	15
2.7	Processamento dos Dados	15
3	RESULTADOS	15
4	DISCUSSÃO	17
5	CONCLUSÃO	20
	REFERÊNCIAS	20
	APÊNDICE A	23
	APÊNDICE B	24
	ANEXO 1	25
	ANEXO 2	26

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO ALTERNATIVA AO TRATAMENTO DA CANDIDOSE ORAL: ESTUDO PILOTO

Letícia Targino Campos*

*UEPB-Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, Brasil.

RESUMO

A Candidose é uma das infecções fúngicas mais frequentes na cavidade oral dos seres humanos, causada por espécies de *Candida*, principalmente, por *C. albicans*. Seu tratamento tem se tornado um desafio para os profissionais de saúde, tendo em vista a resistência destes micro-organismos pelo uso indiscriminado de antifúngicos sintéticos ao longo dos anos. Este estudo objetivou avaliar o efeito da Terapia Fotodinâmica (TFD) frente às espécies de *Candida*, em pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de candidose oral. Realizou-se um estudo piloto, com abordagem quantitativa, utilizando-se métodos de avaliação *in vitro* e *in vivo* para analisar cepas de *Candida* e o aspecto clínico da doença, respectivamente, de indivíduos submetidos ao tratamento com TFD, realizada com irradiação de laser de baixa intensidade no comprimento de onda vermelho, tendo como fotossensibilizador o azul de metileno. A amostra, composta de 18 sujeitos, segmentou-se em dois grupos distintos, sendo um grupo controle (tratamento convencional com Miconazol 2%) e um grupo experimental (TFD). Dos 12 sujeitos incluídos no grupo experimental, oito deles exibiram um melhor aspecto clínico e microbiológico quando submetidos à TFD, enquanto os quatro restantes não obtiveram sucesso após tratamento. A TFD pode ser considerada uma alternativa importante para o tratamento de candidose oral, visto não possuir as limitações e malefícios que possivelmente possam ser ocasionados pelos antifúngicos convencionais.

Descritores: Terapia fotodinâmica; *Candida albicans*; Prótese total.

1 INTRODUÇÃO

As espécies de *Candida* compõem a microbiota da cavidade oral da maioria dos indivíduos e, em condições de normalidade, mantêm uma relação de comensalismo com o hospedeiro. Dessa forma, permanecem em equilíbrio e são incapazes de provocar manifestações clínicas que indiquem patogenicidade (TELLES; KARKI; MARSHALL, 2017). Contudo, por serem leveduras oportunistas, alterações no mecanismo de defesa do hospedeiro causadas por fatores locais ou sistêmicos podem levar a um desequilíbrio

suficiente para desencadear a infecção fúngica denominada candidose oral (GARCIA-CUESTA; SARRION-PÉREZ; BAGÁN, 2014).

A transformação do fungo, de comensal a patógeno, decorre de uma combinação de fatores, os quais incluem mecanismos relacionados ao hospedeiro, características inerentes ao próprio fungo, além de condições que modificam o microambiente da cavidade oral (AGUIRRE URIZAR, 2002).

Em meio aos fatores que predispõem o aparecimento da infecção, relatam-se os sistêmicos como as condições depressoras do sistema imune, deficiências nutricionais e *Diabetes mellitus* e, os aspectos locais como o tabagismo, uso de prótese, uso de aparelho ortodôntico, hipossalivação causada por drogas ou radioterapia, higiene oral deficiente e lesões teciduais como a mucosite oral secundária ao tratamento oncológico (LALLA; PATTON; DONGARI-BAGTZOGLU, 2013, THILAKUMARA et al, 2017)

Clinicamente, a candidose oral, manifesta-se de diferentes formas, as quais são evidenciadas pela presença de lesões leucoplásicas (pseudomembranosa; hiperplásica crônica) ou eritroplásicas (atrófica crônica, atrófica aguda, glossite romboidal mediana e queilite angular). Dentre as subclasses clínicas, destaca-se a candidose eritematosa aguda, infecção fortemente associada ao uso de próteses dentárias, comumente presente em palato e rebordo alveolar que suportam próteses totais ou removíveis. Nesse caso, tal condição pode ser denominada, clinicamente, como estomatite protética (MEDEIROS et al, 2015; MILLSOP; FAZEL, 2016; UYGUN-CAN, KADIR; GUMRU, 2016).

Os indivíduos que apresentam a infecção podem relatar sensações desconfortáveis, como ardor oral e faríngeo, disfagia, odinofagia, disgeusia. Em alguns casos, observa-se aumento de volume na região da mucosa acometida, o qual ocasiona uma modificação no aspecto físico e interfere na estabilidade da prótese. Em casos envolvendo pacientes imunocomprometidos, poderá haver extensão da infecção para a traqueia e esôfago, originando erosões sintomáticas. Em alguns casos, a disseminação sistêmica também pode acontecer, resultando em um quadro de fungemia (LALLA; PATTON; DONGARI-BAGTZOGLU, 2013; MOOSAZADEH et al, 2016; MAUREIRA et al, 2017).

Apesar de várias espécies de *Candida* terem sido isoladas da saliva de indivíduos com candidose, aquela que é mais frequentemente associada às lesões orais por este tipo de infecção é a *Candida albicans* (SILVA-ROCHA et al, 2014, MUADCHEINGKA; TANTIVITAYAKUL, 2015, CLARK-ORDÓÑEZ et al, 2017).

As infecções causadas por fungos representam hoje um desafio crítico para a saúde pública com alto impacto socioeconômico, principalmente devido à resistência das espécies mais prevalentes pelo uso rotineiro de antifúngicos, o que explica a atual necessidade de se estudar tratamentos fungicidas eficientes para casos de insucesso com as terapias convencionais, e que possibilite um maior bem-estar aos indivíduos afetados pela doença (MAUBON et al, 2014, ŁUKASZUK; KRAJEWSKA-KUŁAK; KUŁAK, 2017). Diante disso, o desenvolvimento de métodos alternativos ao tratamento da candidose, como uso de fitoterápicos ou a terapia fotodinâmica (TFD), tornaram-se extremamente necessários (HOSSEINI et al, 2016).

