

Uso da terapia fotodinâmica em lesões de mucosa bucal: uma revisão de literatura

Use of photodynamic therapy in oral mucosal lesions: a review of the literature

DOI:10.34117/bjdv8n2-282

Recebimento dos originais: 07/01/2022

Aceitação para publicação: 18/02/2022

Ana Carolina Toebe Silva

Graduanda em Odontologia, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas
Endereço: Avenida Farroupilha, 8001 · Bairro São José · CEP 92425-900 · Canoas/RS
E-mail: anatoebe@hotmail.com

Myrian Camara Brew

Doutora em Biologia Celular e Molecular. Professora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas
Endereço: Avenida Farroupilha, 8001 · Bairro São José · CEP 92425-900
Canoas/RS
E-mail: mcbrew@terra.com.br

Filipe Reis Garcia

Mestre em Odontologia com ênfase em Prótese Dentária, Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Odontologia (ULBRA), Canoas
Endereço: Avenida Farroupilha, 8001 · Bairro São José · CEP 92425-900
Canoas/RS
E-mail: fgarciaodonto@gmail.com

Flávio Renato Reis de Moura

Doutor em Odontologia com ênfase em Saúde Coletiva e da Família. Professor do Curso de Odontologia, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas
Endereço: Avenida Farroupilha, 8001 · Bairro São José · CEP 92425-900
Canoas/RS
E-mail: professor.flaviorenato@hotmail.com

Caren Serra Bavaresco

Doutora em Bioquímica. Professora do Curso de Odontologia, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas
Endereço: Avenida Farroupilha, 8001 · Bairro São José · CEP 92425-900
Canoas/RS
E-mail: c_bavaresco@yahoo.com.br

RESUMO

O objetivo deste estudo é revisar a literatura acerca do uso da TFD em lesões de mucosa bucal, verificando o impacto na redução da dor e na aceleração da cicatrização. Para a busca das evidências a serem incluídas no presente estudo, foram utilizadas as bases de dados PubMed, ScienceDirect, Medline e Lilacs. Foram também incluídos artigos relacionados ao tema, obtidos das referências bibliográficas de outros estudos relevantes. Foi realizada leitura por título, por resumo, e por fim, a leitura completa dos artigos. Com base nos resultados, é possível afirmar que a TFD é eficaz para o tratamento de diversas lesões de mucosa bucal. Além disso, a TFD é uma técnica indolor que possui efeito cicatrizante e possui mínimos efeitos colaterais. Portanto, sugere-se que sejam realizados mais estudos a fim de padronizar a dose do tempo de ação para cada uma das lesões e além disso, é necessário que existam mais estudos para tornar essa prática rotineira entre os cirurgiões-dentistas.

Palavras-chave: Fotoquimioterapia, Terapia Fotodinâmica, Mucosa Bucal, Doenças da Boca.

ABSTRACT

The objective of this study is to review the literature about the use of DFT in oral mucosal lesions, verifying the impact on pain reduction and acceleration of healing. The PubMed, ScienceDirect, Medline and Lilacs databases were used to search for the evidence to be included in this study. Also included were articles related to the theme, obtained from the references of other relevant studies. The articles were read by title, by abstract, and finally, the complete reading of the articles. Based on the results, it is possible to state that DFT is effective for the treatment of various oral mucosal lesions. Moreover, DFT is a painless technique that has a healing effect and has minimal side effects. Therefore, it is suggested that further studies be conducted in order to standardize the dose of action time for each of the lesions and furthermore, there needs to be more studies to make this practice routine among dental surgeons.

Keywords: Photochemotherapy, Photodynamic Therapy, Oral Mucosa, Mouth Diseases.

1 INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma técnica baseada em reação química ativada por luz usada para destruição seletiva de um tecido, que requer um agente fotossensibilizante no tecido-alvo, uma fonte de luz e oxigênio(1). Seu mecanismo de ação se dá por meio do processo oxidativo mediado pelas espécies reativas de oxigênio produzidas através da utilização de um corante não tóxico ou de uma molécula fotossensibilizadora na presença de luz visível de baixa intensidade, com o objetivo de eliminar células de mamíferos ou de células microbianas(2).

Nesse contexto, a TFD possui a capacidade de manter um tecido íntegro, podendo reduzir taxas de recorrências em algumas lesões(3). No entanto, a TFD não elimina a importância de fármacos antimicrobianos ou outros tratamentos convencionais, uma vez que essa técnica representa uma proposta terapêutica adicional ou complementar em

infecções bucais localizadas, sobretudo em quadros de patologias resistentes. Além disso, ela possui baixo custo, apresenta mínimos efeitos colaterais, redução da probabilidade de recorrência da lesão, simplicidade na sua técnica e ausência de riscos frente às resistências microbianas(4).

Atualmente, a TFD vem sendo utilizada com sucesso em muitas especialidades da Medicina, como dermatologia, urologia e ginecologia. Nesse sentido, a TFD tornou-se uma nova alternativa no tratamento adicional para terapia de câncer e de muitas doenças bucais. Embora tal prática apresente resultados promissores na área médica, ainda é incipiente a utilização dessa técnica na Odontologia. Apesar disso, é possível identificar por meio de pesquisas, que diversos cirurgiões-dentistas estão incorporando a TFD para o tratamento de patologias que acometem a cavidade oral(5).

Nessa lógica, diversos estudos trouxeram resultados promissores sobre a eficácia da TFD no tratamento de lesões de mucosa bucal. As lesões mais comuns presentes no tratamento da TFD são lesões de líquens planos orais, leucoplasias, mucosites induzidas por quimioterapia, estomatites dentárias associadas à *Candida*, carcinomas orais superficiais, carcinomas verrucosos orais e hiperplasias verrucosas orais(6,7,8,9,10,11,12). Diante disso, é evidente que a TFD possui muitas vantagens clínicas na terapêutica de doenças bucais, podendo ser uma nova alternativa para o tratamento do câncer bucal. Ademais, nota-se que a TFD é uma modalidade promissora para o tratamento de patologias bucais e seu uso representa uma nova e moderna abordagem clínica(5).

