

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – *CAMPUS* DE  
FRANCISCO BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, PROGRAMA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE –  
NÍVEL MESTRADO

**MARIANA MANZONI SEERIG**

***Candida* spp. EM MUCOSA ORAL DE PACIENTES CONVIVENDO  
COM HIV/AIDS**

FRANCISCO BELTRÃO – PR  
NOVEMBRO/2022

# MARIANA MANZONI SEERIG

## ***Candida* spp. EM MUCOSA ORAL DE PACIENTES CONVIVENDO COM HIV/AIDS**

EXAME GERAL DE QUALIFICAÇÃO apresentado ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde, nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Cleide Viviane Buzanello Martins

Co-orientadora: Dra. Lirane Elize Defante Ferreto

FRANCISCO BELTRÃO – PR

NOVEMBRO /2022

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Manzoni Seerig, Mariana

Candida spp. EM MUCOSA ORAL DE PACIENTES CONVIVENDO COM HIV/AIDS / Mariana Manzoni Seerig; orientadora Cleide Viviane Buzanello Martins; coorientadora Lirane Elize Defante Ferreto. -- Francisco Beltrão, 2022.

64 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Francisco Beltrão) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2022.

1. HIV. 2. Candida. I. Buzanello Martins, Cleide Viviane, orient. II. Defante Ferreto, Lirane Elize, coorient. III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

**MARIANA MANZONI SEERIG**

***Candida* spp. EM MUCOSA ORAL DE PACIENTES CONVIVENDO COM  
HIV/AIDS**

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pelo(a) Orientador(a) e pela Banca Examinadora.

**BANCA EXAMINADORA**

Orientador (a): Profa. Dra. Cleide Viviane Buzanello Martins  
UNIOESTE

Membro da banca: Profa. Dra. Lirane Elize Defante Ferreto  
UNIOESTE

Membro da banca: Prof. Dr. Volmir Pitt Benedetti  
UNIPAR

Membro da banca: Franciele Ani Caovilla Follador,  
UNIOESTE

FRANCISCO BELTRÃO – PR  
NOVEMBRO/2022

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, Rosane e Eduardo, que sempre me incentivaram e deram suporte para seguir na vida acadêmica. Ao meu noivo Rodrigo, pelo apoio incondicional, pela ajuda e por sempre se fazer presente.

À professora Cleide, que aceitou ser orientadora desse trabalho e realizou essa tarefa com muito carinho, atenção e dedicação.

Ao professor Volmir, agradeço por toda a disponibilidade para a operacionalização desse trabalho, e também pela sua orientação e colaboração com o referencial teórico.

Por meio da professora Lirane tive o primeiro contato com a Unioeste, e não poderia deixar de expressar minha gratidão por todo o seu auxílio durante essa caminhada.

Agradeço também à professora Franciele Ani Caovilla Folador pela participação na coleta de dados, pelas correções desse trabalho e por me apoiar na jornada docente.

Obrigada aos funcionários do SAE, em especial à enfermeira Lia e ao Dr. Valdir, que são profissionais admiráveis e que fazem um trabalho excelente junto à nossa Regional de Saúde.

À coordenadora do programa de Mestrado, Andreia Angela de Rosso, pelo suporte e atenção.

E por fim, agradeço também aos demais pesquisadores, colegas e acadêmicos que contribuíram direta ou indiretamente com essa dissertação.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Taxa de detecção de aids (por 100.000 hab.) segundo faixa etária e sexo.....	13
Figura 2 – Distribuição percentual dos casos de aids em homens de 13 anos ou mais segundo categoria de exposição, por ano de diagnóstico .....	13
Figura 3 – Representação esquemática do vírus HIV .....	15
Figura 4 – Municípios que compõem a 8ª Regional de Saúde do Paraná e sua disposição geográfica.....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida  
CDC – Centers for Disease Control and Prevention  
Células NK – Células Natural Killer  
CMV – Citomegalovírus CMV  
CV – Carga Viral  
DNA – Ácido Desossiribonucleico  
EBV – Epstein Barr Virus  
gp120 – Glicoproteína 120  
GUNA – Gengivite Ulcerativa Necrosante  
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana  
HSV – Herpes Simples Virus  
IFN- $\gamma$  – Interferon gamma  
LT – CD4+ – Linfócitos Cluster of differentiation 4  
RNA – Ácido Ribonucleico  
SAE – Serviço de Assistência Especializada  
SIV – Vírus da Imunodeficiência Símia  
TARV – Terapia Antirretroviral  
TR – Transcriptase Reversa  
UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS  
WHO – World Health Organization

## ***Candida* spp. EM MUCOSA ORAL DE PACIENTES CONVIVENDO COM HIV/AIDS**

### **Resumo**

Introdução: a candidíase oral é a infecção oportunista mais comum nos pacientes HIV positivos. As espécies de *Candida* spp. podem aparecer como comensais ou patógenos na mucosa, e fatores como a imunossupressão e a doença pelo vírus HIV podem levá-las do primeiro ao segundo comportamento. A presença de *Candida* spp. nem sempre está associada a manifestações orais, mas ocorrências de candidíase pseudomembranosa e eritematosa, entre outras, podem ser vistas nesses pacientes. Para o tratamento dessa doença oportunista, o antifúngico mais utilizado é o fluconazol, porém, como foi observado crescimento da resistência a essa medicação, preconiza-se conhecimento do perfil de sensibilidade em cada população para oferecer um tratamento mais efetivo. Objetivo: avaliar a prevalência da *Candida* spp. na mucosa oral de pacientes HIV positivos, descrever a epidemiologia nessa população, avaliar a manifestação de lesões orais e fatores relacionados à colonização, bem como o perfil de sensibilidade das leveduras aos antifúngicos. Metodologia: estudo transversal realizado em Serviço de Assistência Especializada ambulatorial dos pacientes HIV positivos em Francisco Beltrão, no Paraná. As amostras foram obtidas por meio de avaliação bucal e coleta de swab dos pacientes. As espécies de *Candida* foram identificadas de forma presuntiva por meio de observação da morfologia das colônias seguida de provas bioquímicas. O teste de sensibilidade foi realizado nas amostras de *Candida albicans* por meio da técnica de disco-difusão utilizando o ágar Mueller-Hinton (Difco®) de acordo com o documento M44-A2. Foram testados os seguintes antifúngicos: fluconazol, itraconazol e anfotericina B. Resultados: foram analisadas amostras de swab oral de 234 pacientes. A média de idade entre eles foi de 44,3 anos e a distribuição entre sexos foi semelhante. A prevalência da *Candida* spp. na mucosa oral dos pacientes foi de 39,46%. A *Candida albicans* foi a espécie mais encontrada, com 91,4%. Foi observado algum tipo de manifestação oral em 43,3% dos pacientes e a candidíase eritematosa se mostrou a mais frequente. Em relação ao perfil de sensibilidade aos antifúngicos, foram testadas 68 amostras da levedura *Candida albicans*. Entre essas amostras

encontramos uma sensibilidade de 91,2% ao fluconazol, 39,7% ao itraconazol e 100% à anfotericina B.

**Palavras-chave:** *Candida*. *Candida albicans*. Candidiase Oral. Infecções Oportunistas Relacionadas com a AIDS

## ***Candida* spp. IN THE ORAL MUCOSA OF HIV-POSITIVE PATIENTS**

### **Abstract**

Introduction: *Candida* spp. is the predominant species associated with oral fungal infections in HIV-positive patients. *Candida* spp. species colonizes mucosal surfaces under normal healthy conditions. However, under immunocompromising conditions, such as *HIV-positive patients*, the colonization may turn into a symptomatic infection. The symptomatic infection clinical forms include pseudomembranous candidiasis, erythematous candidiasis and angular cheilitis. While fluconazole the most commonly drug used to treat oral fungal infections, it has increased the number of *Candida* spp. species resistant to this drug. Thus, there is a claim to establish the *Candida* spp. species sensitivity profile for fluconazole, in order to provide the most effective treatment for HIV-positive patients. Objective: to estimate the prevalence of *Candida* spp. in the oral mucosa of HIV-positive patients, to describe epidemiological features in this population, to evaluate manifestation of oral lesions, factors related to colonization, and the sensitivity profile to antifungal agents. Methods: A cross-sectional study carried out in a Specialized Attention Service (SAE) for people living with HIV in the municipality of Francisco Beltrão, Southeast of Brazil. Samples were obtained by oral swabs. The phenotypic identification of the isolated yeasts occurred after sample collection and was carried out in microbiology laboratories. This identification aimed at the presumptive determination of the species by conventional methods and was based on observing the morphology of colonies. *Candida albicans* antifungal susceptibility tests were performed for fluconazole, itraconazole, and amphotericin B with the disk diffusion technique using Mueller-Hinton agar (Difco®) according to document M44-A2. Results: Oral swab samples were collected from 234 patients. *Candida* spp. prevalence in the oral mucosa of patients was 39.46%. The mean age of the patients 44,3 years. *Candida albicans* was the most prevalent species (91.4%). Oral manifestation were observed in 43.3% of patients and erythematous candidiasis was the most frequent. Regarding the sensitivity profile to antifungal agents, we found a sensitivity of 91.2% to fluconazole, 39.7% to itraconazole, and 100% to amphotericin B.

**Keywords:** Candida, Candida albicans, Oral Candidiasis, AIDS-Related Opportunistic Infections

## SUMÁRIO

1. <b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1 Epidemiologia do HIV.....	12
1.2 Fisiopatologia do HIV .....	14
1.3 Infecção, resposta imunológica e diagnóstico do HIV .....	16
1.4 Manifestações orais em pacientes HIV positivos.....	18
1.5 Candidíase orofaríngea em pacientes HIV positivos.....	19
1.6 Candidíase orofaríngea e próteses dentárias.....	20
1.7 Candidíase orofaríngea e tabagismo.....	20
1.8 Uso de antifúngicos orais no tratamento da candidíase orofaríngea.....	21
2. <b>OBJETIVOS</b> .....	23
2.1 Geral .....	23
2.2 Específico.....	23
3. <b>METODOLOGIA</b> .....	24
3.1 Delineamento do estudo e população estudada.....	24
3.2 Aspectos éticos e legais.....	25
3.3 Coleta de dados.....	25
3.4 Exame clínico oral.....	25
3.5 Obtenção das amostras para análise microbiológica.....	26
3.6 Identificação fenotípica das leveduras.....	27
3.7 Determinação da avaliação da suscetibilidade das leveduras.....	27
3.8 Análise estatística.....	28
4. <b>REFERÊNCIAS</b> .....	29
5. <b>TÍTULO DO ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	33
6. <b>ANEXOS</b> .....	45

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Epidemiologia do HIV

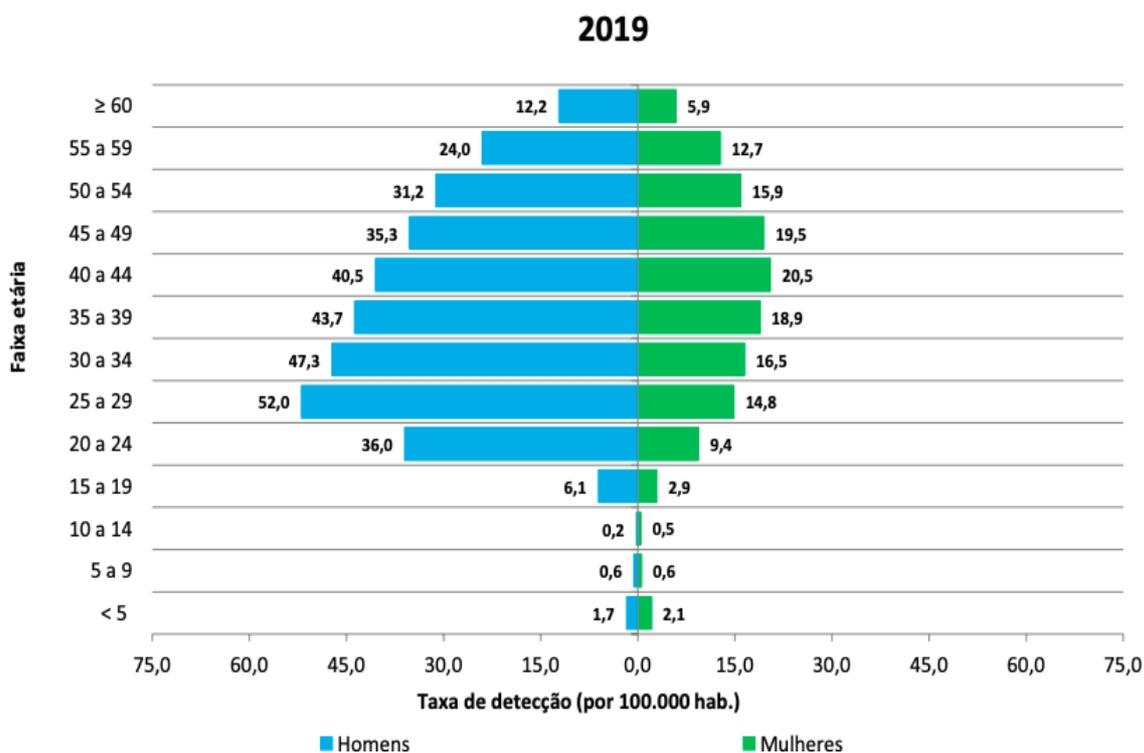
Os primeiros diagnósticos de HIV foram realizados na década de 1980, e mesmo apesar de inúmeras campanhas encorajando sua prevenção, esse vírus continua sendo um problema de saúde pública global. De acordo com dados da Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS (2021), em 2020 havia 37,6 milhões de pessoas vivendo com HIV e estima-se que aproximadamente 6 milhões de pessoas tinham a doença e não sabiam do seu diagnóstico. Nesse mesmo ano, as novas infecções por HIV demonstraram redução de 47% quando comparadas ao pico atingido em 1998. As mortes relacionadas à aids em 2020 contabilizaram 690.000 e aproximadamente 73% de todas as pessoas vivendo com HIV estavam recebendo tratamento com antirretrovirais (UNAIDS, 2021).