A TFD consiste na utilização de um agente fotossensível, que é irradiado por uma fonte de luz laser de baixa intensidade, resultando em processos fotoquímicos e fotobiológicos sequenciais, os quais liberam produtos fototóxicos, tais como oxigênio singleto e radicais livres, que causam danos à determinadas células alvo. Os fotossensibilizadores utilizados na TFD são representados, em geral, por corantes biocompatíveis que, estando em concentrações necessárias para inativação microbiana, não apresentam toxicidade às células humanas (DAVIES et al, 2016).

Corantes como o azul de toluidina, hipocrelina, B:La³⁺, derivados de pofirina, verde de malaquita e violeta de genciana estão sendo estudados quanto a seu efeito associado a TFD no tratamento da candidose oral. Porém, dentre os demais, o corante mais utilizado para a inativação de espécies de *C. albicans* é o azul de metileno, tendo em vista que este demonstra maior eficácia, quando associado ao laser de baixa intensidade (comprimento de onda vermelho), na redução dos níveis deste tipo de levedura (HOSSEINI et al, 2016).

Tendo em vista o aparecimento de espécies de *Candida* cada vez mais resistentes aos antifúngicos sintéticos comercialmente disponíveis, a

necessidade da utilização de uma terapia fungicida eficaz ao tratamento da candidose oral e a escassez de ensaios clínicos envolvendo o referido tema, este estudo se propõe a analisar o efeito da TFD como alternativa ao tratamento da infecção por *Candida* por meio de um estudo piloto.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento do Estudo

Estudo piloto de um ensaio clínico randomizado controlado de indivíduos com diagnóstico clínico e laboratorial de candidose oral submetidos a TFD. Utilizou-se abordagem quantitativa e métodos de avaliação *in vitro* e *in vivo*.

O processo de randomização dos sujeitos da pesquisa foi do tipo sorteio, realizado manualmente com acesso restrito ao pesquisador.

2.2 Local de Realização da Pesquisa

O exame clínico dos participantes, a coleta dos espécimes clínicos e a aplicação da TFD foram realizados na Clínica Escola do Departamento de Odontologia, na Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). A análise e quantificação das amostras de *Candida* coletadas foram realizadas no Laboratório de Análises e Diagnóstico da UEPB, onde as mesmas foram submetidas aos testes laboratoriais com a finalidade de descartar e/ou confirmar o diagnóstico clínico de candidose oral bem como para a comparação das amostras obtidas antes e após o tratamento realizado nos sujeitos da pesquisa.

2.3 Posicionamento Ético

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual da Paraíba (CEP-UEPB), apresentando como número de parecer: 51779315.7.0000.5187, a fim de que o estudo fosse conduzido dentro dos padrões éticos que regem a pesquisa em seres humanos

(Anexo 1). Todos os esclarecimentos sobre a pesquisa foram oferecidos aos sujeitos e aos seus responsáveis, mediante o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), segundo a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

2.4 Critérios de Elegibilidade

2.4.1 Critérios de Inclusão

Indivíduos portadores de próteses provisórias e/ou próteses totais com presença de manifestações clínicas de infecção fúngica referentes à candidose eritematosa crônica, sendo a presença de *Candida*, comprovada por meio de exame laboratorial.

2.4.2 Critérios de Exclusão

Indivíduos que estavam realizando tratamento com antimicrobianos tópicos e/ou sistêmicos, que apresentaram doenças que comprometiam o sistema imunológico, bem como aqueles que não compareceram aos atendimentos ou não realizaram tratamento.

2.5 Amostra

O tamanho da amostra foi obtido por meio do cálculo de estimativa para proporção única monocaudal (LWANGA; LAMESHOW, 1991), realizado pelo Laboratório de Epidemiologia e Estatística (http://lee.dante.br/pesquisa/amostragem/di_1_pro_tes.html, acessado em 11 de setembro de 2015).

Adotou-se um poder de teste de 80%, proporção na população de 50%, população sugerida de 80% e nível de significância de 5%. Deste modo, segundo o cálculo de estimativa de proporções, o tamanho amostral foi de 15 sujeitos por grupo, logo 30 sujeitos ao todo. Porém, adicionou-se 20% para

compensar as possíveis perdas, totalizando uma amostra de 37,5 indivíduos. Por se tratar de uma amostra por conglomerados (cluster), foi realizado também um sorteio aleatório dos pacientes para participação na pesquisa. O processo de amostragem por conglomerados altera a precisão das estimativas, já que essas dependem do grau de homogeneidade interna dos conglomerados. Ao realizar-se essa técnica de amostragem, perde-se a homogeneidade, e, portanto, um número mais elevado foi requerido para compensar esse aspecto. Essa correção pode ser efetuada de forma simplificada e conservadora: multiplicando-se o tamanho da amostra por 1,2, resultando em 45 sujeitos. Esse procedimento é denominado efeito de delineamento ou efeito do desenho (PERES et al, 2009).

Situações imprevisíveis ocorreram ao longo da realização da pesquisa (Greves realizadas pelos servidores da Universidade Estadual da Paraíba; Reforma no Laboratório de Análises e Diagnósticos) ocasionaram atraso na realização da pesquisa devido à impossibilidade de utilização das clínicas do departamento de Odontologia, bem como delongou a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos (CEP-UEPB). Diante disso, não foi possível obter uma quantidade de participantes condizentes com o tamanho total da amostra, resultando em 18 sujeitos participantes da pesquisa, caracterizando assim um estudo piloto.

2.6 Atividades Propostas

2.6.1 Exame Clínico e Diagnóstico Clínico

Os sujeitos atendidos na clínica escola da UEPB foram submetidos, durante a primeira consulta, a minucioso exame clínico, por meio de anamnese e exame físico registrados em ficha clínica elaborada para esta pesquisa (Apêndice B), na qual constam informações referentes aos sinais e sintomas da doença, além disso, foram orientados com relação à higiene oral e da prótese, bem como suspensão dessa para dormir.

