

TERAPIA FOTODINÂMICA COMO ABORDAGEM TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DE DESORDENS ORAIS POTENCIALMENTE MALIGNAS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

PHOTODYNAMIC THERAPY AS THERAPEUTIC APPROACH IN TREATMENT OF ORAL POTENTIALLY MALIGNANT DISORDERS: INTEGRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

Diego Rodrigues de Sousa¹ – ORCID ID 0009-0004-7039-7813

Divana Maria Martins Parente Lira¹ – ORCID ID 0009-0003-7928-5466

Simone Souza Lobão Veras Barros¹ – ORCID ID 0000-0001-5315-2727

¹ Universidade Federal do Piauí

diegordesousa@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A terapia fotodinâmica é uma abordagem promissora e minimamente invasiva para o tratamento de diversas lesões orais. O objetivo deste trabalho foi avaliar se a terapia fotodinâmica é uma alternativa eficaz para o tratamento de desordens orais potencialmente malignas. Materiais e métodos: Foi realizada uma busca por estudos publicados de 2018 a 2023 nas bases de dados Pubmed, Scopus, Web of Science e BVS, sendo incluídos estudos clínicos randomizados e não randomizados e séries de casos. Resultados: Foram encontrados 452 artigos após a busca na literatura, restando 187 após remoção dos trabalhos duplicados. Selecionou-se 49 artigos pela leitura de título e resumo, e após leitura na íntegra 20 artigos foram escolhidos para a revisão. Os estudos incluídos abordaram lesões de leucoplasia, líquen plano e queilite actínica. O número de casos presentes nos estudos variou de 3 a 50, o tempo de acompanhamento de 7 semanas até 4 anos, e o ácido aminolevulínico foi o fotossensibilizador predominante. A terapia fotodinâmica promoveu remissão das lesões de leucoplasia e de queilite actínica, e promoveu melhora nas condições clínicas das lesões de líquen plano. Conclusão: Os resultados encontrados nos estudos sugerem que a terapia fotodinâmica é eficaz para o tratamento de algumas desordens orais potencialmente malignas, entretanto, somente a realização de mais estudos bem delineados permitirá conclusões mais definitivas.

Palavras-chave: Fotoquimioterapia. Leucoplasia oral. Queilite. Líquen plano bucal.

ABSTRACT

Introduction: Photodynamic therapy is a promising and minimally invasive approach for the treatment of various oral lesions. The objective of this work was to evaluate whether photodynamic therapy is an effective alternative for the treatment of potentially malignant oral disorders. Material and methods: A search was carried out for studies published from 2018 to 2023 in the Pubmed, Scopus, Web of Science and VHL databases, including randomized and non-randomized clinical studies and case series. Results: 452 articles were found after searching the literature, leaving 187 after removing duplicate works. 49 articles were selected by reading the title and summary, and after reading in full, 20 articles were chosen for review. The included studies addressed leukoplakia, lichen planus and actinic cheilitis lesions. The number of cases present in the studies ranged from 3 to 50, the follow-up time ranged from 7 weeks to 4 years, and aminolevulinic acid was the predominant photosensitizer. Photodynamic therapy promoted remission of leukoplakia and actinic cheilitis lesions, and promoted improvement in the clinical conditions of lichen planus lesions. Conclusion: The results found in the studies suggest that

photodynamic therapy is effective for the treatment of some potentially malignant oral disorders, however, only more well-designed studies will allow more definitive conclusions.

Keywords: Photochemotherapy. Oral leukoplakia. Cheilitis. Oral lichen planus.

INTRODUÇÃO

O câncer de boca consiste em um conjunto de neoplasias malignas que podem acometer lábio, língua, assoalho de boca, gengiva, palato duro e outras regiões da boca¹. Em uma perspectiva global, o relatório do Globocan 2020 apontou a existência de 0,37 milhões de novos casos e 0,17 milhões de novas mortes para o câncer de lábio e cavidade oral². No Brasil, para cada ano do triênio 2023-2025 são estimados 15.100 novos casos, fazendo com que o risco estimado seja de 6,99 por 100.000 habitantes³.

O câncer bucal muitas vezes é precedido por distúrbios orais potencialmente malignos (DOPM), que são definidas como qualquer anormalidade na mucosa oral que tem a possibilidade estatística de vir a ter uma transformação maligna⁴. Nesse sentido, considerando a necessidade de detecção precoce das lesões de câncer de boca para um melhor prognóstico no tratamento, destaca-se a importância da identificação e do tratamento das DOPM como medida fundamental para combater esse importante problema de saúde pública³.

De acordo com Warnakulasuriya *et al.*⁴, as seguintes lesões são classificadas como potencialmente malignas: leucoplasia, eritroplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa, líquen plano, queilite actínica, fibrose oral submucosa, lesões palatais em fumantes invertidos, lúpus-eritematoso, epidermólise bolhosa, disqueratose congênita e lesões líquenóides orais.

Diversas abordagens terapêuticas são sugeridas para as DOPM, que variam de acordo com os fatores de riscos associados

ao paciente (idade, sexo e hábitos) e associados à lesão (classificação, tamanho, morfologia, taxa de transformação maligna e localização). O tratamento pode incluir desde o acompanhamento até o tratamento cirúrgico (excisão tradicional, criocirurgia, ablação a laser)⁵. Quando se trata exclusivamente das lesões de líquen plano, o tratamento mais preconizado é o uso dos corticosteroides tópicos^{1,5}.

Outra alternativa que vem sendo sugerida como um tratamento efetivo das DOPM é a terapia fotodinâmica (PDT)^{6,7,8}. Trata-se de um procedimento minimamente invasivo e de ação seletiva, pois as reações fotocitotóxicas acometem apenas os tecidos patológicos. É realizado a partir da combinação de três fatores: uma fonte de luz com comprimento de onda adequado, um fotossensibilizador e o oxigênio dissolvido nas células. Quando a fonte de luz interage com o fotossensibilizador ele se converte do estado básico de energia para um estágio excitado, neste estágio há a transferência de elétrons para o oxigênio presente, levando à formação de espécies reativas de oxigênio, que irão induzir a morte celular por apoptose⁹.