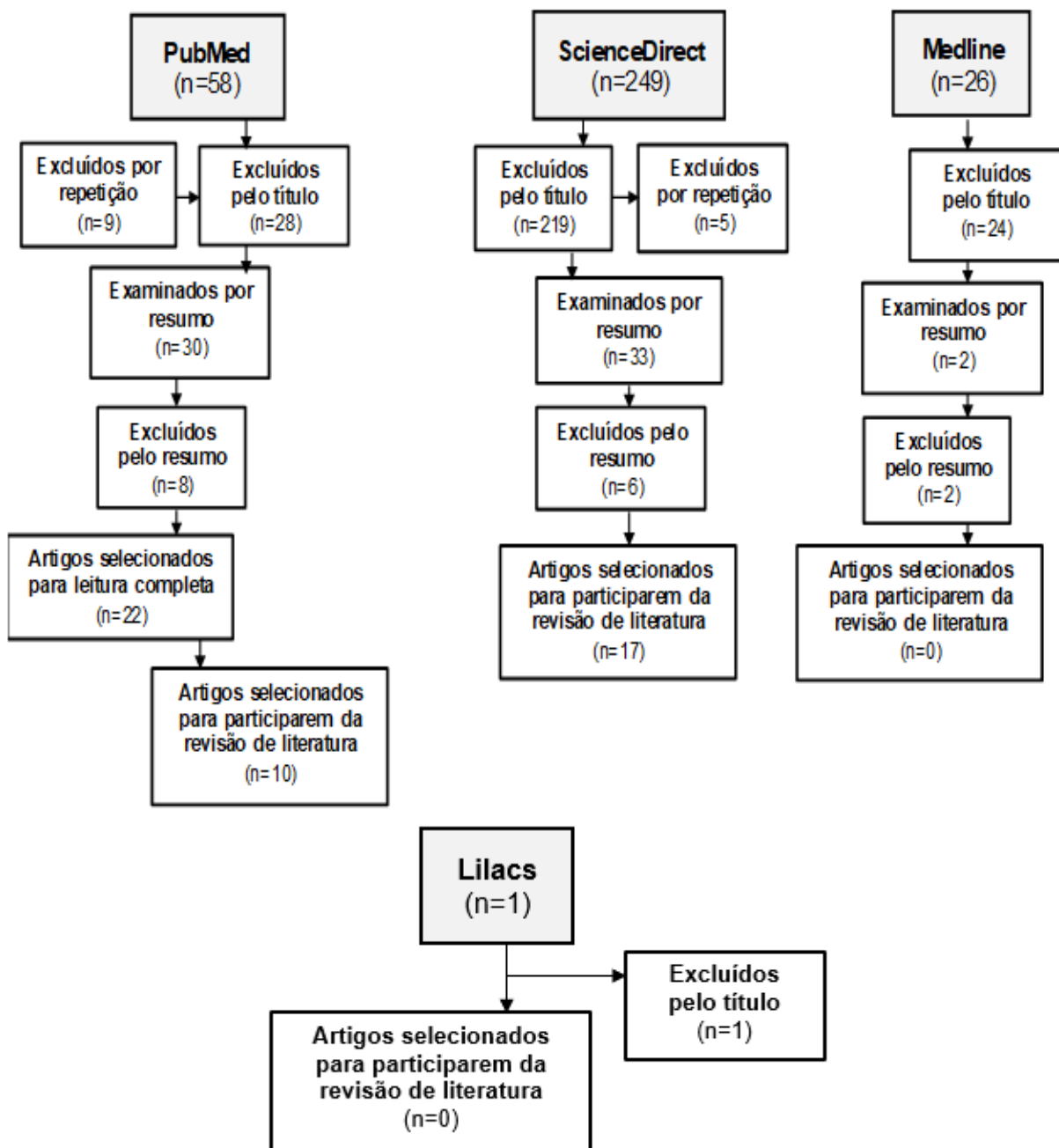
Portanto, o objetivo deste estudo é revisar a literatura acerca do uso da TFD em lesões de mucosa bucal, verificando o impacto na redução da dor e na aceleração da cicatrização.

2 METODOLOGIA

Para a busca das evidências sobre o assunto a serem incluídas no presente estudo, foi utilizado as seguintes bases de dados: PubMed, ScienceDirect, Medline e Lilacs com os termos “photochemotherapy” [All Fields] OR “photodynamic therapy” [All Fields] AND “mouth mucosa” [All Fields] AND “mouth diseases” [All Fields], com filtros em “fotodiagnóstico”, “terapia fotodinâmica”, “cirurgia oral”, “medicina oral”, “patologia oral”, “radiologia oral”, “câncer oral” na plataforma ScienceDirect. Nas demais bases, os filtros utilizados foram “estudos em humanos”, “estudos na área da Medicina e Odontologia”. Não houve delimitação de data ou de idioma.

A figura 1 descreve os resultados da busca na base de dados pesquisada e a seleção dos artigos. Foi realizada leitura por título, por resumo e, por fim, foi realizada a leitura na íntegra dos resumos selecionados, para realizar a seleção final dos estudos. Os estudos foram lidos por um pesquisador. Os critérios de inclusão foram: estudos primários em humanos que abordassem a terapia fotodinâmica em lesões de mucosa bucal. Os critérios de exclusão: estudos in vitro, estudos com dados secundários, estudos que não incluíssem a abordagem Odontológica no tratamento e estudos que utilizam a terapia fotodinâmica para outros fins.

Fig 1. - Descrição do processo de seleção dos artigos



3 RESULTADOS

Autor(a)/ País/ Ano	Tipo de estudo	Objetivos	Materiais e Métodos	Resultados
GARCEZ <i>et al.</i> , Estados Unidos (2021)	Relato de caso	Relatar o caso de uma paciente com manifestação oral da doença coronavírus 2019 (COVID-19) tratada com fotobiomodulação (PBM) e terapia fotodinâmica antimicrobiana (aTFD).	Amostra: Paciente, sexo feminino, 65 anos de idade com diagnóstico de COVID-19 com manifestação oral. Tipo de Tratamento: Três sessões de aTFD (laser de diodo + azul de metileno) nos lábios e na língua, a cada 24h para controle de contaminação, seguido de PBM (laser de baixa potência) para os lábios, língua e mucosa oral por quatro sessões de 15 minutos a cada 24h.	A associação de PMB com aTFD promoveu controle da dor e cicatrização de lesões da mucosa bucal em 7 dias de tratamento de pacientes com COVID-19.
LABBAN <i>et al.</i> , Arábia Saudita (2021)	Ensaio clínico controlado randomizado	Investigar o efeito da terapia fotodinâmica (TFD) mediada por Rosa Bengala (RB) e Curcumina (CUR) em comparação com a terapia tópica de nistatina em pacientes fumantes com candidíase.	Amostra: 45 fumantes, com média de idade de 58 anos com candidíase. Tipo de Tratamento: 3 grupos: Grupo I – TFD mediada por RB, Grupo II - TFD mediada por CUR e Grupo III - terapia com nistatina por 20 minutos. Amostras de esfregaço oral foram coletadas das superfícies da dentadura e da mucosa palatina. Avaliações clínicas foram realizadas no início do estudo, 6 semanas e 12 semanas. Desfechos: Contagens de colônias de <i>Candida</i> da superfície da dentadura e mucosa palatina; Prevalência de espécies de <i>Candida</i> determinada nos 3 grupos de pesquisa.	<i>C. albicans</i> foi a levedura mais prevalente identificada tanto na superfície da prótese quanto na mucosa palatina, seguida por <i>C. tropicalis</i> e <i>C. glabrata</i> . Diminuição considerável nos escores de níveis fúngicos foi observada no Grupo I e no Grupo II ao final das intervenções e no seguimento de 12 semanas (p <0,05). A TFD mediada por CUR e RB foi considerada tão eficaz quanto a terapia tópica de nistatina.
SHANG <i>et al.</i> , China (2020)	Relato de caso	Relatar um tratamento da terapia fotodinâmica (TFD) em um paciente com líquen plano oral (LPO) com displasia moderada a grave.	Amostra: Paciente, sexo feminino, 47 anos de idade com LPO com displasia epitelial moderada a grave da língua ventral direita e LPO da mucosa bucal direita. Tipo de Tratamento: Talidomida por 20 dias, mas não houve melhora. A TFD foi utilizada para tratar lesões da região anterior e posterior da língua direita. A mistura de 20% de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). A mistura combinada com lençol de algodão foi incubada na língua ventral direita por 3 horas e trocado de curativo a cada hora. Posteriormente, um diodo emissor de luz foi usado para irradiar as lesões e continuou por 18 minutos uma vez. Um mês depois, foi tratado com a TFD novamente.	No acompanhamento de 1 mês, manchas brancas na região ventral direita desbotadas, poucas estrias rendadas branco pérola reticulares foram observadas na região ventral da língua. No seguimento de 5 meses, as lesões iniciais desapareceram com episódios ocasionais de dor. Não havia alterações e nem dor em na região ventral direita no seguimento de 1 ano. O paciente ficou satisfeito com o tratamento da TFD e nenhum efeito colateral foi observado. A TFD foi considerada como um tratamento alternativo para o manejo do LPO que se apresenta com displasia epitelial.
MARQUES <i>et al.</i> , Estados Unidos (2020)	Estudo de intervenção	Avaliar a eficácia da terapia de fotobiomodulação (PBM-T), sozinho ou combinado com a terapia fotodinâmica (TFD), para o tratamento de mucosite oral	Amostra: 55 pacientes foram submetidos à classificação de MO e divididos em dois grupos (n = 28 cada): PBM-T e PBM-T + TFD. Tipo de Tratamento: o laser de baixo nível foi aplicado a 61 pontos na	Reduções significativas no grau de MO foram observadas após a aplicação de PBM-T ou PBM-T + TFD (p <0,0001). PBM-T + TFD resultou em um tempo mais curto para resolução de lesões em comparação com PBM-T sozinho (p =

