

UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP

MATHEUS RIGO RIBEIRO

**ANÁLISE TRANSLACIONAL METABOLÔMICA COMPARATIVA DO FLUIDO
INTRACANAL EM PACIENTES VIVENDO COM O HIV/Aids APÓS TERAPIA
FOTODINÂMICA**

SÃO PAULO

2026

MATHEUS RIGO RIBEIRO

**ANÁLISE TRANSLACIONAL METABOLÔMICA COMPARATIVA DO FLUIDO
INTRACANAL EM PACIENTES VIVENDO COM O HIV/Aids APÓS TERAPIA
FOTODINÂMICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovani.

SÃO PAULO

2026

Ribeiro, Matheus Rigo.

Análise translacional metabolômica comparativa do fluido intracanal em pacientes vivendo com o HIV/Aids após terapia fotodinâmica / Matheus Rigo Ribeiro. - 2026.

27 f. : il. color. + CD-ROM.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista, São Paulo, 2026.

Área de concentração: Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovani.

1. Terapia fotodinâmica. 2. HIV. 3. Endodontia.
4. Metabolômica. 5. Cromatografia gasosa - Espectrometria de massas. I. Giovani, Elcio Magdalena (orientador). II. Título.

MATHEUS RIGO RIBEIRO

**ANÁLISE TRANSLACIONAL METABOLÔMICA COMPARATIVA DO FLUIDO
INTRACANAL EM PACIENTES VIVENDO COM O HIV/Aids APÓS TERAPIA
FOTODINÂMICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

_____/____/____
Prof. Dr. Elcio Magdalena Giovani
Universidade Paulista – UNIP

_____/____/____
Prof. Dr. Levy Anderson Cesar Alves
Universidade Paulista – UNIP

_____/____/____
Prof. Dr. Alfredo Mikail Melo Mesquita
Universidade Paulista – UNIP

_____/____/____
Prof. Dr. Marcos Augusto do Rego
Universidade de São Carlos – USC

_____/____/____
Prof.^a Dr.^a Cristina L.F. Ortolani
Universidade Paulista – UNIP

AGRADECIMENTOS

A Deus, por conceder sabedoria, força e propósito em cada etapa desta caminhada acadêmica.

Ao meu orientador, **Dr. Élcio Magdalena Giovanni**, expresso minha profunda gratidão pela orientação segura, pela confiança depositada em meu trabalho e pela inspiração constante ao longo de todo o processo. Sua dedicação e excelência científica foram fundamentais para a realização deste estudo.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento e apoio concedidos ao desenvolvimento deste trabalho ao longo dos últimos dois anos, fundamentais para a realização desta pesquisa e para minha formação acadêmica. Este estudo foi realizado com apoio da CAPES — Código de Financiamento 001.

Agradeço também **a todos os funcionários da UNIP**, pela disponibilidade, apoio e gentileza diária, que tornaram possível a execução desta pesquisa com qualidade e serenidade.

À minha família, minha base e meu maior incentivo: minha mãe **Daniella**, meu pai **Silvio** e meu padrasto **Marco**, pelo amor incondicional, pelas palavras de encorajamento e por acreditarem em mim mesmo nos momentos mais desafiadores.

E à minha namorada, **Sofia**, pelo carinho, paciência e apoio constante, que iluminaram os dias difíceis e tornaram esta jornada mais leve.

A todos vocês, meu mais sincero agradecimento.

RESUMO

Objetivo: Identificar possíveis candidatos a biomarcadores no fluido intracanal de pacientes vivendo com HIV/Aids (PVHIV/Aids) antes e após o tratamento endodôntico convencional, com e sem associação à terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) com verde de malaquita a 0,01%, avaliando alterações relacionadas à desinfecção e inflamação perirradicular e correlacionando-as à condição sistêmica e ao perfil de indivíduos soronegativos. **Metodologia:** Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 80009024.7.0000.5512), com 40 participantes distribuídos em quatro grupos (n = 10): G1 – pacientes HIV positivos submetidos ao tratamento endodôntico convencional com hipoclorito de sódio a 2,5% (NaOCl 2,5%); G2 – pacientes HIV positivos submetidos ao tratamento endodôntico convencional com NaOCl 2,5% associado à aPDT; G3 – indivíduos soronegativos submetidos ao tratamento endodôntico convencional com NaOCl 2,5%; e G4 – indivíduos soronegativos submetidos ao tratamento endodôntico convencional com NaOCl 2,5% associado à aPDT. Todos apresentavam necrose pulpar e lesão periapical. O tratamento foi realizado em duas sessões, com coleta do fluido intracanal antes e após a sanificação químico-mecânica. As amostras foram processadas no Dempster Mass Lab (USP) e analisadas por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) para identificação e quantificação dos biomarcadores metabólicos. **Resultados:** Sociodemográficos: A amostra (N = 40) foi composta predominantemente por adultos entre 30 e 49 anos (32,5%), com distribuição racial e de sexo equilibrada. Metabólicos: Na condição inicial, houve diferença significativa na área estrutural metabólica entre os grupos ($p < 0,001$), com maiores valores no G1 e menores no G3. Após a intervenção, não foram observadas diferenças entre os grupos ($p = 0,172$), indicando homogeneização estrutural. Foram detectados 1.100 metabólitos na coleta inicial e 884 após a intervenção, com distribuição distinta de metabólitos exclusivos entre os grupos ($p < 0,001$). A análise dos 25 metabólitos estatisticamente significativos incluiu benzamida, glutamina, phenol e derivados de indole. **Conclusão:** A intervenção promoveu homogeneização da estrutura metabólica global, sem diferenças associadas à PVHIV/Aids ou à aPDT. A presença de metabólitos exclusivos indicou perfis funcionais distintos entre as

condições avaliadas, sendo necessários novos estudos para avaliação de possíveis candidatos a biomarcadores nessa população.

Palavras-chave: Terapia fotodinâmica. HIV. Endodontia. Metabolômica. Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas.

