

TERAPIA FOTODINÂMICA: UM MÉTODO ALTERNATIVO PARA TRATAMENTO DA CANDIDÍASE BUCAL

Letícia Targino Campos¹; Elizabeth Alves de Lima¹; Isabella Jaderlino Dias²; Jozinete Vieira Pereira³; Daliana Queiroga de Castro Gomes³.

Universidade Estadual da Paraíba
leticiatcodonto@gmail.com

Resumo: A candidíase bucal é considerada uma das infecções fúngicas mais frequentes nos seres humanos e é causada pela ação de diversos fatores que levam ao desequilíbrio entre as espécies de *Candida* que estão presentes na microbiota bucal normal dos indivíduos. Atualmente, o controle da infecção por *Candida* tornou-se um verdadeiro desafio para os profissionais de saúde, levando em consideração que o uso frequente de medicamentos antifúngicos ao longo do tempo foi responsável por induzir a formação de espécies cada vez mais resistentes. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo realizar uma análise da eficácia da terapia fotodinâmica como um método alternativo ao tratamento da candidíase bucal em comparação aos métodos convencionais realizados com antifúngicos sintéticos. A pesquisa foi elaborada por meio de uma revisão de literatura, baseada em livros e artigos científicos pesquisados nas bases de dados PubMed e Scielo, entre o período de 2000 a 2015. Conclui-se que a Terapia Fotodinâmica pode ser considerada uma alternativa importante para o tratamento de candidíase bucal, considerando-se a sua capacidade de compensar as limitações ocasionadas pelas terapias convencionais bem como os malefícios destas no tratamento contra *Candida*.

Palavras-chave: Terapia Fotodinâmica, Terapia a laser, Candidíase bucal, *Candida albicans*.

Introdução

A microbiota da cavidade bucal, na maioria dos indivíduos, é composta por diversos micro-organismos inclusive espécies de *Candida*, que em condições de normalidade existem sob relação comensal, ou seja, sem provocar manifestações clínicas, que indique a sua presença. No entanto, por serem leveduras oportunistas, algumas alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro, como a imunossupressão, estresse ou endocrinopatias, podem levar a um

desequilíbrio capaz de desencadear a infecção fúngica denominada candidíase (KHAN; AHMAD, 2012).

Indivíduos com candidíase bucal, que é considerada uma das infecções fúngicas mais frequentes nos seres humanos, podem relatar desconforto, como a sensação de ardor, disfagia e disgeusia associada. Em casos envolvendo imunocomprometimento, poderá haver extensão da infecção para a traqueia e esôfago, originando erosões sintomáticas. Raramente, pode levar a disseminação sistêmica, resultando em um quadro de fungemia (SHARON; FAZEL, 2010).

Entre os fatores que são capazes de desencadear a candidíase bucal, destacam-se o uso de próteses totais, próteses parciais removíveis provisórias e aparelhos ortodônticos removíveis, doenças imunossupressoras, como as causadas pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), ou outras condições que afetem o sistema imunológico do indivíduo (LALLA, 2010). Apesar de várias espécies de *Candida* terem sido isoladas da saliva de indivíduos com candidíase, a *C. albicans* é a mais frequente em lesões bucais por este tipo de infecção (SILVA-ROCHA et al., 2014).

O aparecimento de linhagens mais resistentes de micro-organismos pelo uso rotineiro de medicamentos antifúngicos, além da grande ocorrência de infecções nasocomiais em pacientes imunocomprometidos capazes de induzir a formação de micro-organismos fúngicos patogênicos, bem como a escassez de agentes seguros e específicos com capacidade fungicida, consistem nas principais causas da atual necessidade de se estudar tratamentos fungicidas eficientes (PERUSSI, 2007; KONOPKA; GOSLINSKI, 2007).

