

## Terapia fotodinâmica na redução fúngica.

Maria Isabel Serpa Simões de Farias<sup>2</sup>, Rachel de Queiroz Ferreira Rodrigues<sup>2</sup>, Naiara de Oliveira Farias<sup>3</sup>

**RESUMO:** Espécies de *Candida* são fungos comuns de serem encontrados na microbiota oral, sendo a *Candida albicans* a espécie mais prevalente e patogênica. A *Candida albicans* possui fatores de patogenicidade, os quais se sobressaem quando há um comprometimento imunológico do paciente, podendo causar desde infecções localizadas até infecções disseminadas. O tratamento convencional, composto pela administração tópica ou sistêmica de medicamentos antifúngicos, pode causar recorrência da infecção fúngica, sendo necessário um tratamento coadjuvante. A terapia fotodinâmica é, então, proposta como um tratamento coadjuvante à terapia convencional, surgindo como um método eficaz de redução microbiana, por meio da associação de uma fonte de luz e um agente fotossensibilizador. Apesar dos benefícios desta terapia, ainda não há um protocolo estabelecido da terapia fotodinâmica, que seja comprovadamente efetivo, seguro e que proporcione benefícios significativos. O presente trabalho tem o propósito de apresentar uma revisão de literatura sobre o efeito da terapia fotodinâmica nas espécies fúngicas, que podem causar infecções oportunistas.

**Palavras-chave:** Terapia fotodinâmica; Fungos; *Candida*

**ABSTRACT:** *Candida* species are common fungi are usually found in the oral microflora and *Candida albicans* is the most prevalent and pathogenic species. *Candida albicans* has pathogenicity factors, which are evident when there is an immune compromised of the patient and this situation may cause localized infections and spread infections. Conventional treatment consists of the administration of topical or systemic antifungal medications, can cause recurrence of the fungal infection, then a supportive treatment is needed. Photodynamic therapy is proposed as a treatment adjunct to conventional therapy due to their efficiency of microbial reduction by combining a light source and a photosensitizing agent. Despite the benefits of this therapy, there is no photodynamic therapy protocol that is proven effective, safe and indicating significant benefits. This article aims to show a review of literature on the effect of photodynamic therapy in fungal species that can cause opportunistic infections.

**Key words:** Photodynamic therapy; Fungi; *Candida*

## 1 INTRODUÇÃO

A cavidade oral é amplamente colonizada por espécies microbianas, abrangendo bacterianas (AVILA; OJCIUS; YILMAS, 2009) e fúngicas, como espécies de *Candida* (LEUNG et al., 2000), as quais estão presentes no biofilme dental. Boa parte da

população adulta saudável possui *Candida spp.* na cavidade bucal, a qual pode colonizar bolsas periodontais, com conseqüente participação do biofilme subgengival, podendo intensificar a inflamação tecidual (JÄRVENSIVU *et al.*, 2004).

A *Candida albicans* é considerada a espécie isolada a partir da cavidade oral mais prevalente e patogênica, mas, outras espécies do mesmo gênero também tem sido isoladas e são frequentemente associadas ao desenvolvimento de infecções, tais como a *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* e *Candida guilliermondi*, devido a uma crescente população de pacientes imunodeprimidos e a utilização de antimicrobianos de largo espectro (POMARICO *et al.*, 2009).

Alterações do estado imunológico e o uso de prótese dentária são os principais fatores predisponentes para infecções fúngicas oportunistas (SCULLY; EL-KABIR, 1994). A infecção da cavidade bucal por *Candida spp.*, denominada de candidose, pode ser considerada uma das infecções oportunistas mais comumente observadas em pacientes portadores de AIDS e, quando não corretamente tratada e prevenida, pode contribuir consideravelmente para a mortalidade desses pacientes (THULER *et al.*, 1998).