2.6.2 Coleta das Amostras de *Candida*

Nos sujeitos com diagnóstico clínico de candidose oral, as amostras foram coletadas, utilizando swabs estéreis (Alamar Tecno Científica LTDA., Diadema - SP) embebidos em solução fisiológica (NaCl 0,9%), por meio de movimentos de fricção, durante 30 segundos, em toda a área eritematosa da mucosa palatina. Em seguida, o material foi encaminhado ao Laboratório de Análises e Diagnóstico do Departamento de Odontologia da UEPB.

2.6.3 Quantificação de *Candida*

As amostras foram homogeneizadas em um agitador de tubos Vórtex a 2.300 rpm (KASVI, São José dos Pinhais – PR, Brasil) durante 30 segundos. O sobrenadante foi descartado, produzindo assim a concentração final. O período máximo entre a coleta e o processamento das amostras foi de duas horas.

As suspensões obtidas foram analisadas por meio do método de semeadura em placas, que consistiu na inoculação em superfície (Placas Petri) dos micro-organismos coletados em um meio nutritivo cromogênico padronizado CHROMÁgar™ *Candida* (BD and Company ©, USA). Foram semeados 0,1 ml das suspensões obtidas, que posteriormente foram incubadas durante 48h a 37°C (Estufa FANEM LTDA®, São Paulo-SP, Brasil). Após esse período, foi analisada a existência de crescimento das colônias de *Candida*, e conseqüentemente, o diagnóstico laboratorial de candidose pode ser comprovado para as placas que apresentaram este crescimento.

Para as placas onde foi possível confirmar o diagnóstico laboratorial, foi realizada a primeira contagem das unidades formadoras de colônia (UFC) em CHROMÁgar™ *Candida*.

2.6.4 Realização do tratamento

Inicialmente, foram alocados 54 sujeitos para a realização da pesquisa, dos quais apenas 21 (38,9%) apresentaram aspecto clínico e microbiológico de candidose oral. No entanto, três foram impossibilitados de serem incluídos nos resultados da pesquisa por motivos como desistência do tratamento e dificuldade para contatar, restando assim 18 participantes para execução do estudo.

Os 18 sujeitos foram divididos em grupo controle e grupo experimental.

O grupo experimental contou com 12 indivíduos que foram submetidos ao tratamento com TFD. O método aconteceu por meio da aplicação do azul de metileno 0,5 mg /ml (Sigma-Aldrich, Inc. Saint Louis, MO- USA) com tempo de pré-irradiação de dez minutos, sendo o mesmo reaplicado a cada minuto até completar o tempo total de pré-irradiação, em seguida, realizava-se irradiação por laser diodo Twin Flex MM Optx® (660nm, 4,8 J, 40 mW, 120 J/cm², 120s por ponto, área de Spot: 0,03cm²) em toda a extensão do palato, com emissão do tipo contínua, modo de operação pontual (1,0 cm de distância de cada ponto), em contato com a mucosa. Realizou-se uma sessão de TFD por semana, durante 21 dias, logo, cada sujeito foi submetido a um total de três aplicações durante o período de tratamento.

No grupo controle foram inseridos seis sujeitos, os quais eram examinados semanalmente, e a cada consulta (uma vez por semana) era entregue uma bisnaga contendo Miconazol 2%, recomendando-se aplicação da substância na mucosa de palato e rebordo alveolar três vezes ao dia. Esse procedimento foi repetido por três semanas, o que contabilizou 21 dias de tratamento para cada sujeito.

2.6.5 Comparação das amostras

Após os 21 dias de tratamento, os sujeitos retornaram à clínica para a realização das coletas finais da amostra de *Candida*, seguindo o mesmo protocolo apresentado no Subtópico 2.6.3.

2.6.6 Análise clínica final

Exame físico intraoral foi realizado na etapa final para uma análise da região submetida ao tratamento, com conseqüente comparação do quadro clínico antes e depois da pesquisa.

2.7 Processamento de Dados

A análise dos dados da pesquisa foi do tipo descritiva.

3 RESULTADOS

A *Candida albicans* foi a principal espécie fúngica isolada das amostras de saliva dos sujeitos da pesquisa que obtiveram positividade para candidose oral.

Dos 18 sujeitos com diagnóstico clínico e microbiológico de candidose oral, recrutados para o desenvolvimento da pesquisa, apenas um deles, inserido no grupo controle, era do sexo masculino, ou seja, 94% dos participantes da pesquisa eram mulheres portadoras de próteses dentárias (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos sujeitos nos grupos de pesquisa, contagem de UFC nas coletas inicial e final, resultado do aspecto clínico após o tratamento.

GRUPO DE PESQUISA	SUJEITO	SEXO	UFC INICIAL	UFC FINAL	ASPECTO CLÍNICO FINAL
Experimental	E1	F	Incontáveis	0	✓

	E2	F	3	1	✓
	E3	F	1	5	**
	E4	F	1	5	**
	E5	F	1	0	✓
	E6	F	1	0	✓
	E7	F	42	Incontáveis	**
	E8	F	4	Incontáveis	**
	E9	F	1	0	✓
	E10	F	5	1	✓
	E11	F	3	1	✓
	E12	F	7	0	✓
Controle	C1	F	2	0	✓
	C2	F	2	0	✓
	C3	F	5	0	✓
	C4	F	34	0	✓
	C5	F	Incontáveis	Incontáveis	**
	C6	M	3	1	✓

** Não foi possível observar melhora no aspecto clínico após o tratamento realizado.

Dos 12 participantes do estudo que compuseram o grupo experimental, oito deles obtiveram sucesso terapêutico (Figura 1), demonstrado por meio da observação de um melhor aspecto clínico na região da mucosa submetida ao tratamento, além da redução no número de UFC de espécies de *Candida* visualizadas no exame laboratorial, enquanto que quatro deles não apresentaram remissão do quadro clínico de candidose oral, bem como não evidenciaram, *in vitro*, redução no número de UFC (Gráfico 1).

