

ACÇÃO DO LASER DE BAIXA POTÊNCIA ASSOCIADO À SUBSTÂNCIAS FOTOATIVADORAS NA REDUÇÃO DE CÂNDIDAS EM MEIO BUCAL (REVISÃO DA LITERATURA)

Isabela Medeiros Bevilacqua¹, Aldo Brugnera Junior², Renata Amadei Nicolau³

^{1,2,3}Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento (IP&D), Universidade do Vale do Paraíba, Laboratório de Biomodulação Tecidual (BIOTEC) e Centro de Laserterapia e Fotobiologia
. Av. Shishima Hifume nº2911, 12244-000 Urbanova. Fone- 12 39471135. São José dos Campos-SP.
isabelab@univap.br, brugnera@globo.com , rani@univap.br

Resumo - A nova concepção da Odontologia fez com que ocorresse uma valorização no aspecto preventivo e uma manutenção da saúde bucal. Desse modo, a redução de microrganismos patogênicos da cavidade bucal é fundamental para prevenir o risco de infecções locais e sistêmicas. Os lasers estão sendo utilizados associados a substâncias fotossensibilizadoras (SF) para serem auxiliares na inativação de bactérias, fungos e vírus. O uso de SF e uma fonte de luz, conhecida como Terapia Fotodinâmica (TFD), tem se tornado uma alternativa aos tratamentos convencionais, no combate aos microrganismos bucais. As cândidas, que estão presentes em grande quantidade em pacientes HIV positivos e pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia, tem se mostrado uma forte candidata ao tratamento com TFD, pois, muitas vezes, tem mostrado resistência ao tratamento com antifúngicos. O objetivo deste estudo foi de identificar a eficácia da TFD na redução de Cândidas, que é um fungo frequentemente encontrado no meio bucal. Observou-se que a TFD pode ser eficaz na redução das mesmas, tornando-se uma alternativa aos demais tratamentos utilizados, sem prejuízo aos tecidos saudáveis.

Palavras-chave: TFD, *Cândida albicans*, laser.

Área do Conhecimento: IV-Ciências da Saúde

Introdução

A microbiota bucal é altamente complexa e diversificada. São encontradas cerca de 500 espécies bacterianas, além de protozoários, fungos e vírus (SUZUKI et al., 2005). O aparecimento de doenças bucais depende essencialmente da presença dos microrganismos, que durante o metabolismo dos carboidratos formam ácidos e produtos metabólicos (SVENSSATER et al., 2003). Esse processo só ocorre quando há um desequilíbrio no ecossistema bucal. Atualmente os estudos na área Odontológica têm sido norteados pela valorização aspecto preventivo e desse modo uma manutenção da saúde bucal.

A maior parte das espécies microbianas está presente na estrutura dos biofilmes, que são verdadeiras membranas vivas. Assim, os efeitos dos antimicrobianos, tanto tópicos quanto sistêmicos, tendem a serem minimizados pela natureza do biofilme, estimulando a avaliação de novas modalidades terapêuticas (LOPES et al., 2004).

Na Odontologia, os lasers e LEDs estão sendo utilizados principalmente como auxiliares na redução bacteriana (GARCEZ et al., 2003; ZANIN et al., 2005). Na maioria dos casos, são lasers de alta potência, que emitem grandes intensidades luminosas, causando modificações estruturais nos tecidos dentais. No entanto, os lasers em baixa potência (LBP) ou LEDs, quando associados a corantes, podem levar à morte ou redução dos

microrganismos, sem causar danos ao organismo, processo conhecido como fotossensibilização letal ou terapia fotodinâmica (TFD). Há alguns anos, essa terapia foi adaptada para a utilização em bactérias. O princípio da fotossensibilização letal é igual ao da TFD, utilizada para o tratamento de tumores. A luz ativa um corante depositado no organismo alvo e o sensibilizará em duas vias distintas, seja por meio do sistema redox, promovendo, após interação com o meio, uma resposta citotóxica que produz radical livre com conseqüente morte da célula bacteriana, seja por meio da liberação de energia ocorrida após a radiação ter atingido o corante no organismo alvo, transformando o oxigênio em nível molecular em oxigênio singleto, citotóxico para as bactérias (GONÇALVES et al., 2005).