Diante disso, o desenvolvimento de métodos alternativos ao tratamento da candidíase, como uso de formulações fitoterápicas ou a terapia fotodinâmica (TFD),

tornaram-se necessários (CASTRO; LIMA, 2011; ALMEIDA et al., 2012).

A TFD é realizada por meio da ação de um agente fotossensível, que, por sua vez, é irradiado por uma fonte de luz, resultando em processos fotoquímicos e fotobiológicos sequenciais, os quais liberam produtos fototóxicos que causam danos à determinada célula alvo. Os fotossensibilizadores utilizados na TFD são representados, em geral, por corantes vitais que não apresentam toxicidade às células humanas quando em concentrações necessárias para inativação microbiana (MARINHO, 2006).

Indivíduos portadores do HIV bem como pacientes submetidos à radio ou quimioterapia possuem espécies de *Candida* mais resistentes aos tratamentos convencionais. A candidíase é uma manifestação frequente na cavidade bucal de pacientes submetidos a tratamentos oncológicos, e geralmente a infecção está associada a um comportamento mais agressivo das mucosites bucais nestes pacientes (MENDONÇA et al., 2012).

Levando em consideração o aparecimento de espécies de *Candida* cada vez mais resistentes aos medicamentos antifúngicos sintéticos comercialmente disponíveis e a necessidade da utilização de uma terapia fungicida eficaz ao tratamento da candidíase bucal, este estudo propõe-se a

comparar o efeito da TFD como alternativa ao tratamento da infecção por *Candida* por meio de uma revisão de literatura.

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo realizar uma análise da eficácia da TFD como um método alternativo ao tratamento da candidíase bucal em comparação aos métodos convencionais realizados com antifúngicos sintéticos.

Metodologia

Realizou-se uma revisão da literatura, baseada em artigos científicos publicados entre os anos 2000 e 2015, disponíveis por completo na biblioteca virtual Periódicos CAPES e nas bases de dados Scielo e PubMed. Para a pesquisa nas bases de dados, utilizaram-se os descritores: terapia fotodinâmica, terapia a laser, candidíase bucal e *Candida albicans*. Os títulos e resumos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram selecionados para leitura. Foram incluídos nesta revisão estudos *in vitro* e *in vivo* sobre TFD associados ao tratamento da candidíase bucal. A seleção dos textos e artigos foi realizada de acordo com sua importância, por meio de leituras exploratórias e seletivas do material, contribuindo para o processo de síntese e análise dos resultados. Paralelamente, realizou-se a busca cruzada de

outros estudos, considerando as referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Foram excluídos artigos de revisão e artigos, cujos resumos não demonstraram relação com o tema.

Discussão

O uso do laser de baixa intensidade tem despertado atenção de muitos pesquisadores, principalmente com relação ao seu uso na TFD, para o tratamento de diversas infecções, incluindo a candidíase bucal.

No contexto do presente estudo, Dovigo et al (2013) realizaram uma pesquisa onde 15 isolados clínicos de espécies de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*) foram avaliados quando submetidos à inativação fotodinâmica, sendo o tratamento realizado em cada isolado clínico na forma planctônica e em biofilme. Em relação às leveduras planctônicas, a inativação fotodinâmica foi satisfatória, promovendo uma redução significativa na viabilidade celular, independentemente da espécie. Para as leveduras em forma de biofilme, o resultado não foi muito significativo, pois o tratamento apenas reduziu a atividade metabólica de biofilmes em 62,1, 76,0 e 76,9% para *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*, respectivamente.

Sabe-se que o uso do laser como terapia exige um embasamento aprofundado pelo operador, por meio do conhecimento dos parâmetros aplicados e dos efeitos que produz no organismo, uma vez que não há técnica padronizada para seu uso, pois os parâmetros utilizados variam de paciente para paciente, de acordo com o quadro clínico apresentado. Diante disso, diferentes estudos se preocupam em analisar a efetividade da TFD quando aplicada em diferentes parâmetros.