		(MO) em pacientes com câncer.	cavidade oral, uma vez por semana durante 4 semanas. No grupo PBM-T + TFD, além de PBM-T, os pacientes foram lavados com 20 ml de enxaguatório fotossensibilizante (curcumina) e a cavidade oral foi irradiada com um LED azul por 5 min.	0,0005). A PBM-T, sozinho ou combinado com TFD, pode ser usado para o tratamento de OM. A TFD + PBM-T em particular acelerou o processo de cicatrização da OM, reduzindo o tempo de remissão da lesão de 15 para 11 dias.
YAO <i>et al.</i> , China (2020)	Relato de caso	Relatar uma combinação da terapia fotodinâmica (TFD) e laser de CO2 fracionado para tratamento de leucoplasia oral (LO).	Amostra: 3 pacientes com casos de LO. Tipo de Tratamento: uso da TFD após o pré-tratamento com laser CO2 com 5 minutos de aplicação. Após uma série de uma a três sessões, os pacientes foram monitorados por 12 meses. Todas as lesões apresentaram remissão, mas uma recidivou durante o acompanhamento.	Os efeitos colaterais incluíram edema leve, erosão e sensação de queimação. Não foram observados efeitos colaterais graves. A combinação da TFD e de laser de CO2 é segura e eficaz no tratamento de LO.
SALEH <i>et al.</i> , Egito (2020)	Estudo de intervenção	Comparar o efeito da terapia fotodinâmica (TFD) usando azul de metileno (MB) como fotossensibilizador com o efeito dos corticosteróides tópicos no tratamento de lesões erosivas de líquen plano oral (LPO).	Amostra: 20 pacientes com LPO. Tipo de Tratamento: Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo de estudo incluiu 10 pacientes que receberam MB-TFD. Os pacientes foram instruídos a usar MB como via bucal por 5 minutos. Após 10 min, foi aplicado luz vermelha focal nas lesões de LPO por 2 min. A TFD foi aplicada duas vezes por semana durante quatro semanas. No grupo controle, 10 pacientes foram instruídos a aplicar pomada tópica de valerato de betametasona 100 mg na lesão de LPO três vezes ao dia durante quatro semanas. As pontuações subjetivas e objetivas e o tamanho da lesão foram registrados no tempo zero, após 2 semanas e após 4 semanas do início dos tratamentos.	Ambos os grupos apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre o tempo zero e a 4ª semana de tratamento nos escores subjetivos, objetivos e na área das lesões. A MB-TFD mostrou um maior grau de melhora do que os corticosteróides tópicos entre o tempo zero e a 4ª semana de tratamento. A TFD pode ser usada como tratamento para o LPO erosivo. A TFD oferece melhora nas pontuações subjetivas e objetivas do LPO sem grandes efeitos colaterais.
LAVAEI <i>et al.</i> , Irã (2020)	Estudo cego randomizado	Avaliar o efeito da terapia fotodinâmica (TFD) no manejo da mucosite oral (MO) e na redução da dor em pacientes em quimioterapia.	Amostra: 15 pacientes com MO. Tipo de Tratamento: TFD com azul de metileno em MO bilateral induzida por quimioterapia. Eles foram divididos em 2 grupos (lado controle e lado intervenção). Azul de metileno (MB) foi aplicado nas lesões de ambos os lados, após 10 min a lesão do lado da intervenção foi irradiada por um diodo laser por 10 min por três sessões (dia 1,3,5) e seguido no dia 12. No lado de controle, apenas o laser falso foi usado. Os dados foram analisados pelos testes de Wilcoxon e Mann-Whitney usando SPSS versão 22.	O estudo apresentou melhora significativa na MO no grupo de TFD para as sessões 1-0, 2-0, 3-0 (valor P. <0,05). A TFD pode melhorar a MO induzida por quimioterapia.
SULEWSKA <i>et al.</i> , Polônia (2019)	Relato de caso	Avaliar clinicamente a eficácia da terapia fotodinâmica (TFD) no tratamento do líquen plano oral reticular (LPO).	Amostra: 55 pacientes, com idades entre 26–84, com 124 lesões de LPO no total. Tipo de Tratamento: TFD mediada com 5% de ácido 5-aminolevulínico aplicado topicamente. A terapia consistia em 10 sessões semanais de	Após a conclusão da TFD, 109 locais melhoraram, incluindo 46 em remissão completa. A redução média no tamanho foi de 62,91% (p = 0,000000). 12 meses após a terapia, a redução média das lesões foi de 78,7% (p = 0,000000), especificamente 79,48% (p = 0,000000) na mucosa de

			iluminação de 30 minutos. A resposta das lesões foi macroscopicamente medida em milímetros com uma sonda periodontal e avaliada clinicamente em cada sessão, então na conclusão da série e ao longo dos 12 meses de acompanhamento.	revestimento e 76,11% na mucosa mastigatória. Os resultados provaram que a TFD mediada por ALA foi eficaz e, como tal, pode ser usada como um tratamento opcional para LPO sintomático.
JIN <i>et al.</i> , China (2019)	Relato de caso	Relatar um tratamento bem-sucedido de um papiloma oral por injeção local de terapia fotodinâmica (TFD) mediada por ácido 5-aminolevulínico.	Amostra: Paciente, sexo masculino, 52 anos de idade com o diagnóstico de papiloma oral do lado esquerdo do arco palatoglosso. Tipo de Tratamento: injeção local de TFD mediada por ácido 5-aminolevulínico por 2 sessões de 6 minutos.	Não houve recorrência óbvia em 6 meses de acompanhamento. Este caso sugere que a injeção de cloreto de sódio diluído em fotossensibilizador ALA e a injeção no porão da lesão podem alcançar bons resultados terapêuticos.
DA SILVA <i>et al.</i> , Brasil (2018)	Ensaio clínico aberto, controlado e cego, randomizado .	Avaliar o efeito da terapia fotodinâmica (TFD) e da terapia a laser de baixa potência (LLLT) no tratamento da mucosite induzida por quimioterapia em pacientes pediátricos.	Amostra: 29 pacientes, de 10 meses a 18 anos. Tipo de Tratamento: os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo A foi submetido à TFD e o grupo B à LLLT. Os resultados foram avaliados usando as escalas de mucosite WHO e ChIMES. Os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher, de Student e Mann-Whitney, e o modelo de regressão linear misto foram usados para comparação entre os grupos, com erro máximo admitido de 5%.	Não houve diferença entre os grupos quanto ao número de sessões necessárias para cura clínica das lesões orais ou redução da dor relatada pelos pacientes. Dentro de cada grupo, entretanto, houve redução significativa da dor. A TFD ou LLLT podem ser usados para o tratamento da mucosite oral em crianças/pacientes jovens. Cada um foi bem tolerado e apresentou resultados satisfatórios na redução da dor associada à lesão.
RAKESH <i>et al.</i> , India (2018)	Relato de caso	Relatar uma avaliação clínica da terapia fotodinâmica (TFD) para o tratamento do líquen plano oral (OLP).	Amostra: 10 pacientes (8 mulheres e 2 homens) com idades entre 20 e 70 anos, com diagnóstico clínico e histopatológico de LPO. Tipo de Tratamento: TFD realizada nas lesões de um lado, enquanto o lado contralateral foi mantido como controle. Fotossensibilizador 5-ALA gel foi aplicado duas vezes diretamente sobre a lesão e a mucosa circundante por 10 minutos usando palitos de madeira. As lesões de OLP foram irradiadas por luz vermelha emitida por laser de diodo. A luz vermelha foi transmitida aos tecidos através do movimento de escovagem da ponta. Em seguida, os pacientes foram acompanhados regularmente para avaliar a resposta clínica à TFD.	Os pacientes obtiveram uma boa resposta clínica com diminuição da reticulação, eritema, <u>ulceração</u> e sensação de queimação em cada visita, sem quaisquer efeitos colaterais perceptíveis após TFD. Após a TFD, em cada visita de acompanhamento, os pacientes apresentaram resposta notável com redução dos sinais e sintomas, embora a <u>hiperpigmentação</u> pós-inflamatória tenha persistido na maioria dos pacientes. Além disso, o tratamento foi bem tolerado, sem relatos de efeitos adversos. A TFD é uma modalidade de tratamento segura e promissora para o OLP. A diminuição significativa dos sinais e sintomas após a TFD tem profundo impacto na qualidade de vida e os médicos devem incluir esse método em seu protocolo de tratamento de lesões pré-cancerosas e cancerosas.
MEDEIROS-FILHO <i>et al.</i> , Brasil (2017)	Ensaio clínico randomizado , cego, com delineamento "boca-dividida".	Avaliar o efeito da terapia com laser de baixa potência (LLLT) combinada com fotoquimioterapia (PCT) no tratamento da mucosite oral (MO) induzida por	Amostra: 15 pacientes oncológicos com idades entre 3 e 16 anos com MO. Tipo de Tratamentos: PCT + LLLT e LLLT sozinho foram determinados aleatoriamente para cada lado da cavidade oral. Os pacientes desconheciam o tipo de terapia	Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre as terapias para a área da lesão nos dias, o que foi confirmado pelo tamanho do efeito moderado. As lesões submetidas à PCT + LLLT apresentaram menor área ao final do período de avaliação. O PCT + LLLT teve