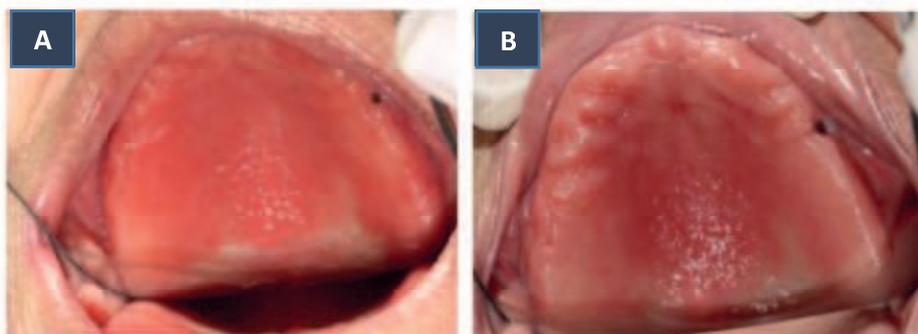


Figura 1. Aspecto clínico de mucosa submetida à TFD antes (Figura A1) e após (Figura 1B) tratamento, evidenciando redução de hiperemia.

Do total de integrantes do grupo controle, cinco deles demonstraram sucesso do tratamento convencional (Figura 2), enquanto que apenas um não apresentou melhora, clínica ou microbiológica, no quadro infeccioso (Gráfico 1).

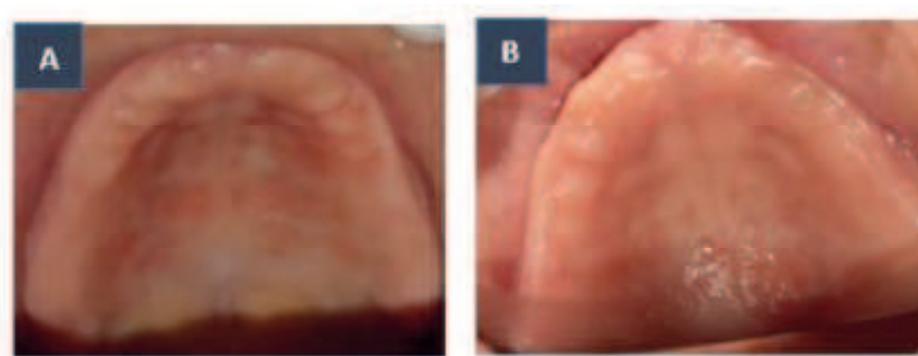


Figura 2. Aspecto clínico intraoral antes (Figura B1) e após (Figura B2) tratamento convencional com Miconazol 2%, evidenciando sucesso terapêutico.

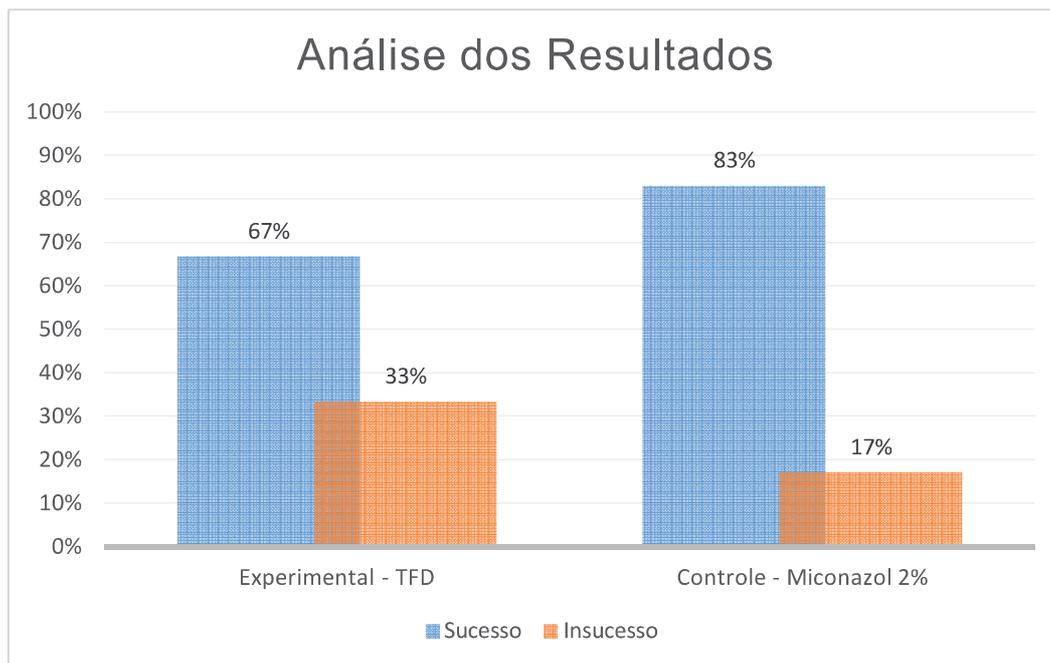


Gráfico 1. Sucesso e Insucesso (clínico e microbiológico) no tratamento dos sujeitos da pesquisa.

4 DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se que de todos os indivíduos portadores de próteses dentárias alocados para participarem da pesquisa, um percentual 38,9% obtiveram diagnóstico clínico-laboratorial de candidose oral, demonstrando assim uma associação importante entre a infecção fúngica e o uso de próteses. Da mesma forma, Medeiros et al (2015), ao realizarem pesquisa seccional descritiva, verificaram a existência de uma relação direta entre o uso de próteses dentárias e a presença de lesões intraorais, sendo a candidose oral a mais prevalentes entre as demais, observada em um percentual de 45,5% dos indivíduos incluídos na pesquisa.

Na pesquisa em questão houve prevalência de mulheres com diagnóstico clínico de estomatite protética e confirmação laboratorial de candidose oral em comparação com o número de indivíduos do sexo masculino, com um percentual de 94% e 6%, respectivamente, possivelmente pelo fato de que mulheres se preocupam mais com questões estéticas da face, incluindo o uso de próteses dentárias. Thilakamura et al (2017), ao avaliarem os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da estomatite

protética por meio de estudo de caso-controle, com aplicação de questionário, também averiguaram que portadores de próteses dentárias do sexo feminino, de meia idade, estão mais propensos a desenvolverem este tipo de lesão.

