

**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA**

**ANA VITÓRIA DIAS DE SOUSA
ISADORA BELISA ARAÚJO CARVALHO
THEREZA BEATRIZ AVELINO DE CARVALHO**

**USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA EM INFECÇÕES RECORRENTES:
EVIDÊNCIA ATUAL**

PARNAIBA-PI

2023

ANA VITÓRIA DIAS DE SOUSA
ISADORA BELISA ARAÚJO CARVALHO
THEREZA BEATRIZ AVELINO DE CARVALHO

**USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA EM INFECÇÕES RECORRENTES:
EVIDÊNCIA ATUAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Linha de pesquisa: Saúde da Mulher

Orientador: Prof(a). Antonione Santos Bezerra Pinto

PARNAIBA-PI

2023

ANA VITÓRIA DIAS DE SOUSA
ISADORA BELISA ARAÚJO CARVALHO
THEREZA BEATRIZ AVELINO DE CARVALHO

**USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA EM INFECÇÕES RECORRENTES:
EVIDÊNCIA ATUAL**

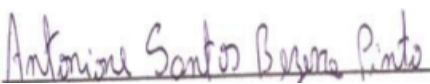
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Linha de Pesquisa: Saúde da Mulher

Orientador: Prof(a). Antonione Santos Bezerra Pinto

Aprovado em 27 de Novembro de 2023

BANCA EXAMINADORA



Prof(a). Antonione Santos Bezerra Pinto

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)



Prof(a). Ana Rachel Oliveira de Andrade

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)



Prof(a). Leonam Costa Oliveira

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

RESUMO

Introdução: A Terapia fotodinâmica (PDT) tem sido estudada como uma terapia adjuvante ao tratamento de infecções recorrentes causadas pela Cândida com o intuito de ter efeitos menos nocivos, efetivos e indolores no tratamento da patologia. **Objetivo:** discutir, através de uma revisão de literatura, o mecanismo de ação e a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento de infecções recorrentes causadas pela Cândida. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com artigos publicados entre 2011 a 2022, nos idiomas português e inglês. A pesquisa bibliográfica foi realizada entre os períodos de setembro de 2022 a janeiro de 2023 e utilizou as bases de dados: PubMed, Europe PMC e Lilacs, por meio dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Candidíase Vulvovaginal, Fotoquimioterapia, Resistência Antifúngica, Cândida albicans, Reinfecção. **Resultados:** 15 artigos foram escolhidos por obedecerem aos critérios de inclusão e exclusão, e com a pesquisa bibliográfica foi visível a necessidade de maiores estudos sobre o assunto, em razão da terapia ser utilizada somente experimentalmente, mas, ainda assim apresentando resultados promissores. **Conclusão:** A terapia fotodinâmica se mostrou efetiva nos experimentos em murinos descritos, com uma boa resposta terapêutica em mínimas sessões, tendo um potencial significativo de se tornar uma alternativa para o tratamento em casos de candidíase vulvovaginal de repetição e resistência medicamentosa. Todavia, são necessários mais pesquisas, estudos e experimentais para a produção de um protocolo terapêutico e segurança da terapia em humanos.

Palavras-chave: Candidíase Vulvovaginal; Fotoquimioterapia; Resistência Antifúngica; Cândida albicans; Reinfecção

ABSTRACT

Introduction: Photodynamic Therapy (PDT) has been studied as an adjuvant therapy in the treatment of recurrent infections caused by *Candida* with the aim of having less harmful, effective and painless effects in the treatment of the pathology. **Objective:** to discuss, through a literature review, the mechanism of action and effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of recurrent infections caused by *Candida*. **Methods:** This is an integrative literature review with articles published between 2011 and 2022, in Portuguese and English. The bibliographic research was carried out between the periods of September 2022 and January 2023 and used the databases: PubMed, Europe PMC and Lilacs, using the descriptors in Health Sciences (DeCS): Vulvovaginal Candidiasis, Photochemotherapy, Antifungal Resistance, *Candida albicans*, Reinfection. **Results:** 15 articles were chosen because they met the inclusion and exclusion criteria, and the literature search revealed the need for further studies on the subject, as the therapy is only used experimentally, but still presents promising results. **Conclusion:** Photodynamic therapy proved to be effective in the murine experiments described, with a good therapeutic response in minimal sessions, having a significant potential to become an alternative for treatment in cases of recurrent vulvovaginal candidiasis and drug resistance. However, more research, studies and experiments are needed to produce a therapeutic protocol and the safety of therapy in humans.

Keywords: Vulvovaginal candidiasis; Photochemotherapy; Antifungal Resistance; *Candida albicans*; Reinfection

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. METODOLOGIA	10
3.RESULTADOS.....	11
4.DISSCUSSÃO.....	15
5.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
6.REFERÊNCIAS.....	20
7.COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO.....	23
8.NORMAS REVISTA FT.....	24

USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA EM INFECÇÕES RECORRENTES: EVIDÊNCIA ATUAL

USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN RECURRENT INFECTIONS: CURRENT EVIDENCE

Ana Vitória Dias de Sousa
Isadora Belisa Araújo Carvalho
Thereza Beatriz Avelino de Carvalho

RESUMO

Introdução: A Terapia fotodinâmica (PDT) tem sido estudada como uma terapia adjuvante ao tratamento de infecções recorrentes causadas pela Cândida com o intuito de ter efeitos menos nocivos, efetivos e indolores no tratamento da patologia. **Objetivo:** discutir, através de uma revisão de literatura, o mecanismo de ação e a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento de infecções recorrentes causadas pela Cândida. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com artigos publicados entre 2011 a 2022, nos idiomas português e inglês. A pesquisa bibliográfica foi realizada entre os períodos de setembro de 2022 a janeiro de 2023 e utilizou as bases de dados: PubMed, Europe PMC e Lilacs, por meio dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Candidíase Vulvovaginal, Fotoquimioterapia, Resistência Antifúngica, Cândida albicans, Reinfecção. **Resultados:** 15 artigos foram escolhidos por obedecerem aos critérios de inclusão e exclusão, e com a pesquisa bibliográfica foi visível a necessidade de maiores estudos sobre o assunto, em razão da terapia ser utilizada somente experimentalmente, mas, ainda assim apresentando resultados promissores. **Conclusão:** A terapia fotodinâmica se mostrou efetiva nos experimentos em murinos descritos, com uma boa resposta terapêutica em mínimas sessões, tendo um potencial significativo de se tornar uma alternativa para o tratamento em casos de candidíase vulvovaginal de repetição e resistência medicamentosa. Todavia, são necessários mais pesquisas, estudos e experimentais para a produção de um protocolo terapêutico e segurança da terapia em humanos.