A epidemia do HIV no Brasil é chamada epidemia concentrada, definida como prevalência de HIV superior a 5% em uma ou mais subpopulações com comportamento de alto risco, mas inferior a esse percentual nas gestantes atendidas em consulta de pré-natal. A propagação do vírus e sua distribuição demográfica vêm sofrendo transformações ao longo do tempo. Inicialmente a doença se concentrava nas grandes metrópoles, como São Paulo e Rio de Janeiro, e atingia principalmente a população masculina, mais especificamente os homossexuais. A partir do final da década de 1980, sua ocorrência passou a sofrer um processo de interiorização, feminilização e heterossexualização. Em 1985 a razão do sexo (dada pela razão entre os casos no sexo masculino e os casos do sexo feminino) era de 24:1, ao passo que em 1997 essa razão situava-se em 2:1. Houve também disseminação da doença para municípios pequenos, mais pobres e com menor renda per capita (BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2001).

Segundo boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, no período de 2007 a 2019 foram notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 300.496 novos casos de HIV no Brasil. O país vem apresentando uma redução do número de casos de aids desde 2013, entretanto, nos últimos cinco anos, tem sido registrada uma média anual de 39 mil novos casos. Ainda segundo o mesmo boletim, a distribuição de casos entre 1980 e 2020 demonstra uma maior concentração dos

casos nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo a 51% e 19,9% do total de casos, respectivamente. A Figura 1 mostra que o número de casos detectados ainda é mais frequente em homens e que a faixa etária mais acometida entre os homens são jovens entre 25 e 29 anos, enquanto entre as mulheres, dos 40 a 44 anos (BRASIL, 2019).

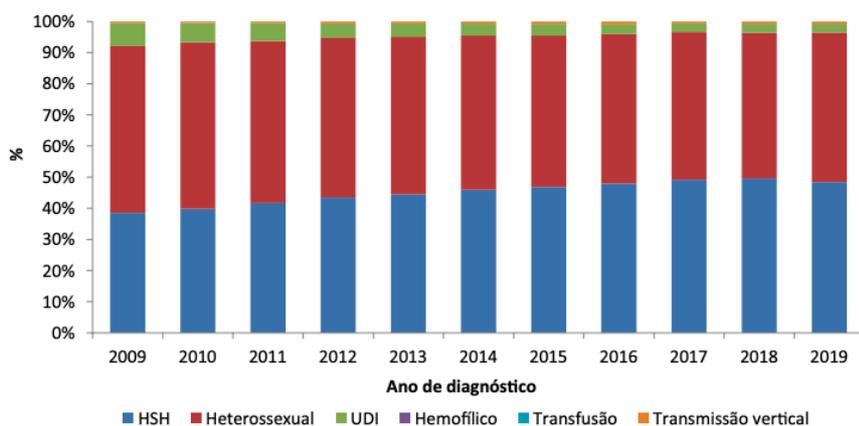
**Figura 1.** Taxa de detecção de aids (por 100.000 hab.) segundo faixa etária e sexo



Fonte: Brasil, 2019.

Em indivíduos menores de 13 anos a maioria dos casos ocorre por transmissão vertical. Em maiores de 13 anos a principal via de contato é a sexual. A Figura 2 nos mostra a distribuição entre os homens com idade superior a 13 anos e podemos observar que nos últimos 10 anos houve uma tendência de aumento dos casos nos homossexuais comparado aos heterossexuais (BRASIL, 2019).

**Figura 2.** Distribuição percentual dos casos de aids em homens de 13 anos ou mais segundo categoria de exposição, por ano de diagnóstico



Fonte: Brasil, 2019.

No município de Francisco Beltrão, pertencente à 8ª Regional de Saúde do Paraná, em 2019 foram diagnosticados 29 novos casos, enquanto em 2020 o último boletim, liberado no mês de abril, contabilizava seis novos casos. (BRASIL, 2019)

Francisco Beltrão conta com o Serviço de Assistência Especializada – SAE, que presta atendimento a todos os municípios que compõem a 8ª Regional de Saúde do Paraná e cuja estruturação resultou de projeto financiado pelo Programa Nacional de DST/Aids e o Escritório das Nações Unidas Contra Drogas e Crime (UNAIDS, 2021).

O SAE iniciou suas atividades em julho de 2006 e apresenta como objetivo principal o atendimento de forma acolhedora e humanizada em nível ambulatorial, por meio de equipe multiprofissional, aos portadores de doenças infecto parasitárias como: HIV/Aids, DST (Doenças Sexualmente Transmissíveis), Hepatites Virais, Hanseníase, Tuberculose, entre outras.

## 1.2 Fisiopatologia do HIV

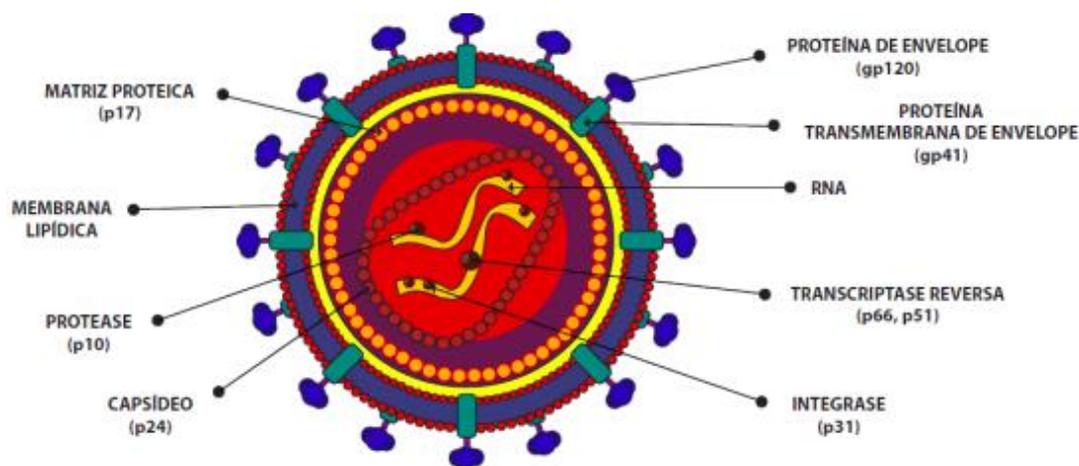
O HIV 1 e HIV 2 são retrovírus pertencentes à família Lentiviridae que necessitam de uma enzima transcriptase reversa para se integrar ao genoma do hospedeiro. O HIV tipo 1 é encontrado em todo o mundo, enquanto o HIV tipo 2 é limitado à África Ocidental e algumas regiões da Europa. São identificados três

subtipos baseados nas diferenças genéticas das proteínas do capsídeo: M, N e O (ROSA; SILVA; HORA, 2016).

Dados moleculares epidemiológicos sugerem que o HIV é derivado do Vírus da Imunodeficiência Símbia (SIV), encontrado em primatas. Infecções zoonóticas devem ter ocorrido no passado, mas ao final do século XX as condições demográficas e sociais permitiram que o vírus se espalhasse. (GAO *et al.*, 1999). A colonização dos países africanos por europeus, o crescimento das cidades e o aumento das relações sexuais favoreceram esse processo (PÉPIN, 2013).

O vírus maduro, representado na Figura 3, consiste em um núcleo contendo o genoma viral com duas fitas curtas de ácido ribonucleico (RNA), encerradas com as enzimas, transcriptase reversa, protease, ribonuclease e integrase dentro de um envelope lipídico externo derivado de uma célula hospedeira. Esse envelope tem 72 projeções de superfície contendo o antígeno gp120, que auxilia na ligação do vírus às células alvo com receptores CD4 (KLATT, 2020).

**Figura 3.** Representação esquemática do vírus HIV



Fonte: Brasil, 2013, p. 16.

Os retrovírus são incapazes de se replicar fora da célula hospedeira e não contém DNA. Quando o vírus infecta o organismo, a partícula viral é atraída para uma célula com receptores CD4 em sua superfície, ocorrendo a ligação de glicoproteínas virais (gp120) a esses receptores específicos. Ocorre então a fusão ou endocitose e o vírus penetra na célula, etapa chamada de adsorção. As células T CD4 desempenham um papel crucial nessa infecção, mas outras células que também apresentam receptores CD4, como monócitos, macrófagos, células *Natural Killer* (NK) e células dendríticas também são suscetíveis à infecção. A carga viral, a via de

transmissão, o estágio clínico da infecção e o uso de antirretrovirais pelo parceiro são fatores que influenciam na transmissibilidade do vírus e na possibilidade de contágio do hospedeiro. A infecção pelo HIV pode ocorrer por meio da mucosa orofaríngea, cervical, genital e gastrointestinal, mesmo que não tenham lesões (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010; SHAW; HUNTER, 2012).

No citoplasma da célula hospedeira o genoma do RNA é transcrito para uma fita dupla de DNA por meio da enzima Transcriptase Reversa. O DNA se associa com proteínas virais e celulares em um complexo nucleoproteico de pré-integração e é transportado para o núcleo. Então, a dupla fita é inserida no cromossomo do hospedeiro por meio da integrase viral (FERREIRA; RIFFEL; SANT'ANA, 2010; SHAW; HUNTER, 2012).

### **1.3 Infecção, resposta imunológica e diagnóstico do HIV**

Os primeiros 10 dias após o contato são denominados fase eclipse, quando o RNA ainda não é detectável no plasma. O vírus começa a se replicar a partir de uma pequena população de células infectadas e se dissemina para os linfonodos regionais, possibilitando a disseminação sistêmica. O pico de viremia se dá entre 21 e 28 dias após a exposição ao vírus e é associada a um declínio acentuado nos linfócitos T CD4. A próxima fase, denominada de expansão e disseminação sistêmica, é caracterizada por um aumento da resposta imunológica que não é suficiente para conter a infecção. Há um aumento na produção dos linfócitos T CD4, porém eles servem como alvo para novas infecções. Os linfócitos T CD8 também começam a se proliferar na tentativa de controlar a infecção, mas essa resposta também se mostra insuficiente para conter a progressão da doença. O aparecimento de uma resposta celular HIV-específica e a síntese de anticorpos levam a uma queda da carga viral até certo nível, denominado *set point*, que é específico para cada indivíduo. A resposta imune celular é mais importante que a resposta humoral, entretanto os anticorpos têm papel na redução da disseminação do HIV em sua fase crônica (BRASIL, 2013).

A primo-infecção pelo HIV configura uma síndrome retroviral aguda, caracterizada pela ativação do sistema imunológico e que se manifesta com sintomas inespecíficos e autolimitados. A maior parte dos sintomas desaparecem em três a quatro semanas, porém podem durar até três meses. Apresenta-se como síndrome

*mononucleose-like*, com febre, mialgia, faringite, erupção cutânea máculo-papular, adenomegalias, úlceras orais, e discreta hepatoesplenomegalia. A candidíase pode aparecer também nessa fase e está descrita em até 10% dos pacientes. Na fase aguda, devido à viremia elevada, a chance de transmissão chega a ser de 10 a 26 vezes mais alta que em pacientes com doença crônica (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Na fase de latência clínica, o paciente não costuma apresentar alterações no exame físico, exceto a linfadenomegalia. Nessa fase, a contagem de linfócitos T CD4 permanece acima de 350 cel/mm<sup>3</sup>. Com a progressão da infecção surgem os sintomas constitucionais – febre baixa, perda de peso, fadiga –, além de diarreia, cefaleia e alterações neurológicas. As lesões orais, como a leucoplasia pilosa oral, se tornam mais frequentes. Nesse período, a contagem de linfócitos T CD4 pode baixar para 200-300 cel/mm<sup>3</sup>. Já a candidíase oral é considerada um marcador de imunodepressão grave (LOPES *et al.*, 2020).

O CDC (Centro de Controle de Doenças) define como aids a contagem de linfócitos T CD4 inferior a 200 cel/mm<sup>3</sup> ou a presença de infecções oportunistas como a candidíase esofágica, traqueal ou pulmonar; sarcoma de Kaposi; linfoma de Burkitt; infecções por protozoários (criptosporidiose, pneumocistose, toxoplasmose); neurotoxoplasmose, entre outras (SELIK *et al.*, 2014).

O *Manual Técnico para Diagnóstico do HIV em Adultos e Crianças* estabelece que o diagnóstico de HIV deve ser dado a partir de dois testes de triagem positivos e um teste confirmatório também positivo. O primeiro teste a ser utilizado deve ser sempre o de maior sensibilidade, seguido por teste de maior especificidade. Os ensaios de triagem utilizados no Brasil são denominados Elisa e os ensaios confirmatórios utilizados são: Imunofluorescência indireta, Imunoblot e Western blot (BRASIL, 2013).

Em relação ao exame para dosagem dos LT – CD4, o manual do Ministério da Saúde recomenda que não seja realizada de rotina para pacientes estáveis, em uso de terapia antirretroviral (TARV), com CV (carga viral) indetectável e contagem de LT-CD4+ acima de 350 céls/mm<sup>3</sup>, pois não acarreta nenhum benefício em termos de tratamento (BRASIL, 2013). Em contrapartida, nos pacientes com doença avançada a dosagem do CD4 é uma das ferramentas mais importantes para o manejo clínico. Quando se encontra inferior a 200 céls/mm<sup>3</sup> é considerada um preditor de mortalidade (FORD *et al.*, 2017).

