

UNIVERSIDADE DE UBERABA
CAMILA NUNES FERREIRA
EMILIENE BARBOSA SALES SILVA

ESTUDO DO USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO
DO CÂNCER ORAL

UBERABA-MG

2017

CAMILA NUNES FERREIRA

EMILIENE BARBOSA SALES SILVA

**ESTUDO DO USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO
DO CANCER ORAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
a Universidade de Uberaba como parte da
conclusão da disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso II do curso de
Odontologia do segundo semestre de 2017

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Sivieri de
Araújo

UBERABA-MG

2017

Ferreira, Camila Nunes.

F413e Estudo do uso da terapia fotodinâmica como tratamento do
câncer oral / Camila Nunes Ferreira, Emiliene Barbosa Sales Silva.
– Uberaba, 2017.
20 f.

Trabalho de Conclusão de Curso -- Universidade de Uberaba.
Curso de Odontologia, 2017.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Sivieri de Araújo.

I. Fotoquimioterapia. 2. Boca – Câncer – Tratamento. 3.
Odontologia. I. Silva, Emiliene Barbosa Sales. II. Araújo, Marcelo
Sivieri de. III. Universidade de Uberaba. Curso de Odontologia.
IV. Título.

CDD 615.831

Ficha elaborada pela bibliotecária Tatiane da Silva Viana CRB6-3171

CAMILA NUNES FERREIRA

EMILIENE BARBOSA SALES SILVA

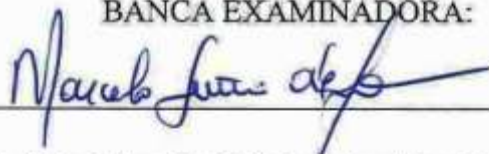
**ESTUDO DO USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO
DO CÂNCER ORAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade de Uberaba como parte da conclusão da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II do curso de Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Sivieri de Araújo.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Marcelo Sivieri de Araújo - Orientador

Universidade de Uberaba



Christiano Marinho Corrêa
Código de Registro Profissional
CRO-UBA 201957

Prof. Dr. Christiano Marinho Corrêa

Universidade de Uberaba

**ESTUDO DO USO DA TERAPIA FOTODINÂMICA COMO TRATAMENTO
DO CÂNCER ORAL**

*STUDY OF THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY AS ORAL CANCER
TREATMENT*

Camila Nunes FERREIRA¹

Emiliene Barbosa Sales SILVA¹

Marcelo Sivieri de ARAÚJO²

1- Acadêmicos do Curso de Odontologia da Universidade de Uberaba.

2- Professor do Curso de Odontologia da Universidade de Uberaba.

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Odontologia – Universidade de Uberaba.

Endereço para correspondência:

Rua Antonio Ribeiro Sobrinho

Miguelópolis – SP CEP: 14530000

E-mail: emilienesales@hotmail.com

Resumo:

A Terapia Fotodinâmica (TFD) surgiu como um método inovador e promissor que propõe uma técnica minimamente invasiva usada para o tratamento de lesões malignas e pré-malignas. Recentemente foi aprovada a sua utilização na Odontologia, principalmente para tratamento das lesões pré-malignas da cavidade oral e do Carcinoma de Células Escamosas, um dos cânceres mais comuns do mundo. Para sua

execução, necessita-se do fotossensibilizador, da luz e do oxigênio, iniciando-se com o uso do fotossensibilizador tópico ou sistêmico, irradiando à luz e transferindo energia ao oxigênio que formará reações químicas altamente reativas que induzirá a necrose e apoptose das células tumorais. O presente trabalho teve como objetivo, realizar a revisão de literatura no período de 2007 a 2017 sobre o uso da terapia fotodinâmica no tratamento do câncer oral. Concluímos que, houve a aprovação de três fotossensibilizadores para execução da terapia, onde dois pode ser administrado somente sistemicamente e o outro com aplicação tópica ou/e sistêmica. No emprego da TFD, os efeitos colaterais da destruição do câncer são minimizados e os resultados são positivos, diminuindo o desconforto e melhorando o padrão de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Terapia Fotodinâmica. Câncer oral. Tratamento. Lesões pré-malignas.

Abstract:

Photodynamic Therapy (PDT) has emerged as an innovative and promising method that proposes a minimally invasive technique used for the treatment of malignant and pre-malignant lesions. Recently it was approved its use in dentistry, mainly for treatment of premalignant lesions of the oral cavity and squamous cell carcinoma, one of the most common cancers in the world. The photosensitizer, light and oxygen are required for its execution, starting with the use of the topical or systemic photosensitizer, irradiating to the light and transferring energy to the oxygen that will form highly reactive chemical reactions that will induce the necrosis and apoptosis of the cells tumor cells. The objective of this study was to review the literature from 2007 to 2017 on the use of photodynamic therapy in the treatment of oral cancer. We conclude that three photosensitizers were approved for therapy, where two can be administered systemically and the other with topical and / or systemic application. In the use of PDT,

the side effects of cancer destruction are minimized and the results are positive, reducing discomfort and improving patients' standard of living.