Palavras-chave: Candidíase Vulvovaginal; Fotoquimioterapia; Resistência Antifúngica; Cândida albicans; Reinfecção.

1. INTRODUÇÃO

A Cândida é um fungo que possui um formato de levedura, residente na cavidade oral, trato gastrointestinal e geniturinário, sendo integrante da microbiota normal dos humanos. Dentre as doenças causadas por esse fungo, a candidíase vulvovaginal merece destaque, afetando cerca de 75 a 80% das mulheres ao menos uma vez na vida, e dentre estas cerca de 8% estão sujeitas a apresentar complicações como a candidíase vulvovaginal recorrente. Esta é definida por um quadro de no mínimo quatro episódios em um período de doze meses, sendo necessário reportar que, dentre as espécies de Cândida existentes, as da espécie *C. albicans* são dominantes em infecções recorrentes (SOARES DM, et al., 2018).

A patogênese da candidíase está relacionada a vários fatores, dentre os quais se destacam o sistema imune deficiente e a estrutura morfológica do patógeno, que pode se alterar no decorrer da infecção, objetivando colonizar ou atacar o hospedeiro. Outrossim outros fatores de virulência podem ser destacados, como a formação de biofilmes e secreção de enzimas, que contribuem para o processo de infecção. Decorrentes desses processos, sintomas como secreção branca irregular inodora, irritação, disúria, entre outros são comuns, e afetam tanto a saúde física quanto mental, sobretudo quando estes quadros se tornam recorrentes, gerando desconforto e insegurança aos indivíduos acometidos (SOARES DM, et al., 2018).

Outrossim, como já supracitado, a candidíase acarreta em várias manifestações clínicas que afetam o bem estar dos indivíduos, e esta pode ser muito mais incômoda durante a gestação. Por conta dos níveis hormonais de estrogênio e progesterona, pode haver uma colonização vaginal por microrganismos, dentre os quais se incluem a *Cândida spp.*, podendo motivar complicações obstétricas, como parto prematuro, sendo, dessa forma, importante o tratamento para diminuir os riscos maternos e fetais, dessa forma, é possível identificar que a candidíase é uma importante afecção distribuída por toda a sociedade (ESPINHEIRO R DE F, et al., 2022).

O tratamento realizado para a candidíase vulvovaginal de repetição tem como objetivo o bloqueio da ação do fungo ou a morte do patógeno, utilizando dessa forma, medicamentos fungistáticos e fungicidas. Todavia, em quadros recorrentes esse controle fúngico não se torna de todo efetivo, acarretando um prolongamento da duração da terapia, sendo que este prolongamento não é definidor da efetiva terapêutica (BHATTACHARYA S, et al., 2020).

As infecções causadas por fungos representam um desafio crítico para a saúde pública com alta importância socioeconômica, notoriamente devido às espécies tradicionais resistentes a antifúngicos, exigindo o desenvolvimento de pesquisas científicas que busquem ampliar as formas de tratamento das lesões, possibilitando o tratamento alternativo efetivo dos casos de falha e melhorando o bem-estar dos pacientes acometidos por essa doença (SOUSA et al., 2015).

O fracasso da terapia convencional acaba repercutindo em aspectos que vão além da saúde física: a saúde mental. Os sintomas recorrentes da candidíase, como corrimento, prurido vulvovaginal, disúria, afeta aspectos sociais, familiares e sexuais, acarretando ansiedade, baixa autoestima, depressão, diminuição da produtividade, interferindo diretamente na qualidade de vida (DE ARAUJO IM, et al., 2020).

Em vista da existência da não efetividade do tratamento e na interferência na qualidade de vida, tem-se recorrido a alternativas para o tratamento da candidíase vulvovaginal de repetição, como o uso de um meio não invasivo e efetivo para a destruição das cepas fúngicas: a terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFA) (KWIATKOWSKI S, et al., 2018).

A utilização da FTA é um novo tratamento que se baseia na degradação de células ou de tecidos indesejáveis, podendo ser eficaz contra vírus, cepas fúngicas e bactérias. A terapia fotodinâmica possui um mecanismo de ação que decorre através de três componentes não tóxicos: o fotossensibilizador/corantes, luz com comprimento de onda apropriado e oxigênio nas células; o processo em si é gerado a partir da formação de espécies reativas de oxigênio proveniente da inoculação do corante e a ação posterior da luz sob a lesão ou colônia fúngicas (WU X, et al., 2022).

Nesse sentido, inúmeros estudos comprovam que alguns fotossensibilizadores ativos por luz produzem efeito antifúngico e bactericida, sem desencadear um prejuízo para as células humanas, pois são capazes de matar os fungos sem lesionar a parede da mucosa. Entretanto apesar da TDF ser germicida e encontrar-se dentro dos parâmetros de um espectro de comprimento de onda benigna, adequada e segura para exposição humana, está ainda não foi liberada para o uso humano, contudo, alguns estudos in vitro já demonstraram os benefícios da utilização dessa Terapia, e alguns estudos in vivo já obtiveram alguns resultados promissores, todavia, por conta da escassez de estudos e métodos pré-definidos, a Terapia Fotodinâmica permanece apenas como objeto de estudos (COSTA EGR, et al., 2020; MACHADO-DE-SENA RM, et al., 2014).

Essa terapia não invasiva já é utilizada atualmente em doenças oncológicas dermatológicas e orais, sendo bastante eficaz por conta de sua excelente seletividade, já que não há dano significativo nas células humanas saudáveis, sendo seletivas para células doentes ou tumorais, tendo, dessa forma, resultados bastante satisfatórios e aplicáveis a diversas infecções recorrentes (GONDIM et al., 2022).