Como exemplo, temos o estudo de Alves et al (2014) que avaliou *in vitro* a sensibilidade de diferentes espécies de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. glabrata*) quando submetidas à TFD, porém, levando em consideração diferentes tempos de pré-irradiação (5, 10 ou 15 min). Os resultados do estudo demonstraram que a TFD foi efetiva para inativar estas espécies de *Candida*, sendo que o tempo de pré-irradiação não influencia a resposta da TFD, enquanto que as concentrações do fotossensibilizador e a fluência de luz são parâmetros determinantes para promover a fotoinativação.

Neste mesmo sentido, Rocha et al (2014) realizou uma pesquisa que permite comprovar a importância da dosagem de luz irradiada para o sucesso do tratamento com a TFD, corroborando com o estudo anterior. A pesquisa em questão analisou *in vitro* o efeito

de parâmetros específicos da irradiação com laser de baixa intensidade sobre cepas de *Candida albicans*, *Candida krusei* e *Candida tropicalis*. Inóculos das três espécies foram irradiados nas doses (J/cm²): 1,2 (10 seg), 3,7 (30 seg), 7,5 (1min) e 15 (2 min), demonstrando resultados satisfatórios na inibição das cepas quando submetidas à irradiação, sendo que esta atividade pode ser alterada de acordo com a dose irradiada.

Como se sabe, além da fonte de luz, para ser realizada, a TFD conta também com a presença dos fotossensibilizadores na área a ser irradiada. Fotossensibilizadores como os corantes azul de toluidina, hipocrelina, B:La³⁺, derivados de porfirina, verde de malaquita e violeta de genciana estão sendo estudados quanto a seu efeito associado a TFD no tratamento da candidíase bucal. Porém, Souza et al (2009) e Traboulsi et al (2011) concordam que o azul de metileno é o fotossensibilizador que demonstra maior eficácia quando associado ao laser de baixa intensidade na redução dos níveis deste tipo de levedura, e por esse motivo é o corante mais utilizado para a inativação de espécies da *C. albicans*.

Reforçando os estudos anteriores, Kato et al. (2013) realizaram uma pesquisa *in vivo* comprovando o efeito da PDT mediada pelo azul de metileno sobre *C. albicans*. O estudo foi realizado em modelos de infecção,

utilizando ratos, e após a TFD utilizando laser diodo de baixa intensidade associado ao corante azul de metileno, observou-se que o grupo submetido à terapia apresentou maior índice de sobreviventes comparado ao grupo que não recebeu tratamento.

Em contrapartida, Majewski, Jorge e Junqueira (2014) evidenciaram que as espécies de *Candida* se tornam vulneráveis apenas quando submetidas à ação do laser. A pesquisa consistiu na avaliação do efeito da TFD quando realizada com o corante azul de metileno, bem como em avaliar a irradiação do laser de forma isolada e a aplicação do corante de forma isolada sobre diferentes cepas de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. stellatoidea*, *C. krusei*, *C. lipolytica*). Os resultados obtidos demonstraram uma quantidade menor de unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/ ml) apenas nos grupos de microrganismos tratados com laser, além disso, a média de UFC/ml foi semelhante para os grupos tratados com TFD e com o laser de forma isolada, demonstrando que as cepas de *Candida* analisadas foram sensíveis à irradiação do laser de baixa potência independente da presença ou ausência do azul de metileno.

Atualmente, vários estudos importantes vêm sendo desenvolvidos com o

intuito de ponderar a importância do tratamento de candidíase bucal utilizando a TFD em relação à terapia convencional com antifúngicos sintéticos.

Um deles foi realizado por Dovigo et al (2011) envolvendo a inativação fotodinâmica em relação às espécies *C. albicans* e *C. glabrata*, utilizando culturas planctônicas de cepas padrão e cepas resistentes ao antifúngico fluconazol. Para a pesquisa utilizaram LED de emissão de luz azul (37,5 J.cm⁻²) associado ao fotossensibilizador Photogen® (25 mg/L) o que resultou na inativação completa das espécies.