		quimioterapia em pacientes jovens.	realizada em cada lado. O resultado foi a área da lesão medida em cm ² ao longo de um período de avaliação de oito dias. O tratamento e o acompanhamento das lesões em avaliação e das demais lesões ocorreram até a remissão completa. Os testes de Friedman e Wilcoxon foram empregados. A significância foi definida em um nível de confiança de 95% (0,05) e o tamanho do efeito foi calculado.	um maior efeito terapêutico em comparação com LLLT sozinho em relação à redução do grau de gravidade da MO induzida por quimioterapia.
MOSTAFA <i>et al.</i> , Arábia Saudita (2017)	Estudo clínico, “paralelo” randomizado	Avaliar clinicamente o efeito da terapia fotodinâmica (TFD) mediada por azul de metileno (MB-TFD) nos sinais e sintomas de lesões de líquen plano oral erosivo (LPOE) em comparação com o tratamento convencional com corticosteróides tópicos (CT).	Amostra: 20 pacientes com diagnóstico clínico e histológico de LPOE. Tipo de Tratamento: os pacientes foram divididos em dois grupos; o grupo A (grupo controle) envolveu 10 pacientes que foram instruídos a usar o CT convencional (kenakort A-orabase). Enquanto, o grupo B (grupo de estudo) continha dez pacientes que receberam TFD usando laser de diodo mediado por azul de metileno (MB).	Ambos os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa desde o início até os períodos de acompanhamento. Mas, o MB-TFD no tratamento de LPOE mostrou uma redução mais notável nas pontuações de dor e lesão em comparação com o tratamento com corticosteróides. Os resultados deste estudo permitiram concluir que o MB-TFD é considerado o melhor tratamento para LPOE em comparação com o CT por ser muito eficaz na redução da dor e regressão da lesão.
SULEWSKA <i>et al.</i> , Polônia (2017)	Relato de caso	Avaliar a eficácia da terapia fotodinâmica (TFD) no tratamento de líquen plano oral erosivo (LPOE).	Amostra: 12 pacientes, sexo feminino com idades entre 63-80 anos com 22 lesões de LPOE (16 na mucosa bucal, 6 na gengiva e língua). Tipo de Tratamento: TFD com o uso de solução 2 de 5% de ácido 5-aminolevulínico (ALA) como fotossensibilizador. Um curativo oclusivo saturado com ALA foi aplicado diretamente na lesão e na mucosa circundante 2 horas antes da iluminação com uma lâmpada de diodo customizada. Após uma série de 10 sessões semanais de iluminação, os pacientes foram monitorados por 12 meses.	O tamanho médio das lesões antes do tratamento foi de 1,46 cm ² ± 1,44. As lesões da mucosa bucal foram menores (1,06 cm ² ± 0,98) do que as da gengiva e da língua (2,63 cm ² ± 1,93). A melhora após tratamento abrangeu 16 lesões, 5 das quais estavam em remissão. A redução média no tamanho após a terapia de 10 sessões foi de 8,05%. A cicatrização continuou e a maior redução no tamanho (em 69,13%) ocorreu durante a observação de 12 meses: 39,62% das lesões na mucosa bucal e remissão completa de todas as lesões na gengiva e na língua. Os resultados sugerem que a TFD oferece tratamento não invasivo das lesões da mucosa oral e pode se tornar um método alternativo e complementar atualmente em uso. Mais estudos envolvendo grupos maiores de pacientes devem ser realizados antes que se torne prática rotineira.
BAKHTIARI <i>et al.</i> , Irã (2017)	Ensaio clínico randomizado	Comparar os efeitos clínicos da terapia fotodinâmica (TFD) ao enxaguatório bucal com dexametasona no tratamento de lesões de líquen plano oral (LPO).	Amostra: 30 pacientes com LPO foram incluídos. Tipo de Tratamento: 15 pacientes foram tratados com TFD mediada por azul de metileno a 5% de 30 segundos a 2 minutos por 4 sessões nos dias 1, 4, 7, 14. Em outro grupo, o tratamento foi feito em 15 pacientes com solução de guia de dexametasona 0,5 mg em 5 cc de água, enxaguada 4 vezes por dia em duas semanas. O escore de sinal, escore de sintomas (dor), gravidade clínica e eficácia do tratamento foram medidos nos dias 15, 30, 60, 90 após o início do	Não houve diferença significativa entre as duas modalidades em relação ao índice de eficácia do tratamento, pontuação do sinal, pontuação dos sintomas e gravidade clínica nos 15, 30, 60 e 90 dias pós-tratamento. Diminuições nos sintomas do paciente foram estatisticamente significativas em ambos os grupos. A TFD foi tão eficaz quanto o bochecho com dexametasona no tratamento do líquen plano oral. Pode ser usado como uma modalidade segura no tratamento de lesões de LPO sem efeitos colaterais identificados.