ABSTRACT

Objective: To identify potential biomarker candidates in the intracanal fluid of people living with HIV/AIDS (PLWHA) before and after conventional endodontic treatment, with and without adjunctive antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) using 0.01% malachite green, evaluating changes related to disinfection and periradicular inflammation and correlating them with systemic condition and the profile of seronegative individuals. **Methodology:** This study was approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 80009024.7.0000.5512) and included 40 participants distributed into four groups (n = 10): G1 – HIV-positive patients submitted to conventional endodontic treatment with 2.5% sodium hypochlorite (NaOCl 2.5%); G2 – HIV-positive patients submitted to conventional endodontic treatment with NaOCl 2.5% associated with aPDT; G3 – seronegative individuals submitted to conventional endodontic treatment with NaOCl 2.5%; and G4 – seronegative individuals submitted to conventional endodontic treatment with NaOCl 2.5% associated with aPDT. All participants presented pulpal necrosis and periapical lesion. Treatment was performed in two sessions, with intracanal fluid collection before and after chemomechanical preparation. Samples were processed at the Dempster Mass Lab (USP) and analyzed by gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS) for identification and quantification of metabolomic biomarkers. **Results:** Sociodemographic data showed a sample (N = 40) predominantly composed of adults aged 30–49 years (32.5%), with balanced racial and sex distribution. Metabolomic analysis demonstrated a significant difference in global metabolomic structural area among groups at baseline ($p < 0.001$), with higher values in G1 and lower in G3. After intervention, no differences were observed among groups ($p = 0.172$), indicating structural homogenization. A total of 1,100 metabolites were detected at baseline and 884 after intervention, with distinct distribution of exclusive metabolites among groups ($p < 0.001$). The analysis of the 25 statistically significant metabolites included benzamide, glutamine, phenol, and indole derivatives. **Conclusion:** The intervention promoted homogenization of the global metabolomic structure, without differences associated with PLWHA status or aPDT. The presence of exclusive metabolites indicated distinct functional profiles among the evaluated conditions, and further studies are required to assess potential biomarker candidates in this population.

Keywords: Photodynamic therapy. HIV. Endodontics. Metabolomics. Malachite green.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC – Lamivudina

ABC – Abacavir

Aids – Síndrome da imunodeficiência adquirida

aPDT – Terapia fotodinâmica antimicrobiana

ATV/r – Atazanavir/ritonavir

CD4 – Linfócitos T CD4+

CEAPE – Centro de Estudo e Atendimento a Pacientes Especiais

DTG – Dolutegravir

EFV – Efavirenz

GC-MS – Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

HAART – Terapia antirretroviral altamente ativa

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HMDB – Human Metabolome Database

LPV/r – Lopinavir/ritonavir

NaOCl – Hipoclorito de Sódio

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PVHIV/Aids – Pacientes vivendo com HIV/Aids

SCR – Sistema de canais radiculares

SQA – Substância química auxiliar

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDF – Tenofovir

UNIP – Universidade Paulista

USP – Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

% – Porcentagem

\leq – Menor ou igual a

\geq – Maior ou igual a

$^{\circ}\text{C}$ – Graus Celsius

μL – Microlitro

J/cm^2 – Joules por centímetro quadrado

mg/mL – Miligrama por mililitro

mL – Mililitro

mm – Milímetro

nm – Nanômetro

rpm – Rotações por minuto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	CONCLUSÃO GERAL	13
	REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO	14
	ANEXOS	17
	Anexo 1 – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa	17
	Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	18
	Anexo 3 – 25 metabólitos mais representativos Grupo G1- Coleta 01	19
	Anexo 4 – 25 metabólitos mais representativos Grupo G2- Coleta 01	20
	Anexo 5 – 25 metabólitos mais representativos Grupo G3- Coleta 01	21
	Anexo 6 – 25 metabólitos mais representativos Grupo G4- Coleta 01	22
	Anexo 7 – 25 metabólitos mais representativos Grupo G1- Coleta 02.....	23
	Anexo 8 – 25 metabólitos mais representativos Grupo G2- Coleta 02.....	24
	Anexo 9 – 25 metabólitos mais representativos Grupo G3- Coleta 02.....	25
	Anexo 10 – 25 metabólitos mais representativos Grupo G4- Coleta 02.....	26
	Anexo 11 – Metabólitos analisados segundo frequência nas coletas e área em mediana em todos os grupos	27

1 INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus caracterizado pela enzima transcriptase reversa e possui tropismo preferencial por linfócitos T CD4+, células essenciais para a coordenação da resposta imune adaptativa. Essa interação resulta na redução da capacidade de defesa do hospedeiro, em razão da lise dessas células e da intensa replicação da carga viral plasmática (Gondivkar et al., 2021; Lam et al., 2022). Sendo assim, no âmbito odontológico, o HIV/Aids repercute principalmente sobre a persistência e a prevalência de processos infecciosos, em um contexto de desequilíbrio entre a microbiota oral e os mecanismos de defesa do organismo, o que aumenta a suscetibilidade a infecções crônicas e a manifestações orais (Noro Filho et al., 2012; Patton; Shugars, 1999; Ponce et al., 2025). Dessa forma, sabe-se que essas alterações na imunidade celular, quando os pacientes não estão sob tratamento, podem modificar a apresentação e a cicatrização clínica de lesões, assim como o comportamento inflamatório local, relacionadas principalmente ao periodonto e às regiões periapicais (de Brito et al., 2015; de Macedo et al., 2025; Fontes et al., 2014; Marton; Kiss, 2000; Rajadurai et al., 2022).

Nesse contexto, sabe-se que o tratamento endodôntico permite o manejo de lesões periapicais por meio da redução do processo infeccioso causado por microrganismos do sistema de canais radiculares (SCR) durante a sanificação químico-mecânica, os quais, muitas vezes, mostram-se resistentes ao tratamento em razão da complexidade anatômica radicular e da variedade de colônias organizadas em biofilmes (Mominkhan et al., 2025; Siqueira Jr; Rôças, 2009; Xu et al., 2022).

Contudo, a literatura demonstra alternativas que complementam o protocolo de desinfecção, entre elas a terapia aPDT, técnica que associa um laser de comprimento de onda na faixa do vermelho a um fotossensibilizador em concentrações adequadas (Alves-Silva et al., 2023; Ashtiani et al., 2024; Hoedke et al., 2018). O processo envolve a excitação energética instável do corante atóxico para o seu estado tripleto, seguida pela transferência de elétrons e formação de oxigênio singleto, o que confere toxicidade às células e, conseqüentemente, reduz a atividade bacteriana e inflamatória no local irradiado (Kishen, 2010; Maltarollo et al., 2025; Plotino; Grande; Mercade, 2019). Outrossim, o fotossensibilizador verde de malaquita (VM), pertencente ao grupo dos trifenilmetanos, apresenta características compatíveis para esse tipo de aplicação, mostrando-se, em estudos in vitro, uma possível alternativa

aos consagrados fenotiazínicos, como o azul de metileno e o azul de toluidina, para o manejo da microbiota do SCR (Salgado et al., 2017; Sin et al., 2021).

Trabalhos publicados *in vitro* demonstraram que o VM apresenta efetividade bactericida, sendo eficiente na diminuição de unidades formadoras de colônias de bactérias gram-positivas e gram-negativas (Junqueira et al., 2010; Prates et al., 2007). Além disso, Silva et al. (2014) avaliaram, *in vitro*, o efeito do VM sobre a viabilidade de *Enterococcus faecalis* no SCR em comparação ao azul de metileno (AM), observando resultados semelhantes e positivos quanto à descontaminação. Nessa mesma direção, outros estudos também apresentaram resultados satisfatórios, indicando redução significativa de biofilmes cultivados (Torres et al., 2022; Vilela et al., 2012).

