

Utilização de Terapia Fotodinâmica no Tratamento de Candidose Oral: Relato de Caso

Use of Photodynamic Therapy in The Treatment of Oral Candidiasis: Case Report

Uso de la Terapia Fotodinámica en el Tratamiento de la Candidosis Oral: Reporte de un Caso

Samara Crislâny Araújo de **SOUSA**

Departamento de Odontologia, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande–UFPG,
58708-110 Patos –PB, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-4911-3797>

Clara Martins **MAIA**

Departamento de Odontologia, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande–UFPG,
58708-110 Patos –PB, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-4221-8342>

Maria Heloisy Saldanha Maia de **ANDRADE**

Departamento de Odontologia, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande–UFPG,
58708-110 Patos –PB, Brasil

Itamar da Silva **NUNES**

Departamento de Odontologia, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande–UFPG,
58708-110 Patos –PB, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-1625-0728>

Luana Samara Balduino de **SENA**

Departamento de Odontologia, Faculdades Integradas de Patos- UNIFIP, 58704-000 Patos-PB, Brasil

<https://orcid.org/0000-0001-5906-0858>

Rosana Araújo **ROSENDO**

Departamento de Odontologia, Centro de Saúde e Tecnologia Rural Universidade Federal de Campina Grande- UFPG,
58708-110 Patos- PB, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-3795-8832>

Cyntia Helena Pereira de **CARVALHO**

Departamento de Odontologia, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande- UFPG,
58708-110 Patos-PB, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-1585-5485>

João Nilton Lopes de **SOUSA**

Departamento de Odontologia, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande- UFPG,
58708-110 Patos-PB, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-1585-5485>

Resumo

A estomatite protética e a queilite angular são lesões associadas à *Candida*. O tratamento dessas condições realizado comumente com antifúngicos convencionais tem se mostrado, muitas vezes, insatisfatório devido ao desenvolvimento de resistência microbiana, evidenciando a necessidade de medidas alternativas. Assim, o objetivo desse artigo é relatar um caso clínico de tratamento de estomatite protética e queilite angular com terapia fotodinâmica. Paciente de 46 anos, sexo feminino, apresentou-se ao Serviço de Prótese da Clínica Escola de Odontologia queixando-se de falta de retenção da prótese total superior. Ao exame clínico, verificou-se um quadro de infecção por *Candida* em toda extensão do palato duro e queilite angular bilateral. Uma vez que a paciente já tinha sido tratada com antifúngico tóxico e apresentou recorrência das lesões, optou-se pelo tratamento com terapia fotodinâmica, utilizando o azul de metileno na concentração de 0,005%. Após ser aplicado sobre os tecidos infectados o agente fotossensibilizante permaneceu em contato com a lesão por um tempo de pré-irradiação de 5 min e de irradiação de 90 s. Foram realizadas duas sessões com intervalo de 7 dias e após 15 dias da última irradiação, a paciente foi reavaliada e já não apresentava evidências clínicas da doença. A terapia fotodinâmica, seguindo o protocolo descrito acima, foi eficaz na eliminação das lesões fúngicas desta paciente após duas sessões de tratamento.

Descritores: Candida Albicans; Candidíase Oral; Terapia Fotodinâmica; Antifúngicos.

Abstract

Prosthetic stomatitis and angular cheilitis are *Candida*-associated lesions. The treatment of these conditions, commonly performed with conventional antifungal agents, has often been shown to be unsatisfactory due to the development of microbial resistance, highlighting the need for alternative measures. Thus, the aim of this article is to report a clinical case of treatment of prosthetic stomatitis and angular cheilitis with photodynamic therapy. A 46-year-old female patient presented to the Prosthodontics Service of the Clínica Escola de Odontologia complaining of lack of retention of the maxillary total prosthesis. On clinical examination, there was a clinical picture of *Candida* infection throughout the length of the hard palate and bilateral angular cheilitis. Since the patient had already been treated with topical antifungal and presented recurrence of the lesions, we opted for treatment with photodynamic therapy, using methylene blue at a concentration of 0.005%. After being applied to the infected tissues, the photosensitizing agent remained in contact with the lesion for a pre-irradiation time of 5 min and an irradiation time of 90 s. Two sessions were performed with an interval of 7 days and 15 days after the last irradiation, the patient was re-evaluated and no longer presented clinical evidence of the disease. Photodynamic therapy, following the protocol described above, was effective in eliminating this patient's fungal lesions after two treatment sessions.

