

Terapia fotodinâmica no tratamento da queilite angular – relato de caso

Photodynamic therapy in treatment angular cheilitis – case report

Gabriel Augusto Cadastro*
Carlos Eduardo Alegretti**
Luiz Felipe Scabar***
Flávio Castilho de Barros****
Paschoal Laércio Armonia*****
Élcio Magdalena Giovani*****

Resumo

Introdução – A queilite angular é uma descrição clínica para a lesão em região de comissura labial, com acometimento uni ou bilateral, podendo apresentar descamação, rompimento do tecido epitelial, expondo o tecido conjuntivo e provocando algia, sendo o agente etiológico o fungo *Candida* geralmente do tipo *albicans*. É uma doença multifatorial e em seu desenvolvimento vários fatores predisponentes podem desempenhar papel importante, como ação irritante de medicamentos, perda de dimensão vertical, utilização de próteses dentárias, xerostomia, acúmulo salivar, imunossupressão nas várias modalidades como exemplo nos indivíduos com câncer e HIV. E nesses indivíduos ainda servem para evidenciar a falha da terapêutica antiretroviral e/ou aumento da imunossupressão. Frente às limitações das terapêuticas convencionais para o tratamento da candidíase oral, ou mesmo nos casos de resistência aos fungos nas medicações instituídas, outras formas de tratamento devem ser preconizadas. Este artigo evidencia a utilização da terapia fotodinâmica no tratamento da candidíase, como uma alternativa eficaz de tratamento, consistindo na associação do laser de baixa intensidade de potência ao fotossensibilizador azul de metileno, aplicado sobre a queilite angular.

Palavras-chave: Fotoquimioterapia; Queilite; Candidíase bucal; *Candida albicans*

Abstract

Introduction – The angular cheilitis is a clinical description for the region of injury in the labial commissure, with unilateral or bilateral involvement, which may present flaking, disruption of the epithelial tissue, exposing the conjunctive tissue and causing algia and the etiologic agent is the *Candida* fungus and usually the *albicans* type. As a multifactorial disease in its development several predisposing factors may play an important role, as the irritating action of drugs, loss of the vertical dimension, the use of dental prostheses, xerostomia, salivary accumulation, immunosuppression in several forms as in special care patients and/or HIV+ ones. In these individuals it also serves to highlight the failure of the antiretroviral therapy and/or increased immunosuppression. Facing the limitations of conventional therapies for the treatment of oral candidiasis even in cases of resistance of fungi to the medications imposed other forms of treatment should be instead indicated. This article highlights the use of the photodynamic therapy in the treatment of candidiasis, as an effective alternative form of treatment, consisting in the association of the low-intensity laser to the blue methylene photosensitizer, applied on the angular cheilitis.

Key words: Photochemotherapy; Cheilitis; Candidiasis, oral; *Candida albicans*

Introdução

O termo candidose ou candidíase bucal é uma denominação coletiva dada a um conjunto de desordens tendo como agente etiológico leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal^{7,18}.

A queilite angular é uma dermatose comum, caracterizada por inflamação, fissuração e maceração dos ângulos da boca. Ela possui alguns sinônimos como: perlèche, comissurite labial e boqueira. Trata-se de uma doença de

caráter multifatorial, em cujo desenvolvimento vários fatores predisponentes podem desempenhar papel importante, podendo surgir pelo acúmulo de material salivar ou ação irritante de medicamentos e dentifrícios de próteses dentárias, ou pela perda de dimensão vertical^{1,4}.

Em Odontologia, a cavidade bucal é o habitat de uma rica flora microbiana, a qual é integrada por vírus, bactérias, fungos e protozoários. Entre esses microrganismos e o hospedeiro, desenvolve-se processo de contínua adaptação e readaptação, verdadeiro vínculo biológico, o qual

* Mestrando em Diagnóstico Bucal e Especializando em Endodontia pela Universidade Paulista (UNIP). E-mail: gabrielcadastro@hotmail.com

** Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial. Mestre em Diagnóstico Bucal. Professor da Disciplina de Clínica Integrada da UNIP.