Diante do que foi exposto acima, a infecção vulvovaginal pelo fungo *Cândida albicans* pode gerar infecções recorrentes e dessa forma transtornos e a diminuição da qualidade de vida dos indivíduos afetados, sendo o presente trabalho uma análise da eficácia da Terapia Fotodinâmica em estudos experimentais em modelos murinos, que tem se mostrado bastante efetivo, e no futuro pode se tornar uma alternativa bastante promissora.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em um estudo bibliográfico, do tipo revisão integrativa da literatura, sendo caracterizada como descritiva, com abordagem qualitativa. Referente aos critérios de inclusão de artigos, conforme a metodologia proposta por Pereira et al. (2018), sendo estes classificados como artigos de revisão, observacionais, experimentais e periódicos, disponíveis nos idiomas português e inglês entre os anos de 2011 a 2023, dispostos livremente nas bases de dados: PubMed, Europe PMC e Lilacs, utilizando as palavras-chave: Candidíase Vulvovaginal; Fotoquimioterapia; Resistência Antifúngica; Candida albicans; Reinfecção.e seus correlatos na língua inglesa: Vulvovaginal Candidiasis; Photochemotherapy; Antifungal Resistance; Candida albicans; Reinfection.

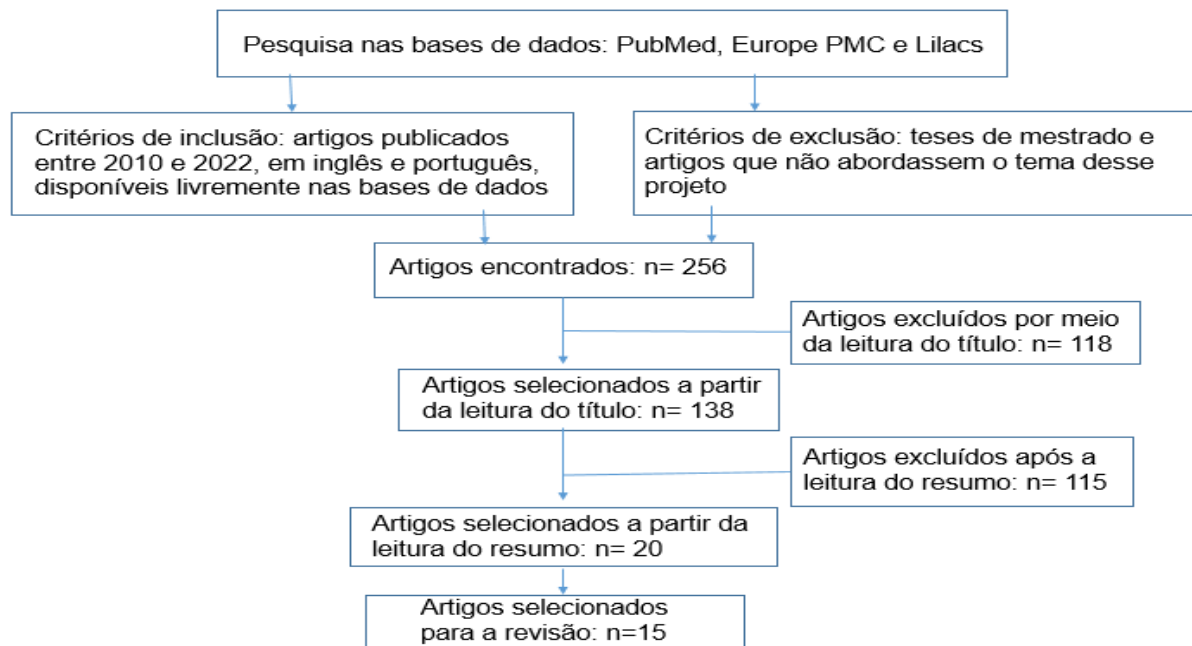
De outro modo, os critérios de exclusão foram teses de mestrado, artigos que não abordassem o tema desse projeto e os que não estivessem inseridos no período de publicação nos últimos 12 anos. Dessa forma, após a leitura dos títulos e resumos por um trio de revisores, e a posterior análise, exclusão de duplicatas e retirada de artigos que não contemplassem o tema do estudo, seguindo os objetivos propostos para este trabalho, os artigos foram analisados criticamente, de forma qualitativa e quantitativa, segundo a interpretação dos resultados em relação ao referencial teórico, apresentando, por fim, a discussão visando agregar todo o conhecimento adquirido nesta revisão.

Foram encontrados 256 artigos nas bases de dados. Por meio da leitura inicial do título, foram selecionados 138 artigos, sendo selecionados após a leitura dos resumos 66 artigos para leitura completa, sendo esse número reduzido para 20 artigos para serem incluídos nesta revisão, de modo que 15 artigos destes foram escolhidos para integrarem os resultados, sendo 13 artigos classificados não experimentais ou não relacionados diretamente a terapia em candidíase vulvovaginal, dispostos na tabela 1, e 2 artigos como estudos experimentais relacionados a Terapia Fotodinâmica em candidíase vulvovaginal, que estão dispostos na tabela 2.

No que se refere ao ano de publicação dos artigos, observou-se que os anos de 2018 e 2020 foram os que apresentaram um maior número de publicações sobre o assunto (n=3 cada ano), seguido pelos anos de 2018 e 2021 (n=2 cada ano). Em relação aos demais anos, 2013, 2014, 2015, 2017, 2019, e 2022 foram encontrados apenas 1 artigo publicado em cada anos sobre a utilização ou implicações da Terapia Fotodinâmica; é necessário ainda ressaltar que

foram encontrados 4 artigos de revisão, 3 artigos originais e 8 artigos experimentais, sendo 2 relacionados diretamente ao uso da Terapia Fotodinâmica na candidíase vulvovaginal, e os outros não relacionados diretamente a candidíase vulvovaginal. O processo de busca está representado na figura 1.