Descriptors: Candida Albicans; Oral Candidiasis; Photodynamic Therapy; Antifungal Agents.

Resumen

La estomatitis protésica y la queilitis angular son lesiones asociadas a *Candida*. El tratamiento de estas condiciones, comúnmente realizado con agentes antifúngicos convencionales, a menudo ha demostrado ser insatisfactorio debido al desarrollo de resistencia microbiana, lo que destaca la necesidad de medidas alternativas. Así, el objetivo de este artículo es reportar un caso clínico de tratamiento de estomatitis protésica y queilitis angular con terapia fotodinámica. Paciente de sexo femenino de 46 años que acude al Servicio de Prosthodontia de la Clínica Escola de Odontología por falta de retención de la prótesis total maxilar. En el examen clínico, había un cuadro clínico de infección por *Candida* a lo largo del paladar duro y queilitis angular bilateral. Dado que el paciente ya había sido tratado con antifúngico tóxico y presentaba recidiva de las lesiones, optamos por el tratamiento con terapia fotodinámica, utilizando azul de metileno a una concentración del 0,005%. Después de aplicarse a los tejidos infectados, el agente fotossensibilizante permaneció en contacto con la lesión durante un tiempo de preirradiación de 5 min y un tiempo de irradiación de 90 s. Se realizaron dos sesiones con un intervalo de 7 días y 15 días después de la última irradiación, el paciente fue reevaluado y ya no presentaba evidencia clínica de la enfermedad. La terapia fotodinámica, siguiendo el protocolo descrito anteriormente, fue eficaz para eliminar las lesiones fúngicas de este paciente después de dos sesiones de tratamiento.

Descritores: Candida Albicans; Candidiasis Oral; Terapia Fotodinámica; Antifúngicos.

INTRODUÇÃO

A candidíase oral é uma doença

provocada por espécies de *Candida* que são comumente encontradas na flora de pacientes

saudáveis composta por microrganismos que modulam o sistema imunológico do hospedeiro, utilizando matriz polimérica e hidratada como a primeira linha de defesa contra patógenos. Qualquer desequilíbrio na microbiota oral pode favorecer infecções locais frequentemente associadas à pacientes imunossuprimidos por uso prolongado de antibióticos, corticosteróides e utilização inadequada de próteses dentárias¹⁻².

Sob essa perspectiva, a estomatite protética é uma infecção fúngica causada por espécies de *Candida*, apresentando fatores predisponentes como a imunossupressão associado à higiene oral insatisfatória. É classificada por Newton em 1963 de acordo com a gravidade das lesões em tipos I, II e III. Na estomatite tipo III, além de inflamação em toda a mucosa que entra em contato com o acrílico da prótese, o paciente pode apresentar hiperplasias papilares, principalmente na área central do palato duro e rebordo alveolar³.

Ainda, a queilite angular, que se caracteriza por ser uma lesão encontrada em pacientes com dobras profundas nos ângulos da boca, geralmente são provocadas ou acentuadas pelo uso de próteses totais de dimensões verticais incorretas. O seu desenvolvimento é favorecido por encontrar condições específicas, como um ambiente quente e úmido, potencializado por uma má higiene bucal associada à infecção por *Candida*⁴⁻⁵.

No que se refere ao tratamento dessas condições, a terapia convencional com antifúngicos, comumente utilizada, tem encontrado muitos desafios, tais como interações medicamentosas, aparecimento de organismos resistentes, falta de compromisso do paciente com adesão à terapia, bem como altas taxas de recidiva de infecção em pacientes imunossuprimidos, e efeitos colaterais, incluindo hepatotoxicidade em indivíduos idosos. Logo, é de crucial importância buscar modalidades alternativas de tratamento⁶.