O objetivo deste estudo foi de identificar a eficácia da TFD na redução de cândidas em meio bucal.

Metodologia

Para o presente estudo foram investigadas bases de dados atuais, tanto em literatura nacional como internacional. Os dados foram compilados visando identificar a aplicabilidade da TFD sobre microrganismos orais.

Resultados

Vários estudos foram feitos associando diferentes fotossensibilizadores ao LBP com diferentes comprimentos de onda (WILSON et al., 1995; BURNS et al., 1994). A substância fotossensibilizadora (SF) funciona como um agente de absorção óptica ou cromóforo, e é fundamental o uso de um corante ressonante com comprimento de onda do laser. A fotoativação provoca morte celular, pois a SF absorve os fótons da fonte de luz e seus elétrons passam a um estado excitado; na presença de oxigênio transfere sua energia ao substrato, formando espécies reativas e de vida curta, que provocam sérios danos aos microrganismos, como o oxigênio singleto (WILLIAMS et al., 2004).

As candidas, que estão presentes em grande quantidade em pacientes HIV positivos e pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia, têm se mostrado uma forte candidata ao tratamento com TFD, pois muitas vezes, são resistentes ao tratamento com antifúngicos (DOUGHERTY et al., 2004). Além disso, essa resistência muitas vezes é associada com uma imunodepressão, recidivas de lesões e um período longo de tratamento (SOUZA et al., 2006).

Nos últimos 20 anos, o número de infecções fúngicas vem crescendo juntamente com um grande aumento de pacientes imunodeprimidos. Essas infecções causam prejuízos aos mecanismos de defesa, gerando em muitas vezes infecções virais e desordens hematológicas, como diferentes tipos de leucemia. Muitos procedimentos clínicos e tratamentos, como cirurgias, radioterapia, quimioterapia, antibióticos, são fatores de risco para infecções fúngicas. No entanto, são procedimentos necessários, e aumentam a incidência das infecções (GUARRO et al., 1999).

Zeina et al. (2004), avaliaram a efetividade da terapia frente a alguns microrganismos orais, entre eles, a *Candida albicans*. Utilizaram uma luz branca (400-700 nm) em combinação com o azul de metileno. Os resultados mostraram que o efeito da terapia foi proporcional à intensidade da luz utilizada.

Dobson e Wilson (1992), mostraram o efeito da TFD no tratamento de infecções cutâneas e muco-cutâneas causado por *Candida albicans*. Os resultados permitiram concluir que a terapia pode ser usada como uma alternativa ao tratamento convencional.

Souza et al. (2006), avaliaram o efeito da radiação laser (685 nm) associado ao azul de metileno diante de diversas espécies de cândida. Foram avaliadas as seguintes espécies: *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida krusei*,

Candida tropicalis. Concluíram que a terapia foi eficaz em todas espécies de cândida estudadas.

Soukos et al. (1996), observaram que a maioria dos microrganismos é sensível à terapia com luz vermelha depois de fotossensibilizados com o azul de metileno. Esse efeito é dependente de alguns parâmetros, como: comprimento de onda, densidade de potência, densidade de energia e concentração do fotossensibilizador.

As SF mais utilizadas são: derivados da hematoporfirina, fenotiazinas (azul de metileno e azul de toluidina), cianinas, fitoterápicos e ftalocianinas. Na tabela 1 estão presentes os principais agentes fotossensibilizadores utilizados na TFD.

Tabela 1- Principais agentes fotossensibilizadores (corantes) e suas respectivas bandas de absorção.

Substâncias Fotossensibilizadores (SF)	Banda de absorção
Derivados da hematoporfirina	620-650 nm
Fenotiazinas (azul de toluidina e azul de metileno)	620-700 nm
Cianinas (indocianina verde)	600-805 nm
Fitoterápicos (azuleno)	550-700 nm
Ftalocianinas	660-700 nm

Fonte: Garcez et al. (2003).