Figura 1: Processo de busca e seleção de artigos



Fonte: Elaboração própria, 2023

3. RESULTADOS

Este estudo está dividido em duas partes, onde a primeira refere-se a caracterização dos estudos de modo geral que corroboraram com a pesquisa e o quadro 2 refere-se aos estudos com inovações científicas que complementam a fototerapia para tratamento de infecções sexuais. Assim sendo, foram selecionados 08 artigos experimentais para corroborar com os demais resultados.

Quadro 1: Relação de artigos não experimentais ou não relacionados diretamente a fototerapia em infecções recorrentes segundo o autor/ano, objetivo dos estudos, metodologia empregada e principais conclusões.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
ALHAMDAN, 2023	Realizar uma revisão sistemática e metanálise para investigar eficácia dos métodos contemporâneos e desinfecção fotoativada sobre as características mecânicas e/ou atividade antimicrobiana de bases de próteses de polimetilmetacrilato (PMMA).	Foi realizada revisão sistemática e metanálise para o cálculo da diferença média padrão (DMP) com intervalo de confiança de 95%. Foi realizada uma busca eletrônica na literatura pela autora e por uma bibliotecária sênior especializada em ciências da saúde nas redes Web of Science, PubMed e Scopus	Os desinfetantes fotoativados demonstraram características mecânicas e atividade antimicrobiana comparáveis das bases de próteses de PMMA aos desinfetantes químicos convencionais, sugerindo seu potencial para serem utilizados como alternativa aos desinfetantes químicos convencionais.
KHALIL; HAMADAH, 2022	Analisar a efetividade da associação de terapia fotodinâmica (TFD) e fotobiomodulação (PBM) no tratamento do herpes labial recorrente	Este estudo foi realizado de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA Checklist e registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO).	A associação de TFD na fase vesicular e PBM na fase crosta pode ser considerada uma solução promissora para herpes labial recorrente.
SOARES et al., 2015	Avaliar o efeito da terapia fotodinâmica na inativação de células planctônicas de Candida albicans, empregando azul de metileno a 150 µg/mL como fotossensibilizador.	Alíquotas de 100 µg/mL da suspensão do fungo na concentração de 10 ⁶ células/mL foram semeadas em placas de microtitulação com 96 poços, onde foi depositado o mesmo volume de azul de metileno, permanecendo por um período de pré-irradiação de 5 min.	Na concentração de 150 µg/mL, e tempo de 5 min de incubação, a redução foi significativa (p<0,05). Na ausência de irradiação, o azul de metileno não produziu redução de UFC/mL.
MONTEIRO et al., 2021	Revisar a literatura acerca da efetividade da terapia fotodinâmica antimicrobiana como tratamento da estomatite protética.	A estratégia de busca utilizou os portais eletrônicos PubMed e Scielo, nos últimos 10 anos, nas línguas inglesa e portuguesa. Os artigos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade.	a TFA pode ser eficaz na redução do número de Candida, sem evidências de promover resistência bacteriana e efeitos colaterais além de agir seletivamente na área da aplicação sem prejuízo aos tecidos saudáveis.
SALVADOR, 2021	Realizar uma revisão de literatura narrativa quanto aos temas relacionados a atividade antifúngica da Candida albicans, um microrganismo que habita a cavidade bucal	Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que busca reunir dados oriundos da literatura que apresentam atividade antifúngica, abordando o uso de terapias com utilização de luz fotodinâmica e produto natural a base de própolis.	A terapia fotodinâmica como laser de baixa potência possui um mecanismo de interação entre fotossensibilizadores e fontes de luz de baixa intensidade, em que resultará no desenvolvimento de oxigênio reativo
	Avaliar os parâmetros	foram selecionadas 2 bases	As propriedades

JORGE et al., 2022	farmacológicos, fitoquímicos e microbiológicos de; <i>B. gaudichaudii</i>	de dados, PubMed e Portal de Periódicos da CAPES, como critérios de inclusão apenas trabalhos publicados nos últimos 10 anos que delineassem o perfil pré-determinado da planta.	farmacológicas são empregadas na fotoquimioterapia para o tratamento de doenças melanogênicas, devido à presença de furanocumarina
DE SOUZA MOURA et al., 2022	Avaliar a atividade antibiofilme da terapia fotodinâmica antimicrobiana aplicando o extrato de <i>Curcuma longa</i> L. ou curcumina como fotossensibilizadores (Fs) em concentrações pré-determinadas, sobre biofilmes de <i>C. Krusei</i> , com diferentes protocolos de irradiação.	Após cultivo e padronização do inóculo (107 UFC/mL) foram adicionados em microplacas 200 µL/ poço da suspensão e incubados (37°C/90 min). Em seguida, foi adicionado caldo YNB e a incubação seguiu-se por 48h	Na dose de 25J/cm ² , houve diferença estatística ($p < 0,05$) entre o grupo TFDa com extrato, o grupo TFDa com curcumina e controle. Conclui-se que ambos produtos vegetais apresentaram potencial para serem usados como Fs na TFDa na dose de 25J/cm ² contra <i>C. krusei</i> .

Fonte: Elaboração própria, 2023

Quadro 2: estudos experimentais relacionados a Terapia Fotodinâmica

AUTOR/ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
POURHAJIBAGHER et al., 2023	avaliar os efeitos antibiofilme e anti-inflamatório da terapia foto-sonodinâmica antimicrobiana (aPSDT) contra biofilmes microbianos multiespécies (<i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus sobrinus</i> e <i>Actinomyces naeslundii</i>) formados sobre resina acrílica modificada com nanoresveratrol (NR).	Ensaio clínico randomizado. Após a determinação da concentração inibitória mínima do biofilme (CBM) da NR, avaliou-se <i>in vitro</i> a atividade antibiofilme da NR. A eficácia do antibiofilme contra biofilme microbiano multiespécie, incluindo <i>C. albicans</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. sobrinus</i> e <i>A. naeslundii</i> ,	o PMMA modificado com NR pode estar servindo como uma nova e promissora resina acrílica ortodôntica contra biofilmes microbianos multiespécies e o efeito desse novo material é amplificado quando exposto a LED e UW.
SINDELO et al., 2023	Estudar pela primeira vez biofilme misto contendo todos os microrganismos: <i>Candida albicans</i> (<i>C. albicans</i>), <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (<i>K. pneumoniae</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>), <i>Salmonella enterica</i> subspecies <i>enterica</i> sorovar <i>Choleraesuis</i> (<i>S.</i>	Ensaio clínico randomizado. Pcs substituídos por base de morfolina e Schiff mostraram boa atividade de aPDI separadamente, como dito acima. Neste trabalho, o grupo morfolina é ligado a grupos imina para formar novos agentes	As propriedades fotofísicas e fotoquímicas foram investigadas. A atividade do aPDI dos compostos sintetizados foi comparada com zinco (II) (6) e índio (III) (7) Pcs não-base de Schiff. Todos os complexos catiônicos (4–7) mostraram habilidades de geração de oxigênio singlete em meio aquoso