O tratamento de escolha para estas infecções é o uso de antifúngicos sistêmicos, porém a recorrência de candidíase é comum, além do risco de resistência ao medicamento e interações com outros fármacos (PAZ-CRISTOBAL *et al.*, 2014). Além disso, os antifúngicos sistêmicos podem causar efeitos adversos, como náuseas, vômito, cefaléia, além do risco de desenvolver anormalidades hepáticas (YAGIELA; NEIDLE; DOWD, 2000), surgindo assim a necessidade de um tratamento coadjuvante ao convencional.

A terapia fotodinâmica é, então, proposta como um tratamento coadjuvante, a qual envolve a associação de luz de baixa potência a um corante fotoativo, o qual é aplicado sobre o biofilme subgengival, penetrando nas células microbianas, e, quando irradiado pelo laser, torna-se excitado, liberando espécies reativas de oxigênio, capazes de destruir sistemas biológicos, que leva à morte celular (MEISEL; KOCHER, 2005).

Acredita-se que a terapia fotodinâmica apresenta algumas vantagens em relação à terapia antimicrobiana tradicional, como o fato de que a morte celular bacteriana pode ser mais veloz, não sendo necessária a manutenção do agente químico em altas concentrações sobre as lesões por um período de tempo maior, como ocorre com os agentes antissépticos e antimicrobianos. Além disso, a morte celular mediada pela liberação de radicais livres torna improvável o desenvolvimento da resistência pelos

microrganismos (CAVALCANTI, 2011). O objetivo desta revisão foi abordar a eficácia da terapia fotodinâmica na redução fúngica.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 INFECCÕES FÚNGICAS**

As espécies de *Candida* fazem parte da microbiota comensal da cavidade oral da maioria dos indivíduos saudáveis. Entretanto, na presença de fatores predisponentes podem se tornar patogênicas, produzindo infecções que vão desde lesões mucosas superficiais até disseminações sistêmicas graves e invasivas (KLIS *et al.*, 2009). A *Candida albicans* possui fatores de patogenicidade que possibilitam o agravamento da doença periodontal, como a capacidade de invadir o epitélio do sulco, inibição da função dos polimorfonucleares, lisar monócitos e produção de enzimas (MARTINS *et al.*, 2002), além de ser responsável pela liberação, na superfície celular, de proteinases com capacidade de degradar matriz extracelular e componentes da membrana basal do epitélio, como o colágeno e a fibronectina. Pode-se citar as fosfolipases e aspartil proteinases secretadas como sendo enzimas relevantes, secretadas por *Candida*, responsáveis pela degradação de tecido (SAMARANAYAKE, 2006).

A candidose, infecção causada por espécies de *Candida*, pode comprometer a cavidade oral, o trato gastrointestinal, região perianal, unhas, endocárdio, pulmões, trato urinário, pele e vagina. Estas infecções podem permanecer localizadas ou podem disseminar-se. Das lesões localizadas, os microrganismos podem ser disseminados por via hemática ou diretamente. A partir da infecção inicial, em geral localizada no revestimento cutâneo da pele e na mucosa oral de um hospedeiro imunocomprometido, os fungos podem invadir vasos sanguíneos e disseminar-se por quase todas as áreas do organismo. A candidose superficial está entre as infecções mais comuns da pele e mucosas, e tanto a candidose superficial como a profunda são problemas de saúde pública (OLIVEIRA, 2009).

Uma das formas de candidose orofaríngea frequente na prática clínica do cirurgião-dentista é a estomatite protética que é definida como um processo inflamatório na mucosa subjacente a uma prótese total ou parcial removível, geralmente associada a presença do fungo *C. albicans* (COCO *et al.*, 2008). A colonização e infecção por

leveduras do gênero *Candida* são mediadas pela formação de um biofilme, que é composto por uma combinação heterogênea de blastoconídios e hifas incorporados em substâncias poliméricas extracelular, formando os canais e poros. A matriz extracelular, constituída por polissacarídeos, proteínas, hexosaminas, ácido urônico e DNA, promovem a formação e aderência do biofilme, protegendo as células da fagocitose, mantendo a integridade do biofilme e limitando a difusão de substâncias (SENEVIRATNE; JIN; SAMARANAYAKE, 2008). A *Candida dubliniensis* produz um biofilme complexo composto pelas mesmas morfologias fúngicas expressas pela *Candida albicans*, a formação de uma matriz extracelular de múltiplas camadas, que atua como um reservatório para a libertação de células para o ambiente oral. A *C. dubliniensis* parece ser bem adaptada à colonização da cavidade oral, com relevante repercussão clínica (RAMAGE et al, 2001).