#### 1.4 Manifestações orais em pacientes HIV positivos

A candidíase oral e a leucoplasia pilosa são as manifestações mais estudadas e estão diretamente relacionadas ao avanço da infecção pelo HIV. A candidíase é causada por espécies de *Candida* spp. e pode ser descrita como pseudomembranosa, eritematosa, queilite angular e leucoplásica. A leucoplasia pilosa ocorre pela infecção pelo Vírus Epstein Barr e se manifesta em pacientes com  $CD4 < 200$  céls/mm<sup>3</sup> como placa branca, preferencialmente no bordo da língua, sendo sua superfície plana, corrugada ou pilosa. Frequentemente a leucoplasia pilosa vem associada a candidíase (SOUZA *et al.*, 2000).

A família do herpesvirus (HSV) pode produzir lesões tipo úlceras orais. Essas lesões resultam da reativação de um vírus latente que é favorecida pelo processo da imunossupressão. São úlceras pequenas, rasas, que cicatrizam entre sete e dez dias. A infecção por citomegalovírus (CMV) também podem produzir essas lesões, mas geralmente se manifestam em pacientes com  $CD4 < 100$  céls/mm<sup>3</sup>. A estomatite aftosa recorrente é uma doença idiopática caracterizada por lesões ulceradas em qualquer área da mucosa oral que persistem por mais de três semanas. O diagnóstico diferencial entre estomatite aftosa recorrente, HSV e CMV pode ser difícil. Algumas medicações como a zidovudina, ganciclovir e o interferon também podem provocar úlceras (HIRATA, 2015).

As lesões orais relacionadas a doenças periodontais são: eritema gengival linear e gengivite ulcerativa necrosante (GUNA). O eritema gengival linear se apresenta como uma faixa eritematosa que envolve a gengiva marginal livre. No caso da GUNA ocorre uma necrose gengival, levando à perda óssea e à perda da inserção periodontal (DOMINGUEZ FILHO *et al.*, 2021).

O Sarcoma de Kaposi é uma neoplasia endotelial e se manifesta como lesão do tipo nódulo ou, mais frequentemente, do tipo mácula, com coloração azulada ou arroxeadada no palato mole. As lesões também podem aparecer na língua e gengiva e seu diagnóstico é feito por meio de biópsia (HIRATA, 2015).

## 1.5 Candidíase orofaríngea em pacientes HIV positivos

A candidíase orofaríngea é a infecção fúngica oportunista mais comum nos portadores do vírus HIV. Estima-se que ocorra em 80 a 90% dos pacientes em alguma fase de sua doença. É considerada um marcador independente de imunodeficiência e é mais frequente nos pacientes que apresentam contagem de linfócitos T CD4 < 200 céls/mm<sup>3</sup> (SPALANZANI *et al.*, 2018).

As lesões aparecem como infecções superficiais da mucosa, sendo mais comum a forma pseudomembranosa, mas pode se apresentar também na forma eritematosa, hiperplásica ou como queilite angular. As lesões pseudomembranosas são placas brancas que afetam a língua, a mucosa jugal, e o palato duro e mole. São de difícil remoção e após a raspagem é possível visualizar uma base eritematosa sangrante (PATIL *et al.*, 2018). A candidíase eritematosa se manifesta como manchas avermelhadas e é mais comum no palato ou dorso da língua, e no caso da última, os locais afetados se tornam despapilados. A candidíase hiperplásica é a menos comum, se manifesta como placas brancas e pode estar associada à transformação maligna. No geral, as lesões não são dolorosas e é frequente os pacientes referirem alteração no paladar e disgeusia. No caso da queilite angular ocorre uma maceração da pele, levando à dor e fissuras nas comissuras labiais (PLAS, 2016).

Existem pelo menos 15 espécies distintas de *Candida* que infectam a população humana, porém as cinco mais frequentes são: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. krusei*. A principal delas é a *Candida albicans* e os estudos demonstram sua prevalência de 60% nas amostras clínicas (PAPPAS *et al.*, 2016).

Estima-se que 30 a 60% da população saudável seja carreadora de espécies de *Candida* spp. na mucosa oral, sugerindo que esses microrganismos podem atuar como comensais e não somente como patógenos. A patogênese das espécies de *Candidas* spp. está relacionada a fatores como: extremos de idade, desnutrição,

doenças imunossupressoras, uso de prótese dentária, doenças metabólicas, outras infecções concomitantes, radioterapia, uso de corticosteroides por longos períodos, e uso de antibióticos (HELLSTEIN; MAREK, 2019).

No caso da *Candida albicans*, a transição de comensal para patógeno depende de um hospedeiro suscetível e do processo de ativação. A natureza dimórfica da *Candida spp.*, isto é, sua capacidade de se transformar da forma leveduriforme para filamentosa, contribui para a invasão do hospedeiro. A morfologia da hifa favorece a transposição de barreiras, enquanto o estágio de levedura é vantajoso para a disseminação do fungo. Além do dimorfismo, existem outros fatores de virulência que favorecem a infecção pela *C. albicans*, como presença de adesinas; variação fenotípica; sobrevivência no interior dos fagócitos; modulação do sistema imune do hospedeiro; adaptação ao ambiente oxidativo; sequestro de ferro; variação da temperatura e pH; toxinas; e enzimas hidrolíticas (BARBEDO; SGARBI, 2010).

### **1.6 Candidíase orofaríngea e próteses dentárias**

Nos usuários de prótese dentária a detecção de *Candida spp.* pode chegar a 75%. As próteses dentárias e os materiais implantados favorecem a formação de biofilme, que representam um reservatório de bactérias orais e fungos. Quando as defesas do hospedeiro estão reduzidas, os fatores de virulência da *Candida spp.* permitem que o fungo passe de um estágio comensal para patogênico a partir desses biofilmes (PEREZOUS *et al.*, 2005). A candidíase eritematosa se apresenta sob a forma de manchas avermelhadas na região palato, e aparece frequentemente associada à prótese dentária. Os fatores que favorecem sua instalação são o trauma gerado pela prótese, a má higiene, má adaptação à prótese ou seu uso ininterrupto (WILSON, 1998).

### **1.7 Candidíase orofaríngea e tabagismo**

O tabagismo aumenta a suscetibilidade à infecção por *Candida spp.*, porém não está bem elucidado o real mecanismo envolvido nesse processo. É sabido que o cigarro promove alterações da mucosa orofaríngea e pequenos traumas podem

favorecer a patogênese da *Candida* spp. Quando associado ao uso de prótese dentária, essas lesões por fricção se intensificam. Também existe uma hipótese alternativa que sugere que o tabaco apresente fatores nutricionais para a *C. albicans*. O cigarro também reduz a atividade leucocitária da mucosa oral e reduz o nível de imunoglobulinas circulantes na boca. No caso dos pacientes HIV positivos, o cigarro provoca redução do Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), que ajuda a aumentar a resistência tanto mucosa quanto sistêmica à candidíase (SOYSA; ELLEPOLA, 2005).

### **1.8 Uso de antifúngicos orais no tratamento da candidíase orofaríngea**

O fluconazol é um antifúngico do grupo dos triazóis que atua bloqueando a enzima esterol 14-demetilase e promovendo danos na membrana plasmática com consequente morte celular. É ativo contra *Candida albicans* e menos ativo contra outras espécies de *Candida* spp. (*C. krusei* é intrinsecamente resistente e a resistência contra a *C. glabrata* está crescendo). Estudos demonstram que a terapia oral com fluconazol é superior à terapia tópica no tratamento da candidíase orofaríngea, pois apresenta maior taxa de cura e menor taxa de recidiva (DOCKRELL *et al.*, 2019).

A dose preconizada é 100 mg/dia por duas a três semanas nos pacientes com candidíase orofaríngea. O fluconazol é considerado uma droga com boa absorção e baixa toxicidade quando comparada a outros antifúngicos. Nos casos em que é prescrito fluconazol e que o paciente persiste sintomático, alguns fatores como a adesão ao tratamento ou a má absorção por via oral precisam ser investigados (DOCKRELL *et al.*, 2019).

O itraconazol também pertence ao grupo dos triazóis e tem um amplo espectro de atividade. Pode ser utilizado nos casos resistentes ao fluconazol, como infecções por *C. krusei*, *C. glabrata* ou outros tipos de *Candida* spp. A terapia na dose de 200 mg/dia também demonstra eficiência na candidíase orofaríngea, porém apresenta menor biodisponibilidade e maior potencial para interação medicamentosa (WINGETER *et al.*, 2007).

A anfotericina B pertence ao grupo dos antifúngicos poliênicos e está indicada nas formas graves e resistentes da candidíase. A falha na terapia antifúngica pode ser devido à resistência aos medicamentos. A resistência *in vitro*, ou seja, resistência do

fungo ao antifúngico, que pode ser intrínseca ou adquirida ao longo do tempo, é causada por mecanismos moleculares e formação de biofilmes. A resistência clínica ocorre quando o fungo não consegue agir no seu alvo, e pode aparecer em indivíduos muito imunodeprimidos, pacientes que não aderem ao tratamento, ou formação de biofilmes em próteses e cateteres. A resistência à anfotericina B tem uma ocorrência baixa e pode ser uma alternativa para o tratamento dos pacientes refratários a outras medicações (VIEIRA; SANTOS, 2017).

Os testes de sensibilidade a antifúngicos vêm se tornando cada vez mais úteis, tanto pelo aumento do número de infecções fúngicas quanto pelo aumento da resistência às drogas existentes. Porém, nem sempre é possível realizar esses testes, principalmente quando os pacientes são tratados em regime ambulatorial. Nessas situações o ideal é que se conheça previamente o perfil de sensibilidade da população em questão para iniciar o tratamento logo no diagnóstico.

A relevância desse estudo se deve ao seu pioneirismo, já que os dados aqui representados ainda não haviam sido descritos nessa população. Através dessas informações os autores pretendem contribuir com o manejo dos pacientes HIV positivos da 8ª Regional de Saúde do Paraná, traçando um panorama epidemiológico e descrevendo o perfil de sensibilidade aos antifúngicos mais utilizados.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Geral

Descrever características epidemiológicas da população e investigar o perfil de sensibilidade dos antifúngicos às espécies de *Candida albicans* em pacientes HIV positivos.

### 2.2 Específicos

- a) Descrever a prevalência de candidíase em pacientes HIV positivos atendidos no SAE;
- b) Descrever as espécies de *Candida* spp. encontradas nessa população;
- c) Descrever a frequência e os tipos de manifestações orais nos pacientes HIV positivos;
- d) Avaliar fatores epidemiológicos como idade, cor, orientação sexual, escolaridade e renda na população estudada;
- e) Avaliar possíveis fatores relacionados com a colonização de *Candida* spp., como o tabagismo, uso de próteses dentárias, internações prévias e presença de comorbidades;
- f) Determinar o perfil de sensibilidade aos diferentes antifúngicos nas amostras de *Candida albicans*.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 Delineamento do estudo e população estudada

Estudo do tipo transversal realizado em indivíduos com diagnóstico de HIV/aids atendidos no SAE, local em que são realizadas ações de assistência, prevenção e tratamento às pessoas vivendo com HIV/aids do município de Francisco Beltrão, na região sudoeste do Paraná. O SAE presta atendimento aos 27 municípios da 8ª Regional de Saúde do PR e se localiza em Francisco Beltrão, que podem ser observados no mapa da Figura 4. Esse atendimento é a nível ambulatorial e é realizado por equipe multidisciplinar composta por médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem, psicólogos, assistente social e farmacêutico (BRASIL, 2018).

A amostragem dos pacientes foi não-probabilística e o tamanho dessa amostra foi determinado por conveniência, de acordo com a disponibilidade de tempo para a coleta de dados. Assim, foram incluídos os pacientes que procuraram o SAE para atendimento no período de março de 2020 a maio de 2021, durante a pandemia de COVID-19.

Os critérios de inclusão para o estudo foram: pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de infecção por HIV e em acompanhamento pelo SAE de Francisco Beltrão (PR), pertencentes a ambos os sexos e que aceitem, voluntariamente, participar da pesquisa.

**Figura 4.** Municípios que compõem a 8ª Regional de Saúde do PR e sua disposição geográfica



Fonte: Paraná, 2020.

### **3.2 Aspectos éticos e legais**

A participação foi de caráter voluntário, garantindo a confidencialidade de cada participante. Àqueles que concordaram em participar do estudo, foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), disponível no Anexo I, que após ser lido e compreendido foi assinado de forma voluntária, demonstrando o parecer favorável à participação nesta pesquisa.

A participação no estudo poderia ser revogada a qualquer momento, desde que manifestado pelo participante. Este projeto foi aprovado no comitê ética da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) sob parecer nº 3.611.523 em 01 de outubro de 2019 (Anexo II) com atualização sob parecer nº 4.579.204 em 08 de março de 2021.

### **3.3 Coleta de dados**

Somente participaram da pesquisa os pacientes que concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I). As características da amostra foram avaliadas por meio da aplicação de questionário (Anexo III), preenchido a partir de entrevista, de exame bucal e de informações contidas em prontuários clínicos disponíveis no SAE.

Tanto as entrevistas, como os exames orais submetidos dos participantes foram realizadas nas dependências da SAE, em salas disponibilizadas pelo Serviço. Os pesquisadores incluíam médicos, dentistas, enfermeiros, farmacêuticos, bioquímicos, nutricionistas, biólogos e alunos de graduação dos cursos da área da saúde da Unioeste, supervisionados pelos professores.