Diante desse panorama, destaca-se que uma metodologia promissora para avaliação bioquímica do comportamento do microbioma oral e das reações de desinfecção é a análise metabolômica de biofluidos. Essa técnica, por meio de uma abordagem dinâmica e específica, realiza a derivatização de metabólitos celulares presentes em uma amostra biológica, permitindo, de maneira minimamente invasiva e com alta sensibilidade, caracterizar quantitativa e qualitativamente biomarcadores em diferentes momentos do tratamento (Klupczyńska; Dereziński; Kokot, 2015; Zhao et al., 2025). Dentre as técnicas analíticas empregadas, destaca-se a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), que apresenta altíssima sensibilidade para a detecção de metabólitos voláteis e semivoláteis, possibilitando a identificação simultânea de centenas de compostos em uma única análise. A combinação entre a separação cromatográfica e os espectros de massa confere elevado poder de identificação química, permitindo a construção de perfis metabolômicos complexos e comparáveis entre diferentes condições clínicas (Alves et al., 2016; Marinho, 2021). Nesse cenário, é possível relacionar alterações de metabólitos provenientes do fluido intracanal com a diminuição do processo de infecção e inflamação local associadas às modificações sistêmicas do hospedeiro (Gardner; Carpenter; So, 2020; Munshi et al., 2013).

Um estudo piloto analisou e identificou os metabólitos presentes em amostras de fluido do sistema de canais radiculares durante o tratamento endodôntico com a aPDT, porém, utilizando o azul de metileno, em PVHIV/Aids. Os autores observaram a identificação e caracterização de diversas moléculas candidatas a biomarcadores após a desinfecção, bem como uma possível relação com alterações sistêmicas

desses pacientes quando comparados a indivíduos soronegativos (Laporta, 2021).

Formula-se, portanto, a hipótese de que a terapia fotodinâmica antimicrobiana com verde de malaquita é capaz de modificar o perfil metabólico do fluido intracanal quando comparada ao protocolo convencional de tratamento, promovendo alterações na assinatura metabólica associadas aos processos de desinfecção e inflamação. Além disso, pressupõe-se que PVHIV/Aids apresentem biomarcadores específicos ou padrões metabólicos distintos em relação aos indivíduos soronegativos, compatíveis com o quadro de infecção endodôntica e imunocomprometimento sistêmico.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é identificar e caracterizar os metabólitos do fluido intracanal de PVHIV/Aids antes e após a aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), utilizando o fotossensibilizador verde de malaquita, analisando os processos de desinfecção e inflamação perirradicular por meio de metabólitos específicos e, a partir de uma interpretação fisiopatológica, associá-los ao contexto de pacientes imunocomprometidos e de indivíduos soronegativos.

2 CONCLUSÃO GERAL

Os resultados demonstraram que a intervenção levou à homogeneização da estrutura metabólica global, sem diferenças estruturais associadas a PVHIV/Aids e intervenção com aPDT. Em contraste, a distribuição de metabólitos exclusivos evidenciou perfis metabólicos distintos, indicando respostas funcionais específicas às diferentes condições avaliadas. Esses achados sugerem que mudanças metabólicas podem ocorrer independentemente de alterações estruturais globais, e que a avaliação de possíveis candidatos a biomarcadores dessa população necessitará de novos estudos comparativos por meio da metabolômica.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

Alves LA, Souza RC, Da Silva TM, Mendes MA, Ciamponi AL. Estudo do metaboloma de biofluidos em pacientes pediátricos nefropatas e sua associação com a doença periodontal. *Sci Investig Dent*. 2016;21(2):03.

Alves-Silva EG, Arruda-Vasconcelos R, Louzada LM, de-Jesus-Soares A, Ferraz CC, Almeida JF, et al. Effect of antimicrobial photodynamic therapy on the reduction of bacteria and virulence factors in teeth with primary endodontic infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023 Mar 1;41:103292.

Ashtiani AS, Jafari Z, Chiniforush N, Afrasiabi S. In vitro antibiofilm effect of different irradiation doses in infected root canal model. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2024 Apr;46:104053.

de Brito LC, Teles FR, Teles RP, Nogueira PM, Vieira LQ, Ribeiro Sobrinho AP. Immunological profile of periapical endodontic infections from HIV- and HIV+ patients. *Int Endod J*. 2015 Jun;48(6):533-41.

de Macedo TP, Gonçalves C, Gonçalves LS, Vidal PPP, Lima-Junior JDC, Vettore MV, et al. Subgingival Bacterial Microbiota Profile of People Living With HIV-1 Under HAART: A Systematic Review. *Spec Care Dentist*. 2025 Nov-Dec;45(6):e70121.

Fontes TV, Ferreira SM, Silva-Júnior A, dos Santos Marotta P, Noce CW, de Carvalho Ferreira D, et al. Periradicular lesions in HIV-infected patients attending the faculty of dentistry: clinical findings, socio-demographics status, habits and laboratory data-seeking an association. *Clin*. 2014;69:627-33.

Gardner A, Carpenter G, So PW. Salivary Metabolomics: From Diagnostic Biomarker Discovery to Investigating Biological Function. *Metabolites*. 2020 Jan 26;10(2):47.

Gondivkar S, Sarode SC, Gadbail AR, Yuwanati M, Sarode GS, Gondivkar RS, et al. Oro-facial opportunistic infections and related pathologies in HIV patients: A comprehensive review. *Dis Mon*. 2021 Sep;67(9):101170.

Hoedke D, Enseleit C, Gruner D, Dommisch H, Schlafer S, Dige I, et al. Effect of photodynamic therapy in combination with various irrigation protocols on an endodontic multispecies biofilm ex vivo. *Int Endod J*. 2018 Jan;51 Suppl 1:e23-34.

Junqueira JC, Ribeiro MA, Rossoni RD, Barbosa JO, Querido SM, Jorge AO. Antimicrobial photodynamic therapy: photodynamic antimicrobial effects of malachite green on *Staphylococcus*, *enterobacteriaceae*, and *Candida*. *Photomed Laser Surg*. 2010 Aug;28 Suppl 1:S67-72.

Kishen A. Advanced therapeutic options for endodontic biofilms. *Endod Topics*. 2010 Mar;22(1):99-123.

Klupczyńska A, Dereziński P, Kokot ZJ. Metabolomics in medical sciences--trends, challenges and perspectives. *Acta Pol Pharm.* 2015 Jul-Aug;72(4):629-41.

Lam PPY, Zhou N, Yiu CKY, Wong HM. Impact of Antiretroviral Therapy on Oral Health among Children Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Sep 21;19(19):11943.

Laporta, C. P. Análise do perfil metabolômico de fluido intracanal de pacientes vivendo com HIV/Aids, quando utilizada a terapia fotodinâmica associada ao tratamento endodôntico [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade Paulista; 2021.

Maltarollo TFH, Dos Santos PH, Banci HA, Bachega MO, de Oliveira BM, Duarte MHA, et al. In vitro evaluation of antimicrobial photodynamic therapy with photosensitizers and calcium hydroxide on bond strength, chemical composition, and sealing of glass-fiber posts to root dentin. *Lasers Med Sci.* 2025 Jan 28;40(1):51.