A eliminação de microrganismos da cavidade oral é fundamental para prevenir o risco de infecções locais e sistêmicas, e muitas substâncias têm mostrado certa eficácia, porém a resistência de alguns microrganismos a determinados medicamentos, mostra a necessidade de métodos alternativos.

Discussão

Estudos realizados sobre a redução de cândida no meio bucal através do uso de um LBP associado a uma fotossensibilizadora SF têm mostrado um importante papel no desenvolvimento de técnicas alternativas no combate a infecções fúngicas.

Os tratamentos das infecções com *Candida* são muito difíceis porque as drogas antifúngicas são espécies dependentes (LAMBRECHTS, et al., 2005). Desse modo, drogas que afetam *C. albicans*, não causam efeito sobre outras espécies, dificultando o tratamento. Além disso, alguns fatores interferem no sucesso do tratamento, como: tipo e concentração da SF,

estágio fisiológico do micorganismo, incubação da SF antes da irradiação, período de exposição e densidade de energia do laser (BEVILACQUA et al., 2006).

Os fungos, especialmente a *Candida albicans*, podem estar associados a infecções persistentes e são resistentes a diversos medicamentos (KUBO et al., 1997). A parede celular dos fungos, que são eucarióticos, é constituída de quitina, enquanto a das bactérias, que são procarióticas, é composta de peptídeoglicana. Assim, os fungos são insensíveis a antibióticos que inibem a síntese de peptídeoglicana (LEVINSON e JAWETZ, 1998).

Além disso, existe uma pequena quantidade de drogas antifúngicas que apresentam efeitos colaterais, pois as células humanas também são eucarióticas.

A *Candida albicans* se encontra na forma de biofilme em superfícies epiteliais e próteses, ambiente que favorecem seu crescimento devido à umidade, contribuindo para o fracasso de tratamentos com antifúngicos (ROSELLO et al., 2005). Assim, o uso da TFD, surge como um tratamento promissor na tentativa de conter infecções recorrentes que não obtiveram sucesso ao tratamento convencional (DOUGLAS, 2003).

Para produzir efeito, o corante precisa ser biologicamente estável, fotoquimicamente eficiente e minimamente tóxico aos tecidos normais (GARCEZ et al., 2003). Quanto menos tóxicos forem os corantes e com bandas de absorção próximas ao comprimento de onda das luzes utilizadas, a eficácia da terapia é elevada, sem causar danos aos tecidos adjacentes (SOUZA, et al., 2006).

O atual estudo evidenciou que a associação de uma SF (em concentração ideal) a um LBP é capaz de reduzir e/ou inibir o crescimento de *cândida* em meio bucal.

Conclusão

Este estudo permitiu concluir que o uso da TFD pode ser eficaz na redução de *cândidas* em meio bucal, sem prejuízo aos tecidos saudáveis, porém a partir da utilização apropriada de dose de SF e LBP.

Referências

[1]BEVILACQUA, I.M; NICOLAU, R.A; PACHECO, M.T. Susceptibility of oral bacterias in biofilms to photodynamic therapy-Review. In: II International Workshop in IMRT/IGRT & III International Workshop in PD/PDT, 2006, Rio de Janeiro. Abstracts Book of Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. v.1, p.8.

[2]BURNS et al., Killing of cariogenic bacteria by light from a gallium aluminium arsenide diode laser. **J. Dent.** v.22, p.273-278, 1994.

[3]DOBSON, J; WILSON, M. Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser. **Archs Biol**, v.37, n.11, p.883-887, 1992.

[4]DOUGHERTY, T. J. An update on photodynamic therapy applications. **J. Clin. Laser Med. Surg.** 20:3-7, 2002.

[5]DOUGLAS, L.J. *Candida* biofilms and their role in infection. **Trends Microbiol.** v.11, p.30-36, 2003.