Dessa forma, em razão de diversos estudos presentes na literatura relatarem o uso da terapia fotodinâmica no tratamento de lesões orais classificadas como potencialmente malignas, este estudo tem como objetivo avaliar, por meio de uma revisão integrativa, se essa abordagem terapêutica é uma alternativa eficaz para o tratamento dessas lesões.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que busca sintetizar as informações presentes nos diversos estudos de maneira sistematizada, ordenada e abrangente¹⁰. A pesquisa foi realizada nas seis etapas que constituem uma revisão integrativa: identificação do tema e da questão de pesquisa; definição dos critérios de inclusão/exclusão e busca na literatura; definição das informações a serem extraídas; avaliação dos estudos; interpretação dos resultados; apresentação e síntese do conhecimento¹¹.

A elaboração da pergunta norteadora da pesquisa foi baseada na estratégia PICO (População; Intervenção; Comparação e Desfecho/Outcome)¹², sendo "P" os pacientes diagnosticados com distúrbios orais potencialmente malignos, "I" o tratamento com a terapia fotodinâmica, "C" o tratamento convencional para essas lesões, placebo ou nenhum tratamento e "O" remissão das lesões, melhora da sintomatologia ou dos sinais clínicos das lesões. Assim, originou-se a pergunta: A terapia fotodinâmica pode ser uma alternativa aos tratamentos convencionais na abordagem terapêutica de distúrbios orais potencialmente malignos?

Foram incluídos estudos que investigaram a efetividade da terapia fotodinâmica no tratamento de lesões orais classificadas como DOPM, independentemente dos parâmetros utilizados na terapia fotodinâmica e da associação desta com outras abordagens terapêuticas.

Na busca por artigos, adotou-se como critérios de inclusão revisões sistemáticas, estudos clínicos randomizados e não randomizados e séries de casos. As revisões sistemáticas foram incluídas apenas para servirem como fonte

de busca manual na lista de referências. Como critérios de exclusão foram definidos relato de caso clínico, revisão de literatura, artigos que não estivessem disponíveis na íntegra, estudos *in vitro*, estudos em animais e estudos que não respondiam à questão de pesquisa.

A busca foi realizada no mês de agosto de 2023, nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e BVS, além da busca manual realizada. Foram pesquisados artigos publicados entre os anos de 2018 a 2023, sem restrição de idiomas.

Para a elaboração da estratégia de busca utilizou-se de descritores controlados (Mesh e Decs) e não controlados, combinados com os operadores booleanos 'AND' e 'NOT', obtendo-se a seguinte estratégia de busca: (Photochemotherapy OR "photodynamic therapy" OR "PDT") AND ("oral potentially malignant disorders" OR "oral precancerous conditions" OR "oral premalignant disorders" OR "oral leukoplakia" OR erythroplakia OR "Oral Submucous Fibrosis" OR "actinic cheilitis" OR "oral lichen planus" OR "oral dysplasia"). Foi utilizada a mesma estratégia de busca em todas as bases de dados, realizando-se apenas algumas adaptações para adequá-la a cada uma delas.

Para o processo de seleção, todos os artigos encontrados foram exportados para o aplicativo Rayyan QCR (<https://www.rayyan.ai/>). Inicialmente foi realizada a remoção de artigos duplicados, em seguida procedeu-se com a seleção em duas etapas. Na primeira etapa, a partir da leitura do título e resumo selecionou-se artigos considerando os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, após leitura na íntegra foram selecionados artigos que analisavam a efetividade da

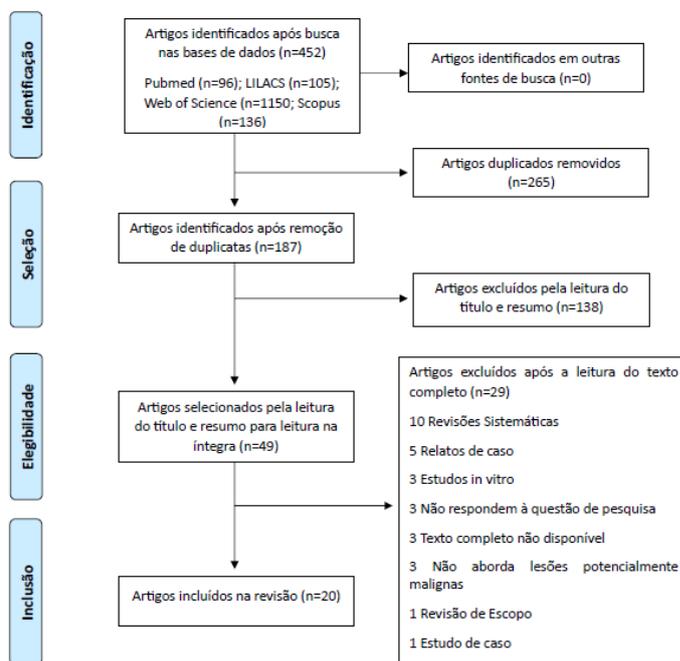
terapia fotodinâmica no tratamento de DOPM, mostrando os resultados dessa investigação.

A extração dos dados foi feita a partir de formulário elaborado pelo autor, que abrangeu os seguintes dados: autor/ano; o tipo de lesão, o número de casos avaliados, o tempo de acompanhamento dos casos, as abordagens terapêuticas associadas, caso houvessem, o protocolo do fotossensibilizador, o protocolo de irradiação e os principais resultados de cada estudo.

RESULTADOS

Após a realização de busca nas bases de dados eletrônicas, foram identificadas 452 publicações, das quais 265 foram removidas por serem duplicadas. Depois da leitura de título e resumo de 187 publicações, foram selecionados 49 artigos para a leitura integral e, com base nos critérios de inclusão e exclusão, 29 artigos foram descartados, resultando nas 20 publicações selecionadas para compor a revisão integrativa (Figura 1). O quadro 1 apresenta os principais achados dos artigos incluídos na revisão.