*** Especialista em Saúde Coletiva. Mestre em Diagnóstico Bucal. Professor da Disciplina de Clínica Integrada da UNIP.

**** Professor da Disciplina de Clínica Integrada da UNIP.

***** Professor Doutor Titular da Disciplina de Fisiologia da UNIP.

***** Professor Doutor Titular da Disciplina de Clínica Integrada e Professor do Curso de Pós-Graduação – Mestrado em Odontologia da UNIP.

garante a condição de vida saprofítica, e, portanto, a compatibilidade de sua existência com a saúde individual. Estabelece-se assim, um estado de equilíbrio que se subordina por um lado às condições locais e sistêmicas do indivíduo e, do outro, à composição dessa população microbiana e às características de seus componentes²⁵.

Almeida *et al.*¹ (2007) reportaram a candidíase como a infecção fúngica oral mais comum no homem. A *C. albicans* participa como componente normal da microflora bucal, e 30 a 50% das pessoas simplesmente possuem o microrganismo em suas bocas, sem evidência clínica de infecção, e a incidência aumenta com a idade.

Os fungos, em algumas situações como diabetes, leucemias, linfomas, neoplasias diversas, anemias aplásticas, antibioticoterapia prolongada, situações oportunistas, estão favoráveis no desenvolvimento de infecções, sendo o fungo oportunista por excelência a *Candida* do tipo *albicans*⁶.

Geralmente o diagnóstico de candidíase é evidente clinicamente, mas pode ser confirmado por esfregaço citológico, sendo um método eficaz de fácil manipulação, principalmente para confirmação da presença de fungos¹⁹.

Frente às limitações das terapêuticas convencionais para o tratamento da candidíase oral, em especial a queilite angular, outras formas de tratamento devem ser preconizadas, como a utilização dos lasers. Wainwright²⁶ (1998) apontou que a utilização da terapia fotodinâmica tem sido utilizada no tratamento de doenças infecciosas de origem bacteriana, fúngica e algumas doenças causadas por vírus e parasitas.

O objetivo deste trabalho foi evidenciar uma nova alternativa de tratamento utilizando-se a terapia fotodinâmica em um caso de queilite angular.

Revisão da literatura

Segundo Turano e Turano²⁴ (2002), a possibilidade de aparecimentos de lesões decorrentes de um incorreto planejamento de próteses, como a queilite angular, são causados por erros no estabelecimento da dimensão vertical ou ainda, por ajustes oclusais insuficientes.

Goiato *et al.*¹⁰ (2002) relataram que pacientes idosos apresentam uma série de características sistêmicas e bucais peculiares para o aparecimento de lesões orais, como rebordo alveolar reduzido, mucosa menos resiliente, tecido muscular em degeneração, o que portanto, exigem maior precisão na adaptação de suas próteses aos tecidos.

MacEntee¹³ (1993) relatou que o avanço da idade acarreta em uma diminuição da secreção salivar do paciente, que pode causar dor ou sensação de queimação na boca dificultando a deglutição, a fala e a mastigação, ocasionando também diminuição do paladar, aderência da língua na base da prótese, falta de retenção.

Na prática odontológica atual, não é incomum observar-se lesões orais decorrentes da utilização de aparatos protéticos iatrogênicos ou perda da dimensão vertical de oclusão, ou até mesmo de uma inadequada higienização de próteses pelos pacientes pela não orientação prestada pelos profissionais cirurgiões-dentistas¹⁵.

Vários medicamentos antifúngicos vêm sendo desenvolvidos para o tratamento da candidíase bucal. Os mais

utilizados atualmente são os derivados poliênicos, como a nistatina. Em contrapartida, a resistência a estes medicamentos vem sendo um grande desafio para a clínica. A casuística de cura clínica se equivale aos azóis sistêmicos (fluconazol, cetoconazol, itraconazol), que promovem maiores intervalos sem a doença, mas estão associados com outros problemas. O itraconazol e o cetoconazol necessitam de acidez gástrica para uma absorção adequada, e os três agentes são associados com diversas interações medicamentosas. Além disso, o uso amplamente disseminado dos azóis sistêmicos tem aumentado a prevalência de candidíase resistente à droga¹.