A administração de medicamentos de uso tópico pode ser usada nos primeiros episódios de infecções fúngicas do paciente, os quais se mostram efetivos no alívio dos sinais e sintomas clínicos de infecções associadas à *Candida spp.* (BANTING; HILL, 2001). Porém, esses medicamentos mostram resultados efêmeros, pois não eliminam completamente esses microrganismos (KONSBERG; AXELL, 1994). Essa deficiência ocorre devido à diminuição da concentração do agente tópico nos tecidos infectados associada aos efeitos diluentes da saliva e aos movimentos da língua (BANTING; HILL, 2001), causando a recidiva da infecção, necessitando da administração de medicação sistêmica.

A associação de antimicrobianos sistêmicos poderá induzir a formação de microrganismos resistentes na microflora periodontal, suprimir a própria microflora ou provocar o crescimento excessivo de organismos patogênicos ou oportunistas periodontais, bem como o risco de efeitos secundários adversos (HAFFAJEE; SOCRANSKY; GUNSOLLEY, 2003). O aumento de casos de infecções causadas por cepas de *Candida* e, conseqüentemente, a utilização excessiva de antimicrobianos sistêmicos e locais, favoreceu nas últimas décadas a resistência dessas leveduras aos agentes antifúngicos convencionais (PINTO; WEIKERT-OLIVEIRA; LYON, 2008). A terapia fotodinâmica é, então, proposta como coadjuvante no tratamento periodontal convencional (BERAKDAR et al., 2012).

## **2.2 TERAPIA FOTODINÂMICA**

### 2.2.1 Mecanismo de ação

A terapia fotodinâmica é baseada na administração tópica de agente fotossensibilizador não tóxico, o qual é submetido à irradiação com luz visível de comprimento de onda adequado. O corante fotossensibilizador ativado reage com as moléculas de oxigênio presentes nas células, por transferência de elétrons ou hidrogênio, produzindo radicais livres, ou por transferência de energia ao oxigênio, que leva à produção de oxigênio singleto, induzindo a morte celular (LAMBRECHTS; AALDERS; MARLE, 2005). Esse tratamento surge apresentando vantagens para o tratamento de infecções originadas por microrganismos, como amplo espectro de ação, inativação dos microrganismos resistentes e baixo potencial mutagênico nas células expostas, sendo capaz de promover atividades citotóxicas contra bactérias, fungos e protozoários (JORI, 2006); danifica as membranas plasmáticas e as organelas celulares, alterando a permeabilidade e função de transporte entre os meios intra e extracelular, além de inibir enzimas mitocondriais (MORTON, 2004).

A reação do fotossensibilizador no estado excitado com o meio pode ocorrer de duas formas, os mecanismos do tipos I e II. O mecanismo do tipo I envolve a transferência de elétrons ou captação de átomos de hidrogênio entre o fotossensibilizador em seu estado excitado (triplete) e moléculas de substrato, formando os radicais livres, que vão reagir com o oxigênio, resultando em espécies de oxigênio altamente reativas, como superóxido, radicais hidroxila e peróxido de hidrogênio. O mecanismo do tipo II, o qual é o principal responsável pelo dano foto-oxidativo à célula microbiana, é baseado na produção de um estado eletronicamente excitado e altamente reativo de oxigênio, o oxigênio singleto (KONOPKA; GOSLINSKI, 2007). Esse oxigênio singleto reage com os componentes celulares, pois os compostos orgânicos insaturados são suscetíveis à ação de  $O_2$  (SOUKOS; GOODSON, 2011).