### **3.4 Exame clínico oral**

O exame oral foi realizado sob luz artificial de uma lanterna de mão, de acordo com as normas apropriadas de biossegurança e com o auxílio de espelho

odontológico nº 5, abaixador de língua de madeira, sonda exploradora nº 5 e gaze (Anexo IV).

A presença de manifestações orais nos indivíduos pesquisados foi registrada conforme a classificação de lesões orais associadas à infecção pelo HIV do EC-Clearinghouse (AXÉLL *et al.*, 1993).

A pesquisa por manifestações orais foi realizada apenas por médicos ou cirurgiões dentistas e, na ausência desses profissionais no dia da coleta, esses dados não foram pesquisados. Os pacientes que não foram submetidos à oroscopia para análise de manifestações orais não foram chamados posteriormente para novo exame.

Informações adicionais mais específicas sobre saúde bucal foram obtidas por meio da aplicação de um questionário (Anexo III), que serviu como instrumento de coleta de dados.

### **3.5 Obtenção das amostras para análise microbiológica**

Para a coleta da saliva, inicialmente orientou-se os participantes a não ingerir alimentos, bebida, fumo ou goma de mascar por um período de uma hora antes da coleta. Foi recomendado que os pacientes fizessem bochechos com água potável durante 30 segundos, em seguida descartando-se o conteúdo. Após esse processo, coletaram-se amostras da mucosa oral dos pacientes por meio da utilização de swab estéril. Para a coleta foi utilizada a metodologia, que consiste na umidificação do swab com soro fisiológico 0,9% (estéril) e introdução na cavidade oral, com rotação da haste e uma fricção (de forma suave) sobre a superfície do tecido da mucosa oral (bochechas, palato duro e mole e corpo da língua) (NAVAZESH; KUMAR, 2008).

Essa etapa foi realizada em todos os pacientes que concordaram em participar e todos os pesquisadores do estudo foram treinados para realizar a coleta.

Após a coleta, o swab foi depositado num tubo contendo um mililitro de água peptonada a 0,1%, e foi feita a identificação dos tubos com o número do prontuário. Depois da coleta da amostra biológica e identificação dos tubos, que foram mantidos em caixa isotérmica, eles foram encaminhados ao laboratório de microbiologia da

Unioeste e Universidade Paranaense (Unipar) para que fosse realizado o processamento das amostras. Paralelamente à coleta das amostras foi realizada uma entrevista com os pacientes, objetivando traçar o perfil epidemiológico e sociodemográfico dos pacientes em estudo (Anexo III).

### **3.6 Identificação fenotípica das leveduras**

A identificação fenotípica das leveduras isoladas ocorreu simultaneamente após a coleta das amostras, e foi realizada nas dependências dos laboratórios de microbiologia da Unioeste e Unipar. Essa identificação serviu para a determinação presuntiva das espécies por métodos convencionais, e se baseou na observação da morfologia das colônias crescidas a 25°C por cinco dias em meio seletivo diferencial CHROagar™ (Becton–Dickinson)<sup>®</sup> como descrito por Sidrim & Rocha (2004) e Koneman *et al.* (2008). Essa etapa foi seguida por provas bioquímicas específicas para cada grupo de microrganismo de interesse, como provas bioquímicas de assimilação (auxonograma), fermentação de açúcares (zimograma), produção de tubo germinativo e micromorfologia em ágar fubá suplementado com *tween* 80% (KURTZMAN; FELL, 1998).

### **3.7 Determinação da avaliação da suscetibilidade das leveduras**

A avaliação da suscetibilidade das leveduras frente a diferentes grupos de antifúngicos foi realizada utilizando o ágar Mueller-Hinton (Difco<sup>®</sup>) suplementado com 2% de glicose e 0,5 µg/mL de azul de metileno, de acordo com o documento M44-A2, do Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI (2009). (ARENDRUP *et al.*, 2011). Os discos de antifungigrama foram adquiridos do laboratório Cecon e optou-se por testar os seguintes antifúngicos: Anfotericina B 100 mcg, Fluconazol 25 mcg e Itraconazol 10 mcg. A formulação do critério interpretativo para o teste do disco dos antifúngicos frente às leveduras do gênero *Candida* seguiu a metodologia descrita por Pfaller e colaboradores (2005) e o CLSI M44-A2 (CLSI, 2009), sendo R: resistente; I intermediário e; S: sensível. Após a leitura e mensuração dos halos em milímetros, os resultados foram comparados com a tabela fornecida pelo fabricante e os valores

utilizados foram: fluconazol halo > 19 mm (S), halo 14-19 mm (I), halo < 14 mm (R), itraconazol, halo  $\geq$  20 mm (S), halo 12-19 mm (I) , halo  $\leq$  11 mm (R); anfotericina B, halo  $\leq$  10 mm (R) e > 10 mm (S) (ARENDRUP *et al.*, 2011; PFALLER *et al.*, 2005).

### **3.8 Análise estatística**

Os dados foram analisados utilizando o software SPSS Statistics for Windows, versão 22.0, fazendo uso de estatística descritiva para compreender as características sociodemográficas da amostra – sexo, faixa etária, orientação sexual e município de origem –, bem como para descrever as frequências dos tipos de manifestações orais, espécies de *Candida* spp. e perfil de sensibilidade aos antifúngicos observados nos dados amostrais.

Na análise estatística bivariada foram utilizados testes não paramétricos de associação e correlação (qui-quadrado de independência e  $\rho$  de Spearman) considerando o valor  $p < 0,05$  estatisticamente significativo. O teste exato de Fischer foi utilizado nas associações entre as manifestações orais, sensibilidade do fluconazol e itraconazol com as faixas de CD4.

#### 4 REFERÊNCIAS

ARENDRUP M. C. *et al.* Evaluation of CLSI M44-A2 disk diffusion and associated breakpoint testing of caspofungin and micafungin using a well-characterized panel of wild-type and fks hot spot mutant *Candida* isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, DC, v. 55, n. 5, p. 1891-1895, 2011.

AXÉLL, T. *et al.* Classification and diagnosis criteria for oral lesion in HIV infection. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Hoboken, v. 22, n. 7, p. 289-291, 1993.

BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **DST: Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, Niterói, v. 22, n. 1 p. 22-38, 2010.

BRASIL. **Boletim epidemiológico: HIV/Aids 2019**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para implantação de serviço de assistência especializada**. Goiânia: Secretaria da Saúde do estado de Goiás, 2018.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34, n. 2, p. 207-217, 2001.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **M44-A2**: method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved guideline. 2. ed. Philadelphia: CLSI, 2009.

DOCKRELL, D. H. *et al.* British HIV Association guidelines on the management of opportunistic infection in people living with HIV: the clinical management of Candidiasis 2019. **HIV Medicine**, Hoboken, v. 20, n. 8, p. 2-24, 2019.

DOMINGUEZ FILHO, O. J. L. *et al.* Manifestações orais em pacientes imunodeprimidos pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV): revisão da

literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. e6034, 2021.

FERREIRA, R. C. S.; RIFFEL, A.; SANT'ANA, A. E. G. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 8, p. 1743-1755, 2010.

FORD, N. *et al.* The evolving role of CD4 cell counts in HIV care. **Current Opinion in HIV and AIDS**, London, v. 12, n. 2, p. 123-128, 2017.

GAO, F.; *et al.* Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. **Nature**, London, v. 397, n. 6718, p. 436-441, 1999.

HELLSTEIN, J. W.; MAREK, C. L. Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. **Head and Neck Pathology**, New York, v. 13, n. 1, p. 25-32, 2019.

HIRATA, C. H. W. Oral manifestations in AIDS. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 81, n. 2, p. 120-123, 2015.

KLATT, E. C. **Pathology of HIV/AIDS**. 30. ed. Savannah: Mercer University School of Medicine, 2020.

KURTZMAN, C. P.; FELL, J. W. **The yeasts: a taxonomy study**. Amsterdam: Elsevier, 1998. v. 4.

LOPES, A. O. L. *et al.* Aspectos epidemiológicos e clínicos de pacientes infectados por HIV. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 4, p. 296-299, 2018.

NAVAZESH, M.; KUMAR, S. K. S.. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. **Journal of the American Dental Association**, Amsterdam, v. 139, n. suppl 2, p. 35S-40S, 2008.

OLIVEIRA, A. *et al.* Infecção aguda pelo VIH: o impacto da instituição precoce de terapêutica antirretroviral. **Medicina Interna**, Lisboa, v. 27, n. 4, p. 314-319, 2020.

PAPPAS, P. G. *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 62, n. 4, p. e1–e50, 2016.

PARANÁ. 8a. Regional de saúde: Francisco Beltrão. **Secretaria da Saúde do Estado do Paraná**, Curitiba, 1 abr. 2020. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/8a-Regional-de-Saude-Francisco-Beltrao>. Acesso em: 10 nov. 2022.

PATIL, S. *et al.* Oropharyngeal candidosis in HIV-infected patients: an update. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 9, artigo 980, p. 1-9, 2018.

PÉPIN, J. The origins of AIDS: from patient zero to ground zero. **Journal of Epidemiology and Community Health**, London, v. 67, n. 6, p. 473-475, 2013.

PEREZOUS, L. F. *et al.* Colonization of *Candida* species in denture wearers with emphasis on HIV infection: a literature review. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, St. Louis, v. 93, n. 3, p. 288-293, 2005.

PFALLER, M. A. *et al.* Results from the artemis disk global antifungal surveillance study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, DC, v. 43, n. 12, p. 5848-5859, 2005.

PLAS, R. **Candidíase oral**: manifestações clínicas e tratamento. 2016. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Cidade do Porto, 2016.

ROSA, M. C.; SILVA, N. M. O.; HORA, V. P. Patogênese do HIV: características do vírus e transmissão materno-infantil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p. 301-306, 2016.

SELIK, R. M. *et al.* Revised surveillance case definition for HIV infection: United States, 2014. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 63, n. 3, p. 1-11, 2014.

SHAW, G. M.; HUNTER, E. HIV transmission. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, New York, v. 2, n. 11, a006965, 2012.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v. 1.

SOUZA, L. B. *et al.* Manifestações orais em pacientes com AIDS em uma população brasileira. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 79-85, 2000.

SOYSA, N.; ELLEPOLA, A. N. B. The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an overview. **Oral Diseases**, Hoboken, v. 11, n. 5, p. 268-273, 2005.

SPALANZANI, R. N. *et al.* Clinical and laboratorial features of oral candidiasis in HIV-positive patients. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 51, n. 3, p. 352-356, 2018.

UNAIDS. **Fact sheet 2022**: global HIV statistics. Geneva: Unaid, 2022.

VIEIRA, A. J. H.; SANTOS, J. I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina b, fluconazol e caspofungina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 3, p. 235-239, 2017.

KONEMAN, E. W. *et al.* **Diagnóstico microbiológico**: texto e atlas colorido. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

WILSON, J. The aetiology, diagnosis and management of denture stomatitis. **British Dental Journal**, London, v. 185, n. 8, p. 380-384, 1998.

WINGETER, M. A. *et al.* Identificação microbiológica e sensibilidade in vitro de *Candida* isoladas da cavidade oral de indivíduos HIV positivos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 40, n. 3, p. 272-276, 2007.

## 5 ARTIGO

Title: Epidemiological features and antifungal susceptibility of *Candida albicans* isolated from HIV/AIDS patients

Corresponding author:

Mariana Manzoni Seerig, Western Paraná State University, Department of Life Sciences, Postgraduate Program in Applied Health Sciences, Francisco Beltrão, PR, Brazil

Email address: [mariseerig@gmail.com](mailto:mariseerig@gmail.com)

Mailing address: Western Paraná State University, Vitorio Traiano Road, Km 2, Francisco Beltrão, PR .85601970. Brazil

**Lirane Elize Defante Ferreto**, Health Sciences Center, Western Paraná State University (UNIOESTE), Francisco Beltrão, Brazil

**Franciele Ani Caovilla Follador**, Health Sciences Center, Western Paraná State University (UNIOESTE), Francisco Beltrão, Brazil

**Volmir Pitt Benedetti**, Faculty of Pharmacy, Paranaense University (UNIPAR), Francisco Beltrão, Brazil

**Cleide Viviane Buzanello Martins**, Postgraduate Program in Applied Health Sciences, Western Paraná State University (UNIOESTE), Francisco Beltrão, Brazil

Abstract:

**Purpose:** To estimate the prevalence of *Candida* spp. in the oral mucosa of HIV-positive patients, to describe epidemiological features in this population, to evaluate manifestation of oral lesions, factors related to colonization, and the sensitivity profile to antifungal agents. **Methods:** A cross-sectional study carried out in an Outpatient Care Service for HIV positive patients. Samples were obtained by oral swabs, *Candida* species were identified and antifungal susceptibility tests were performed for fluconazole, itraconazole, and amphotericin B with the disk diffusion technique. **Results:** Oral swab samples were collected from 234 patients. *Candida* spp. prevalence in the oral mucosa of patients was 39.46%. *Candida albicans* was the most prevalent (91.4%). Oral manifestation were observed in 43.3% of patients and erythematous candidiasis was the most frequent. Regarding the sensitivity profile to antifungal agents, we found a sensitivity of 91.2% to fluconazole, 39.7% to itraconazole, and 100% to amphotericin B. **Conclusion:** The prevalence of *Candida* spp. in oral mucosa was 39.7% and showed no correlation with oral manifestation, CD4+ T-cell count, use of dentures, smoking, global adherence to HAART, and underlying diseases. The most prevalent species was *Candida albicans* and they showed a good sensitivity profile to fluconazole.