			tratamento. Os resultados foram submetidos ao teste U de Mann-Whitney em ambos os grupos.	
GALLAGHER-COLOMBO <i>et al.</i> , Estados Unidos (2016)	Ensaio clínico prospectivo (ensaio I)	Relatar os resultados relativos a um ensaio clínico do uso da terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico (ALA-TFD) fracionada para lesões microinvasivas pré-malignas e precoces da cavidade oral.	Amostra: pacientes, 9 sexo feminino e 6 6 sexo masculino com idade média de 60 anos com doença confirmada por biópsia. Cinco pacientes apresentavam lesões na língua oral, três apresentavam lesões onde a língua encontra o assoalho da boca ou rebordo alveolar e dois dos pacientes apresentavam lesões na mucosa bucal. Tipo de Tratamento: os pacientes foram submetidos a ALA seguida em 4-6 horas pela administração de luz vermelha à lesão visualizada. Entre esses pacientes, 10 pacientes apresentavam lesões na cavidade oral que eram acessíveis para medidas antes da aplicação da luz, durante o intervalo escuro de fracionamento e após a TFD.	Um total de 14 pacientes foram tratados com entrega de luz fracionada (duas partes). Uma resposta clínica completa foi encontrada 3 meses após a TFD em 8 pacientes. A recorrência local ocorreu nos pacientes 5 e 10. O estudo estabeleceu a viabilidade clínica e utilidade de sondas de espectroscopia racionalmente projetadas que podem ser empregadas para dosimetria personalizada em TFD da cavidade oral, bem como em outros locais de tratamento potenciais.
TORATANI <i>et al.</i> , Japão (2016)	Estudo retrospectivo	Relatar um tratamento bem sucedido de terapia fotodinâmica (TFD) de cânceres orais superficiais e seu resultado clínico com acompanhamento de longo prazo.	Amostra: 4 pacientes com carcinomas de células escamosas superficiais orais. Tipo de Tratamento: TFD. Cada paciente recebeu Photofrin por via intravenosa 48h antes da irradiação de luz. A fotoradiação foi realizada usando um excimer laser de corante.	Seis meses após a TFD, 30 pacientes (88,2%) apresentaram respostas completas, enquanto 9 pacientes (26,5%) tiveram recidivas locais durante o acompanhamento de longo prazo. As lesões com manchas vermelhas tiveram uma taxa de recorrência significativamente maior do que as lesões com manchas brancas. Os eventos adversos observados incluíram queimaduras solares e formação de sequestro do osso alveolar. A TFD usando Photofrin como fotossensibilizador é uma modalidade de tratamento eficaz para carcinomas orais superficiais, com excelente cicatrização e efeitos colaterais mínimos.
KVAAL <i>et al.</i> , Noruega (2013)	Estudo prospectivo aberto, não randomizado e não comparativo	Avaliar o comportamento clínico e a resposta à terapia fotodinâmica (TFD) tópica de 5-aminolevulinato de metil (MAL) de líquen plano oral (LPO) e descrever o acúmulo e a biodistribuição de porfirinas fotoativas na mucosa oral normal e afetada por líquen plano após a aplicação do MAL.	Amostra: 17 pacientes (9 homens e 8 mulheres), 11 áreas na boca foram pontuadas separadamente: a mucosa bucal em ambos os lados esquerdo e direito dividida em 4 quadrantes cada, a gengiva em ambos os quadrantes maxilar e mandibular, e o lado lateral da língua. Tipo de Tratamento: MAL-TFD em áreas visivelmente afetada na mucosa jugal foi tratada em 15 pacientes. O lábio foi tratado em 1 caso e a face lateral da língua em outro. Três horas após a primeira aplicação de creme, mas antes da aplicação leve, biópsias de punção de 4 mm foram coletadas de onde a droga foi aplicada. Entre as visitas, os pacientes foram encorajados a manter uma boa higiene oral e usar pasta de dente sem lauril sulfato de sódio. Porfirinas fotoativas induzidas	Apenas pacientes com tratamento da mucosa bucal foram incluídos na análise estatística. Seis pacientes apresentavam estrias brancas e área eritematosa e ulcerativa na mucosa, 7 pacientes apresentavam estrias brancas com área eritematosa e 1 paciente apresentava área eritematosa. Dois pacientes foram excluídos, sendo 1 com LPO no lábio e 1 na face lateral da língua. Houve uma melhora significativa do LPO após 6 meses e durante um período de acompanhamento de 4 anos. O MAL é absorvido e convertido em PpIX nas células T. O LPO tratado com MAL-TFD apresentou melhora duradoura após um único tratamento.

			por MAL foram monitoradas usando medições de fluorescência in situ não invasivas. A microfluorometria foi utilizada para estudar a biodistribuição.	
WONG <i>et al.</i> , Estados Unidos (2013)	Ensaio clínico	Abordar um estudo de fase I para determinar a dose máxima tolerada (MTD) e a toxicidade limitante de dose (DLT) da terapia fotodinâmica (TFD) em pacientes tratados com ácido aminolevulínico (ALA) para leucoplasia LO).	Amostra: Pacientes com LO confirmada histologicamente. Tipo de Tratamento: os pacientes receberam um único tratamento de ALA TFD em cortes com doses crescentes de luz. Marcadores clínicos, histológicos e biológicos foram avaliados.	Houve uma análise de 11 participantes. Nenhuma toxicidade significativa do ALA TFD foi observada em pacientes que receberam ALA com uma dose de luz. Um participante experimentou elevação transitória da transaminase de grau 3 devido ao ALA. Um participante teve uma resposta clínica parcial 3 meses após o tratamento. A ALA-TFD pode ser administrada com segurança com uma dose leve. Estudos maiores são necessários para elucidar totalmente a MTD e a eficácia do ALA-TFD.
MILSTEIN <i>et al.</i> , Amsterdã (2012)	Ensaio clínico	Monitorar e quantificar diretamente as alterações microcirculatórias após a iluminação do tecido por terapia fotodinâmica (TFD) para carcinoma de células escamosas oral (CCEO).	Amostra: 10 pacientes com CCEO. Tipo de Tratamento: os pacientes receberam TFD para um carcinoma in situ, um tumor T1 ou T2 na cavidade oral sem evidência de metástase em linfonodos foram selecionados para este estudo. A densidade capilar total (TCD) e a densidade capilar funcional (FCD) do tumor e da mucosa marginal saudável dentro do campo de iluminação foram medidas e comparadas usando imagens de campo escuro de fluxo lateral (SDF) antes da iluminação do tecido, imediatamente após a TFD e novamente após 15 min.	As comparações entre os pontos de tempo da linha de base e pós-iluminação revelaram diferenças significativas no tumor e no tecido saudável FCD. Não foram observadas diferenças significativas no FCD entre os dois tecidos. Os achados usando imagens SDF demonstram que a TFD atenua significativamente a perfusão do tumor e do tecido marginal saudável, interrompendo diretamente a funcionalidade da microcirculação.
KAWCZYK- KRUPKA <i>et al.</i> , Polônia (2012)	Ensaio clínico	Comparar os efeitos curativos da terapia fotodinâmica (TFD) e da crioterapia no tratamento da leucoplasia oral (LO).	Amostra: 85 pacientes com OL. Tipo de Tratamento: o primeiro grupo, tratado com TFD e ácido aminolevulínico (ALA), consistia em 48 pacientes com leucoplasia. O segundo grupo foi composto por 37 pacientes tratados com crioterapia. Foram obtidas análises e comparações das respostas completas, recorrências, número de procedimentos e efeitos adversos após a TFD e a crioterapia. O tempo de aplicação da TFD foi de 15 minutos.	No primeiro grupo, uma resposta completa foi obtida em 35 pacientes (72,9%), com treze recidivas observadas (27,1%) em um período de seis meses. No segundo grupo, obteve-se resposta completa em 33 pacientes (89,2%) e recidiva foi observada em nove pacientes (24,3%). A TFD é mais conveniente para os pacientes, menos dolorosa e mais estética.
JERJES <i>et al.</i> , Reino Unido (2011)	Estudo clínico prospectivo	Avaliar os resultados oncológicos após terapia mTHPC-fotodinâmica de iluminação de superfície de pacientes com carcinoma epidermóide oral T1 / T2 N0 (CEC).	Amostra: 38 pacientes participaram deste estudo. A média de idade no primeiro diagnóstico de CEC era de 58,0 anos. A apresentação clínica comum foi uma úlcera identificada principalmente na língua, assoalho da boca (FOM) ou mucosa bucal. Atuais e ex-fumantes representaram 89,5% da coorte; enquanto os atuais e ex-bebedores eram 86,8%. Clinicamente, nove pacientes tinham doença T1, enquanto 29 tinham doença T2. A análise patológica revelou que 12	A TFD foi repetida em um período de 6 a 7 meses após a primeira rodada, quando o tumor residual foi identificado no local tratado. Na última revisão clínica pós-TFD, 26/38 pacientes apresentaram aparência clínica normal completa de sua mucosa oral no local do tumor primário. A TFD-mTHPC é uma modalidade comparável a outras intervenções tradicionais no tratamento de tumores de baixo risco da cavidade oral. Embora, às vezes, várias rodadas de tratamento sejam necessárias, a morbidade após a TFD é