A maioria dos agentes antifúngicos atuam sobre os esteróis da membrana celular fúngica ou contra enzimas que regulam a síntese de ácidos nucleicos. Embora os agentes antifúngicos sejam eficazes, acarretam uma série de efeitos colaterais, isso se dá devido às células fúngicas e humanas possuírem estruturas eucarióticas, fato que limita o avanço da terapia antifúngica⁶.

Desta forma, diversos estudos científicos, propõem a utilização de um laser de emissão vermelha associado a um fotossensibilizador azul como método promissor para redução microbiana. Surge então, como alternativa para o tratamento da candidíase da mucosa oral, em suas diferentes formas, a terapia fotodinâmica. A *Candida albicans*, em sua forma leveduriforme ou hifal, também é sensível a PDT com os corantes azuis^{12,20-21}.

Na Odontologia, o LASER (Light Amplification by Stimulated of Radiation ou amplificação da luz por emissão estimulada de radiação) tem sido empregado em diversas situações clínicas, como em anti-sepsia de feridas, em preparos cavitários, na redução de populações bacterianas de canais radiculares e em bolsas periodontais. A associação a corantes fotossensibilizadores potencializa a capacidade de o laser terapêutico produzir inativação microbiana. O processo é denominado terapia fotodinâmica antimicrobiana ou APDT (Antimicrobial Photodynamic Therapy). A APDT consiste na associação de um agente fotossensibilizador, como o azul de metileno, geralmente exógeno, administrado por via tópica, a uma fonte de luz visível, com o objetivo de provocar inativação microbiana. A APDT não deve ser considerada substituta de outros fármacos ou terapêuticas convencionais, mas como uma nova modalidade de tratamento de infecções localizadas e como tratamento complementar eficaz de infecções bucais, principalmente em casos de microrganismos resistentes⁸.

Souza *et al.*²¹ (2006), tiveram como objetivo avaliar *in vitro* os efeitos da irradiação a laser (685 nm) associado com fotossensibilizadores na viabilidade de diferentes espécies de *Candida* *genus*. As suspensões de *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida krusei* e *Candida tropicalis*, foram obtidas com auxílio da câmara de Neubauer com 10⁶ células viáveis por mililitro. Foram removidas 10 amostras de cada uma das espécies que posteriormente foram irradiadas com o laser de diodo (685) com 28 J/cm² na presença de azul de metileno (0,1 mg/ml). A irradiação laser na presença de azul de metileno reduziu um número de CFU/ml em 88,6% para *C. albicans*, 84,8% para *C. dubliniensis*, 91,6% para *C. krusei* e 82,3% para *C. tropicalis*. Para este estudo os autores sugeriram o efeito fungicida

nas espécies de *Candida* estudadas após a fotoativação do azul de metileno pelo laser vermelho em 685 nm.

Teichert *et al.*²³ (2002), após infectarem a mucosa oral de camundongos com *Candida sp* e aplicarem a terapia fotodinâmica, verificaram que o efeito desta dependeu da concentração do fotossensibilizador, que foi maior à medida que aumentava a concentração do corante, sendo o índice 100% letal a 450 e 500 µg/ml.

Faria *et al.*⁵ (2007), também realizaram um estudo para avaliação dos efeitos da terapia fotodinâmica na candidíase bucal em ratos. A candidíase experimental foi induzida por inoculações orais de cepas de *C. albicans*. Após sete dias, a lesão de candidíase formada no dorso da língua dos animais foram tratadas em uma única sessão de terapia fotodinâmica, utilizando o azul de metileno como fotossensibilizador. Os grupos que receberam a terapia apresentaram menor alteração do epitélio e menor resposta inflamatória crônica em relação ao grupo controle. O grupo tratado apenas com laser apresentou lesões epiteliais e resposta inflamatória crônica mais intensa do que os demais grupos. O grupo tratado apenas com fotossensibilizador demonstrou lesões teciduais semelhantes ao grupo controle.