[6] GARCEZ, A.S; SOUZA, F.R; NÚÑEZ, S.C; KATHER, J.M; RIBEIRO, M.S. Terapia Fotodinâmica em Odontologia - Laser de baixa potência para redução microbiana. **Rev APCD**, v.57, n.3, p. 223-226, 2003.

[7]GONÇALVES, L. **Efeito de fotoativadores utilizados na irradiação laser intracanal.** 2005. 124f. Dissertação (Mestrado em Odontologia), Universidade de São Paulo, 2005.

[8]GUARRO, J.; GENÉ, J.; STCHIGEL, M. Developments in Fungal Taxonomy. **Clinical Microbiol. Rev**, July, p. 454–500, 1999.

[9]KUBO, C.H.; GOMES, A.P.M.; JORGE, A.O. Isolamento de *cândidas* de canais radiculares e verificação de sua sensibilidade a medicamentos utilizados na prática endodôntica. **Rev. Odontol. UNICID**, v.9, p.119-130, 1997.

[10]LAMBRECHTS, S.A.G.; AALDERS, M.C.G.; MARLE, J.V. Mechanistic Study of the Photodynamic Inactivation of *Candida albicans* by a Cationic Porphyrin. **Antimicrob Agents Chemother** May; 49(5): 2026–2034, 2005.

[11]LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia Médica e Imunologia.** 4 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998.

[12]LOPES, A.M; JARDIM JÚNIOR, E.G; KINA, J. R. Influência de aplicações do laser *érbio:YAG* sobre a viabilidade bacteriana. **Cienc Odontol Bras**, v.7, p.75-83, 2004.

[13]ROSELLO, Y, C.; FOSTER, T. H.; NAZARIO, N. P.; MITRA, S.; HAIDARIS, C, G. Sensitivity of *Candida albicans* Germ Tubes and Biofilms to Photofrin- Mediated Phototoxicity. **Antimicrob**

Agents Chemother v.49, n.10, p.4288-4295, 2005.

[14]SOUKOS, N.S, WILSON,M. BURNS, T. Photodynamic effects of toluidine blue on human oral keratinocytes and fibroblasts and *Streptococcus sanguis* evaluated *in vitro* .Lasers Surg. Med. v.18, p.253-259, 1996.

[15]SOUZA, S.C.; JUNQUEIRA, J .C.; BALDUCCI, I.; ITO, C.Y.K. et al., Photosensitization of different *Candida* species by low power laser light. **J Photochem Photobiol**, v.83, p.34-38, 2006.

[16]SUZUKI, N.; YOSHIDA, A; NAKANO, Y. Quantitative Analysis of Multi- Species Oral Biofilms by Taq-Man Real-Time PCR. **Clin Med Res**, v.3, n.3, p.176-185, 2005.

[17]SVENSSATER, G; BORGSTROM, M; BOWDEN, G.H.W; EDWARDSSON, S. The Acid-Tolerant Microbiota with Plaque from Initial Caries and Healthy Tooh Surfaces. **Caries Res**, v.37, p.395-403, 2003.

[18]WILLIAMS et al., The Photo-Activated Antibacterial Action of Toluidine Blue O in a Collagen Matrix and Carious Dentine. **Caries Research** v.38, p.530-536, 2004.

[19]WILSON et al., Bacteria in supragingival plaque samples can be killed by low-power laser light in the presence of a photosensitizer. **J. Appl. Bacteriol.** v.78, n.5, p.569-574,1995.

[20]ZANIN, I.C.J; GONÇALVES, R.B; BRUGNERA JUNIOR, A. Susceptibility of *Streptococcus mutans* biofilms to photodynamic therapy: an vitro study. **J Antimicrob Chemother**, v.56, n.2, p.324-30, 2005.

[21] ZEINA, B.; GREEMAN, J.; PURCELL,W.M.; DAS,B. Killing of cutaneous microbial species by photodynamic therapy. **British J.Dermatol.** p.274-278, 2004.