			pacientes tinham CEC bem diferenciado, 16 moderadamente diferenciados e 10 tinham câncer pouco diferenciado. Tipo de Tratamento: TFD-mTHPC.	muito menor quando comparada às três modalidades convencionais: cirurgia, radioterapia e quimioterapia.
LIN <i>et al.</i> , Taiwan (2010)	Ensaio clínico	Abordar sobre o tratamento da terapia fotodinâmica (TFD) em hiperplasia verrucosa oral (HVO) e etitroleucoplasia oral (EO).	Amostra: 40 pacientes, 39 homens e uma mulher, com idade de 42-74 anos, idade média de 50 ± 6 anos) com HVO e 40 pacientes (38 homens e duas mulheres, idade de 34-89 anos, idade média de 58 ± 12 anos) com EO. Tipo de Tratamento: TFD uma vez por semana usando luz laser.	Todas as 40 lesões de HVO exibiram resposta completa (RC) após uma média de 3,6 tratamentos de TFD. Das 40 EO, 38 apresentaram RC após uma média de 3,4 tratamentos TFD e duas apresentaram resposta parcial (RP). Melhores resultados de TFD foram significativamente associados a lesões HVO e EL com tamanho menor, cor rosa a vermelha, displasia epitelial ou camada superficial de queratina mais fina. Portanto, este estudo indica que o ALA-TFD tópico mediado por luz laser também é muito eficaz para lesões HVO e EO. O ALA-TFD tópico usando a luz LED ou laser pode servir como o tratamento de primeira linha de escolha para lesões OVH e OEL.
CHEN <i>et al.</i> , Taiwan (2005)	Relato de caso	Relatar eficácia do novo protocolo de tratamento de terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico (ALA-TFD) para uma lesão de carcinoma verrucoso extraoral (CVE).	Amostra: Paciente, sexo masculino, 56 anos de idade com lesão verrucosa em ângulo de boca direito e mucosa bucal. Tipo de Tratamento: ALA-TFD por 3 minutos. O tumor extraoral foi eliminado após seis tratamentos de ALA-TFD tópico.	O tumor intra oral mostrou regressão completa após 22 tratamentos de ALA-TFD tópico. Nenhuma recorrência da lesão VC foi encontrada após um período de acompanhamento de 6 meses. Sugere-se que a TFD usada em uma aplicação tópica de ALA a 20% seguida por várias irradiações fracionadas de 3 minutos com uma luz vermelha LED também é uma modalidade de tratamento eficaz e bem sucedida para lesões de CVE.
CHEN <i>et al.</i> , Taiwan (2004)	Relato de caso	Relatar um tratamento bem-sucedido de hiperplasia verrucosa oral (HVO) com terapia fotodinâmica (TFD) mediada por ácido 5-aminolevulínico (ALA-TFD) tópico.	Amostra: 5 pacientes do sexo masculino, com idade entre 37-64 anos, idade média 52 ± 11 anos com HVO foram tratados com um novo protocolo de ALA-TFD composto por várias irradiações de 3 min com luz vermelha de diodo. após a aplicação tópica de ALA a 20% por 1,5 ou 2h. O ALA-TFD tópico foi repetido uma vez por semana até a regressão completa da lesão.	Em um acompanhamento médio de 5,6 meses (variação de 3 a 11 meses), todos os cinco pacientes OVH estavam livres de recorrência do tumor. O ALA-TFD tópico com irradiações fracionadas por um LED de luz vermelha é uma modalidade de tratamento eficaz e bem-sucedida para HVO.
ZAKRZEWSKA <i>et al.</i> , Reino Unido (1996)	Relato de caso	Relatar o caso de pacientes com leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) tratados com laser de dióxido de carbono e terapia fotodinâmica (TFD).	Amostra: 10 pacientes com manchas brancas verruciformes multifocais persistentes foram investigados. As lesões eram frequentemente bilaterais e afetam predominantemente a mucosa alveolar mandibular e a mucosa bucal. Tipo de Tratamento: As lesões foram tratadas com cirurgia, laser de dióxido de carbono e TFD.	Na última visita de revisão, oito dos pacientes estavam vivos, e todos, exceto um, tinham lesões presentes em um ou mais locais. Todos os pacientes tiveram alguma forma de alteração carcinomatosa e dois morreram de sua doença.

<p>GRANT <i>et al.</i>, Reino Unido (1993)</p>	<p>Relato de caso</p>	<p>Relatar o uso da terapia fotodinâmica (TFD) em lesões malignas e pré-malignas em pacientes com "cancerização em campo" na cavidade oral.</p>	<p>Amostra: 11 pacientes com um ou mais carcinomas de células escamosas invasivos precoces da cavidade oral, ocorrendo em associação com doenças pré-malignas generalizadas, como leucoplasia (LO), eritroplasia ou eritroleucoplasia, foram incluídos no grupo de estudo. 6 tinham segundos carcinomas primários sincrônicos ou metacrônicos, e 5 tinham uma primeira lesão primária, ocorrendo em associação com uma ou mais áreas não contíguas de leucoplasia com mais de 5mm de diâmetro. Todos tinham áreas associadas de LO. Tipo de Tratamento: cada paciente recebeu Photofrin por 48h horas antes da fotoirradiação com luz laser vermelha por iluminação de superfície.</p>	<p>Seis a oito semanas depois, as áreas tratadas em 10 dos 11 pacientes mostraram uma resposta completa à TFD; um paciente apresentava áreas de leucoplasia residual. Dois pacientes desenvolveram áreas adicionais de LO ou eritroplasia em 12 meses, mas nenhum paciente apresentou evidência de carcinoma invasivo recorrente nas áreas tratadas. A TFD oferece uma opção de tratamento repetível eficaz, seja por conta própria ou como um complemento à excisão local, para pacientes com "cancerização de campo" da cavidade oral.</p>
--	-----------------------	---	--	--

4 DISCUSSÃO

Os estudos estão distribuídos em diversos continentes, com maior número de achados em países asiáticos, sendo 12 na Ásia, 8 na Europa, 4 na América do Norte, 2 na América do Sul e 1 na África. Ao total dos estudos realizados em humanos, 63 eram homens e 40 mulheres, sendo que alguns estudos não mencionaram o gênero utilizado.

Dos 27 estudos encontrados, 26 obtiveram resultados promissores e boas respostas ao tratamento. As lesões de mucosa bucal identificadas para a aplicação da TFD foram de líquen planos orais, leucoplasias, eritroleucoplasia, mucosites induzidas por quimioterapia, estomatites dentárias associadas à *Candida*, carcinomas orais superficiais, carcinomas verrucosos orais e hiperplasias verrucosas. Apenas 1 estudo incluso mostrou que a TFD não foi eficaz para uma leucoplasia verrucosa proliferativa em razão da gravidade dos casos.