Keywords: *Candida*. *Candida albicans*. Oral Candidiasis. HIV Infections

## **Introduction:**

*Candida* species are commonly found in human mucosal surfaces. Around 30 – 60% of the healthy population is estimated to carry *Candida* spp. on oral mucosa [1]. The yeast can transit from commensal to pathogen in susceptible hosts, especially immunocompromised patients, like cancer patients or people living with HIV. In this last group, about 90% will present *Candida* spp. in some stage of the disease [2].

Oropharyngeal candidiasis is also the most common opportunistic infection in HIV patients and is considered an independent marker for immunosuppression [3]. Clinical signs are diverse, and many cases lack visible lesions. When present, oral manifestations can be detected as acute pseudomembranous candidiasis (thrush), acute atrophic (erythematous) candidiasis, candidal leukoplakia, angular cheilitis [2].

Some habits, such as smoking and drinking, can increase the chance of having *Candida* spp. in oral mucosa [4]. Other studies relate oral candidiasis with age, gender, sexuality, inject drug use and underlying illnesses [5,6]. Immunologic markers like low CD4+ T-cell count and adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) also matter to oral candidiasis development [7].

*Candida albicans* is the most common species that infects humans, but other species like *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* and *Candida tropicalis* also appear. For treating *Candida albicans*, first line therapy is usually fluconazole, which inhibits the synthesis of ergosterol in fungal cells [8]. Non-*albicans* yeasts can be intrinsically resistant to fluconazole and the resistance between *albicans* microorganisms is increasing [9].

This study aimed to estimate the prevalence of *Candida* spp. in the oral mucosa of HIV-positive patients, to describe epidemiological features in this population, to evaluate manifestation of oral lesions, factors related to colonization, and the sensitivity profile to antifungal agents. The epidemiological profile of this population is unknown so far and the importance of the study lies in not only presenting the data but also optimizing the treatment of patients.

## **Methodology:**

## **Study Population**

The study was conducted in a Specialized Attention Service (SAE) for people living with HIV in the municipality of Francisco Beltrão, Southeast of Brazil. This is a referral center for managing HIV-related infections in this region and it provides healthcare for patients from 27 cities.

A group of HIV+ patients were selected by convenience, from which 234 samples were taken for laboratory tests and 94 patients were assessed for oral cavity analysis. *Candida* species were identified in 93 samples and 68 *Candida albicans* positives were tested for antifungal susceptibility. Patients of both genders, older than 18 years, with definitive diagnosis for HIV infection according to the CDC criteria were included in this study [10].

Patients were interviewed and charts were reviewed for clinical information.

This study was approved by the Ethics Committee of the Western Paraná State University (UNIOESTE) under protocol 3,611,523 in October 2019, with update protocol 4,579,204 on March 2021, and informed consent forms were signed by the participants.

## **Oral Cavity Analysis**

Oral cavity exam was performed for assessing oral hygiene, periodontal disease, use of dentures, and search for oral lesions.

## **Isolate identification**

Samples were collected by rubbing a swab several times on the surface of the oral mucosa tissue. The material collected was transferred to tubes containing 1 mL of 0.1% peptone water and then kept under refrigeration until analysis.

The phenotypic identification of the isolated yeasts occurred after sample collection and was carried out in microbiology laboratories. This identification aimed at the presumptive determination of the species by conventional methods and was based on observing the morphology of colonies grown at 25°C for five days in CHROagar™ (Becton–Dickinson)® as described by Sidrim and Rocha and Koneman et al [11,12]. Then, specific biochemical tests for each group of microorganisms of interest were performed, such as biochemical tests of assimilation (auxonogram), fermentation of sugars (zymogram), germ tube production, and micromorphology in cornmeal agar supplemented with 80% Tween.

## **Antifungal susceptibility testing**

Evaluating yeast susceptibility to different groups of antifungals was performed by using Mueller-Hinton agar (Difco ®) supplemented with 2% glucose and 0.5 µg/mL methylene blue, according to document M44-A2, from the Clinical and Laboratory Standards Institute.<sup>13</sup>

After evaporation of the inoculum from the plate surface, the fluconazole disk was applied, and the samples were incubated at 35°C for 24h. Inhibition halos were measured. The criteria for interpreting the diameters of inhibition halos for fluconazole are: > 19 mm in diameter are characterized as sensitive (S) isolates, from 14 to 18 mm in diameter as intermediates (I), and < 14 mm in diameter as resistant (R); for itraconazole, halo ≥ 20 mm (S), 12 – 19 mm (I), ≤ 11 mm (R); for amphotericin B, halo ≤ 10 mm (R) and > 10 mm (S) [13].

### **Data analysis**

Data were analyzed using the SPSS Statistics for Windows software, version 22.0, using descriptive statistics to understand the sociodemographic characteristics of the sample.

In the bivariate statistical analysis, nonparametric tests of association and correlation (independence chi-square and Spearman's rho) were used, considering the p-value < 0.05 statistically significant.

### **Results:**

Among all patients interviewed 49.7% were female and 50.3% were male. The age ranged from 19 to 80 years and most of patients were aged between 30 – 59 years (69.5%). Most declared themselves as heterosexual (80.5%), and the main transmission route was sexual contact (92.2%). Only 12.68% were drug users.

Regarding education, 51.4% of participants attended school for less than four years. The average income of 74% of the patients ranged between 1 to 3 minimum wages. Most people of the study population live in the municipality of Francisco Beltrão (46.2%).

Oral cavity analysis was performed in 94 patients and 39 (41.5%) of them showed some oral manifestation of disease. Erythematous candidiasis was the most frequent clinical sign (13.8%) followed by linear gingival erythema (6.4%), thrush (4.3%), and recurrent aphthous ulcers. In the group classified as "other" we included

papilloma, necrotizing ulcerative gingivitis (or ANUG), and lesions associated to herpes virus (Table 1).

In this group of 39 patients with oral manifestations, only 46.2% had positive culture for *Candida*, and the fungal growth was not associated with the visual signs of oral candidiasis ( $p=0.642$ ).

From 234 oral swabs, *Candida* spp. was identified in 39.7%. After the laboratory tests, the most prevalent species was *Candida albicans* corresponding to 91.4% of the samples. *C. tropicalis* and *C. parapsilosis* were also present in this population.

The use of dentures, smoking, global adherence to HAART, and previous use of antifungals did not influence the *in vitro* isolation of *Candida* spp.

The CD4+ T-cell count was not statistically associated with isolation of *Candida* spp. ( $p>0,05$ ). However, in the group with CD4 + T-cell lower than 200 cells/mm<sup>3</sup>, 52.9% of the patients had positive culture for *Candida* spp., whereas in the group with > 500 cells/mm<sup>3</sup>, 56.1% were negative.

Regarding underlying disease, hypertension, cancer, diabetes, cardiovascular diseases, chronic respiratory diseases, metabolic diseases, infectious diseases (tuberculosis and hepatitis), and psychiatric diseases were considered. In our studied population, 41.3% of the patients had no underlying diseases, 52.9% had 1 to 3 underlying diseases, and 5.8% had more than 4 underlying diseases. Among them, 74.2% adhered to treatment of these pathologies. Regarding rates of hospitalization, 86% of the patients were not hospitalized in the last year. None of these factors (underlying diseases, adherence to treatment and hospitalizations) were associated with *Candida* spp isolates.

Table 2 shows the antifungal susceptibility test performed in 68 samples of *Candida albicans* isolates. All the *Candida albicans* isolates tested were susceptible to amphotericin B. Most of them (91%) were susceptible to fluconazole. Regarding the susceptibility profile to itraconazole, 60.3% were intermediately resistant to this antifungal.

**Table 1. Forms of Oral Manifestations**

Oral Manifestations	Frequency	%
Absent	55	58.5
Erythematous candidiasis	13	13.8
Linear gingival erythema	6	6.4
Recurrent aphthous ulcers	4	4.3
Pseudomembranous candidiasis (thrush)	4	4.3
Gingivitis	3	3.2
Angular cheilitis	2	2.1
Other	7	7.4
Total	94	100

**Table 2. Antifungal profile on *Candida albicans* species**

Profile	Antifungal Resistant	Intermediate/Susceptible	Total
B	Amphotericin	68	68
	Itraconazole	41	68
	Fluconazole	6	68

**Discussion:**

The demographic data of this study showed a similar rate of men and women infected with HIV virus. Most of them were heterosexual aged between 30 – 59 years, and 40% were married. Two thirds of the patients were classified as low-income

earners, according to the Brazilian Federal Government. This data corroborates the epidemiological transition on the HIV profile, which shows that, in the last years, the infection increased between women, heterosexuals, and low-income households [14].

Oropharyngeal candidiasis is the most common HIV-related oral lesion and is considered as an important marker of immune suppression [3]. The prevalence of oral *Candida* colonization in this study was 39.7% and the prevalence for the *albicans* species was 91.4%. Other studies conducted in Brazil showed prevalence rates from 50.4% to 83% and also presented *C. albicans* as the most prevalent species [1,8,9,15]. A study conducted in Mexico showed 57.4% of *Candida* carriers in HIV population with positive isolation for *C. albicans* in 71.8% of those, and, in Iran, 59.3% of the patients had positive culture for *Candida* [16,2]. The prevalence varies according to geographical areas and this population showed lower rates of *Candida* carriers when compared with other regions [2,5,9]. Although the study included 27 municipalities in the interior of the state of Paraná, these municipalities have similar genetic and environmental characteristics.

Regarding oral manifestations, erythematous candidiasis predominated, whereas other authors cite pseudomembranous candidiasis as the most frequent manifestation [17,18,19,20]. An important finding in our population is that, among patients with erythematous candidiasis, 73% wore dentures, which may suggest that this manifestation could be related to this factor.

The study was unable to find a correlation between oral manifestation and positive culture for *Candida* spp. and it may suggest that the isolates can be considered commensal yeasts and not infecting strains. The analysis of oral conditions in a general context showed a poor oral hygiene in this group of patients and is probably also related to the presence of oral lesions.

Although many authors cite the low absolute CD4+ T-cell as the greatest risk for developing candidiasis, this study found no positive correlation between CD4+ count < 200 cells/mm<sup>3</sup> and presence of *Candida* species in oral mucosa [20,21]. Costa *et al* reported similar results and noticed that other factors related to immune system and saliva characteristics can contribute to mucosal protection and modulate *Candida* populations [22].

Regarding the sensitivity profile to antifungal agents, we found a sensitivity of 91.2% to fluconazole. Lamichhane *et al*, in 2020, also described a sensitivity of 92%

to fluconazole [23]. A study by de Paula et al., also in Brazil, revealed a sensitivity profile of 60.1% to fluconazole, but 36.4% of patients reported undertaking antifungal therapy in the 6 months prior to the sample collection. In this study no patient reported use of antifungal in the last six months [9].

Itraconazole was the antifungal with the highest number of yeasts classified as intermediate/resistant. Itraconazole is a triazole that can be used in cases of fluconazole resistance and is a good alternative for *C. glabrata* and *C. krusei* infections. The disadvantage of this medication is its irregular oral absorption and interaction with other medications [24]. Lashof *et al* compared the efficacy, tolerance, and safety of fluconazole and itraconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in cancer patients and demonstrated a cure rate of 80% in the fluconazole group and 68% in the itraconazole group. Their safety and tolerance were comparable [25].

This population showed no resistance to Amphotericin B and Lin et al found the same profile [5]. Amphotericin B acts decreasing *Candida*'s adherence to epithelial cells of oral mucosa and intravenous therapy is usually indicated for disseminated cases due to its toxicity, especially kidney disorders [26].

Identifying asymptomatic *Candida* spp. carriers is important for local epidemiology and for therapeutic decisions. In Brazil, fungal culture and antifungal tests are not routinely performed raising the importance of studies like this for drawing a profile of a specific population. These results suggest that, in this group, fluconazole is the best option for treating oral candidiasis, but we must consider that the tests performed in *Candida* carriers were of *in vitro* susceptibility and not necessarily on symptomatic individuals.

### **Conclusion:**

We concluded in this study that oral *Candida* colonization has a prevalence of 39.7% and had no correlation with oral manifestation, CD4+ T-cell count, use of denture, smoking, global adherence to HAART, and underlying diseases. The most prevalent species was *Candida albicans* and they showed a good sensitivity profile to fluconazole.

## References:

1. Junqueira JC, Vilela SFG, Rossoni RD, Barbosa JO, Costa ACBP, Rasteiro VMC, et al (2012) Oral colonization by yeasts in HIV-positive patients in Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 54 (1):17–24.
2. Khedri S, Santos ALS, Roudbary M, Hadighi R, Falahati M, Farahyar S, et al (2018) Iranian HIV/AIDS patients with oropharyngeal candidiasis: identification, prevalence and antifungal susceptibility of *Candida* species. *Lett Appl Microbiol.* 67(4): 392–9.
3. Spalanzani RN, Mattos K, Marques LI, Barros PFD, Pereira PIP, Paniago AMM, et al (2018) Clinical and laboratorial features of oral candidiasis in HIV-positive patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 51:352–6.
4. Muzurović S, Hukić M, Babajić E, Smajić R. (2013) The relationship between cigarette smoking and oral colonization with *Candida* species in healthy adult subjects. *Med Glas (Zenica)* 10(2):397–9.
5. Lin JN, Lin CC, Lai CH, Yang YL, Chen HT, Weng HC, et al (2013). Predisposing factors for oropharyngeal colonization of yeasts in human immunodeficiency virus-infected patients: A prospective cross-sectional study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 46 (2):129–35.
6. Souza LB de, Pereira PL, Medeiros AMC de, ARAÚJO Jr. RF de, Mesquita OJX de (2000). Manifestações orais em pacientes com AIDS em uma população brasileira. *Pesqui Odontol Bras* 14(1):79–85.
7. Ottria L, Lauritano D, Oberti L, Candotto V, Cura F, Tagliabue A, et al. (2018) Prevalence of HIV-related oral manifestations and their association with HAART and CD4+ T Cell count: a review [J Biol Regul Homeost Agents](#) 32 (2):51-59.
8. Terças ALG, Marques SG, Moffa EB, Alves MB, de Azevedo CMPS, Siqueira WL, et al. (2017) Antifungal Drug Susceptibility of *Candida* Species Isolated from HIV-Positive Patients Recruited at a Public Hospital in São Luís, Maranhão,

Brazil. *Front Microbiol* 8:298.