### 2.2.2 Fotossensibilizadores

Os fotossensibilizadores são moléculas com a propriedade especial de absorver energia luminosa com utilização desta mesma energia em reações químicas nas células e tecidos submetidos à terapia fotodinâmica (CORREA; RETTORE JUNIOR; DE SOUSA, 2012). Os agentes fotossensibilizadores devem ter picos de absorção muito

próximos ao comprimento de onda de luz laser a ser utilizada no tratamento e não podem apresentar riscos ou danos tóxicos ao paciente (DÖRTBUDAK et al., 2001).

Dentre as propriedades desejadas para a escolha de um fotossensibilizador, pode-se citar, de importância para a periodontia: pureza química, intervalo pequeno entre a administração da droga e o acúmulo máximo no local aplicado, ativação por comprimentos de onda com ótima penetração no tecido (ISSA; MANELA-AZULAY, 2010), além de uma formulação simples e estável (tempo mínimo de dois anos) e baixa toxicidade no escuro (BONNET, 1995). Existem vários agentes fotossensibilizadores utilizados, podendo citar os fenotiazínicos, rosa bengala, cristal violeta, ftalocianina, tionina, protoporfirina (PELOI, 2007), sendo os fenotiazínicos os mais utilizados em pesquisas odontológicas (FELDMAN, 2009), por terem um comprimento de onda que lhes dá um maior poder de penetração (620-700nm) (ALMEIDA et al., 2008).

A *Candida albicans*, assim como outras leveduras, necessitam de doses maiores de corante fotossensibilizador por apresentarem uma membrana nuclear, maior tamanho celular e menor número de alvos para o oxigênio singleto por unidade de volume da célula (DEMIDOVA; HAMBLIN, 2005).

### 2.2.3 Fontes de Luz

Considera-se como uma fonte de luz ideal aquela que, por um baixo custo, fornece uma maior quantidade de luz possível no máximo de absorção do fotossensibilizador, sem causar efeitos térmicos significativos (MACHADO, 2000), considerando as bandas de absorção dos fotossensibilizadores e a profundidade de penetração da luz nos tecidos biológicos na escolha da região do espectro eletromagnético de emissão da fonte de luz (NOWIS et al., 2005).

O laser, forma de radiação não ionizante, tem sido eleito como fonte de luz por não ser invasiva e ser bem tolerada pelos tecidos (HENRIQUES et al., 2008), apresentando maior definição na penetração em tecidos biológicos (CARVALHO, 2012). O laser, geralmente, possui um comprimento de onda correspondente ao pico de absorção do fotossensibilizante, com capacidade de emissão de luz monocromática de alta fluência, associada à precisão do foco (ISSA; MANELA-AZULAY, 2010).

Apesar de, convencionalmente, os lasers de baixa potência serem utilizados como fonte de irradiação na terapia fotodinâmica, o uso de Diodo Emissor de Luz (Light Emitting Diode – LED) tem se fortalecido (GIUSTI et al., 2008). O LED é

considerado uma fonte de luz contínua de alta eficiência, baseado nas propriedades de um semicondutor dopado com duas impurezas diferentes, formando um diodo (GENOVESE, 2000). Possui propriedades que resultam em bandas de emissão mais largas, beneficiando a agregação com o fotossensibilizador e a absorção de energia luminosa (LIMA, 2009).

### 2.3 DISCUSSÃO

A necessidade de procedimentos coadjuvantes na terapia periodontal convencional tem estimulado uma busca científica por uma alternativa eficaz. Apesar de a terapia fotodinâmica ter um papel relevante, mostrando bons resultados, ainda não existe um consenso a respeito de um protocolo eficaz na redução dos microrganismos. Estudos comprovam a utilização de luz associada a fotossensibilizantes como procedimento efetivo para inativação microbiológica. Porém, pode haver parâmetros que influenciam essa terapia, como o tipo e a concentração do corante fotossensibilizador, a fonte de luz e a dose empregada (JORI, 2006).