	<i>choleraesuis</i>), VRFE e MRSA	aPDI. As sínteses dos complexos 2 e 3 foram obtidas reagindo aldeídos substituídos por Pcs (1a ou 1b) por 4-(2-aminoetil)morfolina (Esquema 1).	
MACHADO-DE-SENA et al., 2023	Avaliar o efeito da TFD com corantes fenotiazinium associados à SDS em biofilmes nos diferentes estádios de crescimento.	Experimentos foram conduzidos para avaliar os efeitos da TFD na formação de biofilmes e em biofilmes estabelecidos de <i>C. albicans</i> ATCC 10231. As amostras foram expostas a PS 50 mg/L (MB, Azure A - AA, Azure B - AB e dimetil azul de metileno - DMMB) dissolvido em água ou SDS 0,25%, por 5 min no escuro	Diferentes estágios de crescimento do biofilme respondem diferentemente à TFD, sendo o maior efeito inibitório encontrado no estágio de adesão
ALGHAMDI et al., 2023	Avaliar a eficácia clínica da terapia fotodinâmica (TFD) mediada pelo ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) isoladamente e em combinação com terapia antifúngica tópica (isto é, nistatina [terapia combinada]) em comparação com nistatina e ressecção cirúrgica para o tratamento da HC.	Estudo coorte com quarenta indivíduos com diagnóstico clínico e histopatológico de CH foram incluídos no estudo. Quatro grupos de estudo, com 10 participantes cada, foram formados da seguinte forma: Grupo I - recebendo antifúngico [nistatina]; Grupo II - ressecção cirúrgica; Grupo-III - recebendo TFD; e Grupo IV - TFD mediada por 5-ALA e nistatina [terapia combinada].	No seguimento de 8 semanas em relação às amostras salivares e mucosas, o menor escore de unidades formadoras de colônias/mililitro de <i>C. albicans</i> foi observado nos indivíduos do grupo IV.
SOARES et al., 2023	Desenvolver e caracterizar de micelas poliméricas contendo azul de metileno (MB) para terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) contra os biofilmes de <i>Streptococcus mutans</i> e <i>Candida albicans</i>	Micelas poliméricas carregadas com MB foram produzidas e caracterizadas quanto ao tamanho de partículas, índice de polidispersidade, morfologia, potencial zeta, estabilidade, perfil de liberação de MB e efeito antimicrobiano contra biofilmes de <i>S. mutans</i> e <i>C. albicans</i> .	A formulação desenvolvida mostrou potencial no tratamento para remoção de biofilmes orais, mas estudos clínicos são necessários para confirmar seu potencial.
	Identificar espécies de	Estudo coorte com	a espécie mais prevalente foi

SILVA et al., 2016	leveduras isoladas de crianças não expostas, expostas e portadoras do HIV e verificar a eficácia da terapia fotodinâmica a laser (TFD) de baixa potência sobre as espécies de leveduras pertencentes ao gênero <i>Candida</i> .	cinquenta crianças atendidas pelo Programa de Saúde Pública do município de Vitória da Conquista, Bahia, foram selecionadas e divididas em três grupos: não expostas ao HIV, expostas ao HIV durante a gestação e portadoras do HIV	<i>Candida albicans</i> , seguida por <i>Candida famata</i> (segunda mais prevalente em não expostos ao HIV e portadores do HIV)) e <i>Candida parapsilosis</i> (segunda mais prevalente no grupo exposto ao HIV). diminuiu significativamente ($p < 0,05$) em todos os grupos tratados com TFD em relação aos controles.
JARRIN RIOS et al., 2022	Comparar a eficácia antimicrobiana da terapia fotodinâmica sobre cepas de <i>Candida albicans</i> em superfícies acrílicas para próteses dentárias, utilizando laser com comprimento de onda de 660nm e azul de metileno como agente fotossensibilizante, em relação a outros métodos terapêuticos	<i>Estudo in vitro</i> , utilizando 60 discos de de acrílico termopolimerizáveis imersos em uma suspensão de <i>C. albicans</i> , gerando uma simulação de biofilme na superfície de uma prótese dentária.	A eficácia em reduzir o número de UFCs viáveis de <i>C. albicans</i> foi superior nos grupos em que foi utilizada radiação laser com comprimento de onda de 660nm com diferentes concentrações de azul de metileno. O uso de nistatina e soro fisiológico apresentou os menores valores de eficácia
REINA et al., 2019	Avaliar a eficácia da Inativação Fotodinâmica mediada por curcumina veiculada em cristal líquido, em biofilmes multiespécies formados in situ	Treze voluntários utilizaram um dispositivo palatino contendo blocos de esmalte bovino (48h) para formação de biofilme. Após, os blocos de esmalte foram removidos e aleatoriamente distribuídos em dois grupos (PDI: Curcumina a 160 μM + Luz de 18J/cm ² ; Controle: veículo Cristal Líquido durante 29'17'' no escuro)	O tratamento fotodinâmico reduziu o crescimento de colônias em cerca de 1,6 e 1,9 logs para <i>Streptococcus mutans</i> e <i>Candida</i> spp., respectivamente, em relação ao grupo não tratado.