Figura 1. Fluxograma da revisão integrativa adaptado do PRISMA



Fonte: Adaptado de PAGE et al.13.

Quadro 1. Principais achados

Autor, ano	DOPM	Nº de casos	Acompanha-mento	Abordagem terapêutica associada	Protocolo do fotossensibilizador	Protocolo de irradiação	Principais resultados ao fim do acompanhamento
Di Stasio <i>et al.</i> ¹⁴	Leucoplasia	11 (15 lesões)	12 meses	-	Azul de toluidina tópico 2,5%	LED; 630 nm; 7,2 – 14,4 J/cm ² por 4min e 30s	7 lesões com resposta total ao tratamento, 7 com resposta parcial e 1 não respondeu ao tratamento.
Han <i>et al.</i> ¹⁵	Leucoplasia	29	3 meses	-	ALA gel 20% tópico por 2h	Laser de He-Ne; 632 nm; 90-180 J/cm ²	Taxa de resposta geral de 86,2%, sendo 55,2% de remissão total e 31,0% de remissão parcial.
Ou <i>et al.</i> ¹⁶	Leucoplasia	71	12 meses	Waterlase (YSGG)	ALA, 20% gel por 3 h	LED de luz vermelha; 635 nm; 120 j/cm ² por 25 min em cada ponto iluminado	84,51% de remissão completa (60 casos) e 15,49% de remissão parcial (11 casos)
Yao <i>et al.</i> ¹⁷	Leucoplasia	3	12 meses	Laser de CO ₂ fracionado	ALA tópico 20% por 2h a 3h	LED; 630nm; 180 J/cm ² por 5 min em partes distintas das lesões	Todas as lesões apresentaram remissão, com uma recidiva durante o período de acompanhamento.

Yao <i>et al.</i> ¹⁸	Leucoplasia	24	12 meses	Laser fracionado ablativo - AFL	ALA, 20% gel por 3 h	LED de luz vermelha; 630nm; 180 J/cm ² por 5 min em cada ponto da lesão iluminado	Taxa de cura efetiva de 100% para os pacientes tratados com AFL-PDT
Yao <i>et al.</i> ¹⁹	Leucoplasia	48	36 meses	Laser fracionado ablativo - AFL	5-ALA gel 20% por 3h antes da irradiação	LED de luz vermelha; 630nm; 180 J/cm ² por 5 min em cada ponto	Taxa de resposta positiva global de 87,5% (42/48), sendo 62,5% (30/48) de resposta total e 37,5% (12/48) de resposta parcial.
Lavaee; Shadmanpour ²⁰	Líquen plano	8	7 semanas	Corticosteroide tópico a partir da terceira semana de acompanhamento	Azul de toluidina (1mg/ml) por 10 min antes da irradiação	Laser de diodo, comprimento de onda não informado; 19,23 J/cm ²	Melhora significativa em todos os escores terapêuticos avaliados (sinais, sintomas e tamanho da lesão) nas lesões tratadas com PDT.
Mirza <i>et al.</i> ²¹	Líquen plano	45 (15 tratados com TFD, 15 tratados com LLLT e 15 tratados com corticosteroide)	52 semanas	-	Azul de toluidina, 50 microlitros 10 min antes da irradiação	Laser de Gálio-Alumínio-Arsenieto; 630nm em duas sessões duas vezes por semana durante um mês	Observou-se melhora em todos os parâmetros avaliados (gravidade da lesão, índice de eficácia e presença de dor). Entretanto, a melhora na dor foi significativamente maior no grupo tratado com corticos-

							teróide tópico (controle)
Rakesh <i>et al.</i> ²²	Líquen Plano	10	4 anos	-	ALA, 4% gel aplicado duas vezes com intervalos de 1h	Laser de diodo com luz vermelha; 600 – 670 nm; 80 J/cm ²	Notável redução nos sinais e sintomas após cada visita de acompanhamento.
Saleh <i>et al.</i> ²³	Líquen plano	20 (10 submetidos a PDT e 10 como grupo controle)	4 semanas	-	Azul de metileno tópico 5% por 5 min	LED de luz vermelha; 660 nm por 2 min, 2 vezes por semana durante 4 semanas	Houve melhora nas respostas subjetivas (dor), objetiva (características e tamanho da lesão) para o tratamento com PDT. A terapia fotodinâmica mostrou melhora mais acentuada quando comparada ao corticosteroide.
Salinas-Gilabert <i>et al.</i> ²⁴	Líquen plano	59 (20 submetidos a PDT, 20 submetidos a LLLT e 19 com laser inativo e triancionona acetona)	3 meses	-	Azul de metileno 1% por 3 min	Laser de baixa potência; 6 J/cm ² por 4 sessões	Diminuição significativa da dor e da gravidade das lesões.
Sulewska <i>et al.</i> ²⁵	Líquen plano	50 (124 lesões)	12 meses	-	ALA tópico, 5% gel 2h antes da ativação por luz	LED; 630 nm; 150 j/cm ² ; por até 10 sessões	78,7% de redução no tamanho das lesões.
Sulewska <i>et al.</i> ²⁶	Líquen Plano	20 (40 lesões)	12 meses	-	ALA tópico 5% 2h antes da irradiação	Laser de diodo; 630 nm; 120 J/cm ² ; três aplica-	Melhora em 37 das lesões, sendo que 14 delas presentes na mucosa de revestimento