Observou-se que a espécie fúngica *Candida albicans* foi a mais prevalente entre as UFC dos isolados clínicos de saliva dos participantes da pesquisa. Ng et al (2015), em estudo epidemiológico, observaram que entre as diferentes espécies de *Candida* que se encontram presentes nos diversos sítios do corpo humano *Candida albicans* é a espécie fúngica mais prevalente em algumas mucosas, incluindo a mucosa vaginal, do trato respiratório e da cavidade oral dos indivíduos.

Da mesma forma, Muadcheingka e Tantivitayaku (2015), observaram *in vitro*, utilizando isolados clínicos de saliva de indivíduos com candidose oral, que espécies de *Candida albicans* ainda são predominantes em cavidade oral, comparando-se às espécies de *Candida* não-*albicans*. No entanto, o mesmo estudo demonstra que a capacidade de formação de biofilme é maior em espécies não-*albicans*, indicando que estas podem estar participando mais ativamente da colonização da cavidade oral.

A necessidade de estudo e desenvolvimento de terapias alternativas para o tratamento de infecções fúngicas, incluindo a candidose, pode ser reforçada ao considerar o estudo de Lukaszuk et al (2017), que demonstrou a crescente resistência de espécies de *Candida* aos antifúngicos sintéticos utilizados amplamente ao longo dos anos.

A utilização da TFD demonstrou eficácia clínica e laboratorial sobre espécies de *Candida*, o que pode ser evidenciado pela redução de UFC em análise *in vitro*, bem como pela melhora no aspecto clínico das regiões localizadas sob a prótese. Dessa forma, o presente estudo corrobora com Hosseini et al (2016), que, ao avaliarem a susceptibilidade de espécies de *Candida* quando submetidas à TFD, demonstraram que o método pode ser considerado eficaz no tratamento da candidose oral, além disso, constataram que o corante azul de metileno representa um produto promissor para utilização como fotossensibilizador nesta terapia, especialmente contra espécies de *C. dublinenses* e *C. albicans*.

Ao se aplicar a TFD *in vivo*, este estudo comprovou que há efetividade na realização desse método no combate da candidose oral, ao se utilizar o fotossensibilizador azul de metileno por 10 minutos para sensibilização prévia e irradiação com laser diodo de baixa intensidade por 120 segundos. Sousa et al (2015) verificam, *in vitro*, a efetividade da fotoinativação de espécies de *Candida albicans*, na forma planctônica, utilizando para isso o azul de metileno como agente fotosensibilizador durante cinco minutos para sensibilização prévia e laser diodo de baixa intensidade durante 128 segundos para irradiação, na realização de TFD.

A fonte de luz utilizada para irradiação na prática da TFD também é um fator relevante para o resultado deste método. Dessa forma, assim como neste estudo, Khademi et al (2014) desenvolveram uma pesquisa *in vivo*, incluindo uma amostra de 15 ratos, associando o laser diodo de baixa intensidade, como fonte de luz, ao fotossensibilizador azul de metileno e concluíram que este método mostrou-se eficiente na redução de espécies de *Candida albicans*

Ressalta-se que uma importante desvantagem do tratamento utilizando a TFD, consiste na impossibilidade do total domínio por parte do operador, levando em consideração que o bom prognóstico da lesão depende também da conduta do indivíduo, ou seja, de seu autocuidado com a saúde, o que, por sua vez, impede uma melhor previsão do sucesso do tratamento.

Não foi possível determinar o motivo pelo qual os quatro sujeitos do grupo experimental e um único sujeito do grupo controle demonstraram insucesso do tratamento, no entanto, uma forte possibilidade para esclarecer o ocorrido consiste na provável falta de colaboração dos sujeitos em seu autocuidado diário assim como foi recomendado durante o tratamento, impossibilitando, dessa forma, o controle das espécies de *Candida* no meio oral.

A pequena quantidade de estudos realizados em humanos envolvendo a aplicação da TFD no tratamento da candidose oral indica a indispensabilidade de realização de testes mais amplos que permitam assegurar a eficácia, bem como a segurança deste tratamento.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que a TFD pode ser considerada uma alternativa importante para o tratamento de candidose oral, visto não possuir limitações e malefícios possivelmente ocasionados pelo uso das terapias convencionais.

ABSTRACT

Candidosis is one of the most common fungal infections in the oral cavity of humans caused by *Candida* species, mainly *C. albicans*. Its treatment has become a challenge for health professionals, given the resistance of these microorganisms to the indiscriminate use of synthetic antifungals over the years. This study aimed to evaluate the effect of Photodynamic Therapy (PDT) on *Candida* species in patients with clinical and laboratory diagnosis of oral candidiasis. A pilot study was conducted with a quantitative approach using *in vitro* and *in vivo* evaluation methods to analyze strains of *Candida* and the clinical aspect of the disease, respectively, of individuals submitted to PDT treatment, performed with laser irradiation of low intensity in the red wavelength, having methylene blue as photosensitizer. The sample, composed of 18 subjects, was segmented into two distinct groups, one control group (conventional treatment with Miconazol 2%) and one experimental group (PDT). Of the 12 subjects included in the experimental group, eight had a better clinical and microbiological aspect when submitted to PDT, while the remaining four were not successful after treatment. PDT may be considered an important alternative for the treatment of oral candidosis since it does not have the limitations and harms that may be occasioned by conventional antifungal agents.