Outro estudo relevante foi desenvolvido por Mima et al. (2012), que avaliaram por meio de um ensaio clínico randomizado o tratamento da candidíase bucal associada ao uso de prótese. Para isso, foram incluídos dois grupos na pesquisa: Um grupo foi submetido à terapia fotodinâmica (utilizando photogen® como fotossensibilizador e laser diodo 455nm, e o outro grupo foi submetido a terapia convencional (utilizando nistatina suspensão bucal). Os dois grupos continham 20 pacientes, que foram tratados durante cinco dias. Este estudo concluiu que apenas a TFD possuiu tanta efetividade quanto o tratamento utilizando a nistatina tópica.

Martins et al (2011) e Carmello et al (2015) desenvolveram pesquisas *in vivo* que comprovaram a eficácia da TFD quando aplicada em espécies de *Candida albicans*. O primeiro estudo foi realizado em ratos e demonstrou a eficiência desse método na redução das lesões microscópicas de candidíase experimental e na inibição da atividade de proteinase da *C. albicans*. O segundo estudo, feito em camundongos, além de comprovar a eficiência da inativação fotodinâmica contra a *Candida albicans* também atentou para a importante vantagem de não causar qualquer efeito prejudicial no organismo hospedeiro.

Ferreira et al (2006) e Perussi (2007) concordam que, de um modo geral, o uso da TFD propicia diversas vantagens. Entre os principais benefícios da TFD, os autores exaltam a repetição sem resistência ao fármaco ou efeitos tóxicos cumulativos; a capacidade de ser usada com outras terapias e a promoção de uma destruição tecidual seletiva; controle local agressivo do processo maligno ou infeccioso, sem dano extenso às estruturas normais circundantes; dupla seletividade (não apenas o fotossensibilizador pode ser direcionado para as células ou tecido doente, mas também a luz pode ser precisamente focalizada no local da lesão); e é usualmente não invasiva.

No entanto, Mesquita et al (2013) atenta para a dificuldade em se estabelecer um protocolo para a técnica de aplicação da TFD, tendo em vista que a mesma envolve vários parâmetros de dosimetria de luz, tais como comprimento de onda, potência, tempo de exposição, fluência (dose), número de tratamentos e intervalos.

Conclusões

Os resultados dos diversos estudos apontam que a TFD pode ser considerada uma alternativa eficaz e segura no tratamento da candidíase bucal, e por essa razão se faz necessário o desenvolvimento de mais pesquisas com seres humanos visando otimizar a sua aplicabilidade clínica.

Referências

ALMEIDA, L.F.D.; CAVALCANTI, Y.W.; CASTRO R.D.; LIMA E.O. Atividade antifúngica de óleos essenciais frente a amostras clínicas de *Candida albicans* isoladas de pacientes HIV positivos. **Rev. Bras. Pl. Med.** v.14, p.649-655, 2012.

ALVES, F. et al. The influence of photodynamic therapy parameters on the inactivation of *Candida* spp: in vitro and in vivo studies. **Laser Physics.** v. 24, p. 1-8, 2014.

CARMELLO, J.C. et al. In vivo evaluation of photodynamic inactivation using Photodithazine® against *Candida albicans*. **Photochem. Photobiol. Sci.**, v.14, p.1319–1328, 2014.

CASTRO, R.D.; LIMA, E.O. Atividade antifúngica dos óleos essenciais de sassafrás (*Ocotea odorifera* Vell.) e alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) sobre o gênero *Candida*. **Rev. Bras. Pl. Med.** v.13, p.203-208, 2011.

DOVIGO, L.N, et al. Fungicidal effect of photodynamic therapy against fluconazole resistant *Candida albicans* and *Candida glabrata*. **Mycoses.** V.54, n.2, p.123-30, 2011.