Marinho KC. Estudo do metaboloma da saliva e urina em pacientes transplantados renais e sua associação com a doença periodontal [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade Paulista; 2021.

Marton IJ, Kiss C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral Microbiol Immunol.* 2000 Jun;15(3):139-50.

Mominkhan D, Brito LCN, Yakubu AR, Larson E, Martin L, Patel M, et al. Exploring Relationships Within the Microbiome of Root Canal Infections and the Influence of Associated Clinical Parameters. *Int Endod J.* 2025 Nov;58(11):1751-63.

Munshi SU, Rewari BB, Bhavesh NS, Jameel S. Nuclear magnetic resonance based profiling of biofluids reveals metabolic dysregulation in HIV-infected persons and those on anti-retroviral therapy. *PLoS One.* 2013 May 16;8(5):e64298.

Noro Filho GA, Casarin RC, Casati MZ, Giovani EM. PDT in non-surgical treatment of periodontitis in HIV patients: a split-mouth, randomized clinical trial. *Lasers Surg Med.* 2012 Apr;44(4):296-302.

Patton LL, Shugars DC. Immunologic and viral markers of HIV-1 disease progression: implications for dentistry. *J Am Dent Assoc.* 1999 Sep;130(9):1313-22.

Plotino G, Grande NM, Mercade M. Photodynamic therapy in endodontics. *Int Endod J.* 2019 Jun;52(6):760-74.

Ponce PNO, Chaves LB, Perce-da-Silva DS, Carneiro-Alencar AL, Rodolphi CM, Soares IF, et al. Periodontal Health in Individuals Living with HIV: An Exploratory and Descriptive Molecular Approach of Microbial Interspecific and Intraspecific Diversity in Brazilian Patients. *Microorganisms.* 2025 Apr 10;13(4):867.

Prates RA, Yamada AM Jr, Suzuki LC, Eiko Hashimoto MC, Cai S, Gouw-Soares S, et al. Bactericidal effect of malachite green and red laser on *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Photochem Photobiol B.* 2007 Jan 3;86(1):70-6.

Rajadurai SG, Maharajan MK, Veetil SK, Gopinath D. Comparative Efficacy and Safety of Antifungal Agents in the Prophylaxis of Oropharyngeal Candidiasis among HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2022 Mar 31;12(4):515.

Salgado DMRA, Noro-Filho GA, Cortes ARG, Arita ES, Casarin RCV, Costa C, et al. Effect of photodynamic therapy with malachite green on non-surgical periodontal treatment in HIV patients: a pilot split-mouth study. *Lasers Med Sci*. 2017 Jul;32(5):1213-7.

Silva EJ, Coutinho-Filho WP, Andrade AO, Herrera DR, Coutinho-Filho TS, Krebs RL. Evaluation of photodynamic therapy using a diode laser and different photosensitizers against enterococcus faecalis. *Acta Odontol Latinoam*. 2014;27(2):63-5.

Sin JH, Walsh LJ, Figueredo CM, George R. Evaluation of effectiveness of photosensitizers used in laser endodontics disinfection: A systematic review. *Transl Biophotonics*. 2021 Mar;3(1):e202000007.

Siqueira Jr JF, Rôças IN. Diversity of endodontic microbiota revisited. *J Dent Res*. 2009 Nov;88(11):969-81.

Torres F, Mallma A, Munayco A, Sotomayor O, Mauricio F, Mayta-Tovalino F. Antibacterial Effect of Red Laser Therapy on *Enterococcus faecalis* Using Different Photosensitizers: An In Vitro Study. *Int J Dent*. 2022 Feb 10;2022:7408554.

Vilela SF, Junqueira JC, Barbosa JO, Majewski M, Munin E, Jorge AO. Photodynamic inactivation of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* biofilms by malachite green and phenothiazine dyes: an in vitro study. *Arch Oral Biol*. 2012 Jun;57(6):704-10.

Xu H, Ye Z, Zhang A, Lin F, Fu J, Fok ASL. Effects of concentration of sodium hypochlorite as an endodontic irrigant on the mechanical and structural properties of root dentine: A laboratory study. *Int Endod J*. 2022 Oct;55(10):1091-102.

Zhao X, Chen X, Lu Y, Zhou Z, Lin P, Lin Y, et al. Saliva metabolomics: a non-invasive frontier for diagnosing and managing oral diseases. *J Transl Med*. 2025 May 24;23(1):582.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE PAULISTA -
UNIP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil Metabólico do Fluido Intracanal Correlacionando Terapia Fotodinâmica com Verde de Malaquita em Pacientes Vivendo com HIV/AIDS

Pesquisador: MATHEUS RIGO RIBEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80009024.7.0000.5512

Instituição Proponente: ASSOCIACAO UNIFICADA PAULISTA DE ENSINO RENOVADO OBJETIVO-

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.041.864

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro Participante:

Gostaríamos de convidá-lo a participar como voluntário da pesquisa: Perfil Metabólico do Flúido Intracanal Correlacionando Terapia Fotodinâmica com Verde de Malaquita em Pacientes Vivendo com HIV/AIDS que se refere a um projeto de pesquisa do(s) estudante(s) Matheus Rigo Ribeiro que pertence(m) ao Curso de Projeto de Mestrado em Odontologia da Universidade Paulista

O(s) objetivo(s) deste estudo tem como avaliar o nível de contaminação microbiana e inflamatória nas lesões dos dentes selecionados para o tratamento de canal, além da análise de eficiência em associação a terapia do laser de baixa potência ao corante “verde de malaquita”.

Os resultados contribuirão para melhor validação do tratamento da endodontia com o a terapia fotodinâmica em pacientes vivendo com HIV/AIDS

Sua forma de participação consiste no tratamento endodôntico do dente necessitado em duas sessões, em que será utilizado um laser de baixa potência durante o tratamento de canal.

Seu nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa, o que garante seu anonimato e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Não será cobrado nada e não haverá gastos decorrentes de sua participação. Se houver algum dano decorrente da pesquisa, o participante será indenizado nos termos da Lei.

Considerando que toda pesquisa oferece algum tipo de risco, nesta pesquisa o risco pode ser avaliado como: mínimo e esse risco pode ser explicado como sensação minimamente dolorosa durante as sessões no dente selecionado para o tratamento endodôntico.

São esperados os seguintes benefícios para você, decorrente da sua participação nesta pesquisa: O benefício do tratamento de canal para redução da sintomatologia e da lesão presente no elemento dentário, além da associação do laser de baixa potência durante o tratamento. Caso tenha interesse você pode pedir o envio por e-mail do resultado da sua participação.

Gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento, ou ainda descontinuar sua

Anexo 3 – 25 Metabólitos mais representativos Grupo G1- Coleta 01

Rank	Composto	Área Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio Padrão	N
1	Hydroperoxide, 1-methyl-1-phenylethyl	26.439.519	26.439.519	26.439.519	26.439.519	NA	1
2	Bicyclo[2.2.1]heptane-2-acetic acid, 3-oxo-, (1R,3S,3R,4S)-	24.186.692	24.186.692	24.186.692	24.186.692	NA	1
3	Acetic acid, 4-(3-acetylamino-2-oxopropyl)phenyl ester	23.161.265	23.161.265	23.161.265	23.161.265	0	2
4	Quinuclidine-3-ol	21.143.002	21.143.002	21.143.002	21.143.002	NA	1
5	Tricyclo[3.1.0.0.2,6]hex-3-ene-3-carbonitrile	19.213.007	19.213.007	19.213.007	19.213.007	NA	1
6	L-Glutamine, N2-(phenylacetyl)-	18.290.569	13.503.591	37.540.592	132.497	16.150.348	6
7	Acetamide, N-[2-(acetyloxy)-1-methyl-2-phenylethyl]-N-methyl-	14.594.918	15.193.370	15.193.370	13.398.015	1.036.549	3
8	1H-Pyrrole-2,5-dione, 3-ethyl-4-methyl-	13.026.657	70.672	38.938.627	70.672	22.440.424	3
9	Mandelamide, N-(1-naphthylethyl)-	12.457.878	12.457.878	12.457.878	12.457.878	0	2
10	1H-Indole-3-acetamide	11.594.929	11.594.929	11.594.929	11.594.929	0	2
11	1H-Indole, 4-methyl-	11.189.857	11.189.857	11.189.857	11.189.857	NA	1
12	Cyclohexane, 1,2-dibromo-1-methyl-4-(2-acetamidopropan-2-yl)-	10.756.092	10.756.092	16.636.667	4.875.517	8.316.389	2
13	Tricyclo[2.2.1.0.2,6]heptane-3-methanol, 2,3-dimethyl-	10.206.368	12.117.621	12.282.658	4.307.572	3.933.300	4
14	Methanone, (4-chlorophenyl)phenyl-	9.389.753	9.389.753	9.389.753	9.389.753	0	2
15	Benzenemethanol, alpha-(2-nitrocyclopentyl)-, [1.alpha.(R@),2.alpha.]-	9.278.254	9.278.254	9.278.254	9.278.254	0	2
16	Benzamide	9.262.090	12.205.120	15.933.690	77.483	6.096.150	9
17	Mequinol	9.045.694	9.534.820	9.534.820	8.067.441	847.191,7	3
18	Formamide, N,N-dibutyl-	8.200.823	8.200.823	8.200.823	8.200.823	NA	1
19	Phenol, 4-methyl-	7.965.221	6.825.247	25.150.988	55.646	8.276.577	9
20	1,2-Naphthalenedione, 4-(4-morpholinyl)-	7.524.062	7.524.062	7.524.062	7.524.062	0	2
21	Methanone, (3-chlorophenyl)phenyl-	7.493.513	8.468.012	8.468.012	5.544.515	1.687.882	3
22	1-Carboxyethyl-4-methylquinolinium ion	7.486.914	7.486.914	7.486.914	7.486.914	NA	1
23	Butanedioic acid, ethyl-, dimethyl ester	7.246.275	7.246.275	7.246.275	7.246.275	NA	1
24	Thioglutamine, N-benzoyloxycarbonyl-	6.883.659	6.883.659	6.883.659	6.883.659	NA	1
25	1(2H)-Pyridinecarboxaldehyde, 3,4-dihydro-5-(2-piperidinyl)-	6.627.680	6.627.680	6.627.680	6.627.680	0	2

Anexo 4 – 25 Metabólitos mais representativos Grupo G2- Coleta 01

Rank	Composto	Área Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio Padrão	N
1	Benzamide	7.086.087	7.086.087	9.870.251	4.301.923	3.937.402	2
2	(3-Ethyl-3-hydroxy-azetidín-1-yl)-phenyl-methanone	6.015.934	6.015.934	7.524.478	4.507.391	2.133.403	2
3	Methanone, (3-chlorophenyl)phenyl-	5.350.040	5.350.040	5.350.040	5.350.040	NA	1
4	Methylparaben	4.466.326	4.466.326	5.853.514	3.079.138	1.961.780	2
5	Methanone, (4-chlorophenyl)phenyl-	3.058.298	3.058.298	3.058.298	3.058.298	NA	1
6	Benzamide, N-(2-oxopropyl)-	2.663.145	2.663.145	2.663.145	2.663.145	NA	1
7	Glycine, N-benzoyl-, methyl ester	2.640.020	2.380.153	5.481.522	58.384	2.720.892	3
8	L-Glutamine, N2-(phenylacetyl)-	1.676.140	1.676.140	2.144.801	1.207.478	662.787,4	2
9	3-tert-Butyl-4-hydroxyanisole	1.415.121	972.859	3.123.166	149.339	1.535.451	3
10	Benzamide, N-methyl-	1.414.678	654.023	3.161.382	431.588	1.214.095	7
11	1H-Purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-3,7-dimethyl-	1.396.182	1.396.182	1.558.714	1.233.650	229.855	2
12	1H-Indole-3-acetic acid, methyl ester	1.384.214	1.384.214	1.858.032	910.395	670.080,5	2
13	Tricyclo[3.3.0.0(2,8)]octan-3-one, 4-methyl-4-(propan-2-on-1-yl)-	1.360.736	1.360.736	1.360.736	1.360.736	NA	1
14	Cyclopentasiloxane, decamethyl-	1.276.275	744.699	3.827.665	20.170	1.491.028	7
15	Phenol, 2-methoxy-	1.200.090	1.200.090	1.200.090	1.200.090	NA	1
16	(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclopentyl)-acetonitrile	1.104.768	1.104.768	1.104.768	1.104.768	NA	1
17	Benzene, 1,1'-(1,4-dimethyl-1,4-butanediyl)bis-	1.095.272	1.095.272	1.095.272	1.095.272	NA	1
18	Mannitol	1.070.270	1.070.270	1.070.270	1.070.270	NA	1
19	Leucine	984.370	523.136	2.635.567	255.640	1.109.630	4
20	3-Benzoyl-2-t-butyl-oxazolidin-5-one	923.263	923.263	1.084.945	761.581	228.652,9	2
21	Hydroxybutyrate acid, 3-	898.824	898.824	1.052.948	744.699	217.965	2
22	Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-1-methoxy-	875.193	875.193	875.193	875.193	NA	1
23	Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-	863.189	953.696	1.895.924	83.024	673.474,7	7
24	Benzoic acid, 4-hydroxy-3-methoxy-, methyl ester	853.011	853.011	1.060.807	645.215	293.867,9	2
25	4-Morpholineethanol	850.942	850.942	967.094	734.789	164.264,4	2