O efeito da terapia fotodinâmica frente a espécies fúngicas tem sido descrito na literatura, oferecendo resultados promissores (PAZ-CRISTOBAL et al., 2014; FREIRE et al., 2013; COSTA et al., 2012; CARMELLO, 2011). Este tratamento apresenta a vantagem de apresentar um amplo espectro de ação, porém, oferece um baixo potencial mutagênico às células expostas (JORI, 2006). Isto pode ser corroborado pelo estudo de Rezusta et al. (2012), onde pode ser visto que, apesar de ter havido uma eficaz inativação das espécies de *Candida*, não houve danos a queratinócitos e fibroblastos.

Dentre a variedade de corantes fotossensibilizadores, os compostos fenotiazínicos tem sido, ainda, os mais frequentemente utilizados na área odontológica. Kato et al.(2013), Paz-Cristobal et al. (2014) e Mima et al.(2012), utilizando derivados de fenotiazínicos, mostraram resultados semelhantes, com um eficaz decréscimo na formação de colônias de espécies de *Candida*. Bernal et al. (2011) e Rezusta et al. (2012) também, em seus estudos, apresentaram eficácia na redução dos microrganismos, entretanto, utilizando a hipericina como fotossensibilizador. Além disso, eles puderam perceber que, para conseguir estes resultados, foi necessária uma concentração mais baixa da hipericina, entrando em acordo com Paz-Cristobal et al. (2014), que também utilizou a hipericina como uma das substâncias fotossensibilizadoras em seu estudo.

Os microrganismos organizados em biofilmes podem apresentar características de resistência, principalmente devido a penetração deficiente de antimicrobianos (STEWART; COSTERTON, 2001). Isto pode ser analisado nos estudos de Costa et al.(2011) e Freire et al. (2013), onde, apesar de ter havido redução significativa das espécies de *Candida*, pode ser percebido que os biofilmes apresentaram-se mais resistentes à terapia do que as espécies planctônicas.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a revisão de literatura, viu-se que a terapia fotodinâmica surge como uma terapia coadjuvante na redução de leveduras em Odontologia, viabilizando a eliminação de microrganismos, mesmo que tenham um grau de resistência à drogas antifúngicas. Porém, pode-se notar que ainda não há um protocolo estabelecido em relação aos parâmetros de luz, concentrações dos fotossensibilizadores e tempo de exposição, sendo necessário, ainda, atentar-se a futuros estudos nessa área.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, J. M. et al. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes. **Journal of Periodontology**, Araçatuba, v. 79, n. 11, p. 2156-2165, Nov. 2008.

AVILA, M.; OJCIUS, D.; YILMAS, O. The oral microbiota: living with a permanent guest. **DNA and Cell Biology**, Nova York, v.28, n. 8, p. 405-411, Ago. 2009.

BANTING, D.W.; HILL, S.A. Microwave disinfection of dentures for the treatment of oral candidiasis. **Special Care in Dentistry**, Londres, v. 21, n.1, p.4-8, 2001.

BERAKDAR, M. et al. Comparison between scaling-root-planing (SRP) and SRP/photodynamic therapy: six-month study. **Head & Face Medicine**, Alemanha, v. 8, n. 1, p. 12-17, Abr. 2012.

BERNAL, C. et al. Selective Photoinactivation of *C. albicans* and *C. dubliniensis* with Hypericin. **Lasers Physics**, São Carlos, v. 21, n. 1, p. 245-249, Jan. 2011.

BONNET, R. Photosensitizers of the Porphyrin and Phthalocyanine Series for Photodynamic Therapy. **Chemical Society Reviews**, Londres, v. 24, n. 1, p. 19-33, Jan.1995.

CARMELLO, J. C. **Efetividade da terapia fotodinâmica mediada pelo fotossensibilizador Photodiazine na inativação de *Candida albicans in vivo***. 2011.

141f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia, Araraquara, 2011.

CARVALHO, D. P. L. **Terapia Fotodinâmica no controle de micro-organismos isolados de feridas infectadas: estudo *in vitro***. 2012. 65 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade do Vale do Paraíba, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, São José dos Campos, 2012.

CAVALCANTI, T. M. **Avaliação do efeito antibacteriano da terapia fotodinâmica a laser: estudo *in vitro***. 2011. 71 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual da Paraíba, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Campina Grande, 2011.