Por meio da revisão dos artigos selecionados, não foi encontrado apenas o uso da TFD isolada, mas também diferentes tipos de associações com a terapia. Dessa maneira, em alguns estudos foi utilizado a TFD+ALA (ácido 5-aminolevulínico); TFD+MB (azul de metileno); TFD+LLL (laser de baixa potência); TFD+CO₂ (dióxido de carbono); TFD+mTHPC (Temoporfin); TFD + Photofrin; TFD mediada por Curcumina e Rosa Bengala. Dessa modo, com o advento dos diferentes tipos de associação com a TFD, é possível analisar que essas combinações favorecem os tratamentos e os prognósticos de lesões de mucosa bucal. Por outro lado, dependendo da gravidade e do estadiamento de

lesões malignas, a TFD não demonstra ser efetiva para o tratamento. Dentre o motivo apresentado, no relato clínico de Zakrzewska (1996), dois pacientes que seguiam em tratamento com a TFD que apresentaram lesões com malignidade vieram a óbito⁽³²⁾. Isso explica que a TFD não foi útil nos casos apresentados em virtude da gravidade da doença. Além disso, outros estudos mostraram que a TFD também pode ser eficaz em lesões malignas, como no estudo de Milstein (2012), que obteve bons resultados ao tratar lesões de carcinoma de células escamosas com a TFD⁽²⁸⁾. Ainda tratando deste assunto, no estudo de Toratani (2016), foi relatado com sucesso a eficácia da intervenção da TFD em carcinomas de células escamosas (CCE), uma boa resposta à aceleração da cicatrização e baixos efeitos colaterais⁽¹⁰⁾. Portanto, esses estudos comprovam que a TFD é capaz de trazer resultados positivos nas aplicações de lesões malignas. Todavia, é imperativo ainda que deva-se considerar os níveis da gravidade de cada lesão.

Identificou-se uma grande variedade em relação às doses do tempo de utilização dos lasers, o que mostra que não existe um consenso na literatura afirmando que não existe um tempo de dose padrão entre as aplicações da TFD. Dentre os diversos tempos de aplicação das doses, foram utilizados durante 15 minutos^(33,29), 20 minutos⁽¹⁴⁾, 18 minutos⁽¹⁵⁾, 5 minutos^(16,7,17), 10 minutos^(8,21), 30 minutos⁽¹⁸⁾, 6 minutos⁽¹⁹⁾, 3 minutos^(11,12) e 2 minutos^(17,6). Portanto, sugere-se que sejam realizados mais estudos a fim de padronizar a dose do tempo de ação para cada uma das lesões.

Nesse ínterim, é evidente que a TFD ainda possui muitas vantagens clínicas na terapêutica de doenças bucais, bem como a eliminação seletiva de agentes infecciosos que atingem regiões da mucosa bucal e, além disso, é uma alternativa para o manejo de mucosite oral em pacientes em quimioterapia. Dessa forma, é possível afirmar que o tratamento da TFD em lesões de mucosite induzida pela quimioterapia pode reduzir o grau da lesão, a aceleração da cicatrização e a redução da dor^(8,16). Além disso, o tratamento pode ser bem tolerado em pacientes pediátricos⁽²⁰⁾.

Em relação à leucoplasia oral, a TFD mostra-se vantajosa e menos dolorosa para o tratamento dessas lesões^(29,33). Em alguns estudos foram utilizados a associação de TFD+CO₂, o resultado mostrou-se seguro e eficaz⁽⁷⁾. Em um estudo que abordava uma lesão de eritroleucoplasia com hiperplasia verrucosa oral, o uso da TFD apresentou bons resultados⁽³¹⁾. No que tange à hiperplasia verrucosa oral, em outro estudo realizado por Chen (2004), a combinação de ALA-TFD utilizada pelo pesquisador foi eficaz e bem sucedida para esse tipo de lesão⁽¹²⁾.

Com base no uso da TFD em lesões de líquen plano oral, ela é bastante vantajosa e eficaz, pois ela promove a redução da sensação de dor, mínimos efeitos colaterais e regressão completa da lesão^(15,17,18,21,23,6,26).

Em casos de lesões de candidíase oral, o tratamento da TFD mostrou-se superior quando comparada ao uso da nistatina^(14,9). Por essa razão, a TFD torna-se um grande aliado para o cirurgião-dentista nos seus diversos tipos de tratamentos.

Muitos estudos comprovaram o efeito cicatrizante da TFD em seus relatos clínicos^(13,16,24,10). Dessa maneira, com o desenvolvimento da Medicina e de novas abordagens terapêuticas na Odontologia, o campo de aplicação da TFD tornou-se mais eficaz, uma vez que sua técnica pode ser menos dolorosa e mais estética⁽²⁹⁾. Por fim, nota-se que a TFD é uma modalidade segura e promissora para o tratamento de patologias bucais e seu uso representa um avanço para a Odontologia.

Outrossim, a literatura afirma que estudos clínicos de longo prazo são necessários para estabelecer um lugar mais específico da técnica no campo da Odontologia^(24,27). Apesar disso, diversos resultados e sugestões trazidos por diferentes pesquisadores demonstram que a TFD pode ser considerada uma técnica promissora e benéfica na área da Odontologia.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos achados, é possível afirmar que a TFD é eficaz para o tratamento de diversas lesões de mucosa bucal. Além disso, a TFD é uma técnica indolor que possui efeito cicatrizante e possui mínimos efeitos colaterais. Portanto, sugere-se que sejam realizados mais estudos a fim de padronizar a dose do tempo de ação para cada uma das lesões e além disso, é necessário que existam mais estudos para tornar essa prática rotineira entre os cirurgiões-dentistas.

REFERÊNCIAS

1. 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. 1, p. 501-511, 2010.
2. KHARKWAL, G. B.; SHARMA, S. K.; HUANG, Ying Ying.; DAI, T.; HAMBLIN, M. R. Photodynamic Therapy for Infections: Clinical Applications. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 43, n. 7, p. 755-767, 2011.
3. ZHANG, Y.; ZHANG, L.; YANG, D.; ZHANG, G.; WANG, W. Treatment of oral refractory large area mucosal leukoplakia with CO2 laser combined with photodynamic therapy: Case report. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 20, p. 193-195, 2017.
4. EDUARDO, C. P.; BELLO-SILVA, M. S.; RAMALHO, K. M.; LEE, E. M. R.; ARANHA, A. C. C. A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. *Revista Associação Paulista de Cirurgiões-Dentistas*, v. 69, n. 3, p. 226-235, 2015.
5. PRAZMO, E. J.; KWASNY, M.; LAPINSKI, M.; MIELCZAREK, A. Photodynamic Therapy As a Promising Method Used in the Treatment of Oral Diseases. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, v. 25, n. 4, p. 799-807, 2016.
6. BAKHTIARI, S.; MARHABI-AZARI, S.; MOJAHEDI, S. M.; NAMDARI, M.; RANKOHI, Z. E.; JAFARI, S. Comparing clinical effects of photodynamic therapy as a novel method with topical corticosteroid for treatment of Oral Lichen Planus. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 20, p. 159-164, 2017.
7. 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*, v. 29, p. 101597, 2020.
8. LAVAEI, F.; AMANATI, A.; RAMZI, M.; NASERI, S.; SEFAT, H. S. Evaluation of the effect of photodynamic therapy on chemotherapy induced oral mucositis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 30, p. 101653, 2020.
9. ALRABIAH, M.; ALSAHHAF, A.; ALOFI, R. S.; AL-AALI, K. A.; ABDULJABBAR, T.; VOHRA, F. Efficacy of photodynamic therapy versus local nystatin in the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 28, p. 98-101, 2019.
10. TORATANI, S.; TANI, R.; KANDA, T.; KOIZUMI, K.; YOSHIOKA, Y.; OKAMOTO, T. Photodynamic therapy using Photofrin and excimer dye laser treatment for superficial oral squamous cell carcinomas with long-term follow up. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 14, p. 104-110, 2016.
11. CHEN, HSING-MING.; CHEN, CHIN-TIN.; YANG, H.; LEE, MING-L.; KUO, M. YEN-PING.; KUO, YING-SHIUNG.; WANG, YI-PING.; TSAI, T.; CHIANG, CHUN-PIN. Successful treatment of an extensive verrucous carcinoma with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, v. 34, n. 4, p. 253-256, 2005.