Anexo 5 – 25 Metabólitos mais representativos Grupo G3- Coleta 01

Rank	Composto	Área Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio Padrão	N
1	Isoquinoline	10.807.054	10.807.054	21.501.759	112.350	15.124.596	2
2	Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-	9.868.011	9.868.011	18.587.972	1.148.050	12.331.887	2
3	Phenol, 4-methyl-	8.315.329	8.406.130	15.607.877	93.080	5.646.164	5
4	1-Aziridinepropanol, 2-methyl-3-(1-methylethyl)-, trans-	8.095.239	8.095.239	16.128.855	61.623	11.361.249	2
5	Indole	6.293.391	514.867	23.898.422	245.408	11.737.480	4
6	2,5-Dipropionylpyrazine	5.753.850	5.753.850	10.482.914	1.024.786	6.687.906	2
7	L-Glutamine, N2-(phenylacetyl)-	5.514.067	6.085.500	6.085.500	4.371.202	989.750,4	3
8	Mequinol	4.960.760	4.737.952	6.467.640	3.676.689	1.408.753	3
9	Benzamide	4.457.102	853.156	12.206.563	311.588	6.716.690	3
10	Ethanamine(2-phenyl), methyl-trifluoroacetyl-	4.088.078	4.088.078	6.993.840	1.182.316	4.109.368	2
11	Morpholine, 4-octadecyl-	3.959.465	3.959.465	7.834.608	84.322	5.480.280	2
12	Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-	2.801.281	2.676.973	3.823.628	2.075.539	534.931,6	7
13	Methylenebis(2,4,6-triisopropylphenylphosphine)	2.769.022	2.592.771	6.693.277	583.920	2.298.409	10
14	Cyclopentasiloxane, decamethyl-	2.709.919	140.978	7.152.181	44.423	3.412.846	10
15	Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	2.666.385	219.192	6.954.900	7.198	3.351.318	10
16	Glycine, N-benzoyl-, methyl ester	2.609.778	2.609.778	5.082.771	136.786	3.497.340	2
17	Ethyl pentadecyl ether	2.583.230	2.583.230	2.583.230	2.583.230	0	2
18	1s,4R,7R,11R-1,3,4,7-Tetramethyltricyclo[5.3.1.0(4,11)]undec-2-en-8-one	2.479.081	2.599.316	2.935.273	1.678.356	433.967,8	7
19	Disiloxane, hexamethyl-	2.430.204	2.430.204	2.430.204	2.430.204	NA	1
20	N-CBZ-L-tyrosyl-L-valine	2.235.552	2.235.552	4.114.098	357.005	2.656.666	2
21	Methanone, (3-chlorophenyl)phenyl-	1.998.254	1.998.254	1.998.254	1.998.254	0	2
22	1H-Indole, 4-methyl-	1.594.693	1.594.693	2.958.629	230.757	1.928.897	2
23	1H-Purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-3,7-dimethyl-	1.534.006	1.534.006	1.534.006	1.534.006	0	2
24	(3-Ethyl-3-hydroxy-azetidin-1-yl)-phenyl-methanone	1.303.466	1.303.466	1.682.400	924.532	535.893,6	2
25	Benzeneacetic acid	1.218.726	1.218.726	2.264.361	173.091	1.478.751	2

Anexo 6 – 25 Metabólitos mais representativos Grupo G4- Coleta 01

Rank	Composto	Área Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio Padrão	N
1	Phenol, 4-[(dimethylamino)methyl]-3,5-dimethyl-, methylcarbamate (ester)	23.173.167	23.173.167	23.173.167	23.173.167	0	3
2	Ethyl pentadecyl ether	13.134.781	13.134.781	21.501.759	4.767.803	11.832.694	2
3	2-Propenamide, N,N-bis(1-methylethyl)-	12.206.563	12.206.563	12.206.563	12.206.563	NA	1
4	8-Pentadecanol	12.081.629	12.081.629	12.081.629	12.081.629	0	3
5	Phenol, 4-methyl-	9.473.761	9.525.517	18.388.980	415.832	9.766.467	6
6	Glycine, N-benzoyl-	8.596.348	9.877.736	15.778.581	39.275	7.992.197	6
7	Valine	7.817.251	7.817.251	9.561.943	6.072.559	2.467.367	2
8	Benzamide, N-methyl-	7.551.106	7.551.106	12.679.171	2.423.042	5.617.513	6
9	2-(E)-Hexenoic acid, (4S)-amino-5-methyl-	7.244.777	7.244.777	7.244.777	7.244.777	NA	1
10	L-Glutamine, N2-(phenylacetyl)-	7.151.018	2.033.950	17.186.594	415.122	8.349.640	8
11	1-[Phenylpropionyl]-4-[5-phenyl-4-oxo-2-oxazolin-2-yl]piperazine	5.685.467	5.685.467	5.685.467	5.685.467	0	3
12	Furo[3,4-c]pyridin-1(3H)-one, 7-hydroxy-6-methyl-	5.549.446	5.549.446	5.549.446	5.549.446	NA	1
13	Cyclopentasiloxane, decamethyl-	5.462.612	6.899.786	7.545.087	43.212	2.858.421	6
14	L-Proline, 3-hydroxy-4-methyl-, (3s,4s)-	4.738.228	4.738.228	8.174.260	1.302.197	4.859.282	2
15	Acetamide, N-2-naphthalenyl-	4.114.098	4.114.098	4.114.098	4.114.098	NA	1
16	Imidazole, 4-fluoro-5-aminocarbonyl-	4.075.133	4.075.133	7.834.608	315.658	5.316.700	2
17	1-Propanol, 2-methyl-2-(propylamino)-, benzoate	3.919.532	3.919.532	3.919.532	3.919.532	NA	1
18	1,3,2-Dioxaphosphorinane, 2-(2-fluoroethoxy)-, 5,5-dimethyl-	3.767.308	3.767.308	3.767.308	3.767.308	0	3
19	2-Isopropylphenyl-thiourea	3.636.221	3.636.221	3.636.221	3.636.221	NA	1
20	Glycyl-L-tryptophyl-glycine	3.549.664	3.549.664	3.935.652	3.163.676	545.869,5	2
21	Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	3.119.800	2.650.772	7.158.043	19.613	3.650.731	4
22	Methylparaben	2.963.386	2.963.386	2.963.386	2.963.386	NA	1
23	1H-Indole, 2-methyl-	2.957.266	2.957.266	2.957.266	2.957.266	NA	1
24	Ethyl 2-[3-(2,4-difluorophenyl)ureido]-3,3,3-trifluoropropionate	2.953.161	2.953.161	5.867.858	38.464	4.122.004	2
25	2-Hydroxy-1,7-naphthyridine	2.924.777	2.924.777	4.183.561	1.665.993	1.780.189	2