Wilson e Mia²⁷ (1993) comprovaram *in vitro* que a viabilidade da *Candida sp* não foi afetada apenas pela exposição aos lasers AsGa e He-Ne, mas quando as espécies ficaram na permanência do azul de metileno na concentração de 100 µg/ml, por um período de 5 minutos e sofreram aplicação do laser diodo (AsGa) por 120 segundos, na potência de 11 mW, energia de 1,32 J e comprimento de onda de 660nm foi constatada a erradicação do fungo. O azul de metileno apresentou toxicidade à *C. albicans* nas concentrações de 100 µg/ml e 1 mg/ml, reduzindo a contagem de células viáveis em 17 e 35% respectivamente.

A sensibilidade dos microrganismos à PDT (Photodynamic Therapy) sugere a aplicabilidade da técnica *in vivo*, em infecções localizadas de pouca profundidade e de microbiota conhecida. Pode-se citar como principais vantagens desta terapia seu baixo custo, ausência ou presença mínima de efeitos colaterais, ausência de ação

sistêmica e baixa toxicidade do azul de metileno, além de reduzir a probabilidade de recorrência destas infecções²³.

Relato de caso

Paciente A.C.M., 56 anos de idade, leucoderma, gênero feminino, 2º grau completo, HET, foi atendida na Clínica da Disciplina de Clínica Integrada, da Universidade Paulista – UNIP – Campus Indianópolis – São Paulo, para diagnóstico e tratamento de lesões orais recidivantes localizadas em comissura labial bilateral. Na anamnese relata possuir diabetes *mellitus* e hipertensão controlada. Ao exame físico não foram encontradas alterações dignas de nota. Ao exame clínico intra e extra bucal observou-se lesões acometendo bilateralmente a região de comissura labial, com úlceras fissurais, leito hiperêmico, hemorrágico e halo eritematoso com presença de descamação e ruptura do epitélio, seguido de intensa algia. A paciente utilizava-se de prótese parcial removível com má higienização. O diagnóstico das alterações foi baseado nas características clínicas, confirmados por exame citológico. Embora o prognóstico seja favorável, no momento da anamnese a paciente relatou que as lesões a acometem com remissões e recidivas frequentes há mais de dois anos e que já realizou diversas manobras terapêuticas que resultaram em insucesso, como aplicação tópica de miconazol três vezes ao dia por um longo período, e por vezes associado de forma sistêmica. Foi realizado o teste para avaliação do fluxo salivar, que resultou em valor moderado, confirmando presença de xerostomia leve. Como conduta de tratamento, aplicou-se com swab estéril, com leves toques, o agente azul de metileno a 0,1 mg/ml em toda extensão da lesão seguido da aplicação única do laser de baixa intensidade de potência (Arseto de Gálio e Alumínio – GaAlAs) – a 790nm e 30 mW de potência, durante 2 minutos e 20 segundos, de forma pontual até contemplar toda área da lesão clínica, gerando uma densidade de energia de 4 J/cm². A paciente foi avaliada no 3º e no 7º dia, e encontra-se em preservação há mais de seis meses sem apresentar recidivas.

As Figuras 1 a 6 ilustram o caso clínico utilizando-se da terapia fotodinâmica em queilite angular.



Figuras 1 e 2. Lesão em comissura labial bilateral



Figura 3. Aplicação do azul de metileno a 0,1mg/ml com swab estéril



Figura 4. Aplicação pontual do laser de baixa potência de As-GaAl



Figuras 5 e 6. Remissão clínica da lesão (7º dia)



Discussão

Uma grande vantagem da terapia fotodinâmica é sua ação local e restrita no tratamento, assegurando a manutenção na ecologia sistêmica e na microflora oral que, normalmente, é muito afetada pelos antibióticos. Esta terapia constitui um benefício significativo por não agir indiscriminadamente nos complexos sistemas bacterianos no organismo do hospedeiro^{9,17}.