9. De Paula SB, Morey AT, Santos JP, Dos Santos PMC, Gameiro DG, Kerbauy G, et al. (2015) Oral *Candida* colonization in HIV-infected patients in Londrina-PR, Brazil: antifungal susceptibility and virulence factors. *J Infect Dev Ctries.* 9 (12), 1350–9.

10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, (2014) 63 :1–10.

11. Sidrim JJC ; Rocha, MFG (2004) *Micologia médica à luz de autores contemporâneos*. 1ª edição. Vol. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;

12. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (2008). *Diagnóstico microbiológico - texto e atlas colorido*. 6º ed. Guanabara Koogan;

13. Ghannoum MA (2009) Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; approved guideline. 2nd ed., replaces M44-A. Wayne, PA: Committee for Clinical Laboratory Standards; 25 p.

14. Leite DS. A AIDS no Brasil: Mudanças no perfil da epidemia e perspectivas (2020) *BJD* 6(8):57382–95.

15. Hartmann A, Missio R, Hammad MP, Alves IA (2016) Incidência de *Candida* spp. na mucosa oral de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) no município de Santo Ângelo -RS. *Rev Epidemiol Control Infect* 6 (3)

16. Clark-Ordóñez I, Callejas-Negrete OA, Aréchiga-Carvajal ET, Mouriño-Pérez RR (2017) *Candida* species diversity and antifungal susceptibility patterns in oral samples of HIV/AIDS patients in Baja California, Mexico. *Medical Mycology* 55(3):285–94.

17. Castro LÁ, Álvarez MI, Martínez E. (2013) Pseudomembranous Candidiasis in HIV/AIDS Patients in Cali, Colombia. *Mycopathologia* 175(1–2):91–8.

18. Agwu E, Ihongbe JC, McManus BA, Moran GP, Coleman DC, Sullivan DJ (2012) Distribution of yeast species associated with oral lesions in HIV-infected patients in Southwest Uganda. *Medical Mycology* 50(3):276–80.

19. Kirti YK (2019). Prevalence of Oral Candidiasis in Indian HIV Sero-Positive Patients with CD4+ Cell Count Correlation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 71(1):124–7.

20. Berberi A, Noujeim Z, Aoun G. Epidemiology of Oropharyngeal

Candidiasis in Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients and CD4+ Counts. *J Int Oral Health*. março de 2015;7(3):20–3.

21. Ambe NF, Longdoh NA, Tebid P, Bobga TP, Nkfusai CN, Ngwa SB, et al. The prevalence, risk factors and antifungal sensitivity pattern of oral candidiasis in HIV/AIDS patients in Kumba District Hospital, South West Region, Cameroon. *Pan Afr Med J [Internet]*. 19 de maio de 2020 [citado 11 de abril de 2021];36. Disponível em: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/36/23/full/>

22. Costa CR, Cohen AJ, Fernandes OFL, Miranda KC, Passos XS, Souza LKH, et al. Asymptomatic oral carriage of *Candida* species in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Rev Inst Med trop S Paulo*. outubro de 2006;48(5):257–61.

23. Lamichhane K, Adhikari N, Bastola A, Devkota L, Bhandari P, Dhungel B, et al. Biofilm-Producing *Candida* Species Causing Oropharyngeal Candidiasis in HIV Patients Attending Sukraraj Tropical and Infectious Diseases Hospital in Kathmandu, Nepal. *HIV*. junho de 2020;Volume 12:211–20.

24. Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. março de 2019;24(2):e172–80.

25. Oude Lashof AML, De Bock R, Herbrecht R, de Pauw BE, Krcmery V, Aoun M, et al. An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis. *Eur J Cancer*. junho de 2004;40(9):1314–9.

26. Mulu A, Kassu A, Anagaw B, Moges B, Gelaw A, Alemayehu M, et al. Frequent detection of 'azole' resistant *Candida* species among late presenting AIDS patients in northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis*. dezembro de 2013;13(1):82.

## 6 ANEXOS

### 6.1 ANEXO I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1



CONEP em 04/08/2000

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Título do Projeto: **MONITORAMENTO DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS DA REGIÃO SUDOESTE DO PARANÁ**

Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – “CAAE” N°

Pesquisador para contato: Lirane Elize Defante Ferreto

Telefone: (46) 3520.0715/35209328

Endereço de contato (Institucional): Rodovia PR-182 Km 02 - Bairro Água Branca/Francisco Beltrão-Pr.

Convidamos .....  
a participar de uma pesquisa sobre HIV/Aids. Os objetivos estabelecidos são de identificar o perfil epidemiológico, molecular e clínico das pessoas vivendo com HIV/AIDS atendidas no Serviço de Assistência Especializada (SAE) da cidade de Francisco Beltrão, PR e têm o propósito de descrevem o perfil epidemiológico e clínico de pacientes que vivem com HIV/AIDS em municípios de pequeno e médio porte pois são importantes já que permitem comparações com estudos nacionais dos indicadores de saúde e fatores de risco, que contribuirão diretamente na busca de estratégias de prevenção da doença. Além disso, também estaremos avaliando individualmente a sua saúde e poderemos contribuir com os profissionais do SAE para um melhor atendimento o que pode contribuir com a sua qualidade de vida.

Para que isso ocorra (você) deverá responder a um questionário, será coletado uma amostra da sua cavidade oral com um cotonete grande para análise microbiológica e as medidas antropométricas como o seu peso, estatura, circunferência de cintura, da panturrilha e do braço. O peso e estatura serão aferidos em uma balança na qual você deverá ficar em pé, com roupas leves e sem o calçado, a circunferência da cintura, panturrilha e do braço serão coletadas com fita métrica. Também um dentista, que é um profissional experiente, irá fazer uma avaliação da sua condição bucal, ou seja, ele irá olhar os seus dentes e se neles encontram-se cáries ou outras alterações na boca. No momento que o dentista que estará avaliando a sua boca ele pedirá para fazer duas coletas com swab oral (cotonete grande) e em uma delas o dentista fará de 10 a 15 fricções para coleta de material em toda a sua cavidade da boca. É importante informar que esses procedimentos são seguros e podem causar desconforto, mas não causarão sangramento ou lesões na sua boca. O dentista fará esse procedimento no menor tempo possível para que diminua o desconforto de permanecer com a boca aberta. O material coletado será encaminhado para os laboratórios da UNIOESTE e UNIPAR para as análises para identificação da presença de cãndida ou HPV e exames de DNA. Caso

você não se sinta confortável ou deseje não realizar tal procedimento, basta nos informar que o procedimento não será realizado.

A pesquisa causar a você cansaço, exigirá a permanência por um maior tempo no SAE, mas vamos procurar agilizar a entrevista e as coletas, com objetivo de diminuir a sua permanência no SAE. As avaliações serão realizadas no mesmo dia da sua consulta agendada no SAE, será feita dentro do consultório fechado, não expondo você, para preservar sua identidade. Caso se sinta ou observemos que você está constrangido ou você mesmo sinta-se constrangido ou decida não participar, a qualquer momento você pode solicitar para parar a coleta e se desejar poderemos agendar um outro momento para retornar. Gostaríamos de lembrar que o seu atendimento não tem relação com a pesquisa e que pode desistir a qualquer momento sem prejuízo para o seu acompanhamento ou tratamento. Para que isso ocorra, basta informar, por qualquer modo que lhe seja possível, que deseja deixar de participar da pesquisa e qualquer informação que tenha prestado será retirada do conjunto dos dados que serão utilizados na avaliação dos resultados. Informaremos a você sobre todos os procedimentos e resultados das avaliações. Ao final emitiremos um relatório com a avaliação geral da sua saúde, que será entregue a você e ficará uma cópia no seu prontuário no SAE a qual o seu médico infectologista terá acesso. Caso observe-se a necessidade de acesso à outras especialidades médicas e a outros profissionais da saúde será seguido os trâmites normais de fluxo estabelecido no SAE.

Se ocorrer algum transtorno, decorrente de sua participação em qualquer etapa desta pesquisa, nós pesquisadores, providenciaremos acompanhamento e a assistência imediata, integral e gratuita. Havendo a ocorrência de danos, previstos ou não, mas decorrentes de sua participação nesta pesquisa, caberá a você, na forma da Lei, o direito de solicitar a respectiva indenização.

Você não receberá e não pagará nenhum valor para participar deste estudo, no entanto, terá direito ao ressarcimento de despesas decorrentes de sua participação.

Nós pesquisadores garantimos a privacidade e o sigilo de sua participação em todas as etapas da pesquisa e de futura publicação dos resultados. O seu nome, endereço, voz e imagem nunca serão associados aos resultados desta pesquisa, exceto quando você desejar. Nesse caso, você deverá assinar um segundo termo, específico para essa autorização e que deverá ser apresentado separadamente deste.

As informações que você fornecer serão utilizadas exclusivamente nesta pesquisa. Caso as informações fornecidas e obtidas com este consentimento sejam consideradas úteis para outros estudos, você será procurado para autorizar novamente o uso. No entanto, caso você não queira ser procurado para nova autorização, informe abaixo: *É necessário a minha autorização para que outros estudos utilizem as mesmas informações aqui fornecidas* ( ) sim ( ) não

Este documento que você vai assinar contém (três) páginas. Você deve vistar (rubricar) todas as páginas, exceto a última, onde você assinará com a mesma assinatura registrada no cartório (caso tenha). Este documento está sendo apresentado a você em duas vias, sendo que uma via é sua. Sugerimos que guarde a sua via de modo seguro.

Caso você precise informar algum fato ou decorrente da sua participação na pesquisa e se sentir desconfortável em procurar o pesquisador, você poderá procurar pessoalmente o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIOESTE (CEP), de segunda a sexta-feira, no horário de 08h00 as

15h30min, na Reitoria da UNIOESTE, sala do Comitê de Ética, PRPPG, situado na rua Universitária, 1619 – Bairro Universitário, Cascavel – PR. Caso prefira, você pode entrar em contato via Internet pelo e-mail: cep.prppg@unioeste.br ou pelo telefone do CEP que é (45) 3220-3092.

Se desejar maiores esclarecimentos a respeito da finalidade da pesquisa, destino do material coletado e resultados dos exames realizados, pode nos procurar no Centro de Ciências da Saúde, na coordenação de medicina, no seguinte endereço Rodovia PR-182 Km 02 - Bairro Água Branca/Francisco Beltrão-Pr, pelo telefone (046) 3520.1507 ou pelo e-mail do pesquisador lirane.ferreto@unioeste.br

Declaro estar ciente e suficientemente esclarecido sobre os fatos informados neste documento.

Nome do sujeito de pesquisa ou responsável: \_\_\_\_\_

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

Eu, Lirane Elize Defante Ferreto, declaro que forneci todas as informações sobre este projeto de pesquisa ao participante (e/ou responsável).

Assinatura do pesquisador \_\_\_\_\_

Francisco Beltrão, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

## **6.2 Anexo II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa**

UNIOESTE - CENTRO DE  
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DO OESTE DO  
PARANÁ



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Monitoramento de pessoas vivendo com HIV/Aids da região Sudoeste do Paraná.

**Pesquisador:** Lirane Elize Defante Ferreto de Almeida

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 22273419.4.0000.0107

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.611.523

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de estudo longitudinal em que os portadores de HIV/AIDS serão avaliados os aspectos epidemiológicos, clínicos e moleculares quando for o caso.

**Objetivo da Pesquisa:**

Identificar o perfil epidemiológico, molecular e clínico das pessoas vivendo com HIV/AIDS atendidas no Serviço de Assistência Especializada (SAE) da cidade de Francisco Beltrão, PR.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Claros no projeto.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Atende aos critérios éticos para o desenvolvimento.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos foram apresentados.

**Recomendações:**

Não há recomendações.

**Endereço:** RUA UNIVERSITARIA 2069

**Bairro:** UNIVERSITARIO

**UF:** PR

**Telefone:** (45)3220-3092

**CEP:** 85.819-110

**Município:** CASCAVEL

**E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

você não se sinta confortável ou deseje não realizar tal procedimento, basta nos informar que o procedimento não será realizado.

A pesquisa causar a você cansaço, exigirá a permanência por um maior tempo no SAE, mas vamos procurar agilizar a entrevista e as coletas, com objetivo de diminuir a sua permanência no SAE. As avaliações serão realizadas no mesmo dia da sua consulta agendada no SAE, será feita dentro do consultório fechado, não expondo você, para preservar sua identidade. Caso se sinta ou observemos que você está constrangido ou você mesmo sinta-se constrangido ou decida não participar, a qualquer momento você pode solicitar para parar a coleta e se desejar poderemos agendar um outro momento para retornar. Gostaríamos de lembrar que o seu atendimento não tem relação com a pesquisa e que pode desistir a qualquer momento sem prejuízo para o seu acompanhamento ou tratamento. Para que isso ocorra, basta informar, por qualquer modo que lhe seja possível, que deseja deixar de participar da pesquisa e qualquer informação que tenha prestado será retirada do conjunto dos dados que serão utilizados na avaliação dos resultados. Informaremos a você sobre todos os procedimentos e resultados das avaliações. Ao final emitiremos um relatório com a avaliação geral da sua saúde, que será entregue a você e ficará uma cópia no seu prontuário no SAE a qual o seu médico infectologista terá acesso. Caso observe-se a necessidade de acesso à outras especialidades médicas e a outros profissionais da saúde será seguido os trâmites normais de fluxo estabelecido no SAE.