Anexo 7 – 25 Metabólitos mais representativos Grupo G1- Coleta 02

Rank	Composto	Área Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio Padrão	N
1	Stearic acid	32.174.332	32.174.332	32.174.332	32.174.332	NA	1
2	Lysine	26.834.220	26.834.220	26.834.220	26.834.220	NA	1
3	2,6-Dimethylmorpholine-4-carbothioic acid 2-[1-[3-isoquinolyl]ethyl]hydrazide	23.224.309	30.672.306	38.938.627	61.994	20.480.543	3
4	d-Erythro-pentose, 2-deoxy-3,4,5-tris-O-(trimethylsilyl)-, o-methyloxime	20.024.232	20.024.232	20.024.232	20.024.232	NA	1
5	Glutamic Acid	19.225.031	19.225.031	19.225.031	19.225.031	NA	1
6	Germane, trimethyl(1-methyl-2-butenyl)-	18.528.433	18.528.433	18.528.433	18.528.433	NA	1
7	Maltose, octakis(trimethylsilyl)-	17.880.093	11.656.792	42.452.171	3.328.222	16.855.651	6
8	acetylneuraminic acid	17.642.135	17.642.135	17.642.135	17.642.135	NA	1
9	1,3,5-Triazine, 2,4,6-tris[(trimethylsilyl)oxy]-	15.783.461	10.446.264	38.115.205	53.966	18.150.942	6
10	Leucine di-TMS	12.721.203	12.721.203	12.721.203	12.721.203	NA	1
11	Trimethylsilyl ether of glycerol	12.295.081	12.350.306	22.953.438	188.324	8.825.262	7
12	Hydroxybutyrate	11.258.813	7.525.027	26.439.519	3.545.678	10.488.112	4
13	Maltose	10.348.235	11.690.921	12.389.279	6.964.506	2.951.126	3
14	D-Glucose, 4-O-[2,3,4,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-beta-D-glucofuranosyl]-2,3,5,6-tetrakis-O-(trimethylsilyl)-	10.261.155	5.484.630	34.265.661	4.678.754	11.799.696	6
15	Arginine	9.913.090	9.913.090	9.913.090	9.913.090	NA	1
16	L-Norvaline, N-(trimethylsilyl)-, trimethylsilyl ester	9.410.811	9.459.046	18.745.171	28.215	9.358.571	3
17	Acetic acid, [(trimethylsilyl)oxy]-, trimethylsilyl ester	8.607.555	68.785	29.803.548	27.514	12.847.165	9
18	1H-Imidazole, 2-methyl-4-nitro-	8.423.396	8.423.396	8.423.396	8.423.396	NA	1
19	beta-D-Glucofuranose, 1,2,3,4,6-pentakis-O-(trimethylsilyl)-	8.200.823	8.200.823	8.200.823	8.200.823	NA	1
20	Trisiloxane, 1,1,1,5,5,5-hexamethyl-3,3-bis[(trimethylsilyl)oxy]-	7.810.952	7.810.952	15.491.277	130.626	10.861.620	2
21	D-Glucose	7.157.219	9.448.040	10.435.770	1.587.848	4.848.435	3
22	Urea, N,N'-bis(trimethylsilyl)-	7.121.595	3.191.238	35.208.271	29.009	8.681.943	22
23	(+/-)-2,3-Butanediol diTMS	7.033.339	9.313.138	11.271.269	515.609	5.728.802	3
24	Silanol, trimethyl-, phosphate (3:1)	6.534.643	134.413	21.749.960	36.432	8.191.760	9
25	Imidazole, 2-bromo-4-methyl-5-nitro-	6.247.616	6.247.616	6.247.616	6.247.616	NA	1

Anexo 8 – 25 Metabólitos mais representativos Grupo G2- Coleta 02

Rank	Composto	Área Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio Padrão	N
1	Benzamide	7.086.087	7.086.087	9.870.251	4.301.923	3.937.402	2
2	(3-Ethyl-3-hydroxy-azetidín-1-yl)-phenyl-methanone	6.015.934	6.015.934	7.524.478	4.507.391	2.133.403	2
3	Methanone, (3-chlorophenyl)phenyl-	5.350.040	5.350.040	5.350.040	5.350.040	NA	1
4	Methylparaben	4.466.326	4.466.326	5.853.514	3.079.138	1.961.780	2
5	Methanone, (4-chlorophenyl)phenyl-	3.058.298	3.058.298	3.058.298	3.058.298	NA	1
6	Benzamide, N-(2-oxopropyl)-	2.663.145	2.663.145	2.663.145	2.663.145	NA	1
7	Glycine, N-benzoyl-, methyl ester	2.640.020	2.380.153	5.481.522	58.384	2.720.892	3
8	Cyclopentasiloxane, decamethyl-	1.765.238	1.606.558	3.827.665	20.170	1.894.599	4
9	L-Glutamine, N2-(phenylacetyl)-	1.676.140	1.676.140	2.144.801	1.207.478	662.787,4	2
10	3-tert-Butyl-4-hydroxyanisole	1.415.121	972.859	3.123.166	149.339	1.535.451	3
11	Benzamide, N-methyl-	1.414.678	654.023	3.161.382	431.588	1.214.095	7
12	1H-Purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-3,7-dimethyl-	1.396.182	1.396.182	1.558.714	1.233.650	229.855	2
13	1H-Indole-3-acetic acid, methyl ester	1.384.214	1.384.214	1.858.032	910.395	670.080,5	2
14	Tricyclo[3.3.0.0(2,8)]octan-3-one, 4-methyl-4-(propan-2-on-1-yl)-	1.360.736	1.360.736	1.360.736	1.360.736	NA	1
15	Phenol, 2-methoxy-	1.200.090	1.200.090	1.200.090	1.200.090	NA	1
16	(2-Isopropenyl-5-methyl-cyclopentyl)-acetonitrile	1.104.768	1.104.768	1.104.768	1.104.768	NA	1
17	Benzene, 1,1'-(1,4-dimethyl-1,4-butanediyl)bis-	1.095.272	1.095.272	1.095.272	1.095.272	NA	1
18	Mannitol	1.070.270	1.070.270	1.070.270	1.070.270	NA	1
19	3-Benzoyl-2-t-butyl-oxazolidin-5-one	923.263	923.263	1.084.945	761.581	228.652,9	2
20	Hydroxybutyrate acid, 3-	898.824	898.824	1.052.948	744.699	217.965	2
21	Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-1-methoxy-	875.193	875.193	875.193	875.193	NA	1
22	Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-	861.850	662.008	1.895.924	227.458	757.583,6	4
23	Benzoic acid, 4-hydroxy-3-methoxy-, methyl ester	853.011	853.011	1.060.807	645.215	293.867,9	2
24	4-Morpholineethanol	850.942	850.942	967.094	734.789	164.264,4	2
25	1H-Pyrrole-2-carboxylic acid, 3-ethyl-4,5-dimethyl-, ethyl ester	835.164	835.164	835.164	835.164	NA	1