Descriptors: Photodynamic therapy; *Candida albicans*; Denture

REFERÊNCIAS

- AGUIRRE URIZAR, J.M. Candidiasis orales. **Rev Iberoam Micol.** v.19, n.1, p 17-21, 2002.
- CLARK-ORDÓÑEZ, I. et al. Candida species diversity and antifungal susceptibility patterns in oral samples of HIV/AIDS patients in Baja California, Mexico. **Med Mycol.** v.55, n.3, p.285-94, 2017.
- DAVIES, A. et al. Cationic Porphyrin-mediated Photodynamic Inactivation of *Candida* Biofilms and the Effect of Miconazole. **JPP.** v.67, n.5, p.15, 2016.
- GARCIA-CUESTA, C., SARRION-PÉREZ, M., BAGÁN, J.V. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. **J Clin Exp Dent.** v.6, n.5, p.576, 2014.
- HOSSEINI, N. et al. Susceptibility of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* to Photodynamic Therapy Using Four Dyes as the Photosensitizer. **J Dent.** v.17, n.4, p.354, 2016.
- KHADEMI, H. et al. Comparative evaluation of photodynamic therapy induced by two different photosensitizers in rat experimental candidiasis. **Dent Res J.** v.11, n.4, p.452–9, 2014.
- LALLA, R.V., PATTON, L.L., DONGARI-BAGTZOGLOU, A. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. **J Calif Dent Assoc.** v.41, n.4, p.263-68, 2013.
- ŁUKASZUK, C., KRAJEWSKA-KUŁAK, E., KUŁAK, W. Retrospective observation of drug susceptibility of *Candida* strains in the years 1999, 2004, and 2015. **Peer J.** v.5, p.30-8, 2017.
- LWANGA, S.K., LEMESHOW, S. **Sample size determination in health studies: a practical manual.** Geneva, World Health Organization, 1991.
- MAUBON, D. et al. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now? **Intensive Care Med.** v.40, n.9, p.1241-55, 2014.
- MAUREIRA, N. et al. Susceptibilidad de Cepas de *Candida* Oral a Extracto Etanólico del Propóleo Chileno de Olmué. **Int J Odontostomast.** v.11, n.3, p.295-303, 2017.
- MEDEIROS, F.C.D. et al. Use of dental prostheses and their relationship with oral lesions. **Revista de Salud Pública.** v.17, n.4, p.603-13, 2015.
- MILLSOP, J.W., FAZEL, N. Oral candidiasis. **Clin. Dermatol.** v.34, n.4, p.487-94, 2016.
- MOOSAZADEH, M. et al. Denture stomatitis and *Candida Albicans* in Iranian population: A systematic review and meta-analysis. **J. Dent.** v.17, n.3, p.283-92, 2016.

MUADCHEINGKA, T., TANTIVITAYAKUL, P. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. **Arch Oral Biol.** v.60, n.6, p.894-901, 2015.

NG, K.P. et al. *Candida* species epidemiology 2000–2013: a laboratory-based report. **Trop Med Int Health.** v.20, n.11, p.1447–53, 2015.

PERES, M.A. et al. Life course dental caries determinants and predictors in children aged 12 years: a population-based birth cohort. **Community Dent Oral Epidemiol.** v.37, p.23-133, 2009.

SILVA-ROCHA, W.P. et al. *Candida* species distribution, genotyping and virulence factors of *Candida albicans* isolated from the oral cavity of kidney transplant recipients of two geographic regions of Brazil. **BMC Oral Health.** v.15, p.14-20, 2014.

SOUSA, J.N.L. et al. Photoinactivation of *Candida albicans* using methylene blue as photosensitizer. **RGO.** v.63, n.4, p.411-17, 2015.

TELLES, D.R, KARKI, N., MARSHALL, M.W. Oral fungal infections: diagnosis and management. *Dent Clin North Am.* 2017;61(2):319-49.

THILAKUMARA, I.P. et al. Denture-induced stomatitis and associated factors in a group of patients attending a university dental hospital in Sri Lanka. **J Invest Clin Dent.** v.8, n.2, p1-7, 2017.

UYGUN-CAN, B., KADIR, T., GUMRU, B. Effect of oral antiseptic agents on phospholipase and proteinase enzymes of *Candida albicans*. **Arch Oral Biol.** v.62, p.20-27, 2016.

APÊNDICE A

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA ESTOMATOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

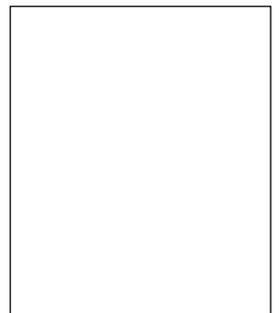
Por _____ este _____ instrumento,
eu _____, dou pleno
consentimento para realização dos exames necessários ao diagnóstico e tratamento das
patologias bucais. Declaro que recebi esclarecimento sobre o estudo “O uso da terapia
fotodinâmica como alternativa ao tratamento da candidíase bucal: Ensaio clínico
randomizado” e sobre os exames realizados dentro dos princípios éticos e científicos da
Odontologia e, ainda, concedo o direito da utilização do meu histórico, bem como da
retenção e do uso de radiografias, fotografias e resultados de exames clínicos e
laboratoriais, além de quaisquer outros documentos e informações contidas neste
prontuário, referentes inclusive ao meu estado de saúde bucal, para fins de ensino e
divulgação (dentro das normas vigentes), em congressos, jornais, revistas científicas
nacionais e internacionais.

Declaro ainda que concordo com a não finalização do meu tratamento e
subsequente substituição da minha pessoa, enquanto paciente, por outro indivíduo, para
atendimento, mediante a ocorrência de duas faltas, consecutivas ou não, sem
justificativa e aviso prévio.

Campina Grande, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente

RG: _____



APÊNDICE B

FICHA CLÍNICA

I- ANAMNESE

1. Identificação do Paciente

Grupo

NOME:		NÚMERO DA FICHA
TELEFONE:	SÊXO: () Masc () Fem	
ENDEREÇO:		
Nº	BAIRRO	CEP:
DATA DE NASCIMENTO / /		PROFISSÃO:
IDADE:		COR: () Branco () Não Branco
NACIONALIDADE:		NATURALIDADE:
PROCEDÊNCIA		ESTADO CIVIL:
ESCOLARIDADE:	CPF:	RG:

2. Queixa Principal (Motivo da Consulta):

3. História da Doença Atual:

4. História Clínica Bucal:

Tipo de Prótese: () PPR () PT

5. História Médica

Apresenta alguma doença sistêmica? () Sim () Não

Qual: _____

6. Hábitos: () Tabagismo () Etilismo () Drogas

Outros: _____

II- EXAME FÍSICO INTRABUCAL – DADOS DA LESÃO

No momento da 1ª Consulta:

1ª Semana (Data: __/__/__)

2ª Semana (Data: __/__/__)

3ª Semana (Data: __/__/__)

4ª Semana (Data: __/__/__)

5ª Semana (Data: __/__/__)

RESULTADO LABORATORIAL: _____

ANEXO 1

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS – CEP/UEPB

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA/
PRO-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER DO RELATOR: (19)

Número do Parecer: 51779315.7.0000.5187

Título: O USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO ALTERNATIVA AO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE BUCAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

Data da relatoria: 15 de dezembro de 2015

Apresentação do Projeto: A pesquisa será constituída de um ensaio clínico randomizado do tipo duplo cego, com uma abordagem quantitativa, utilizando métodos de avaliação *in situ* e *in vitro* que permitam comparar amostras das células de *Candida* submetidas ao tratamento com Terapia Fotodinâmica, realizada com o fotossensibilizador azul de metileno e irradiação de laser diodo de baixa intensidade, em relação às células tratadas por meio da terapia convencional com miconazol 20mg/g em forma de gel. A amostra constituirá de 45 sujeitos, que serão distribuídos em dois grupos distintos, sendo um grupo controle e um grupo experimental, correspondentes às diferentes terapias aplicadas sobre eles. Espera-se que este estudo possa contribuir cientificamente, demonstrando que a Terapia Fotodinâmica pode ser uma alternativa importante para o tratamento de candidíase bucal, compensando as limitações ocasionadas pelas terapias convencionais e os malefícios destas no tratamento contra a *Candida*.

Objetivo da Pesquisa: realizar um ensaio clínico randomizado buscando avaliar o efeito fungicida da Terapia Fotodinâmica sobre a *Candida*, em pacientes, com diagnóstico de candidíase bucal, atendidos na clínica escola da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), frente ao tratamento convencional realizado com miconazol 20mg/g em forma de gel bucal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: A pesquisadora não fez menção a presença de riscos sejam eles de menor ou maior potencialidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Sendo o protocolo de pesquisa um conjunto de documentos contemplando a descrição de pesquisa em seus aspectos fundamentais o atual projeto, atende assim aos critérios e diretrizes da Resolução 466/12 do CNS/MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O pesquisador apresenta todos os termos exigidos para a realização da pesquisa. Entretanto, recomendamos maior atenção quanto a elaboração de anexo no tocante ao Termo de Autorização Institucional (Lista de checagem possui modelo, ao utilizar precisa adequar a necessidade de seu projeto). Outrossim, o referido projeto não se enquadra em Área Temática Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas), (Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;) Conforme foi registrado pela pesquisadora na Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Diante do exposto, sou de parecer Aprovado, salvo melhor juízo.

Situação do parecer: Aprovado

ANEXO 2

Artigo

O texto, incluindo resumo, abstract, tabelas, figuras e referências, deve estar digitado no formato .doc, preparado em *Microsoft Word 2007 ou posterior*, fonte *Times New Roman*, tamanho 12, espaço duplo, margens laterais de 3 cm, superior e inferior com 2,5 cm, e conter um total de 20 laudas. Todas as páginas devem estar numeradas a partir da página de identificação.

Resumo e Abstract

O artigo deve conter RESUMO e ABSTRACT precedendo o texto, com o máximo de 250 palavras, estruturado em seções: introdução; objetivo; material e método; resultado; e conclusão. Nenhuma abreviação ou referência (citação de autores) deve estar presente.

Descritores/Descriptors

Indicar os Descritores/Descriptors com números de 3 a 6, identificando o conteúdo do artigo, e mencioná-los logo após o RESUMO e o ABSTRACT.

Para a seleção dos Descritores/Descriptors, os autores devem consultar a lista de assuntos do *MeSH Data Base* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) e os Descritores em Ciências da Saúde - DeCS (<http://decs.bvs.br/>).

Deve-se utilizar ponto e vírgula para separar os descritores/descriptors, que devem ter a primeira letra da primeira palavra em letra maiúscula.

Exemplos:

Descritores: Resinas compostas; dureza.

Descriptors: Photoelasticity; passive fit.

Introdução

Explicar precisamente o problema, utilizando literatura pertinente, identificando alguma lacuna que justifique a proposição do estudo. No final da introdução, estabelecer a hipótese a ser avaliada.

Material e método

Apresentar com detalhes suficientes para permitir a confirmação das observações e possibilitar sua reprodução. Incluir cidade, estado e país de todos os fabricantes, depois da primeira citação dos produtos, instrumentos, reagentes ou equipamentos. Métodos já publicados devem ser referenciados, exceto se modificações tiverem sido feitas. No final do capítulo, descrever os métodos estatísticos utilizados.

Resultado

Os resultados devem ser apresentados seguindo a sequência do Material e método, com tabelas, ilustrações, etc. Não repetir no texto todos os dados das tabelas e ilustrações, enfatizando somente as observações importantes. Utilizar o mínimo de tabelas e de ilustrações possível.

Discussão

Discutir os resultados em relação à hipótese testada e à literatura (concordando ou discordando de outros estudos, explicando os resultados diferentes). Destacar os achados do estudo e não repetir dados ou informações citados na introdução ou nos resultados. Relatar as limitações do estudo e sugerir estudos futuros.

Conclusão

A(s) conclusão(ões) deve(m) ser coerentes com o(s) objetivo(s), extraídas do estudo, não repetindo simplesmente os resultados.

Agradecimentos

Agradecimentos às pessoas que tenham contribuído de maneira significativa para o estudo e agências de fomento devem ser realizados neste momento. Para o(s) auxílio(s) financeiro(s) deve(m) ser citado o(s) nome(s) da(s) organização(ões) de apoio de fomento e o(s) número(s) do(s) processo(s).

Ilustrações e tabelas

As ilustrações, tabelas e quadros são limitadas no máximo de 4 (quatro). As ilustrações (figuras, gráficos, desenhos, etc.), são consideradas no texto como figuras. Devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que aparecem no texto e indicadas ao longo do Texto do Manuscrito, logo após sua primeira citação com as respectivas legendas. As figuras devem estar em cores originais, digitalizadas em formato tif, gif ou jpg, com no mínimo 300dpi de resolução, 86 mm (tamanho da coluna) ou 180 mm (tamanho da página inteira).