						ções a cada 30 min por duas horas em 10 sessões semanais	cicatrizaram totalmente. 3 lesões não responderam ao tratamento e houve 5 lesões recorrentes.
Zborowski <i>et al.</i> ²⁷	Líquen plano	30	12 semanas	-	Azul de metileno, 5% tópico por 10 min.	Laser de diodo; 650nm; 120j/cm ² por 220s em 4 sessões	Redução nas áreas avaliadas de 52,7% para lesões tratadas com PDT.
Andreadis <i>et al.</i> ²⁸	Queilite actínica	22 (Apenas 20 concluíram o estudo)	12 meses	-	Aminolevulinato de metila	Exposição a luz natural por 2h, entre as 09h e 12h	Taxa de cura clínica de 80% (16 pacientes). Nos pacientes com displasia grau 1 a taxa de cura clínica foi de 100% (12/12), e nos pacientes com displasia grau 2 a taxa foi de 50% (4/8).
Arisi <i>et al.</i> ²⁹	Queilite actínica	16 (8 tratados com c-PDT e 8 com idl-PDT)	3 meses	-	Metilaminolevulinato tópico 160 mg	LED de luz vermelha, 630 nm; 37 J/cm ² por 8 min (c-PDT) e Lâmpada LED branco 400-700 nm; 52,3 J/cm ² por 120 min (idl-PDT)	A terapia fotodinâmica convencional e a terapia fotodinâmica com luz do dia interna demonstraram ser eficazes na redução da área da lesão e da gravidade do escore clínico.

Levi <i>et al.</i> ³⁰	Queilite actínica	11	30 meses (período médio)	-	Metilaminolevulinato tópico	Exposição a luz natural por 2,5 horas entre as 08h e 11h	Taxa de cura de 91% (10/11) com presença de eritema leve e poucos ou nenhum sintoma do durante o tratamento.
Paul <i>et al.</i> ³¹	Queilite actínica	20	36 semanas	-	ALA tópico 20% por 90 min	LED de luz azul; 417 nm; 10 J/cm ² por 16 min e 40s	80% dos pacientes alcançaram melhora acentuada, 25% dos pacientes alcançaram melhora clínica total.
Radakovic <i>et al.</i> ³²	Queilite actínica	21 (19 completaram o estudo)	12 meses	-	Alacare patch (Adesivo contendo 2mg/cm ² de ALA) por 4 horas	LED de luz vermelha; 639 nm; 37j/cm ² por 10 min.	84,2% de remissão completa.
Rodrigues <i>et al.</i> ³³	Queilite actínica	10	6 meses	Laserterapia de baixa potência	ALA tópico (concentração não informada) por 3 h	Laser diodo de baixa potência; 630 – 640 nm irradiado por 18 min.	80% de pacientes com resultados assintomáticos após 6 meses e melhora no grau de displasia em apenas 20% da amostra.

Fonte: elaborada pelo autor

Dentre os estudos, seis abordavam a terapia fotodinâmica como tratamento para lesões de leucoplasia^{14, 15, 16, 17, 18, 19}, oito abordavam lesões de líquen plano^{20, 21, 22,}

^{23,24, 25, 26, 27} e seis abordavam lesões de queilite actínica^{28, 29, 30, 31, 32, 33}.

A análise dos artigos mostra que quando comparados entre si, não existiu padrão e observou-se uma discrepância

entre o número de casos avaliados e no tempo de acompanhamento de cada estudo. O número de casos variou de 3 a 50, sendo que no estudo de Sulewska *et al.*²⁵, que contou com maior número de casos, foram avaliadas 124 lesões, pois alguns pacientes incluídos na amostra possuíam mais de uma lesão.

É importante ressaltar que em alguns dos estudos, apesar de se considerar uma amostra total de casos, apenas uma parte foi submetida à terapia fotodinâmica. Os 45 casos da amostra total de Mirza *et al.*²¹ foram divididos em três grupos de 15 pacientes, sendo submetidos à terapia fotodinâmica, terapia com laser de baixa potência e tratamento com corticosteroide, respectivamente. Saleh *et al.*²³ dividiram sua amostra em grupo experimental (submetido à terapia fotodinâmica) e grupo controle e Arisi *et al.*²⁹ dividiram sua amostra de 16 pacientes em dois grupos com número igual de pacientes para comparar modalidades diferentes da terapia fotodinâmica.

Os tempos de acompanhamento variaram de sete semanas a quatro anos entre os estudos, e no estudo de Levi *et al.*³⁰ (2020) foi considerado um tempo médio de acompanhamento em virtude de cada paciente do estudo ter tido tempo distinto até a remissão das lesões.

Cinco dos estudos investigaram a eficácia da terapia fotodinâmica com auxílio de outras terapias associadas, sendo três para lesões de leucoplasia, um para lesões de queilite actínica e uma para líquen plano. Nos casos de leucoplasia, foi estudada a associação da terapia fotodinâmica com Waterlase (YSGG)¹⁶, laser de CO₂ fracionado¹⁷ e laser fracionado ablativo^{18,19}. Em todos os casos as terapias associadas foram utilizadas como alternativa para potencializar os efeitos da terapia fotodinâmica. Para a queilite

actínica, Rodrigues *et al.*³³ estudaram a associação com a laserterapia de baixa potência, sem que fosse feita menção aos resultados esperados com essa associação. Já para líquen plano, foi proposta uma associação entre o já preconizado uso do corticosteroide e a terapia fotodinâmica²⁰.

Em relação ao protocolo de fotossensibilização, quando se analisou o tipo de fotossensibilizador utilizado nos estudos, verificou-se a predominância do ácido aminolevulínico (ALA), sendo utilizado em 12 dos estudos^{15, 16, 17, 18, 19, 22, 25, 26, 28, 31, 32, 33}. O azul de metileno foi utilizado em três estudos envolvendo exclusivamente líquen plano^{23, 24, 27}, o azul de toluidina foi utilizado em três dos estudos^{14, 20, 21} e o metilaminolevulinato foi o fotossensibilizador em dois artigos^{29, 30}.

Foi possível constatar que não há um padrão quanto às concentrações e o tempo de aplicação de cada fotossensibilizador, pois mesmo nos estudos que utilizaram a mesma substância, houve diferenças nas concentrações e no protocolo utilizado. No estudo de Levi *et al.*³⁰ foi citada apenas a substância utilizada para a fotossensibilização, sem fazer menção a concentração e ao protocolo de aplicação.