Teichert *et al.*²³ (2002) concluíram que a PDT é uma alternativa em potencial à terapia com drogas anti-fúngicas tradicionais (fluconazol, cetonazol, miconazol) em lesões onde se tem a *C. albicans* como agente etiológico devido aos resultados ineficazes e a resistência adquirida pelos fungos.

Bliss *et al.*² (2004), em um estudo *in vitro*, tiveram como resultado em sua pesquisa, que a PDT poderá ser uma abordagem alternativa para as atuais modalidades terapêuticas anti-candida no estabelecimento da resistência aos anti-fúngicos convencionais.

A banda de absorção do azul de metileno varia entre

620 e 700nm com ótima penetração nos tecidos e absorção máxima em 665nm em solução aquosa. Devido à baixa toxicidade, aceitação no campo médico e potencial antimicrobiano fotoativo, o azul de metileno é o fotossensibilizador ideal para terapêutica anti-fúngica²³.

Wainwright²⁶ (1998) ressaltou a importância de se observar na terapia fotodinâmica a concentração da droga utilizada, pois esta deve ter um mínimo de toxicidade para o paciente e uma boa absorção da luz que será emitida por um laser de baixa intensidade, essa combinação levará a liberação de um oxigênio reativo causando reações oxidativas e morte celular.

Segundo Calderone e Fonzi³ (2001), o agente etiológico *Candida albicans* e outras espécies relacionadas podem ser encontradas harmonicamente no organismo de indivíduos saudáveis, mas podem também tornar-se patogênicas na presença de fatores predisponentes.

Menezes *et al.*¹⁴ (2007), relataram que estes fatores podem ser locais, como próteses mal adaptadas ou higienizadas, xerostomia, uso de aparelho ortodôntico, tabagismo ou álcool, e sistêmicos quando relacionados

principalmente a fatores hormonais e diabetes *mellitus*.

Para Grandi *et al.*¹¹ (2007), a xerostomia é um dos fatores predisponentes mais importantes a candidíase bucal, por alterar o equilíbrio da microbiota, limitar a mucosa da ação mecânica da saliva e dos constituintes salivares antimicrobianos, como anticorpos e enzimas.

Tanida *et al.*²² (2001) citaram que a alta frequência de candidíase oral em idosos sugere que, com o avanço da idade, o ambiente bucal torna-se permissivo a *Candida sp.*, isto é, a mucosa torna-se mais adesiva, enquanto os níveis de fatores salivares inibitórios contra a adesão e o crescimento do fungo diminuem.

Moreira *et al.*¹⁶ (2001) afirmaram ainda como fatores predisponentes o período gestacional, idade avançada, e imunossupressão, principalmente em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹⁶.

Conclusão

Conclui-se que o tratamento da queilite angular utilizando a terapia fotodinâmica evidenciou ausência de lesões clínicas e citológicas, reforçando fácil aplicabilidade, sem a presença de efeitos colaterais adversos, tornando-se um método alternativo de tratamento efetivo e recomendado.