COCO, B.J. et al. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 23, n.5, p.377-383, Out. 2008.

CORREA, R. O.; RETTORE JUNIOR, R.; DE SOUSA, G. R. A terapia fotodinâmica antimicrobiana como opção de tratamento não invasivo da Peri-implantite – Revisão de Literatura. **Brazilian Journal of Periodontology**, Belo Horizonte, v. 22, n. 2, p. 11-16, Jun. 2012.

COSTA, A. C. et al. Susceptibility of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* to erythrosine- and LED-mediated photodynamic therapy. **Archives of Oral Biology**, São José dos Campos, v. 56, n. 11, p. 1299-1305, Jun. 2011.

COSTA, A. C. et al. Effect of erythrosine- and LED-mediated photodynamic therapy on buccal candidiasis infection of immunosuppressed mice and *Candida albicans* adherence to buccal epithelial cells. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, São José dos Campos, v. 114, n. 1, p. 67-74, Jul. 2012.

DEMIDOVA, T. N.; HAMBLIN, M. R. Effect of cell-photosensitizer binding and cell density on microbial photoinactivation. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Boston, v. 49, n. 6, p. 2329-2335, Jun. 2005.

DÖRTBUDAK, O. et al. Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis. **Clinical Oral Implants Research**, Belo Horizonte, v. 12, n. 2, p. 104-108, Abr. 2001.

FELDMAN, B. C. **Avaliação clínica dos efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento não-cirúrgico da periodontite crônica**. 2009. 94 f. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Universidade do Grande Rio, Escola de Ciências da Saúde, Duque de Caxias, 2009.

FREIRE, F. *et al.* Comparison of the effect of rose bengal- and eosin Y-mediated photodynamic inactivation on planktonic cells and biofilms of *Candida albicans*. **Lasers in Medical Science**, v.8, Set. 2013.

GENOVESE, W. J. **Laser de baixa intensidade: aplicações terapêuticas em Odontologia**. São Paulo: Lovise, 175 p, 2000.

- GIUSTI, J. S. M. et al. Antimicrobial photodynamic action on dentin using a light-emitting diode light source. **Photomedicine and Laser Surgery**, Araraquara, v. 26, n. 4, p. 281-287, Ago. 2008.
- HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S.; GUNSOLLEY, J. C. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. **Annals of Periodontology**, Boston, v. 8, n. 1, p. 115-181, Dez. 2003.
- HENRIQUES, A. C. G. et al. A laserterapia na odontologia: propriedades, indicações e aspectos atuais. **Odontologia Clínica Científica**, Recife, v. 7, n. 3, p. 197-200, Jul./Set. 2008.
- ISSA, M. C. A.; MANELA-AZULAY, M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 4, p. 501-11, Jul./Ago. 2010.
- JÄRVENSIVU, A. et al. Candida yeasts in chronic periodontitis tissues and subgingival microbial biofilms in vivo. **Oral Diseases**, Finlândia, v. 10, n. 2, p. 106-12, Mar. 2004.
- JORI, G. Photodynamic therapy of microbial infections: state of the art and perspectives. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, Padova, v. 25, n. 1-2, p. 505-519, 2006.
- KATO, I. T. et al. Antimicrobial photodynamic inactivation inhibits *Candida albicans* virulence factors and reduces in vivo pathogenicity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 445-451, Jan. 2013.
- KLIS, F. M. et al. Covalently linked cell wall proteins of *Candida albicans* and their role in fitness and virulence. **FEMS Yeast Research**, Amsterdam, v. 9, n. 7, p. 1013-1028, Out. 2009.
- KONOPKA, K.; GOSLINSKI, T. Photodynamic therapy in dentistry. **Journal of Dental Research**, San Francisco, v. 86, n. 8, p. 694-707, Ago. 2007.
- KONSBERG, R.; AXELL, T. Treatment of *Candida* infected denture stomatitis with a miconazole lacquer. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology**, v. 78, n.3, p.306-311, Sept.1994.
- LAMBRECHTS, S. A. G.; AALDERS, M. C. G.; MARLE, J. V. Mechanistic study of the Photodynamic Inactivation of *Candida albicans* by a Cationic Porphyrin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Amsterdam, v. 49, n. 5, p. 2026-3034, Maio 2005.
- LEUNG, W. K. et al. Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of *Candida* species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors. **Journal of Clinical Microbiology**, Hong Kong, v.38, n.6, p. 2219-2226, Jun. 2000.