12. CHEN, HSIN-MING.; CHEN, CHIN-TIN.; YANG, H.; KUO, M. YEN-PING.; KUO, YING-SHIUNG.; LAN, WAN-HONG.; WANG, YI-PANG.; TSAI, T.; CHIANG, CHUN-PI. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. *Oral Oncology*, v. 40, n. 6, p. 630-637, 2004.
13. GARCEZ, A. S.; DELGADO, M. G. T.; SPERANDIO, M.; DANTAS E SILVA, F. T.; DE ASSIS, J. S. R.; SUZUKI, S. S. Photodynamic Therapy and Photobiomodulation on Oral Lesion in Patient with Coronavirus Disease 2019: A Case Report. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, v. 39, n. 6, p. 386-389, 2021.
14. LABBAN, N.; TAWHEEL, S. M. A.; ALRABIAH, M. A.; ALFOUZAN, A. F.; ALSHIDDI, I. F.; ASSERY, M. K. Efficacy of Rose Bengal and Curcumin mediated photodynamic therapy for the treatment of denture stomatitis in patients with habitual cigarette smoking: A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 35, p. 102380, 2021.
15. SHANG, Q.; WANG, Z.; DONG, Y.; CAI, L.; MAO, F.; DENG, J.; DAN, H.; ZENG, X.; ZHOU, Y.; CHEN, Q. Photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus with moderate-to-severe dysplasia: A case report. *Dermatologic Therapy*, v. 33, n. 6, 2020.
16. MARQUES, E. C. P.; LOPES, F. P.; NASCIMENTO, I. C.; MORELLI, J.; PEREIRA, M. V.; MEIKEN, V. M. M.; PINHEIRO, S. L. Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with câncer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 29, 2020.
17. 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*, v. 30, p. 101677, 2020.
18. SULEWSKA, M.; DURAJ, E.; SOBANIEC, S.; GRACZYK, A.; MILEWSKI, R.; WROBLEWSKA, M.; PIETRUSKI, J.; PIETRUSKA, M. A clinical evaluation of efficacy of photodynamic therapy in treatment of reticular oral lichen planus: A case series. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 25, p. 50-57, 2019.
19. JIN, X.; XU, H. DENG, J.; DAN, H.; JI, P.; CHEN, Q.; ZENG, X. Photodynamic therapy for oral potentially malignant disorders. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 28, p. 146-152, 2019.
20. DA SILVA, V. C. R.; SILVEIRA, F. M. M.; MONTEIRO, M. G. B.; CRUZ, M. M. D.; JÚNIOR, A. F. C.; GODOY, G. P. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 21, p. 115-120, 2018.
21. RAKESH, N.; CLINT, J. B.; REDDY, S. S.; NAGI, R.; CHAUHAN, P.; SHARMA, S.; SHARMA, P. KAUR, A.; SHETTY, B.; ASHWINI, S.; PAVAN KUMAR, T.; VIDYA, G. S. Clinical evaluation of photodynamic therapy for the treatment of refractory

oral Lichen planus – A case series. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 24, p. 280-285, 2018.

22. MEDEIROS-FILHO, J. B.; FILHO, E. M. M.; FERREIRA, M. C. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 18, p. 39-45, 2017.

23. MOSTAFA, D.; MOUSSA, E.; ALNOUAEM, M. Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 19, p. 56-66, 2017.

24. SULEWSKA, M.; DURAJ, E.; SOBANIEC, S.; GRACZYK, A.; MILEWSKI, R.; WROBLEWSKA, M.; PIETRUSKI, J. PIETRUSKA, M. A clinical evaluation of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of erosive oral lichen planus: A case series. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 18, p. 12-19, 2017.

25. GALLAGHER-COLOMBO, S. M.; QUON, H.; MALLOY, K. M.; AHN, P. H.; CENGEL, K. A.; LL, C. B. S.; CHALIAN, A. A.; O'MALLEY, B. W.; WEINSTEIN, G. S.; ZHU, T. C.; PUTT, M. E.; FINLAY, J. C.; BUSCH, T. M. Measuring the Physiologic Properties of Oral Lesions Receiving Fractionated Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol*, v. 91, n.5, p. 1210-1218, 2016.

26. KVAAL, S. I.; ANGELL-PETERSEN, E.; WARLOE, T. Photodynamic treatment of oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 115, n. 1, p. 62-70, 2013.

27. WONG, S. J.; CAMPBELL, B.; MASSEY, B.; LYNCH, D. P.; COHEN, E. E. W.; BLAIR, E.; SELLE, R.; SHKLOVSKAYA, J.; JOVANOVIC, B. D.; SKRIPKAUSKAS, S.; DEW, A.; KULESZA, P.; PARIMI, V.; BERGAN, R.C.; SZABO, E. A phase I trial of aminolevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncology*, v. 49, n. 9, p. 970-976, 2013.

28. MILSTEIN, D. M. J.; VAN KUIJEN, ANNE-MARIJE.; COPPER, M. P.; KARAKULLUKÇU, B.; TAN, L. B.; LINDEBOOM, J.A. H.; FOKKENS, W. J.; INCE, C. Monitoring microcirculatory alterations in oral squamous cell carcinoma following photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 9, n. 1, p. 69-75, 2012.

29. KAWCZYK-KRUPKA, A.; WASKOWSKA, J.; RACZKOWSKA-SIOSTRZONEK, A.; KOSCIARZ-GRZESIOK, A.; KWIA TEK, S.; STRASZAK, D.; LATOS, W.; KOSZOWSKI, R.; SIERON, A. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 9, n. 2, p. 148-155, 2012.

30. JERJES, W.; UPILE, T.; HAMDOON, Z.; MOSSE, C. A.; MORCOS, M.; HOPPER, C. Photodynamic Therapy Outcome for T1/T2 N0 Oral Squamous Cell Carcinoma. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 43, n. 6, p. 463-469, 2011.

31. LIN, HUNG-PIN.; CHEN, HSIN-MING.; YU, CHUAN-HANG.; YANG, H.; WANG, YI-PING.; CHIANG, CHUN-PIN. Topical photodynamic therapy is very

effective for oral verrucous hyperplasia and oral erythroleukoplakia. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, v. 39, n. 8, p. 624-630, 2010.

32. ZAKRZEWSKA, J. M.; LOPES, V.; SPEIGHT, P.; HOPPER, C. Proliferative verrucous leukoplakia a report of ten cases. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, v. 82, n. 4, p. 396-401, 1996.

33. GRANT, W. E.; HOPPER, C.; SPEIGHT, P. M.; PATH, M. R. C.; MACROBERT, A. J.; BOWN, S. G. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with 'field cancerization' of the oral cavity. *The Journal of Laryngology & Otology*, v. 107, n. 12, p. 1140-1145, 1993.