Anexo 9 – 25 Metabólitos mais representativos Grupo G3- Coleta 02

Rank	Composto	Área Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio Padrão	N
1	Isoquinoline	10.807.054	10.807.054	21.501.759	112.350	15.124.596	2
2	Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-	9.868.011	9.868.011	18.587.972	1.148.050	12.331.887	2
3	Phenol, 4-methyl-	8.682.678	9.462.776	15.607.877	93.080	5.129.620	6
4	1-Aziridinepropanol, 2-methyl-3-(1-methylethyl)-, trans-	8.095.239	8.095.239	16.128.855	61.623	11.361.249	2
5	2,5-Dipropionylpyrazine	5.753.850	5.753.850	10.482.914	1.024.786	6.687.906	2
6	L-Glutamine, N2-(phenylacetyl)-	5.472.021	5.715.692	6.085.500	4.371.202	812.491,3	4
7	Benzamide	5.451.192	6.337.201	12.206.563	311.588	4.386.963	6
8	Mequinol	5.337.480	5.602.796	6.467.640	3.676.689	1.375.037	4
9	Cyclopentasiloxane, decamethyl-	4.396.347	6.184.269	7.152.181	73.926	3.266.849	8
10	Indole	4.355.163	478.706	23.898.422	245.408	9.574.822	6
11	Ethanamine(2-phenyl), methyl-trifluoroacetyl-	4.088.078	4.088.078	6.993.840	1.182.316	4.109.368	2
12	Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	2.917.897	101.060	6.954.900	7.198	3.454.143	9
13	Morpholine, 4-octadecyl-	2.644.466	84.322	7.834.608	14.468	4.494.930	3
14	Glycine, N-benzoyl-, methyl ester	2.483.890	2.918.786	5.082.771	98.832	2.327.247	7
15	Methylenebis(2,4,6-triisopropylphenylphosphine)	2.348.714	1.789.111	6.693.277	204.621	2.065.298	15
16	Lactic Acid	2.288.893	2.288.893	2.288.893	2.288.893	NA	1
17	N-CBZ-l-tyrosyl-l-valine	2.235.552	2.235.552	4.114.098	357.005	2.656.666	2
18	Methanone, (3-chlorophenyl)phenyl-	2.087.732	1.998.254	2.266.689	1.998.254	154.981	3
19	Ethyl pentadecyl ether	1.993.171	2.319.043	2.583.230	330.267	947.681,8	5
20	Hydroxybutyrate acid	1.765.475	1.765.475	1.765.475	1.765.475	NA	1
21	Disiloxane, hexamethyl-	1.643.640	1.643.640	2.430.204	857.076	1.112.370	2
22	1H-Indole, 4-methyl-	1.594.693	1.594.693	2.958.629	230.757	1.928.897	2
23	Leucine	1.425.268	1.425.268	1.425.268	1.425.268	NA	1
24	Benzene, 1-(1,3-dimethyl-3-butenyl)-4-methoxy-	1.314.785	1.432.602	1.432.602	1.079.152	204.064,5	3
25	(3-Ethyl-3-hydroxy-azetidin-1-yl)-phenyl-methanone	1.303.466	1.303.466	1.682.400	924.532	535.893,6	2

Anexo 10 – 25 Metabólitos mais representativos Grupo G4- Coleta 02

Rank	Composto	Área Média	Mediana	Máximo	Mínimo	Desvio Padrão	N
1	Phenol, 4-[(dimethylamino)methyl]-3,5-dimethyl-, methylcarbamate (ester)	23.173.167	23.173.167	23.173.167	23.173.167	0	3
2	Ethyl pentadecyl ether	13.134.781	13.134.781	21.501.759	4.767.803	11.832.694	2
3	2-Propenamide, N,N-bis(1-methylethyl)-	12.206.563	12.206.563	12.206.563	12.206.563	NA	1
4	8-Pentadecanol	12.081.629	12.081.629	12.081.629	12.081.629	0	3
5	Phenol, 4-methyl-	9.473.761	9.525.517	18.388.980	415.832	9.766.467	6
6	Glycine, N-benzoyl-	8.596.348	9.877.736	15.778.581	39.275	7.992.197	6
7	Valine	7.817.251	7.817.251	9.561.943	6.072.559	2.467.367	2
8	Benzamide, N-methyl-	7.551.106	7.551.106	12.679.171	2.423.042	5.617.513	6
9	2-(E)-Hexenoic acid, (4S)-amino-5-methyl-	7.244.777	7.244.777	7.244.777	7.244.777	NA	1
10	L-Glutamine, N2-(phenylacetyl)-	7.151.018	2.033.950	17.186.594	415.122	8.349.640	8
11	1-[Phenylpropionyl]-4-[5-phenyl-4-oxo-2-oxazolin-2-yl]piperazine	5.685.467	5.685.467	5.685.467	5.685.467	0	3
12	Furo[3,4-c]pyridin-1(3H)-one, 7-hydroxy-6-methyl-	5.549.446	5.549.446	5.549.446	5.549.446	NA	1
13	Cyclopentasiloxane, decamethyl-	5.462.612	6.899.786	7.545.087	43.212	2.858.421	6
14	1-Proline, 3-hydroxy-4-methyl-, (3s,4s)-	4.738.228	4.738.228	8.174.260	1.302.197	4.859.282	2
15	Acetamide, N-2-naphthalenyl-	4.114.098	4.114.098	4.114.098	4.114.098	NA	1
16	Imidazole, 4-fluoro-5-aminocarbonyl-	4.075.133	4.075.133	7.834.608	315.658	5.316.700	2
17	1-Propanol, 2-methyl-2-(propylamino)-, benzoate	3.919.532	3.919.532	3.919.532	3.919.532	NA	1
18	Cyclotetrasiloxane, octamethyl-	3.840.370	5.260.846	7.158.043	19.613	3.548.519	5
19	1,3,2-Dioxaphosphorinane, 2-(2-fluoroethoxy)-, 5,5-dimethyl-	3.767.308	3.767.308	3.767.308	3.767.308	0	3
20	2-Isopropylphenyl-thiourea	3.636.221	3.636.221	3.636.221	3.636.221	NA	1
21	Glycyl-L-tryptophyl-glycine	3.549.664	3.549.664	3.935.652	3.163.676	545.869,5	2
22	Methylparaben	2.963.386	2.963.386	2.963.386	2.963.386	NA	1
23	1H-Indole, 2-methyl-	2.957.266	2.957.266	2.957.266	2.957.266	NA	1
24	Ethyl 2-[3-(2,4-difluorophenyl)ureido]-3,3,3-trifluoropropionate	2.953.161	2.953.161	5.867.858	38.464	4.122.004	2
25	2-Hydroxy-1,7-naphthyridine	2.924.777	2.924.777	4.183.561	1.665.993	1.780.189	2

Anexo 11 – Metabólitos analisados segundo frequência nas coletas e área em mediana em todos os grupos

Metabólito	G1	G2	G3	G4
Benzamide	P1	P1, P2	P1, P2	P1
L-Glutamine	P1	P1, P2	P1, P2	P1, P2
Phenol	P1	P1, P2	P1, P2	P1, P2
Indole / derivados de indole	P1, P2	P1, P2	P1, P2	P1, P2