Keys-words: Photodynamic Therapy. Oral cancer. Treatment. Pre-malignant lesions.

Introdução:

O câncer oral é um dos tipos mais predominantes dentro da população. Infelizmente a incidência continua aumentando, mesmo com a utilização dos tratamentos convencionais, que abrangem cirurgia, quimioterapia e radioterapia ou uma associação dessas três modalidades. Por essas razões, foi introduzido o uso da Terapia Fotodinâmica (TFD), com o objetivo de reduzir os efeitos adversos causados pelos tratamentos convencionais. Esse método é minimamente invasivo e promissor para o tratamento das células tumorais.

A TFD é um processo que consiste em passos que envolvem a utilização de um fotossensibilizador seguido da irradiação de uma fonte de luz que interagem com o oxigênio da célula neoplasia causando a sua apoptose. Com isso, o fotossensibilizador se torna o componente principal da TDF, podendo ser administrado topicamente ou sistemicamente, sendo sensível a fonte de luz de um comprimento de onda específico. Três fotossensibilizadores mostraram-se eficazes para o tratamento de lesões pré-malignas e malignas da cavidade oral. Sendo eles: Fotofrin, Foscan e 5-ALA.

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura no período de 2007 a 2017 sobre os achados científicos que descrevem o uso da terapia fotodinâmica para o tratamento do câncer oral, pelo fato, do tratamento por meio da TFD, melhorar o padrão de vida dos pacientes com lesões pré-malignas e malignas da cavidade oral.

Material e método:

Foi verificada a incidência de artigos sobre o tema: estudo do uso da TFD como tratamento do câncer oral, publicados em inglês e português, entre 2007 e 2017 em revistas indexadas, que totalizaram 120 artigos. Da base de dados PUBMED, foram selecionados 28 artigos, no LILACS foram selecionados 2 artigos. Para esta seleção foram utilizados os filtros: 10 anos (10 Years), Revisão (Review), Texto Livre Completo (Free Full Text) e como descritores os termos: Terapia fotodinâmica (Photochemotherapy), Câncer oral (Mouth Neoplasms), Fotossensibilizantes (Photosensitizing Agents), Tratamento (Combined Modality Therapy), Carcinoma de Células Escamosas (Neoplasms Squamous Cell), Leucoplasia (Leukoplakia), Eritroplasia (Eritroplakia), Queilite Actínica (Cheilitis Actinic), que totalizaram ao final 30 artigos.

Para a classificação quanto ao tema estudado, realizou-se uma leitura inicial, que originou categorias temáticas, nas quais os resumos foram alocados em uma leitura posterior. O mesmo ocorreu na análise dos aspectos metodológicos. Após isso, foi feita uma análise dos temas de todos os resumos classificados em cada categoria, a fim de se obter um panorama detalhado da produção científica nacional e internacional sobre os aspectos que o Cirurgião-Dentista deve estar apto a reconhecer sobre o tema uso da terapia fotodinâmica como tratamento do câncer oral.

Revisão de literatura:

Lesões bucais potencialmente malignas são áreas de tecido geneticamente alterados propícios ao desenvolvimento do câncer, identificadas pela exclusão de outras lesões brancas e vermelhas. Estas podem ser representadas em sua maioria pela

leucoplasia e eritroplasia, e menos frequentemente, pelo líquen plano oral, fibrose submucosa oral e pela queilite actínica.^{1,2,3,4}

A progressão maligna das lesões bucais que apresentam displasia varia entre 6% e 36%, independentemente da aparência clínica dessas lesões. No entanto, o aparecimento clínico de lesões potencialmente malignas é um importante fator de transformação maligna.^{5,6,7}

As lesões planas, brancas, homogêneas e semelhantes a placas são clinicamente as mais frequentemente encontradas e estas lesões apresentaram uma taxa comparativamente baixa de progressão maligna, independentemente do nível de displasia.^{5,6,8}

Lesões que são inteiramente vermelhas, conhecidas como eritroplasia, ou parcialmente vermelhas e brancas, chamadas de eritroleucoplasia, embora raras, mostraram ter um alto risco de progressão maligna.^{7,8}

O câncer oral é uma neoplasia maligna, que em sua maioria se manifesta como um carcinoma de células escamosas (CCE), decorrente da proliferação descontrolada de células epiteliais estratificadas da mucosa bucal, exibindo diferentes níveis de diferenciação e propensão para a metástase.^{9,10}

O câncer é um problema de saúde pública, onde é esperado que, nas próximas décadas, o impacto na população corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025.¹¹

Para a cavidade oral, foram estimados cerca de 300 mil casos novos de câncer no mundo, em 2012, com 145 mil óbitos e cerca de 80% ocorrendo em regiões menos favorecidas. Para o Brasil, no ano de 2016-17, espera-se 11.140 casos novos de câncer

da cavidade oral em homens e 4.350 em mulheres. O câncer da cavidade oral em homens é o quarto mais frequente na Região Sudeste (14,58/100 mil) e para as mulheres (5,29/100 mil), ocupando a décima posição.¹¹