DOVIGO, L.N, et al. Photodynamic inactivation of clinical isolates of *Candida* using Photodithazine®. **Biofouling.** V.29, n.9, p.1057-67, 2013.

FERREIRA I.; RAHAL S. C.; FERREIRA J.; CORRÊA T. P. Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos. **Ciência Rural;** v.36, n.3, p.1.027-1.033. 2006.

KATO et al. Antimicrobial Photodynamic Inactivation Inhibits *Candida albicans* Virulence Factors and Reduces *in vivo* Pathogenicity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** v. 57, p. 445–451, 2013.

KHAN, M.S.A., and Ahmad, I. Biofilm inhibition by *Cymbopogon citratus* essential oils in the strains of *Candida albicans*. **J. Ethnopharmacol.** v. 140, p. 416–423, 2012.

KONOPKA, K., GOSLINSKI, T. Photodynamic therapy in dentistry. **J. Dent. Res.;** v.86, p.694–707. 2007.

LALLA, R. V; PATTON, L.L; DONGARI-BAGTZOGLOU, A.Oral Candidiasis: Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment Strategies. **CDA Journal** , v. 41 , n. 4, p. 263-268, 2013.

LALLA, RV et al. International Society of Oral Oncology (ISOO): A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. **Support Care Cancer.** v. 18, p 985-992, 2010.

MAJEWSKI,M. ; JORGE, A.O.C.; JUNQUEIRA, J.C. Efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana em leveduras do gênero *Candida*. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v.35, n.4, p.663-669, 2014.

MARINHO, S.A.**Efeito da terapia fotodinâmica (PDT) sobre culturas de *Candida sp.* E de células epiteliais: estudo in vitro** (Tese de Doutorado). Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2006.

MARTINS, J.S, et al. Antimicrobial photodynamic therapy in rat experimental candidiasis: evaluation of pathogenicity factors of *Candida albicans*. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** V.111, p71-77, 2011.

MENDONÇA, F.H.B.P. et al; Effects of probiotic bacteria on *Candida* presence and IgA anti-*Candida* in the oral cavity of elderly. **Braz. Dent. J.** Ribeirão Preto. v.23, n. 5, p.385-389, 2012.

MESQUITA, K.S.F; QUEIROZ, A.M.; NELSON-FILHO, P.; BORSATTO, M.C.Terapia fotodinâmica: Tratamento promissor na odontologia? **Rev Fac Odontol Lins.;** v.23, p.45-52. 2013.

MIMA E.G, et al. Comparison of photodynamic therapy conventional antifungal for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial. **Clinic Microbiol Infect.** v.18, n.10, p.380-8, 2012.

PERUSSI, J. R. Inativação fotodinâmica de microrganismos. **Rev. Quim. Nova;** v.30, n.4, p.988-94. 2007.

ROCHA, E. A. L. S. S, et al. Irradiação a Laser de baixa intensidade sobre cepas de *Candida* in vitro. **Revista Cubana de Estomatología.** v. 51, n.3, p.358-365, 2014.

SHARON, V.; FAZEL, N. Oral candidiasis and angular cheilitis. **Dermatol Ther**, v. 23, n. 3, p. 230-42, 2010.

SILVA-ROCHA et al. *Candida* species distribution, genotyping and virulence factors of *Candida albicans* isolated from the oral cavity of kidney transplant recipients of two geographic regions of Brazil. **BMC Oral Health**, v.15, p14-20, 2014.

SOUZA et al. Comparação da eficácia fotodinâmica do azul de metileno, azul de toluidina e verde de malaquita contra *Candida albicans*. **Laser Med Sci**. v.23. n.3, 2009.

TROBOULSI, R.S. et al. Gentian Violet Exhibits Activity against Biofilms Formed by Oral *Candida* Isolates Obtained from HIV-Infected Patients. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. p. 3043–3045, 2011.