Quanto ao protocolo de irradiação, verificou-se que os diferentes estudos utilizaram como fonte de luz tanto LED como laser. Ressalta-se, ainda, que em três trabalhos sobre queilite actínica os autores utilizaram como alternativa a “luz do dia”, sendo dois deles com a exposição do paciente em ambiente externo^{28, 30}, e um deles em ambiente interno, comparando com a terapia fotodinâmica convencional²⁹.

Constatou-se, entretanto, que assim como no protocolo de fotossensibilização, não existiu semelhanças entre os protocolos de irradiação ao compararmos os estudos

entre si. Para a mesma fonte de luz, observou-se diferenças quanto a dose de irradiação, o tempo da irradiação e o número de sessões necessárias, até mesmo em casos que tratava o mesmo tipo de lesão.

Ao avaliarmos os resultados encontrados nas publicações, nota-se que para lesões de leucoplasia tomou-se como parâmetro a remissão das lesões, seja ela total ou parcial, ao fim do período de acompanhamento. A taxa de resposta total variou de 86,2% a 100%. Para os artigos que abordaram lesões de queilite actínica avaliou-se a remissão das lesões, que variou de 80% a 91%^{28, 30, 32} e a área das lesões, onde Arisi *et al.*²⁹ observaram redução ao final do período de acompanhamento. A condição clínica juntamente com a sintomatologia foi avaliada em dois estudos, onde Rodrigues *et al.*³³ alcançaram um percentual de 80% de casos assintomáticos ao fim do período de acompanhamento e Paul *et al.*³¹ obtiveram 80% de melhora parcial nas condições clínicas e 25% de melhora total.

Para os trabalhos que abordaram lesões de líquen plano, os resultados avaliaram a presença de sintomatologia dolorosa, o tamanho das lesões e a gravidade das lesões. Nota-se que ao final do período de acompanhamento todos os trabalhos que avaliaram o tamanho das lesões constataram a sua redução. Concomitante a isso, houve redução da gravidade das lesões e melhora da sintomatologia dolorosa em todos os trabalhos que avaliaram esses parâmetros.

DISCUSSÃO

As desordens potencialmente malignas são lesões comuns e pesam sobre elas o risco de transformação maligna. Para

cada uma dessas patologias a literatura aponta uma diversidade de alternativas para o tratamento, que serão escolhidas com base em características específicas das lesões e dos pacientes. Considerando a tendência atual de busca por abordagens não invasivas ou minimamente invasivas na odontologia, a terapia fotodinâmica surge como uma abordagem terapêutica promissora para essas lesões^{5, 8}.

Esse estudo teve como objetivo avaliar, através de uma revisão da literatura, se a terapia fotodinâmica é uma alternativa terapêutica eficaz para o tratamento das DOPM. Dentro dos critérios estabelecidos para a revisão bibliográfica, avaliou-se o papel da terapia fotodinâmica no tratamento de leucoplasia, queilite actínica e líquen plano, sendo que os resultados encontrados sugerem essa abordagem terapêutica como uma alternativa com resultados positivos para o tratamento dessas lesões.

Uso da terapia fotodinâmica no tratamento de Leucoplasia

As lesões de leucoplasia podem ser tratadas por uma diversidade de alternativas como a excisão cirúrgica, a eliminação dos fatores de risco (álcool e tabaco) ou apenas o acompanhamento, quando não há evidência de atipias nos exames histológicos³⁴. Os artigos incluídos nessa revisão integrativa mostraram que a terapia fotodinâmica é capaz de promover a remissão total ou parcial das lesões de leucoplasia, o que sugere a efetividade dessa abordagem terapêutica no tratamento dessas lesões, conforme o que também é apontado na revisão sistemática de Li *et al.*³⁵.

Quatro dos seis trabalhos que avaliaram os efeitos da terapia fotodinâmica no tratamento de

leucoplasia, fizeram associação com outras abordagens terapêuticas, sendo que todos esses estudos tiveram em comum o fato de utilizarem o ALA como fotossensibilizador. De acordo com Yao *et al.*¹⁷, o ácido aminolevulínico possui baixa capacidade de penetração tecidual. Nesse sentido, os autores avaliaram a associação da terapia fotodinâmica com o laser fracionado de CO₂, sendo este capaz de reduzir a espessura da lesão, melhorando a absorção do fotossensibilizador, e facilitando a penetração da fonte de luz.

Entretanto, Ou *et al.*¹⁶ enfatizaram que o laser de CO₂, em muitos casos, está associado a efeitos colaterais térmicos. Em vista disso, os autores propõem a associação entre a terapia fotodinâmica e o waterlase (YSGG), sendo este capaz de gerar canais verticais na lesão, o que aumenta a penetração do fotossensibilizador, melhorando os resultados da terapia fotodinâmica e evitando a presença de efeitos colaterais.

Uma das limitações trazidas pela baixa penetração tecidual dos fotossensibilizadores é a necessidade de várias sessões quando se utiliza somente a terapia fotodinâmica, sem associação com outra abordagem terapêutica. Nesse sentido, o uso do laser fracionado ablativo (AFL) em associação com a terapia fotodinâmica foi capaz de atingir a uma alta taxa de resposta com apenas uma única sessão, além de diminuir a taxa de recorrência quando comparada a outros estudos da literatura^{18, 19}.

Dos estudos avaliados sobre leucoplasia, o ácido aminolevulínico (ALA) foi o fotossensibilizador predominante, sendo utilizado em 5 dos artigos, enquanto o azul de toluidina foi utilizado em um único trabalho. Conforme relatado por Di Stasio *et al.*¹⁴, o ALA é o fotossensibilizador amplamente encontrado na literatura para

o tratamento da leucoplasia, entretanto, apesar muito menos citado, o azul de toluidina mostrou resultados similares aos demais fotossensibilizadores em seu estudo, possuindo ainda as vantagens de menor chance de acúmulo tóxico e possibilidade de ser utilizado em lesões multifocais.