Sob essa óptica, a terapia fotodinâmica (PDT), tem se mostrado uma alternativa promissora no tratamento de candidíase oral. Trata-se de uma modalidade terapêutica local e segura, baseada na interação de um fotossensibilizador (FS) e luz visível que produz espécies ativas na presença de oxigênio, podendo causar danos celulares e morte dos microrganismos⁶. Dessa forma, o objetivo desse artigo é relatar um caso clínico de tratamento de candidíase oral utilizando terapia fotodinâmica e

discuti-lo com os achados encontrados na literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente do gênero feminino, 46 anos de idade, melanoderma, sistemicamente saudável, apresentou-se ao serviço de Prótese da Clínica Escola de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, queixando-se de ausência de retenção da prótese total superior. Ao exame clínico, verificou-se lesões papilares nos rebordos e fundo de sulco compatível com hiperplasias associadas à candidíase oral devido ao mau uso da prótese, condição denominada estomatite protética. Além disso, evidenciou-se lesões por *Candida* em região de comissura labial sugerindo queilite angular (Figuras 1 e 2). A paciente foi encaminhada ao Projeto de Extensão em Periodontia Clínica e Cirúrgica – PROPECC para realizar o tratamento da infecção e das hiperplasias gengivais.



Figura 1: Candidíase em região de comissura labial.



Figura 2: Candidíase em região de rebordo superior e fundo de sulco.

Após a avaliação clínica, optou-se por tratar a infecção fúngica com terapia fotodinâmica, utilizando azul de metileno (AM) como agente fotossensibilizador. Para evitar contato com a luz, o AM foi colocado em um pote dappen na concentração de 0,005%, e coberto com uma cuba de inox, de modo a evitar interferência em suas propriedades terapêuticas. Em seguida, a substância foi pincelada em toda superfície do rebordo, palato duro e comissura labial com o auxílio de uma

gaze estéril, aguardando cinco minutos para a pré-irradiação (Figuras 3 e 4).



Figura 3: Aplicação do agente fotossensibilizante em região de comissura labial.



Figura 4: Aplicação do agente fotossensibilizante em região de rebordo superior e palato duro.

A fonte de luz utilizada foi o laser semiconductor portátil (Laser DUO®, GaAIAs, InGaAlP, $\lambda 880\text{nm}$ e $\lambda 660\text{nm}$, MM OPTICS Ltda., São Carlos, Brasil). Este instrumento apresenta potência de saída constante de 100 mW e área do feixe de 3 mm^2 . Para o protocolo de irradiação, o equipamento foi ajustado para um comprimento de onda de 660 nm, que corresponde ao intervalo de absorção do AM. Além disso, o tempo de irradiação foi de 90s, resultando em uma energia de 9J por ponto de aplicação.

O aparelho foi posicionado perpendicularmente sobre a área da infecção e a luz aplicada em 12 pontos ao longo do rebordo gengival superior e palato. Ainda, em cada comissura labial, o laser foi aplicado em 2 pontos, sendo um externo e outro interno (Figuras 5 e 6).

Após o término da sessão, a paciente foi orientada a retornar para uma segunda aplicação depois de sete dias e não utilizar a prótese durante esse período. Após quinze dias, a paciente foi reavaliada, sendo observada completa recuperação da infecção, possibilitando a continuidade com o planejamento clínico previsto (Figuras 7 e 8).



Figura 5: Aplicação do Laser de baixa intensidade em região de comissura labial.



Figura 6: Aplicação do Laser de baixa intensidade em região de palato.



Figura 7: Aspecto inicial da infecção



Figura 8: Aspecto após sete dias da primeira aplicação.

Este caso clínico faz parte de um projeto maior não financiado e que foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas de Patos-PB

(CAAE: 59592016.8.0000.518). O plano de tratamento foi explicado detalhadamente a paciente, a qual concordou e assinou o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), permitindo a realização do procedimento cirúrgico e publicação deste caso clínico.

DISCUSSÃO

A candidíase oral é uma infecção fúngica causada por espécies de *Candida*, em especial a *Candida albicans*, responsável por 60% a 70% dos casos^{7,8}. Fatores como imunossupressão, doenças sistêmicas e uso inadequado de próteses dentárias, estão diretamente relacionados com esta condição⁹.

No presente estudo, além de cirurgia corretiva do rebordo alveolar superior para remoção de hiperplasias, a paciente apresentava lesões por *Candida* em toda extensão do palato duro e rebordo alveolar, associadas ao uso inadequado da prótese dentária com desgastes, provocando perda da dimensão vertical de oclusão e consequente queilite angular bilateral, evidenciando a necessidade de realizar a troca da prótese dentária.