Citação de autores no texto

Os autores devem ser citados no texto em ordem ascendente

A citação dos autores no texto pode ser feita de duas formas:

Numérica: as referências devem ser citadas de forma sobrescrita.

Exemplo: Radiograficamente, é comum observar o padrão de "escada", caracterizado por uma radiolucidez entre os ápices dos dentes e a borda inferior da mandíbula,^{8,10,11,13}

Alfanumérica:

- um autor: Ginnan⁴
- dois autores: separados por vírgula - Tunga, Bodrumlu¹³
- três autores ou mais de três autores: o primeiro autor seguido da expressão et al. - Shipper et al.²

Exemplo: As técnicas de obtenção utilizadas nos estudos abordados não demonstraram ter tido influência sobre os resultados obtidos, segundo Shipper et al.² e Biggs et al.⁵ Shipper et al.², Tunga, Bodrumlu¹³ e Wedding et al.¹⁸, [...]

Referências

Todas as referências devem ser citadas no texto; devem também ser ordenadas e numeradas na mesma sequência em que aparecem no texto. Citar no máximo 25 referências.

As Referências devem seguir os requisitos da National Library of Medicine (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>).

Os títulos dos periódicos devem ser referidos de forma abreviada, sem negrito, itálico ou grifo, de acordo com o Journals Data Base (PubMed) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>), e, para os periódicos nacionais, verificar o Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde da Bireme (<http://portal.revistas.bvs.br/?lang=pt>).

A exatidão das referências constantes da listagem e a correta citação no texto são de responsabilidade do(s) autor(es) do artigo. Citar apenas as referências relevantes ao estudo.

Referências à comunicação pessoal, trabalhos em andamento, artigos in press, resumos, capítulos de livros, dissertações e teses não devem constar da listagem de referências. Quando essenciais, essas citações devem ser registradas por asterisco no rodapé da página do texto em que são mencionadas.

Exemplos de referências

Artigos de periódicos

Duane B. Conservative periodontal surgery for treatment of intrabony defects is associated with improvements in clinical parameters. *Evid Based Dent.* 2012;13(4):115-6.

Litonjua LA, Cabanilla LL, Abbott LJ. Plaque formation and marginal gingivitis associated with restorative materials. *Compend Contin Educ Dent.* 2012 Jan;33(1):E6- E10.

Sutej I, Peros K, Benutic A, Capak K, Basic K, Rosin-Grget K. Salivary calcium concentration and periodontal health of young adults in relation to tobacco smoking. *Oral Health Prev Dent.* 2012;10(4):397-403.

Tawil G, Aki FA, Dagher MF, Karam W, Abdallah Hajj Hussein I, Leone A, et al. Prevalence of IL-1beta+3954 and IL-1alpha-889 polymorphisms in the Lebanese population and its association with the severity of adult chronic periodontitis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012 Oct-Dec;26(4):597-606.

Goyal CR, Klukowska M, Grender JM, Cunningham P, Qaqish J. Evaluation of a new multi-directional power toothbrush versus a marketed sonic toothbrush on plaque and gingivitis efficacy. *Am J Dent.* 2012 Sep;25 Spec No A(A):21A-26A.

Caraivan O, Manolea H, Corlan Puşcu D, Fronie A, Bunget A, Mogoantă L. Microscopic aspects of pulpal changes in patients with chronic marginal periodontitis. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(3 Suppl):725-9.

Livros

Domitti SS. Prótese total articulada com prótese parcial removível. São Paulo: Santos; 2001.

Todescan R, Silva EEB, Silva OJ. Prótese parcial removível : manual de aulas práticas disciplina I. São Paulo: Santos ; 2001.

Gold MR, Siegal JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. Cost- effectiveness in health and medicine. Oxford: Oxford University Press; 1997.

Princípios éticos e registro de ensaios clínicos

Procedimentos experimentais em animais e em humanos

Estudo em Humanos: Todos os trabalhos que relatam experimentos com humanos, ou que utilizem partes do corpo ou órgãos humanos (como dentes, sangue, fragmentos de biópsia, saliva, etc.), devem seguir os princípios éticos estabelecidos e ter documento que comprove sua aprovação (protocolo e relatório final) por um Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos (registrado na CONEP) da Instituição do autor ou da Instituição em que os sujeitos da pesquisa foram recrutados, conforme Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

Estudo em animais: Em pesquisas envolvendo experimentação animal, é necessário que o protocolo e seu relatório final tenham sido aprovados pelo Comitê de Pesquisa em Animais da Instituição do autor ou da Instituição em que os animais foram obtidos e realizado o experimento.

O Editor Científico e o Conselho Editorial se reservam o direito de recusar artigos que não demonstrem evidência clara de que esses princípios foram seguidos ou que, ao seu julgamento, os métodos empregados não foram apropriados para o uso de humanos ou de animais nos trabalhos submetidos a este periódico.

Ética na Pesquisa: a Revista de Odontologia da UNESP preza durante todo o processo de avaliação dos artigos pelo mais alto padrão ético. Todos os Autores, Editores e Revisores são encorajados a estudarem e seguirem as orientações do Committee on Publication Ethics - COPE (<http://publicationethics.org>, http://publicationethics.org/files/International%20standards_authors_for%20website_11_Nov_2011.pdf, https://publicationethics.org/files/International%20standard_editors_for%20website_11_Nov_2011.pdf) em todas as etapas do processo. Nos casos de suspeita de má conduta ética, está será analisada pelo Editor chefe que tomará providências para que seja esclarecido. Quando necessário a revista poderá publicar correções, retratações e esclarecimentos.

Casos omissos nestas normas são resolvidos pelo Editor Científico e pela Comissão Editorial.

Abreviaturas, siglas e unidades de medida

Para unidades de medida, devem ser utilizadas as unidades legais do Sistema Internacional de Medidas.