LIMA, J. P. M. **Estudo in situ do efeito antimicrobiano da terapia fotodinâmica em lesões de cárie dentinária**. 2009. 53 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

MACHADO, A. E. H. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. **Química Nova**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 237-243, Mar./Abr. 2000.

MARTINS, C. A. P. et al. Presence of *Candida* spp. in chronic periodontitis patients. **Ciência Odontológica Brasileira**, São José dos Campos, v. 5, n. 3, p. 75-83, Set./Dez. 2002.

MEISEL, P; KOCHER, T. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art. **Journal of Photochemistry and Photobiology B**, Alemanha, v. 79, n. 2, p 159-170, Maio 2005.

MIMA, E. G. et al. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial. **Clinical Microbiology and Infection**, Ponta Grossa, n. 18, v. 10, p. 380-388, Out. 2012.

MORTON, C. A. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer - and more? **Archives of Dermatology**, Reino Unido, v. 140, p. 116-120, Jan. 2004.

NOWIS, D. et al. Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy. **Acta biochimica polonica**, Polônia, v. 52, n. 2, p. 339-352, Jun. 2005.

OLIVEIRA, C.E. *Candida albicans* e estomatite por dentadura: avaliação da presença do fungo na lesão, na prótese total superior e no sangue. **2009. 92f. Dissertação (Mestrado em Odontologia, Área de concentração: Patologia Bucal) – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, Bauru, 2009.**

PAZ-CRISTOBAL, M. P. et al. Photodynamic fungicidal efficacy of hypericin and dimethyl methylene blue against azole-resistant *Candida albicans* strains. **Mycoses**, Espanha, v. 57, n. 1, p. 35-42, Jan. 2014.

PELOI, L. S. **Estudos da aplicação do corante azul de metileno em terapia fotodinâmica**. 2007. 67 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual de Maringá, Programa de Pós-Graduação em Química, Maringá, 2007.

PINTO, P. M.; WEIKERT-OLIVEIRA, R. C. B.; LYON, J. P. In vitro antifungal susceptibility of clinical isolates of *Candida* spp. Obtained from patients with different predisposing factors to candidosis. **Microbiological Research**, v. 163, n. 5, p. 579-585, Set. 2008.

POMARICO L. et al. Associations among the use of highly active antiretroviral therapy, oral candidiasis, oral *Candida* species and salivary immunoglobulin A in HIV-infected children. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, Rio de Janeiro, v. 108, n. 2, p. 203–210, Ago. 2009.

RAMAGE, G. et al. Biofilm formation by *Candida dubliniensis*. **Journal of Clinical Microbiology**, San Antonio, v. 39, n. 9, p. 3234–3240, 2001.

REZUSTA, A. et al. In vitro fungicidal photodynamic effect of hypericin on *Candida* species. **Photochemistry and Photobiology**, Zaragoza, v. 88, n. 3, p. 613-619, Maio/Jun. 2012.

SAMARANAYAKE, L. **Essential microbiology for dentistry**. London, 3 ed, 2006.

SCULLY, C.; EL-KABIR, M. *Candida* and oral candidosis: a review. Critical Reviews in **Oral Biology & Medicine**, Londres, v. 5, n. 2, p. 125–57, 1994.

SOUKOS, N. S.; GOODSON, J. M. Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. **Periodontology 2000**, Singapore, v. 55, n. 1, p. 143-166, Fev. 2011.

STEWART, P. S.; COSTERTON, J. W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. **The Lancet**, Bozeman, v. 358, n. 9276, p.135-138, Jul. 2001.

YAGIELA, J. A.; NEIDLE, E. A.; DOWD, F. K. **Farmacologia e Terapêutica para Dentistas**. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2000.