No entanto, anterior ao tratamento reabilitador, tratou-se as infecções com antifúngico tópico pelo qual apresentou recidiva das lesões. Isso pode ser explicado pelo efeito diluente e a ação de limpeza da saliva que provoca redução da concentração desses agentes a níveis subterapêuticos. Logo, os regimes de tratamento tendem a ser prolongados e as taxas de recorrência são altas, geralmente associadas à resistência dos microrganismos à terapia utilizada¹⁰.

Sob essa óptica, com o desenvolvimento da resistência fúngica, o tratamento convencional se torna uma opção terapêutica pouco satisfatória. Diante disso, optou-se por aplicar a PDT como alternativa no tratamento de infecção fúngica em células resistentes aos antifúngicos comumente utilizados, obtendo bons resultados. Corroborando com isso, um estudo in vitro realizado por Donnelly et al.¹¹, utilizando uma variedade de fotossensibilizadores, evidenciou maior potencial de eliminação do agente infeccioso usando esta terapia. Isso se deve ao fato do FS absorver fótons e induzir uma série de reações envolvendo a formação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio (EROs)¹².

Nesse contexto, o oxigênio singlete, um agente oxidante não específico formado pela ação do FS, pode ter vários alvos celulares, e por isso, é amplamente improvável que a

resistência a terapia fotodinâmica antimicrobiana (TAF) se desenvolva. Além disso, os medicamentos utilizados na TAF exibem uma seletividade para células microbianas sobre suas contrapartes humanas que torna o tratamento uma opção de escolha frente aos antifúngicos convencionais¹¹.

Em associação com a terapia fotodinâmica, utilizou-se o laser de baixa potência com parâmetros ideais para a absorção e ativação do fotossensibilizante AM, obtendo resultados satisfatórios com a completa recuperação da mucosa oral¹³. O azul de metileno foi escolhido como fotossensibilizador por apresentar baixa toxicidade quando aplicado em humanos, e também devido ao seu caráter lipofílico, indicando uma maior distribuição celular e uma capacidade de permear as células do sangue, de modo a oferecer alternativas prováveis para uso clínico na PDT¹³. A concentração utilizada foi de 0,005%, para evitar manchamento nos tecidos, promovendo assim um tratamento estético à paciente.

Ainda, na presente pesquisa para melhor eficácia desse fotossensibilizador, utilizou-se um tempo de pré-irradiação de cinco minutos, que é considerado necessário para promover uma melhor penetração e ativação do AM nas células fúngicas. Estudos anteriores utilizando AM, em diferentes concentrações, mostraram resultados positivos tanto na diminuição das lesões quanto na redução dos números de UFCs de *Candida*^{8,14-18}.

Sob essa óptica Fabio et al.¹⁴, em um estudo prospectivo randomizado com 35 camundongos imunossuprimidos e inoculados por via oral com uma suspensão de *Candida albicans*, mostrou que a PDT quando combinada com o azul de metileno apresentou uma alta redução na contagem de UFC/ml no 7º e no 11º dia após a infecção. O resultado obtido se mostrou melhor quando comparado com o uso da nistatina após o período de onze dias.

Sob esse viés, vale ressaltar que algumas pesquisas destacam a efetividade da associação entre a terapia convencional e a PDT. Corroborando com isso, um estudo realizado por Afroozi et al.¹⁹ com uma amostra de 66 pacientes que possuíam estomatite protética mostrou que o grupo tratado com PDT mediada por indocianina verde (ICV) e laser de diodo (810 nm, 56 J/cm²) + nistatina apresentou resultados significativamente maiores na redução das UFCs de *Candida albicans* quando comparado ao grupo que utilizou apenas nistatina.

Mediante ao exposto, a alta eficácia da PDT na erradicação de espécies de *Candida* resistentes aos antifúngicos convencionais, bem como sua simples execução, potenciais não tóxicos e caráter não invasivo, fazem dessa terapia uma alternativa promissora aos tratamentos antifúngicos tradicionais⁶.