Fonte: Elaboração própria, 2023

4. DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos, segundo de Araujo IM, et al. (2020) e Costa EGR, et al. (2020) no Brasil estima-se que 75 a 90 % das mulheres sexualmente ativas sejam afetadas pela candidíase vaginal ao menos uma vez ao decorrer de sua vida, tendo ainda de 5 a 10% destas o desenvolvimento da candidíase de repetição, que pode estar associada a diversos fatores.

Segundo Soares et al. (2018) a espécie *C. albicans* é o principal agente etiológico responsável pelas vulvovaginite, sendo o causador de 70-90% dos casos, não devendo excluir as outras espécies não *albicans* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*), que, apesar de serem menos frequentes, constituem ainda cerca de 10 a 20% destes (DE ARAUJO IM, et al., 2020; R AN e RAFIQ NB, 2022).

Ainda, para a mudança do estado inativo para o patogênico é necessário condições favoráveis que se dão quando ocorre uma rotura no balanço normal da microbiota ou quando o sistema imune do hospedeiro está fragilizado, além de fatores relacionados ao próprio patógeno e fatores de virulência. Esse desequilíbrio da microbiota ou do sistema imune está relacionado a alguns fatores referentes a sua origem, que pode ser endógena (originada da microbiota) ou exógena (transmitida por ato sexual), e ainda pode-se listar outros fatores de risco como: idade superior a 45 anos, histórico de candidíase vaginal, uso excessivo de antibióticos de amplo espectro, roupas justas, falta de higiene, uso de anticoncepcionais de altas doses estrogênicas, gravidez, uso de corticoides e imunossupressores, e ato sexual sem preservativos (SOARES DM, et al., 2018; SOBEL JD, 2016; da Silva Santos C, et al., 2021).

Além dos fatores de riscos relacionados a candidíase, alguns autores elencaram mecanismos que também seriam responsáveis pelas falhas terapêuticas. Rosati D, et al., (2020) descreveu sobre a resistência clínica, que ocorre principalmente devido a imunossupressão do paciente (relacionada ao estado imunológico do indivíduo); de outro modo, Costa EGR, et al., (2020) discorreu sobre a resistência *in vitro* ou secundária, que ocorre quando os microrganismos se tornam resistentes devido a um contato prévio com algum medicamento antifúngico, seja pela utilização inadequada ou pela interrupção do tratamento (como em casos que eliminam os sintomas, mas não a cura).

Pereira R, et al. (2021) descreve que este mecanismo se diferencia a depender da classe medicamentosa utilizada, na qual tem-se como exemplo principal a classe dos azólicos, em que o principal mecanismo é a existência de bombas de efluxo da membrana celular, que são responsáveis por diminuir o medicamento azólico dentro da célula, a partir da translocação do composto através de proteínas de transporte na membrana, evitando assim a morte do fungo. E por fim, Cauchie M, et al., (2017) discorre sobre um mecanismo inerente ao fungo *C. albicans*, que é a formação de biofilmes, que são estruturas poliméricas extracelulares que protegem o fungo contra condições adversas, como mecanismos de defesa do hospedeiro e ação de medicamentos.

Costa EGR, et al., (2020) e Benov L (2015) destacam que ao longo do tratamento de Cândida vulvovaginal, o uso indiscriminado de antifúngicos resultou na resistência dos

fungos a este e a consequente diminuição da eficácia das terapias convencionais, afirmando que o problema necessita de novas estratégias terapêuticas, como a Terapia Fotodinâmica (Photodynamic Therapy/ PDT).

Atualmente, a TFD vem sendo utilizada com sucesso em muitas especialidades da Medicina, como dermatologia, urologia e ginecologia. Nesse sentido, a TFD tornou-se uma nova alternativa no tratamento adicional para terapia de câncer e de muitas doenças bucais. Embora tal prática apresente resultados promissores na área médica, ainda é incipiente a utilização dessa técnica na Odontologia. A importância da Terapia Fotodinâmica reside precisamente em sua capacidade de ser uma alternativa terapêutica eficiente, segura e menos invasiva para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos farmacológicos convencionais. Posto que a terapêutica da candidíase, sobretudo quando se aborda a candidíase de repetição, é complexa e acaba se tornando um desafio devido aos mecanismos de resistência farmacológica, ocasionando elevadas taxas de recorrência, e interferindo diretamente na saúde da mulher.

Estudos *in vivo* em modelos murinos vem sendo realizados atualmente para demonstrar os possíveis efeitos da terapia fotodinâmica e a possibilidade de seu uso. Um estudo experimental realizado por de Santi MESO, et al., (2018) em ratos, revelou a eficácia da terapia fotodinâmica contra as leveduras de *Cândida albicans* em camundongos. No estudo com trinta e sete camundongos fêmeas, utilizou-se dois tipos de sensibilizadores, azul de metileno e protoporfirina IX após 5 dias de instalação do fungo, e LEDs personalizados para emitir a radiação necessária, sendo utilizados por cerca de 360 segundos. Após 7 dias da realização da terapia observou-se em ambos os fotossensibilizadores, a redução das unidades formadoras de colônias fúngicas, com a ordem de grandeza de: azul de metileno ($p = 0,020$) e protoporfirina IX ($p = 0,018$), além de concluírem que ambos os fotossensibilizadores foram eficazes na prevenção da reinfecção em 7 dias, e que a terapia não teve efeito na mucosa vaginal ultraestrutural, sendo portanto um resultado promissor.

Outro estudo experimental *in vivo* em modelos murinos, realizado por Machado-de-Sena RM, et al., (2014), com 77 camundongos, utilizando somente azul de metileno na concentração de 20 μ L, foi aplicada em camundongos infectados, sendo monitorada e aplicada a Terapia com laser vermelho em 24 e 96h. Durante o período experimental, o grupo controle não tratado não apresentou aumento estatisticamente significativo na carga fúngica, do mesmo modo, o grupo da PDT, imediatamente após o tratamento (0h), a carga fúngica (5,28 log) não apresentou diferença em relação ao grupo controle. Contudo, após 24 e 96 h, o grupo PDT apresentou redução de 1,62 log UFC/mL (24h, $p < 0,05$) e 1,16 log (96 h, $p < 0,05$)

em relação ao grupo controle, demonstrando também que a morte fúngica foi significativamente maior em 24 do que em 96 h após a PDT ($p < 0,05$).