Uso da terapia fotodinâmica no tratamento de Líquen Plano

O líquen plano é uma doença imunomediada, que pode afetar a mucosa oral e caracteriza-se por apresentar estrias brancas radiais, finas, localizadas bilateralmente²². O tratamento mais preconizado para essas lesões é sintomático, com uso, principalmente, de corticosteroides. Entretanto, esses medicamentos estão associados a efeitos colaterais como infecção oportunista por *Candida albicans*, atrofia da mucosa, recidiva das lesões e possível absorção sistêmica²³.

Nesse sentido, quatro dos estudos envolvendo lesões de líquen plano, buscaram comparar os efeitos da terapia fotodinâmica e do uso de corticosteroide no tratamento dessas lesões. Em um estudo que comparou a eficácia de terapia fotodinâmica e da laserterapia de baixa potência com os corticosteroides no tratamento de líquen plano, Mirza *et al.*²¹ verificaram que a terapia fotodinâmica foi capaz de melhorar os sinais clínicos das lesões, com uma diferença significativa quando comparado aos corticosteroides. Apesar disso, a corticoterapia ainda obteve resultados significativamente maiores para a melhora da dor. Avaliando os mesmos parâmetros, Saleh *et al.*²³ evidenciaram que a terapia fotodinâmica foi capaz de melhorar significativamente os sinais objetivos e subjetivos, sem provocar dor.

Em uma outra perspectiva que avaliou não somente os sinais objetivos e subjetivos da lesão, incluindo também a qualidade de vida do paciente, Salinas-Gilbert *et al.*²⁴ também mostraram que a terapia fotodinâmica com azul de metileno melhorou os sinais da lesão avaliado pelo sinal de Thongprasom, reduziu a dor e melhorou a qualidade de vida, o que não foi atingido no grupo tratado com corticosteroide. Por fim, em mais um estudo comparativo entre a terapia fotodinâmica e o tratamento com corticosteroide, Zborowski *et al.*²⁷ constataram que as duas abordagens terapêuticas promoveram altas taxas de remissão completa e redução no tamanho das lesões. A taxa de recorrência foi de 11,8% para lesões tratadas pelas duas modalidades, o que contrapõe os achados de Mirza *et al.*²¹, que encontraram uma recorrência de 10% apenas para terapia fotodinâmica.

Apesar de relatos ainda limitados na literatura, o uso do ácido aminolevulínico como fotossensibilizador nas lesões de líquen plano foi encontrado em três estudos incluídos na revisão. Conforme Rakesh *et al.*²², em um protocolo utilizando irradiação com laser diodo de luz vermelha, a terapia fotodinâmica foi capaz de promover melhora na reticulação, eritema/ulceração e na sensação de queimação em nível inferior, sem promover efeitos colaterais. Os autores ressaltam que nas lesões gengivais os resultados sugeriram uma melhora na sensação de queimação inferior quando comparada a lesões em outras regiões. Sulewska *et al.*^{25,26}, utilizando protocolo de tratamento similar, observaram, nos dois estudos, que a terapia fotodinâmica foi capaz de promover a cicatrização ou reduzir o tamanho de um número considerável de lesões, sendo que em ambos a melhora foi

maior para lesões na mucosa bucal e lábios, do que nas lesões para gengiva e língua.

Em um único estudo que propôs associação de abordagens terapêuticas para casos de líquen plano, Lavae e Shadmanpour²⁰ utilizaram somente a terapia fotodinâmica inicialmente e após três semanas fizeram a associação desta com o uso de corticosteroide. O uso exclusivo da terapia fotodinâmica promoveu melhora significativa nos sinais clínicos e tamanho das lesões, entretanto, não houve melhora na sintomatologia dolorosa, que só alcançou redução estatisticamente significativa com a introdução da corticoterapia. Esses resultados vão ao encontro dos achados de Mirza *et al.*²¹.

Uso da terapia fotodinâmica no tratamento de lesões de queilite actínica

A queilite actínica é uma desordem potencialmente maligna que afeta o lábio inferior, tendo como principal fator causal a exposição crônica à luz solar, sendo considerados como de maior risco pessoas do sexo masculino, de meia-idade a idosos e que realizam atividade laboral ao ar livre e sem proteção à radiação ultravioleta^{4, 36}.

O tratamento precoce da queilite actínica é fundamental para impedir a transformação maligna da lesão. A estratégia terapêutica mais comum para casos graves é a vermelhectomia cirúrgica, porém está associada a efeitos adversos como parestesia, infecção e necrose³⁷. Nesse sentido, abordagens terapêuticas alternativas têm sido sugeridas, como no caso da terapia fotodinâmica, que tem sido relatada com resultados promissores. Apesar disso, a terapia fotodinâmica tradicional possui alguns fatores associados que dificultam sua aplicação em lesões de

queilite actínica. Desse modo, visando melhorar as taxas de resposta clínica e histopatológicas, modificações na técnica têm sido adotadas, tendo como exemplo a terapia fotodinâmica com luz do dia e o adesivo de ácido aminolevulínico para melhorar a absorção do fotossensibilizador³⁸.

Uma das limitações associadas à terapia fotodinâmica tradicional para o tratamento da queilite actínica é a absorção não homogênea do fotossensibilizador, causada pela sua diluição pela saliva, assim, o adesivo de ácido aminolevulínico (ALA) foi proposto para ser utilizado na técnica, visando melhorar a absorção do fotossensibilizador e reduzir efeitos colaterais³⁷. Em um dos estudos incluídos nessa revisão, Radakovic *et al.*³² avaliaram a tolerabilidade, a segurança, o resultado cosmético e a satisfação do paciente, após a utilização do adesivo de ALA na terapia fotodinâmica, em um protocolo que utilizou anestesia local prévia com mepivacaína 1%, visando minimizar a dor. Os resultados encontrados, com alta eficácia, boa tolerabilidade e resultado cosmético favorável, sugerem que o adesivo de ALA pode ser uma alternativa adequada para a terapia fotodinâmica.