Referências

- Almeida VGM, Melo GMA, Lima GA. Queilite angular: sinais, sintomas e tratamento. *Int J Dent (Recife)*. 2007;6(2):55-7.
- Bliss JM, Bigelow CE, Foster TH, Haidaris CG. Susceptibility of *Candida* species to photodynamic effects of photofrin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(6):2000-6.
- Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol*. 2001;9(7):327-35.
- Castro AL. Úlceras bucais. In: Castro AL, Castro AL, Furuse TA. *Estomatologia*. São Paulo: Santos; 1995. p.118-28.
- Faria RL, Martins JS, Colombo CED, Junqueira JC, Jorge AOC. Terapia fotodinâmica para o tratamento da candidose bucal em ratos. In: *Anais do III Congresso de Ex-alunos e Jornada Odontológica da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos*; 2007.
- Fonseca JF. Fungos em Odontologia. In: Lacaz CS, Minami OS, Purchio A. *O grande mundo dos fungos*. São Paulo: Polígono; 1970.
- Gaetti-Jardim Jr E, Salineiro SL, Lauton DS. Atividade antifúngica de produtos empregados no tratamento das candidíases bucais. *Rev Fac Odontol Lins*. 1996;9(1):10-3.
- Garcez AS, Souza FR, Nuñez SC, Martha JNK. Terapia fotodinâmica em Odontologia – laser de baixa potência para redução microbiana. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. 2003;57(3):223-6.
- Giovani EM, Baptista RM, Melo JAJ, Tortamano N. Use of GaAlAs laser in the treatment of necrotizing ulcerative periodontitis in patients seropositive for HIV/AIDS. *J Oral Laser Appl*. 2007;7:55-64.
- Goiato MC, Fernandes AUR, Miesse AC, Fajardo RS. Condições intra e extra orais dos pacientes geriátricos portadores de prótese total. *Rev Bras Prot Clin Lab*. 2002;4(21):380-6.
- Grandi G, Silva ML, Streit C, Wagner JCB. A mobilization regimen to prevent mandibular hypomobility in irradiated patients: an analysis and comparison of two techniques. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(2):105-9.
- Jackson Z, Meghji S, Mac Robert A, Henderson B, Wilson M. Killing of the yeast and hyphal forms of *Candida albicans* using a light-activated antimicrobial agents. *Lasers Med Sci*. 1999;14:150-7.
- MacEntee M. Oral health in old age practical problems and practical solutions. *Probe*. 1993;26(30):116-20.
- Menezes EA, Augusto KL, Freire CCF, Cunha FA, Montenegro RM, Montenegro Junior RM. Frequência e atividade enzimática de *Candida spp.* na cavidade oral de pacientes diabéticos do serviço de endocrinologia de hospital de Fortaleza-CE. *J Bras Patol Méd Lab*. 2007;43(4):241-4.
- Mesas AE, Andrade SM, Cabrera MAS. Condições de saúde bucal de idosos de comunidade urbana de Londrina, Paraná. *Rev Bras Epidemiol*. 2006;9(4):471-80.
- Moreira D, Spolidório DMP, Rodrigues JAO, Boriollo MFG, Pereira CV, Rosa EAR *et al.* *Candida spp.* biotypes in the oral cavity of school children from different socioeconomic categories in Piracicaba-SP, Brazil. *Pesqui Odontol Bras*. 2001; 15(3):187-95.
- Prates RA, Yamadar AM, 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;86(1):70-6.
- Regesi JA, Sciubba JJ. *Patologia bucal: correlações clínico patológicas*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
- Reichart PA, Philipsen HP. *Patologia bucal*. Porto Alegre: Artmed; 2000.
- Ribeiro MS, Zetzell DM. Lasers de baixa intensidade. In: Gutknecht N, Eduardo CP, editores. *A Odontologia e o laser*. São Paulo: Quintessense; 2004.
- Souza SC, Junqueira JC, Balducci I, Koga-Ito CY, Munin E, Jorge AO. Photosensitization of different *Candida* species by low power laser light. *J Photochem Photobiol B*. 2006; 83(1):34-8.
- Tanida T, Ueta E, Toblume A, Hamada T, Rao F, Osaki T. Influence of aging on candidal growth and adhesion regulatory agents in saliva. *J Oral Pathol Med*. 2001;30(6):328-35.
- Teichert MC, Jones JW, Usacheva MN, Biel MA. Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93(2):155-60.
- Turano JC, Turano LM. *Fundamentos da prótese total*. 6ª ed. São Paulo: Santos; 2002.
- Veronesi R. *Tratado de infectologia*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
- Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother*. 1998;42(5):13-28.
- Wilson M, Mia N. Sensitisation of *Candida albicans* to killing by low-power laser light. *J Oral Pathol Med*. 1993;22(8):354-7.

Recebido em 30/9/2008

Aceito em 28/11/2008