Se ocorrer algum transtorno, decorrente de sua participação em qualquer etapa desta pesquisa, nós pesquisadores, providenciaremos acompanhamento e a assistência imediata, integral e gratuita. Havendo a ocorrência de danos, previstos ou não, mas decorrentes de sua participação nesta pesquisa, caberá a você, na forma da Lei, o direito de solicitar a respectiva indenização.

Você não receberá e não pagará nenhum valor para participar deste estudo, no entanto, terá direito ao ressarcimento de despesas decorrentes de sua participação.

Nós pesquisadores garantimos a privacidade e o sigilo de sua participação em todas as etapas da pesquisa e de futura publicação dos resultados. O seu nome, endereço, voz e imagem nunca serão associados aos resultados desta pesquisa, exceto quando você desejar. Nesse caso, você deverá assinar um segundo termo, específico para essa autorização e que deverá ser apresentado separadamente deste.

As informações que você fornecer serão utilizadas exclusivamente nesta pesquisa. Caso as informações fornecidas e obtidas com este consentimento sejam consideradas úteis para outros estudos, você será procurado para autorizar novamente o uso. No entanto, caso você não queira ser procurado para nova autorização, informe abaixo: *É necessário a minha autorização para que outros estudos utilizem as mesmas informações aqui fornecidas* (  ) *sim* (  ) *não*

Este documento que você vai assinar contém (três) páginas. Você deve vistar (rubricar) todas as páginas, exceto a última, onde você assinará com a mesma assinatura registrada no cartório (caso tenha). Este documento está sendo apresentado a você em duas vias, sendo que uma via é sua. Sugerimos que guarde a sua via de modo seguro.

Caso você precise informar algum fato ou decorrente da sua participação na pesquisa e se sentir desconfortável em procurar o pesquisador, você poderá procurar pessoalmente o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIOESTE (CEP), de segunda a sexta-feira, no horário de 08h00 as

UNIOESTE - CENTRO DE  
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DO OESTE DO  
PARANÁ



Continuação do Parecer: 3.611.523

**Endereço:** RUA UNIVERSITARIA 2069  
**Bairro:** UNIVERSITARIO **CEP:** 85.819-110  
**UF:** PR **Município:** CASCAVEL  
**Telefone:** (45)3220-3092 **E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

Página 03 de 03

### 6.3 ANEXO III – Questionário para coleta dos dados



#### MONITORAMENTO DE PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS DA REGIÃO SUDOESTE DO PARANÁ

Número do questionário		Número do prontuário		Data da coleta:
Data nascimento			Idade em anos	
Sexo:	1 masculino		2 feminino	
Qual é a sua cor ou raça	1= Branca 2 = Parda 3 = Preta 4 = Amarela 5 = Indígena 77.Outra 99 IGN			
Até que série você estudou na escola?		Passou de ano?	_____anos completados	
Estado civil	1 = Solteiro 2 = Casado 3 = Divorciado 4 = Viúvo			
Estado conjugal	1 = Não vive em união 2 = União consensual 3 = Casamento civil			
Com quem reside	1 = Sozinho 2 = Familiar 3 = Cuidador 4 = Outros _____			
Com quantas pessoas reside?				
Número de filhos vivos				
Profissão atual ou anterior				
Renda em salários mínimos				
Transfusão de sangue	1 = Não 2 = Sim			
Ano da transfusão				
Uso de preservativo				
Vida sexual ativa	1 = Não 2 = Sim			
Número de parceiros no último ano				
Hábito de usar preservativo	1 = Não 2 = Sim 3 = As vezes			
Que situação usa o preservativo				
Idade da Primeira Relação Sexual:	_____anos			
Número de Parceiros Sexuais na Vida				
Número de Parceiros Sexuais Novos no Último Ano				
Durante a Relação Sexual Realiza a Prática do Sexo Oral:	(0) Não; (1) Sim; (2) as vezes.			
Durante a Relação Sexual realiza a Prática do Sexo Anal?	(0) Não; (1) Sim; (2) as vezes.			

Usa Anticoncepcional?	(0) Não; (1) Sim; (2) Nunca usou; (3) Não usa mais; (4) ou outro método contraceptivo (88) NSA Se usa algum? ( ) Uso oral, nome _____; ( ) Uso injetável, nome _____; ( ) ou outro método contraceptivo, nome _____. Tempo de Uso: _____ anos			
História de DST (já teve IST):	(0) Não; (1) Sim; (2) Não sabe. <b>Caso a Resposta for sim:</b> ( ) HPV; ( ) SÍFILIS; ( ) TRICHOMONAS VAGINALIS; ( ) HERPES GENITAL; ( ) GONORREIA; ( ) HEPATITE B; ( ) CLAMÍDIA ( ) OUTRA _____			
Sabe se teve Ocorrência Recente de Infecção Vaginal	(0) Não; (1) Sim; (2) Não sei.			
Quando fez o Último Exame Ginecológico (Exame Do Papanicolau)	Ano _____ (1) ≤ 1 ano; (2) ≥ 2 anos; (3) Nunca fez.			
Resultado do Último Exame Ginecológico (Exame Do Papanicolau)	(1) Normal; (2) Alterado; (3) Não sei.			
Realizou Vacinação Para HPV	(0) Não; (1) Sim. Quantas doses? No _____ (1) 1 Dose; (2) 2 Doses; (3) 3 Doses. Com quantos anos? No _____			
Qual a data do diagnóstico de infecção pelo HIV?				
Como foi a contaminação?	1. Relação heterossexual 2. HSH 3. UDI/Seringa compartilhada 4. Transfusão sangue 5. Hemofilia 6. Acidente ocupacional/comunitário 7. Estupro/violência sexual 8. DST 9. Rompimento de preservativo 77. Outra 99. IGN.			
Na época que pegou HIV, você usava drogas?	1 = Não 3 - Parou há < 1 ano 4 - Sim			
Quais drogas				
Você continua usando drogas?	1 = Sim 2 = Não, parei 8. NSA			
Parceiro (no diagnóstico) ciente	1 = Não 2 = Sim			
Sorologia do parceiro	1 = Negativo 2 = Positivo 3 = Indeterminado			
	<b>ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL, REGISTRE NA FICHA DE AVALIAÇÃO.</b>			
Ano de início da TARV				
TARV em uso atual	1 TDF/3TC+DTG 5 AZT/3TC 9 TDF/3TC+RTV 13 ABC+EFV/3TC	2 TDF/3TC+EFV 6 AZT/3TC+EFV 10 ATV+RTV+DTG 14 AZT/3TC+ATV+RTV	3 TDF/3TC+RAL 7 AZT/3TC+NVP 11 TDF/3TC+ATV+RTV 15 Outros	4 ABC/3TC+DTG 8 AZT/3TC+LPV/R 12 TDF/3TC+ATV+RTV+DTG

Medicamentos de uso contínuo (diário)	
Doenças crônicas	1 = Não 2 = Sim Quais?
Infeções oportunistas (HIV)	1 = Não 2 = Sim
Quais infecções oportunistas / concomitantes	
Profilaxia infecções oportunistas	
Nesse momento está usando algum anti-inflamatório (corticoide)	1 = Não 2 = Sim Qual?
Nesse momento está usando algum antibiótico?	1 = Não 2 = Sim Qual?
Nesse momento está usando algum antifúngico?	1 = Não 2 = Sim Qual?
<b>ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL, REGISTRE NA FICHA DE AVALIAÇÃO.</b>	
<p><b>Atividade física</b> Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.</p> <p>1ª. Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? dias _____ por SEMANA ( ) Nenhum</p> <p>1b. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia? horas: _____ Minutos: _____</p> <p>2ª. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA) dias _____ por SEMANA ( ) Nenhum</p> <p>2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia? horas: _____ Minutos: _____</p>	

3ª. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

dias \_\_\_\_\_ por SEMANA ( ) Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

#### Agora vamos falar sobre o uso de tabaco

Você (sr (a).) já fumou ou ainda fuma?

(0) Nunca fumou (1) Sim, ex-fumante (2) Sim, fuma

Quantos cigarros você fuma por dia/semana?

\_\_\_\_\_ cigarros por \_\_\_\_\_ (dia/semana) (88) NSA (Não sabe)

Com que idade começou a fumar? \_\_\_\_ anos

Há quanto tempo parou de fumar? \_\_\_\_ anos \_\_\_\_ meses (88) NSA (Não sabe)

Agora vamos falar sobre o consumo de bebidas alcóolicas>

No último ano você tomou alguma bebida que contenha álcool?

(0) Não (1) Sim

Há quanto tempo você bebeu pela última vez?

\_\_\_\_\_ dias (00) menos de 1 dia (88) NSA

Vou lhe dizer o nome de algumas bebidas e gostaria que você me respondesse se costuma beber:

Tipo de Bebida	Número de Doses	No de Dias/semana	No Dias/mês	No Dias/ano
Cerveja				
Cachaça/caipirinha				
Vinho				
Whisky				
Vodka				
Outro _____				

Cerveja: 1 copo (de chope - 350ml), 1 lata – 1 dose; 1 garrafa – 2 doses

Vinho: 1 cálice (125ml) – 1 dose; 1 copo comum grande (250ml) – 2 doses; 1 garrafa – 8 doses

Cachaça, vodca, uísque ou conhaque: 1 “martelinho” (60ml) – 2 doses; 1 “martelinho” (100ml) – 3 doses; 1 garrafa – 20 doses

Rum, Licor, etc: 1 “dose” – 1 dose

**ATENÇÃO: INFORME QUE VAI MEDIR A PRESSÃO ARTERIAL, REGISTRE NA FICHA DE AVALIAÇÃO.**

<b>FRAGILIDADE</b>	1	2	3	MÉDIA		
Preensão palmar (kg)						
Marcha						
Perda de peso: 4,5 kg referidos ou 5% no último ano (0 = normal, 1 = alterado)						
"senti que tive de fazer esforço para as tarefas habituais" (0 = raramente ou nenhum tempo/menos que um dia, 1 = algum ou parte do tempo/um a dois dias, 2 = parte moderada do tempo/três a quatro dias, 3: todo tempo/cinco dias ou mais)						
"não consegui levantar adiante minhas coisas" (0 = raramente ou nenhum tempo/menos que um dia, 1 = algum ou parte do tempo/um a dois dias, 2 = parte moderada do tempo/três a quatro dias, 3: todo tempo/cinco dias ou mais)						
Ponto de corte (respostas "0" e "1" = 0 / respostas "2" ou "3" em uma ou nas duas perguntas = 1)						
<b>SARCOPENIA</b>						
Bioimpedância (massa muscular (Kg) = $[(h^2/r \times 0.401) + (s \times 3.825) + (i \times -0.071)] + 5.102$ )						
Preensão Palmar (acima)						
Marcha (acima) (Ponto de corte: 0,8m/s ou mais)						
<b>ADESÃO (HIV)</b>						
"nos últimos sete dias, você tomou algum dos seus remédios do coquetel fora do horário indicado pelo médico?"						
"nos últimos sete dias, você deixou de tomar algum dos remédios do coquetel?"						
" nos últimos sete dias, alguma vez você tomou menos ou mais comprimidos de algum dos remédios do seu coquetel?"						
<b>ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO</b>						
<p>As questões nesta escala perguntam sobre seus sentimentos e pensamentos durante o último mês. Em cada caso, será pedido para você indicar o quão freqüentemente você tem se sentido de uma determinada maneira. Embora algumas das perguntas sejam similares, há diferenças entre elas e você deve analisar cada uma como uma pergunta separada. A melhor abordagem é responder a cada pergunta razoavelmente rápido. Isto é, não tente contar o número de vezes que você se sentiu de uma maneira particular, mas indique a alternativa que lhe pareça como uma estimativa razoável. Para cada pergunta, escolha as seguintes alternativas:</p> <p>0= nunca 1= quase nunca 2= às vezes 3= quase sempre 4= sempre</p>						
Neste último mês, com que freqüência...						
1	Você tem ficado triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente?	0	1	2	3	4
2	Você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes em sua vida?	0	1	2	3	4
3	Você tem se sentido nervoso e "estressado"?	0	1	2	3	4
4	Você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida?	0	1	2	3	4
5	Você tem sentido que está lidando bem as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida?	0	1	2	3	4
6	Você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?	0	1	2	3	4
7	Você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?	0	1	2	3	4
8	Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?	0	1	2	3	4
9	Você tem conseguido controlar as irritações em sua vida?	0	1	2	3	4
10	Você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?	0	1	2	3	4
11	Você tem ficado irritado porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?	0	1	2	3	4
12	Você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?	0	1	2	3	4
13	Você tem conseguido controlar a maneira como gasta seu tempo?	0	1	2	3	4
14	Você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?	0	1	2	3	4

**DASS – 21**

Instruções

Por favor, leia cuidadosamente cada uma das afirmações abaixo e circule o número apropriado 0,1,2 ou 3 que indique o quanto ela se aplicou a você durante a última semana, conforme a indicação a seguir: 0 Não se aplicou de maneira alguma