Visando minimizar a dor, o protocolo que vem sendo sugerido é o da terapia fotodinâmica tendo a exposição à luz solar como fonte de luz. A menor sensação dolorosa está associada a ativação contínua do fotossensibilizador quando é utilizada a luz natural³⁷. Conforme relatado por Levi *et al.*³⁰, a terapia fotodinâmica com luz do dia promoveu a remissão clínica de 91%, num tempo médio de acompanhamento de 30 meses, com efeitos colaterais leves. Também utilizando terapia fotodinâmica com luz do dia, Andreadis *et al.*²⁸ alcançaram 80% de remissão total das lesões para um período

de acompanhamento de 12 meses. Ressalta-se ainda o fato de que todos os casos com remissão completa tinham quadro histopatológico de displasia grau I, ocorrendo duas recidivas nos casos de displasia grau II.

Entretanto, por mais que a terapia fotodinâmica com luz do dia venha sendo utilizada, existe a dificuldade de padronização da dose de luz solar entre regiões diferentes e a dificuldade de realizar o procedimento em dias chuvosos e com nuvens escuras. Com isso, Arisi *et al.*²⁹ avaliaram o protocolo alternativo de terapia fotodinâmica com luz do dia em ambiente fechado (idl-PDT), estabelecendo comparação com a terapia fotodinâmica convencional (c-PDT). Ambas as alternativas terapêuticas mostraram ser eficazes na redução da área das lesões e na gravidade do escore clínico, sendo as reações inflamatória e a dor inferiores para os pacientes tratados com idl-PDT. Os resultados sugerem que o idl-PDT pode ser uma alternativa válida e deve ser alvo de maiores estudos.

No único trabalho incluído nesta revisão que fez associação entre a terapia fotodinâmica e outra abordagem terapêutica para o tratamento de queilite actínica, Rodrigues *et al.*³³ investigaram a associação desta com a laserterapia de baixa potência. Os resultados da análise clínica e histopatológica após acompanhamento de seis meses mostraram 80% de pacientes assintomáticos, entretanto apenas 20% com melhora no grau de displasia. A sintomatologia dolorosa maior que em outros estudos, teve hipótese atribuída pelo autor ao fato de o protocolo selecionado não ter utilizado anestesia local, sendo esta, conforme relatado por Radakovic *et al.*³², capaz de garantir boa tolerabilidade. A inclusão de análise

histopatológica após o período de acompanhamento no estudo de Rodrigues *et al.*³³ garantem maior confiabilidade nos resultados encontrados e o percentual de melhora no grau de displasia evidencia, conforme citado pelo próprio autor, a necessidade de aprimoramento no protocolo de terapia fotodinâmica com laser terapia de baixa potência.

Apesar das dificuldades para a adoção da técnica em lesões de queilite actínica, a terapia fotodinâmica tradicional ainda vem sendo relatada na literatura para o tratamento dessas lesões. Utilizando um protocolo que consistiu na aplicação de ácido aminolevulínico tópico a 20% por noventa minutos, seguida de irradiação com LED de luz azul a 417 nm, por 16min e 40s, Paul *et al.* (2020) obtiveram, após um acompanhamento de 36 semanas, melhora clínica de 75% ou mais em 65% dos pacientes e 100% de melhora clínica em 20% dos pacientes. O tratamento foi bem tolerado, com efeitos colaterais mínimos e transitórios. Apesar das limitações do estudo em relação ao tamanho da amostra, os resultados encontram-se consoantes com os da revisão sistemática de Yang *et al.*³⁷.

CONCLUSÃO

Essa revisão integrativa foi conduzida com o objetivo de determinar se a terapia fotodinâmica surge como uma alternativa promissora e eficaz para o tratamento das desordens potencialmente malignas. Os resultados encontrados indicam que para os três tipos de lesão presentes nos artigos incluídos, a terapia fotodinâmica foi capaz de promover melhora nas condições clínicas, o que sugere que essa abordagem terapêutica pode ser utilizada no tratamento dessas patologias. Entretanto, a falta de

padronização nos protocolos e tempo de acompanhamento, bem como a presença de um número limitado de estudos clínicos randomizados e comparativos com outras abordagens terapêuticas foram aspectos limitadores dessa revisão. Sendo assim, somente a realização de mais estudos bem delineados permitirá a obtenção de conclusões definitivas.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Diagnóstico precoce do câncer de boca. Rio de Janeiro: **INCA**; 2022.
2. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**; 2022.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a **Cancer Journal for Clinicians**. 2021 Feb 4;71(3):209–49.
4. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating **Centre for Oral Cancer. Oral Diseases**. 2020 Nov 26;8.
5. Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**. 2018 Jun;125(6):628–36.
6. Jin X, Xu H, Deng J, Dan H, Ji P, Chen Q, et al. Photodynamic therapy for oral potentially malignant disorders. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2019 Dec; 28:146–52.