REFERÊNCIAS

1. Černáková L, Light C, Salehi B, Rogel-Castillo C, Victoriano M, Martorell M, Sharifi-Rad J, Martins N, Rodrigues CF. Novel Therapies for Biofilm-Based *Candida* spp. Infections. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1214:93-123.
2. Singh A, Verma R, Murari A, Agrawal A. Oral candidiasis: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014;18(Suppl 1):S81-5.
3. Perić M, Živković R, Milić Lemić A, Radunović M, Miličić B, Arsić Arsenijević V. The severity of denture stomatitis as related to risk factors and different *Candida* spp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018:S2212-4403 (18)30841-1.
4. Falcão AFP, Santos LDB, Sampaio NDM. Candidíase associada a próteses dentárias. *Sitientibus*. 2004; 30:135-46.
5. Rizental PCC, Segato AVK, Schunka CNMM, Souza PHC, Couto SAB. Prevalência de queilite angular em pacientes idosos hospitalizados. *RSBO*. 2018;15:93-100.
6. Khademi H, Torabinia N, Allameh M, Jebreilamtigh HR. Comparative evaluation of photodynamic therapy induced by two different photosensitizers in rat experimental candidiasis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014;11(4):452-9.
7. Carmello JC, Alves F, Basso FG, de Souza Costa CA, Tedesco AC, Lucas Primo F, Mima EGO, Pavarina AC. Antimicrobial photodynamic therapy reduces adhesion capacity and biofilm formation of *Candida albicans* from induced oral candidiasis in mice. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;27:402-407.
8. Azizi A, Amirzadeh Z, Rezai M, Lawaf S, Rahimi A. Effect of photodynamic therapy with two photosensitizers on *Candida albicans*. *J Photochem Photobiol B*. 2016;158:267-73.
9. Wiench R, Skaba D, Stefanik N, Kępa M, Gilowski Ł, Cieślak G et al. Assessment of sensitivity of selected *Candida* strains on antimicrobial photodynamic therapy using diode laser 635 nm and toluidine blue - In vitro research. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;27:241-47.
10. Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EM, Colombo AL, Bagnato VS et al. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(10):E380-8.
11. Donnelly RF, McCarron PA, Tunney MM, David Woolfson A. Potential of photodynamic therapy in treatment of fungal infections of the mouth. Design and characterisation of a mucoadhesive patch containing toluidine blue O. *J Photochem Photobiol B*. 2007;86(1):59-69.
12. Santezi C, Reina BD, Dovigo LN. Curcumin-mediated Photodynamic Therapy for the treatment of oral infections-A review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;21:409-15.
13. Boltos Cecatto R, Siqueira de Magalhães L, Fernanda Setúbal Destro Rodrigues M, Pavani C, Lino-Dos-Santos-Franco A, Teixeira Gomes M, Fátima Teixeira Silva D. Methylene blue mediated antimicrobial photodynamic therapy in clinical human studies: The state of the art. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020. 31:101828.
14. Fabio CA, Yolanda MB, Carmen GM, Francisco C, Antonio Julián B, Leonor PL, Jesús S. Use of photodynamic therapy and chitosan for inactivation of *Candida albicans* in a murine model. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(8):627-33.
15. Figueiredo-Godoi LMA, Menezes RT, Carvalho JS, Garcia MT, Segundo AG, Jorge AOC, Junqueira JC. Exploring the *Galleria mellonella* model to study antifungal photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;27:66-73.
16. Junqueira JC, Martins Jda S, Faria RL, Colombo CE, Jorge AO. Photodynamic therapy for the treatment of buccal candidiasis in rats. *Lasers Med Sci*. 2009;24(6):877-84.
17. Freire F, Ferraresi C, Jorge AO, Hamblin MR. Photodynamic therapy of oral *Candida* infection in a mouse model. *J Photochem Photobiol B*. 2016;159:161-68.
18. Hosseini N, Yazdanpanah S, Saki M, Rezazadeh F, Ghapanchi J, Zomorodian K. Susceptibility of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* to Photodynamic Therapy Using Four Dyes as the Photosensitizer. *J Dent (Shiraz)*. 2016;17(4):354-60.
19. Afroozi B, Zomorodian K, Lavaee F, Zare Shahrabadi Z, Mardani M. Comparison of the efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy and nystatin therapy in treatment of denture stomatitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;27:193-97.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Samara Crislâny Araújo de Sousa

Avenida Universitária, s/n- Santa Cecília,

58708-110 Patos-PB, Brasil

Email: samaracrislany06@gmail.com

Submetido em 17/06/2021

Aceito em 19/07/2021