Ainda, é importante citar que curiosamente, a Terapia Fotodinâmica, realizada em dois tempos apresentou redução significativa da área percentual de células inflamatórias ($p < 0,05$), no entanto esta redução não tenha atingido os valores normais encontrados em animais saudáveis, mas, ainda assim é possível concluir que houve uma diminuição da carga fúngica e redução de sinais inflamatórios em modelos com *C. albicans* (GONDIN et al., 2021).

Assim infere-se que, diferente do primeiro estudo, tanto os protocolos quanto a duração da observação dos experimentos foram divergentes; e apesar de ter ocorrido uma redução maior nas primeiras 24 horas, Machado-de-Sena RM, et al., (2014) ressaltou que uma recolonização fúngica tende a ocorrer, pois a carga fúngica aumentou significativamente quando comparada a 24 hrs, em virtude de o microrganismo ser colonizador da própria mucosa. Ainda com a recolonização, tal terapia se revelou segura em ambos os experimentos, apesar de haver peculiaridades em relação ao tempo de observação e utilização do método, assim como de resultados, contudo, em ambos os estudos foi possível notar a diminuição sobretudo da inflamação local e os efeitos danosos.

Todavia não presente nos experimentos supracitados, Borgia F, et al., (2018) ressalta que os efeitos colaterais da terapia fotodinâmica são descritos em algumas literaturas, que podem ser precoces ou tardios, e destaca que dentre os efeitos presentes, pode-se elencar dor, eritema, queimação, descamação, que podem ser associados ou não, observados com mais frequência após a exposição a fontes de luz nos dias subsequentes à terapia.

Apesar dos possíveis efeitos colaterais, Freire F, et al., (2016) revela que formulações lipídicas e/ou orgânicas (nanotecnologia) estão sendo desenvolvidas para minimizar esses efeitos colaterais e melhorar a biodistribuição do fotossensibilizador. Sendo que tal fato se mostrou presente em um estudo de Yang YT, et al., (2013), que utilizou lipossomas e o fotossensibilizador cloro e6 (Ce6) em conjunto com o surfactante catiônico brometo de cetiltrimetil amônio (CTAB), obtendo uma resposta promissora em cepas de *Cândida albicans*, tornando essa tecnologia promissora para a utilização em conjunto com Terapia Fotodinâmica).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fototerapia pode ser utilizada para diversas patologias transitórias e crônicas, como foi demonstrado neste estudo. As infecções recorrentes são grandes desafios para a saúde pública e para os profissionais atuantes. A candidíase vulvovaginal por sua vez causa sintomas que interferem diretamente na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Além disso, tem-se os mecanismos de resistência ao tratamento tradicional, que torna a candidíase recorrente cada vez mais comum, dificultando assim o seu manejo.

Sendo assim, a terapia fotodinâmica pode ser considerada uma opção contra os mecanismos de resistência medicamentosa, já que ela afeta diretamente o patógeno causador. Dessa forma, observa-se que esse tratamento tem um potencial significativo em se tornar uma importante alternativa à terapêutica para a candidíase vulvovaginal de repetição. Todavia, ainda são necessários mais estudos com o objetivo de produzir um protocolo terapêutico mínimo, visando a proteção do paciente e buscando dessa forma resultados para o controle e tratamento das infecções recorrentes.

REFERENCIAS

ALHAMDAN, EMAN M. Influence of contemporary photoactivated disinfection on the mechanical properties and antimicrobial activity of PMMA denture base: A systematic review and meta analysis. **Photodiagnosis Photodyn Ther** ; 42: 103523, 2023 Jun.

ALGHAMDI, ABDULRAHMAN SAEED et al. Clinical efficacy of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy versus topical antifungal agent and surgical excision for the treatment of hyperplastic candidiasis. **Photodiagnosis Photodyn Ther** ; 41: 103258, 2023 Mar.

BENOV, L. Photodynamic therapy: current status and future directions. Medical principles and practice, 2015; 24(Suppl. 1), 14-28.

BHATTACHARYA, S, et al. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. Antibiotics, 2020, 9(6), 312.

BORGIA F, et al. Early and late onset side effects of photodynamic therapy. Biomedicines, 2018; 6(1), 12.

CAUCHIE M, et al. Candida and its dual lifestyle as a commensal and a pathogen. Research in microbiology, 2017; 168(9-10), 802-810.

COSTA EGR, et al. Terapias para o tratamento de candidíase vulvovaginal. Referências em Saúde do Centro Universitário Estácio de Goiás, 2020; 3(02), 61-67.

DA SILVA SANTOS, C, et al. Candidíase vulvovaginal recorrente: o papel do enfermeiro. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, 2021; 7(3), 470-483.

DE ARAUJO IM, et al. Caracterização sistemática da resposta imune à infecção por Candida/Systematic characterization of immune response to Candida infection. Brazilian Journal of Health Review, 2020; 3(2), 3788-3803.

DE SANTI MESO, et al. Antimicrobial photodynamic therapy as a new approach for the treatment of vulvovaginal candidiasis: preliminary results. Lasers in Medical Science, 2018; 33, 1925-1931.

DE SOUZA MOURA, Larissa et al. Atividade antibiofilme da terapia fotodinâmica antimicrobiana mediada pelo extrato de Curcuma longa L. ou curcumina sobre C. glabrata. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 50, n. Especial, p. 0-0, 2022.

ESPINHEIRO R DE F, et al. Aspectos da microbiota vaginal e a relação com a candidíase em gestantes: uma revisão de literatura. Research Society and Development [Internet]. 1 de janeiro de 2022;11(1):e2911124704.

FREIRE F, et al. Photodynamic therapy of oral Candida infection in a mouse model. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2016; 159, 161-168.

GONDIM, Luana Cristina et al. Terapia fotodinâmica como coadjuvante na endodontia: Revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e20410615709-e20410615709, 2021.