7. Chau L, Jabara JT, Lai W, Svider PF, Warner BM, Lin HS, et al. Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. **Oral Oncology**. 2017 Apr; 67:153–9.
8. Binnal A, Tadakamadla J, Rajesh G, Tadakamadla SK. Photodynamic therapy for oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2022 Mar; 37:102713.
9. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzińska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. **Biomedicine. Pharmacotherapy**. 2018 Oct; 106:1098–107.
10. Ercole FF, Melo LS de, Alcoforado CLGC. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **REME rev min enferm**. 2014;18(1):09-11.
11. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**. 2008 Dec;17(4):758–64.
12. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. 2007 Jun;15(3):508–11.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. **British Medical Journal**. 2021 Mar 29;372(71).
14. Di Stasio D, Romano A, Russo D, Fiori F, Laino L, Caponio VCA, et al. Photodynamic therapy using topical toluidine blue for the treatment of oral leukoplakia: A prospective case series. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2020 Sep; 31:101888.
15. Han Y, Xu S, Jin J, Wang X, Liu X, Hua H, et al. Primary Clinical Evaluation of Photodynamic Therapy with Oral Leukoplakia in Chinese Patients. **Frontiers in Physiology**. 2019 Jan 22;9.
16. Ou J, Gao Y, Li H, Ling T, Xie X. Author Correction: Application of 5-aminolevulinic acid-mediated Waterlase-assisted photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia. **Scientific Reports**. 2022 Dec 22;12(1).
17. Yao Y, Shen X, Shi L, Tang G, Wu L. The combination of photodynamic therapy and fractional CO₂ laser for oral leukoplakia: Case series. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2020 Mar; 29:101597.
18. Yao Y, Shi L, Wang Y, Shen X, Ye S, Tang G, et al. Ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy vs. ablative fractional laser for oral leukoplakia treatment: A randomized, controlled pilot study. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2021 Dec; 36:102523.
19. Yao YL, Wang YF, Li CX, Wu L, Tang GY. Management of oral leukoplakia by ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy: A 3-year retrospective study of 48 patients. **Lasers in Surgery and Medicine**. 2022 Jul 1;54(5):682–7.
20. Lavaee F, Shadmanpour M. Comparison of the effect of photodynamic therapy and topical corticosteroid on oral lichen planus lesions. **Oral Diseases**. 2019 Oct 2;25(8):1954–63.
21. Mirza S, Rehman N, Alrahlah A, Alamri WR, Vohra F. Efficacy of photodynamic

- therapy or low level laser therapy against steroid therapy in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2018 Mar; 21:404–8.
22. Rakesh N, Clint JB, Reddy SS, Nagi R, Chauhan P, Sharma S, et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy for the treatment of refractory oral Lichen planus – A case series. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2018 Dec 1; 24:280–5.
 23. Saleh W, Tageldin S, Khashaba E, Darwish M, Elnagdy S, Khashaba O. Could photodynamic therapy be utilized as a treatment modality for oral lichen planus? **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2020 Jun; 30:101677.
 24. Salinas-Gilabert C, Gómez García F, Galera Molero F, Pons-Fuster E, Vander Beken S, Lopez Jornet P. Photodynamic Therapy, Photobiomodulation and Acetonide Triamcinolone 0.1% in the Treatment of Oral Lichen Planus: A Randomized Clinical Trial. **Pharmaceutics**. 2022 Dec 22;15(1):30.
 25. Sulewska M, Duraj E, Sobaniec S, Graczyk A, Milewski R, Wróblewska M, et al. A clinical evaluation of efficacy of photodynamic therapy in treatment of reticular oral lichen planus: A case series. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2019 Mar; 25:50–7.
 26. Sulewska ME, Tomaszuk J, Sajewicz E, Pietruski J, Starzyńska A, Pietruska M. Treatment of Reticular Oral Lichen Planus with Photodynamic Therapy: A Case Series. **Journal of Clinical Medicine**. 2023 Jan 1;12(3):875.
 27. Zborowski J, Kida D, Aleksandra Szarwaryn, Nartowski KP, Rak P, Kamil Jurczyszyn, et al. A Comparison of Clinical Efficiency of Photodynamic Therapy and Topical Corticosteroid in Treatment of Oral Lichen Planus: A Split-Mouth Randomised Controlled Study. **J Clin Med**. 2021 Aug 19;10(16):3673–3.
 28. Andreadis D, Pavlou AM, Vakirlis E, Anagnostou E, Vrani F, Pouloupoulos A, et al. Daylight photodynamic therapy for the management of actinic cheilitis. **Archives of Dermatological Research**. 2020 Dec 1;312(10):731–7.
 29. Arisi M, Galli B, Pisani EG, La Rosa G, Licata G, Rovaris S, et al. Randomized Clinical Trial of Conventional versus Indoor Daylight Photodynamic Therapy for Treatment of Actinic Cheilitis. **Dermatology and Therapy**. 2022 Sep 1;12(9):2049–61.
 30. Levi A, Hodak E, Enk CD, Igor Snast, Slodownik D, Lapidoth M. Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. **Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine**. 2018 Aug 15;35(1):11–6.
 31. Paul J, Dagrosa AT, Chen Y, Gangar P, Ressler D, Chapman MS. Photodynamic Therapy with δ -Aminolevulinic Acid and Blue Light for the Treatment of Actinic Cheilitis. **SKIN The Journal of Cutaneous Medicine**. 2020 Jul 12;4(4):357–60.
 32. Radakovic S, Dangl M, Tanew A. 5-Aminolevulinic acid patch (Alacare) photodynamic therapy for actinic cheilitis: data from a prospective 12-month follow-up study on 21 patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**. 2020 Sep;34(9):2011–5.
 33. Rodrigues BTG, Espana MB de O, Chagas WP das, Freire N de A, Buzzá HH, Israel MS. Clinical and

- histopathological evaluation of photodynamic therapy associated with the low-level laser therapy on patients with actinic cheilitis: a six-month follow-up trial. **Revista Brasileira de Odontologia**. 2020;77(1):e1861-1.
34. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2016 Jul 29;7(7).
35. Li Y, Wang B, Zheng S, He Y. Photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: A systematic review. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2019 Mar; 25:17–22.
36. Kumari P, Kumari P, Debta P, Dixit A. Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation into Oral Cancer. **Frontiers in Pharmacology**. 2022 Apr 1;13.
37. Salgueiro AP, de Jesus LH, de Souza IF, Rados PV, Visioli F. Treatment of actinic cheilitis: a systematic review. **Clinical Oral Investigations**. 2019 Apr 23;23(5):2041-53.
38. Yang Y, Shen S, Wang P, Wang X. Efficacy of photodynamic therapy in actinic cheilitis: A systematic review. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. 2022 Jun 1; 38:102782.