1 Aplicou-se em algum grau, ou por pouco de tempo 2 Aplicou-se em um grau considerável, ou por uma boa parte do tempo 3 Aplicou-se muito, ou na maioria do tempo

1	Achei difícil me acalmar	0 1 2 3
2	Senti minha boca seca	0 1 2 3
3	Não consegui vivenciar nenhum sentimento positivo	0 1 2 3
4	Tive dificuldade em respirar em alguns momentos (ex. respiração ofegante, falta de ar, sem ter feito nenhum esforço físico)	0 1 2 3
5	Achei difícil ter iniciativa para fazer as coisas	0 1 2 3
6	Tive a tendência de reagir de forma exagerada às situações	0 1 2 3
7	Senti tremores (ex. nas mãos)	0 1 2 3
8	Senti que estava sempre nervoso	0 1 2 3
9	Preocupei-me com situações em que eu pudesse entrar em pânico e parecesse ridículo (a)	0 1 2 3
10	Senti que não tinha nada a desejar	0 1 2 3
11	Senti-me agitado	0 1 2 3
12	Achei difícil relaxar	0 1 2 3
13	Senti-me depressivo (a) e sem ânimo	0 1 2 3
14	Fui intolerante com as coisas que me impediam de continuar o que eu estava fazendo	0 1 2 3
15	Senti que ia entrar em pânico	0 1 2 3
16	Não consegui me entusiasmar com nada	0 1 2 3
17	Senti que não tinha valor como pessoa	0 1 2 3
18	Senti que estava um pouco emotivo/sensível demais	0 1 2 3
19	Sabia que meu coração estava alterado mesmo não tendo feito nenhum esforço físico (ex. aumento da frequência cardíaca, disritmia cardíaca)	0 1 2 3
20	Senti medo sem motivo	0 1 2 3
21	Senti que a vida não tinha sentido	0 1 2 3

### Escala Levenson de Psicopatia

A seguir, você encontrará itens que descrevem várias características que as pessoas podem apresentar em maior ou menor magnitude. Use a escala abaixo, e assinale um número para indicar o quanto cada afirmação se aplica a você.

	1	2	3	4	5
	Totalmente falso				Totalmente verdadeiro
1	A vida é baseada na sobrevivência do mais forte; eu não me importo com os fracassados.				1 2 3 4 5
2	Para mim, correto é aquilo que me faz "levar a melhor".				1 2 3 4 5
3	No mundo de hoje, acho justo fazer qualquer coisa para me dar bem.				1 2 3 4 5
4	Meu principal objetivo na vida é acumular o maior número de bens que eu puder.				1 2 3 4 5
5	Fazer dinheiro é a minha meta mais importante.				1 2 3 4 5
6	Eu deixo os outros se preocuparem com valores morais; meu objetivo é apenas vencer.				1 2 3 4 5
7	As pessoas que são burras o suficiente para serem enganadas geralmente merecem isso.				1 2 3 4 5
8	Cuidar de mim mesmo é a minha maior prioridade.				1 2 3 4 5
9	Digo às outras pessoas o que elas querem ouvir para que elas façam o que eu quero.				1 2 3 4 5
10	Eu ficaria chateado se meu sucesso viesse à custa de outras pessoas.				1 2 3 4 5
11	Eu geralmente admiro um golpista inteligente.				1 2 3 4 5
12	Eu tento cuidar para não magoar outras pessoas para atingir minhas metas.				1 2 3 4 5
13	Eu gosto de me aproveitar dos sentimentos das pessoas.				1 2 3 4 5
14	Eu me sinto arrependido se falo ou se faço coisas que causam sofrimento a outras pessoas.				1 2 3 4 5
15	Mesmo se eu estivesse me esforçando para vender alguma coisa, eu não mentiria.				1 2 3 4 5
16	Trapacear não é correto porque é injusto com as outras pessoas.				1 2 3 4 5
17	Eu me meto nos mesmos problemas repetidamente.				1 2 3 4 5
18	Eu me entedio com frequência.				1 2 3 4 5
19	Eu consigo perseguir um objetivo em longo prazo.				1 2 3 4 5
20	Eu não planejo nada com muita antecedência.				1 2 3 4 5
21	Eu rapidamente perco o interesse por tarefas que inicio.				1 2 3 4 5
22	A maioria dos meus problemas se deve ao fato de que as pessoas não me entendem.				1 2 3 4 5
23	Antes de fazer qualquer coisa, eu penso com cuidado nas possíveis consequências.				1 2 3 4 5
24	Eu tenho me envolvido em muitas discussões com outras pessoas.				1 2 3 4 5
25	Quando eu fico frustrado, eu descarrego minha raiva de alguma forma.				1 2 3 4 5
26	As pessoas dão valor demais ao amor.				1 2 3 4 5

Exames (1=NR, 2=R)	Data	Resultado	Exames	Data	Resultado
HIV			Hemoglobina		
CD4 no diagnóstico do HIV			Leucócitos		
CV no diagnóstico do HIV			Linfócitos		
CD4 atual			Plaquetas		
CV atual (data de 39 = n det.)			Glicose		
HbsAg			Colesterol Total		
Anti-Hbs			HDL		
Anti-HCV			Triglicerídeo		
PPD			LDL		
Escarro			TGO		
VDRL			TGP		
Fta-abs IgG			Gama GT		
Fta-abs IgM			Creatinina		
Toxo IgM			TSH		
CMV IgM			Vitamina B12		
EBV IgM			Ácido fólico		
Outros			Genotipagem		
Avaliação física					
Pressão arterial (mmHg)					
PAS 1		PAD1		Pulso1	
PAS 2		PAD2		Pulso2	
PAS 3		PAD3		Pulso3	
Altura (cm)		Peso (kg)			
Altura 1		Peso1			
Altura 2		Peso2			
Circunferência cintura (cm)		Circunferência panturrilha (cm)			
CC1		Cpd1		Cpe1	
CC2		Cpd2		Cpe2	
Circunferência braquial (cm)					
Cbd1		Cbe1			
Cbd2		Cbe2			

CONDIÇÃO BUCAL						
	C	P	O	*Total	TE**	
Índice CPO						
	*Total = Total de dentes permanentes cariados (C), Perdidos (P) e obturados (O)					
	**TE= Total de dentes permanentes examinados					
Uso de Prótese	0 Não usa prótese	1 PT ____	3 PF ____			
		2 PPR ____	4 Outros. Quais? ____			
Necessidade de Prótese	0 Não necessita	1 PT ____	3 PF ____			
		2 PPR ____	4 Outros. Quais? ____			
Saliva	1 Normal	2 Alterada (boca seca)				
Disgeusia (sabor não sente)	1 Normal	2 Alterada				

Presença de Manifestação oral/orofacial		1 Não	2 Sim			
Se sim, qual (is)?	1 Cand. Pseudomembranosa	2 Cand. Eritematosa	3 Cand. Hiperplásica	4 Queilite Angular	5 Herpes simples	
	6 Herpes Zoster	7 Úlceras aftosas recorrentes	8 Eritema gengival linear	9 Gengivite Necrosante	10 Periodontite e Necrosante	
	11 Papiloma	12 Hiperpigmentação melânica	13 Sarcoma de Kaposi	14 Linfadenopatia	15 Leucoplasiapilosa	
	16 Linfoma Não – Hodgkin	17 Outros. Quais?				
“ Com relação aos seu dentes e boca o (a) sr (a). está.....? ”	1 Muito satisfeito	2 Satisfeito	3 Nem satisfeito e nem insatisfeito	4 Insatisfeito	5 Muito insatisfeito	

### RELATÓRIO FINAL

Diagnósticos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Encaminhamento médico:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Encaminhamento fisioterapia:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Encaminhamento nutricionista:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Encaminhamento psicologia:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**6.4 ANEXO IV- Códigos e critérios do manual de equipe de campo SB BRASIL 2010 para diagnóstico e registro de cárie dentária. Os códigos e critérios são os seguintes (para decíduos entre parênteses):**

Código	Critério	Descrição
0 (A)	Coroa Hígida	Não há evidência de cárie. Estágios iniciais da doença não são levados em consideração. Os seguintes sinais devem ser codificados como hígidos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• manchas esbranquiçadas;</li> <li>• manchas rugosas resistentes à pressão da sonda OMS;</li> <li>• sulcos e fissuras do esmalte manchados, mas que não apresentam sinais visuais de base amolecida, esmalte socavado, ou amolecimento das paredes, detectáveis com a sonda OMS;</li> <li>• áreas escuras, brilhantes, duras e fissuradas do esmalte de um dente com fluorose moderada ou severa;</li> <li>• lesões que, com base na sua distribuição ou história, ou exame tátil/visual, resultem de abrasão. Nota: Todas as lesões questionáveis devem ser codificadas como dente hígido.</li> </ul>
1 (B)	Coroa Cariada	Sulco, fissura ou superfície lisa apresenta cavidade evidente, ou tecido amolecido na base ou descoloração do esmalte ou de parede ou há uma restauração temporária (exceto ionômero de vidro). A sonda OMS deve ser empregada para confirmar evidências visuais de cárie nas superfícies oclusal, vestibular e lingual. Na dúvida, considerar o dente hígido. Na presença de cavidade originada por cárie, mesmo sem doença no momento do exame, deve-se adotar, como regra de decisão, considerar o dente atacado por cárie, registrando-se cariado. Entretanto, este enfoque epidemiológico não implica admitir que há necessidade de uma restauração. Nota: Quando a

		coroa está completamente destruída pela cárie, restando apenas a raiz, deve-se registrar o código “1” apenas na casela correspondente à coroa e o código “9” na casela da raiz.
2 (C)	Coroa restaurada com cárie	Há uma ou mais restaurações e ao mesmo tempo uma ou mais áreas estão cariadas. Não há distinção entre cáries primárias e secundárias, ou seja, se as lesões estão ou não em associação física com a (s) restauração (ões).
3 (D)	Coroa restaurada sem cárie	Há uma ou mais restaurações definitivas e inexistente cárie primária ou recorrente. Um dente com coroa colocada devido à cárie inclui-se nesta categoria. Se a coroa resulta de outras causas, como suporte de prótese, é codificada como 7 (H). Nota: Com relação aos códigos 2(C) e 3(D), apesar de ainda não ser uma prática consensual, a presença de ionômero de vidro em qualquer elemento dentário será considerada, neste estudo, como condição para elemento restaurado
4 (E)	Dente perdido devido à cárie	Um dente permanente ou decíduo foi extraído por causa de cárie e não por outras razões. Essa condição é registrada na casela correspondente à coroa. No caso de dentes decíduos, deve-se aplicar apenas quando o indivíduo está numa faixa etária na qual a esfoliação normal não constitui justificativa suficiente para a ausência. Nesses casos, o código registrado na casela correspondente à raiz é 9 ou 7 (quando tiver um implante no lugar). Em algumas idades pode ser difícil distinguir entre dente não irrompido (código 8) e dente perdido (códigos 4 ou 5). Fazer relações (cronologia da erupção, experiência de cárie etc.) pode ajudar na tomada de decisão.
5 (F)	Dente perdido por outra razão	Ausência se deve a razões ortodônticas, periodontais, traumáticas ou congênitas. Nesses casos, o código registrado na casela correspondente à raiz é “7” ou “9”. O código para decíduos (F) nestes

		casos deverá ser utilizado com certa cautela, uma vez que, a partir dos 5 anos, geralmente o espaço vazio se deve à exfoliação natural, devendo ser codificado como coroa não erupcionada (código “8”).
6 (G)	Selante	Há um selante de fissura ou a fissura oclusal foi alargada para receber um compósito. Se o dente possui selante e está cariado, prevalece o código 1 ou B (cárie). Nota: Embora na padronização da OMS haja referência apenas à superfície oclusal, deve-se registrar a presença de selante localizado em qualquer superfície.
7 (H)	Apoio de ponte ou coroa	Indica um dente que é parte de uma prótese fixa. Este código é também utilizado para coroas instaladas por outras razões que não a cárie ou para dentes com facetas estéticas. Dentes extraídos e substituídos por um elemento de ponte fixa são codificados, na casela da condição da coroa, como 4 ou 5, enquanto o código 9 deve ser lançado na casela da raiz. Implante: Registrar este código (7) na casela da raiz.
8 (K)	Coroa não erupcionada	Quando o dente permanente ou decíduo ainda não foi erupcionado, atendendo à cronologia da erupção. Não inclui dentes perdidos por problemas congênitos, trauma etc.
T-T	Trauma (fratura)	Parte da superfície coronária foi perdida em consequência de trauma e não há evidência de cárie. Restaurações decorrentes de fratura coronária devem ser registrados como Trauma (T).
9 (L)	Dente excluído	Aplicado a qualquer dente permanente que não possa ser examinado (bandas ortodônticas, hipoplasias severas etc.). Quando há 5 ou mais dentes com bandas o portador será excluído da amostra. Braquetes, em qualquer número, não inviabilizam os exames e, assim, não constituem obstáculo para aproveitamento do elemento amostral.

## 6.5 ANEXO V – Comprovante de Submissão do Artigo

### Submission Confirmation

---

Thank you for your submission

---

**Submitted to** Journal of Oral Science

**Manuscript ID** JOS-22-0422

**Title** Epidemiological features and antifungal susceptibility of *Candida albicans* isolated from HIV/AIDS patients

**Authors** Seerig, Mariana  
Defante Ferreto, Lirane  
Caovilla Follador, Franciele  
Pitt Benedetti, Volmir  
Spada Junior, Valdir  
Buzanello Martins, Cleide

**Date Submitted** 12-Nov-2022

---