JARRIN RIOS, María Alejandra et al . Terapia fotodinâmica antimicrobiana sobre Candida albicans en superficies acrílicas de prótesis dentales. Estudio in vitro. **Rev Eug Esp**, Riobamba , v. 16, n. 3, p. 72-82, dic. 2022 . Disponible en http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2661-67422022000300072&lng=es&nrm=iso . accedido en 16 oct. 2023. <https://doi.org/10.37135/ee.04.15.08>.

JORGE, L. W. V. da S. .; ROCHA, N. A.; SILVA, M. K. da; RAMOS, C. M. V. P. .; MOURÃO, P. S.; OLIVEIRA, C. G. de .; RODRIGUES FILHO, M. G.; OLIVEIRA, M. L. de; MORAES, B. C.; UCHÔA, V. T. Analysis of the pharmacological, phytochemical and microbiological profile of Brosimum gaudichaudii Trécul: A systematic review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 14, p. e498111436530, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i14.36530. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36530>. Acesso em: 17 oct. 2023.

KHALIL, M.; HAMADAH, O. Associação de Terapia Fotodinâmica e Fotobiomodulação como Tratamento Promissor do Herpes Labial: Uma Revisão Sistemática. **Fotobiomodulação, fotomedicina e cirurgia a laser**, 40(5), 299–307. 2022. <https://doi.org/10.1089/photob.2021.0186>

KWIATKOWSKI S, et al. Photodynamic therapy–mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2018; 106, 1098-1107.

MACHADO-DE-SENA RM, et al. Photodynamic therapy has antifungal effect and reduces inflammatory signals in Candida albicans-induced murine vaginitis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2014; 11(3), 275-282.

MACHADO, GABRIELA BENEDITO et al. Melhorar a terapia fotodinâmica antimicrobiana com corantes fenotiazinium e dodecil sulfato de sódio contra Candida albicans em vários estágios de crescimento. **Fotodiagnóstico Photodyn Ther** ; 42: 103628, 2023 jun.

MONTEIRO, Thalya Carvalho et al. Terapia fotodinâmica antimicrobiana: uma modalidade promissora no tratamento da estomatite protética/Antimicrobial photodynamic therapy: a promising modality in the treatment of prosthetic stomatitis. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 25886-25893, 2021.

PEREIRA AS, et al. Metodologia da pesquisa científica 1ºed [e-book]. Santa Maria RS: UFSM, 2018; 100-108p.

PEREIRA R, et al. Biofilm of Candida albicans: formation, regulation and resistance. *Journal of Applied Microbiology*, 2021; 131(1), 11-22.

POURHAJIBAGHER, M. et al. Anti-multispecies microbial biofilms and anti-inflammatory effects of antimicrobial photo-sonodynamic therapy based on acrylic resin containing nano-resveratrol. **Rev, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. Volume 43, 2023,

103669,ISSN 1572-1000, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103669>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100023003964>)

RNA; RAFIQ NB. StatPearls. **Candidiasis**. 2022

REINA, Bárbara Donadon et al. Curcumina em sistema precursor de cristal líquido para fotoinativação de espécies de Candida presentes em biofilme in situ. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 48, n. Especial, p. 17-0, 2019.

ROSATI D. et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. **Microorganisms**, 2020. 8(2), 144.

SALVADOR, Sarah Fontana. Atividade antifúngica da terapia fotodinâmica e própolis vermelha contra candida albicans: uma revisão de literatura. 2021.
<https://repositorio.ucs.br/11338/8916>

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

SINDELO, AZOLE; SEN, PINAR.; NYOKONG, TEBELLO. Photoantimicrobial activity of Schiff-base morpholino phthalocyanines against drug resistant micro-organisms in their planktonic and biofilm forms. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. Volume 42, 2023, 103519, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103519>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100023002478>)

SOARES DM, et al. Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para Candida albicans. **Braz J. Surg and Clin Res–BJSCR**, 2018; 25(1), 28-34.

SOARES, JONAS CORSINO MADURO et al. Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue-loaded polymeric micelles against Streptococcus mutans and Candida albicans biofilms. **Fotodiagnóstico Photodyn Ther ; 41: 103285, 2023 mar.**

SOBEL, JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American journal of obstetrics and gynecology**, 2016; 214(1), 15-21.

SOUSA, J. N. L. DE . et al.. Photoinactivation of Candida albicans using methylene blue as photosensitizer. **RGO - Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 63, n. 4, p. 411–417, out. 2015.

WU X.; Hu Y. Photodynamic Therapy for the Treatment of Fungal Infections. **Infection and Drug Resistance**, 2022. 3251-3266.

YANG Y.T. et al. Photodynamic inactivation of chlorin e6-loaded CTAB-liposomes against Candida albicans. **Lasers in Surgery and Medicine**, 2013; 45(3), 175-185.

Comprovante de Submissão do Artigo para a Revista Científica



CARTA DE ACEITE

Declaro para devidos fins que o artigo intitulado

**USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA EM
INFECÇÕES RECORRENTES: EVIDÊNCIA ATUAL
USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN
RECURRENT INFECTIONS: CURRENT EVIDENCE**

De autoria de:

**Ana Vitória Dias de Sousa;
Isadora Belisa Araújo Carvalho;
Thereza Beatriz Avelino de Carvalho;
Antonione Santos Bezerra Pinto.**

Foi aprovado pela Revista ft
e será publicado na

Edição Nº 127 - Volume 27 - Outubro 2023

Dr. Oston Mendes
Fundador e Editor-Chefe



Revistaft Multicientífica - ISSN:1678-0817 CNPJ:48.728.404/0001- 22
R. José Linhares, 134 - Leblon - Rio de Janeiro - RJ- Brasil.

Normas revista FT

Utiliza as normas NBR 10520/2023

Fontes, margens e espaçamentos

Fonte: tamanho 12, com exceção das notas de rodapé, citações de mais de três linhas, paginação e legendas de imagens, que deverão ser de menor tamanho.

Margens: esquerda e superior de 3 cm, e direita e inferior de 2 cm.

Espaçamento: deverá ser de 1,5, com as seguintes exceções, que deverão adotar espaçamento simples:

- citações de mais de três linhas
- notas de rodapé
- referências
- legendas das ilustrações e tabelas