As informações acima descritas reforçam que o exercício da Odontologia deve visar a prevenção e o diagnóstico precoce e, não somente, o tratamento curativo das doenças bucais. Nas últimas três décadas, o câncer bucal tem representado um terço de todos os tumores malignos da cabeça e do pescoço, o que contraria esta afirmação.¹²

As terapias de uso frequente para o tratamento do câncer bucal incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Esses métodos consistem em remover o tumor completamente e induzir alterações letais em células neoplásicas e adjacentes normais, através de radiação e quimioterapia.¹²

A utilização da TFD, surgiu como um novo método alternativo promissor e minimamente invasivo para o tratamento de lesões dos tecidos bucais. Apresentando como uma grande vantagem a diminuição dos efeitos colaterais observados pós-tratamento em comparação com as terapias convencionais para o tratamento do câncer.^{13,14,15}

A TFD teve origem no início do século XX, em Munique, em experimentos sobre os efeitos decorrentes da fotossensibilização em protozoários. Foi observada a morte rápida do *Paramecium caudatum*, depois da exposição à luz, onde a presença da luz modificando a ação de um corante permitiu a identificação de um “fotossensibilizante”. Após isto, outros experimentos descobriram a necessidade da presença do oxigênio para reação, criando o termo TFD.¹⁶

Em 1907, Von Tappeiner e Jodlbauer publicaram um livro sobre a TFD, definindo-a como um processo de fotossensibilização dependente de oxigênio, que

poderia ser usada para o tratamento de tumores e na destruição de partículas infecciosas.¹⁶

A TDF é usada com sucesso em distúrbios pré-malignos e malignos na cabeça e no pescoço, no trato gastrointestinal, nos pulmões e na pele. Devido a muitas indicações clínicas para tratamento e uso de várias fontes de luz, esta terapia pode ser utilizada em diferentes locais do corpo humano.^{14,17,18}

Nas décadas de 1970 e 1980, pensou-se que a principal função da TFD era a absorção seletiva de fotosensibilizadores no câncer em comparação com o tecido normal adjacente. Constatou-se, porém, que a verdadeira função da TFD é a natureza do efeito biológico, sendo bastante diferente dos efeitos produzidos pela cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou mesmo calor. Nota-se ainda que, a natureza da cicatrização das áreas tratadas com TFD em muitos tecidos, a cura ocorre mais pela regeneração do tecido normal do que pela cicatrização.¹⁹

A técnica empregada na TFD é simples e geralmente pode ser realizada em consultórios, com alta taxa de tolerância pelo paciente. É baseada na sensibilização inicial do tecido alvo com um agente com propriedades fotossensibilizantes, onde o agente se acumula seletivamente no tecido alvo e a subsequente presença da luz no tecido alvo, resulta na destruição celular.¹⁸

A TFD pode ser aplicada em conjunto com qualquer uma das modalidades de tratamento convencional para o câncer, podendo esta ser repetida sempre que necessário, uma vez que não possui toxicidade acumulativa.^{20,21}

O princípio da TFD baseia-se no uso de dois componentes não tóxicos que são combinados para induzir os efeitos celulares e teciduais dependente do oxigênio. O primeiro componente é o fotossensibilizador representado por uma molécula

fotossensível que possui afinidade com células neoplásicas, e o segundo componente composto por uma fonte de luz com comprimento de onda específico que ativa o fotossensibilizador.²²

Na TFD, o fotossensibilizador transfere energia da luz para o oxigênio molecular gerando espécies reativas resultantes desta reação. Estas ocorrem apenas em locais de acumulação imediata do fotossensibilizador que absorveu a luz, levando a respostas biológicas ativadas apenas em áreas específicas do tecido que foram expostas pela luz e não em todo o tecido, como ocorre em outras modalidades de tratamento para o câncer.²²

Durante o emprego da TDF ocorrem duas reações: A primeira, o fotossensibilizador reage diretamente com substrato de molécula e com a membrana celular do tecido neoplásico, onde o hidrogênio é removido da molécula formando radicais livres que reagem com o oxigênio e produzem espécies de oxigênios altamente reativas como os superóxidos e radicais hidróxilos. A segunda, o fotossensibilizador interage diretamente com o oxigênio para formar produtos oxigenados.^{23, 24}

Na TFD o fotossensibilizador e a luz não são citotóxicos, produzindo uma morte celular por apoptose, o que mostra vantagem sobre outras modalidades de tratamento para o câncer que levam o tecido a morte do tipo necrose, induzindo a um intenso processo inflamatório local.²⁵

O desempenho da TDF se baseia principalmente aos fotossensibilizadores. Esses agentes são ativados pela energia da luz para gerar reações que resultam na formação de espécies químicas altamente reativas, que promovem a destruição das células alvos.²²

Os fotossensibilizadores devem apresentar requisitos básicos para serem utilizados, que são: ser ativado por luz vermelha ou infravermelha, não devem ter uma

toxicidade, ser quimicamente estável tanto para armazenamento quanto após a administração, ser um único composto de estrutura conhecida, para facilitar a administração, precisando ser formulado para administração via oral ou intravenosa.^{26,27}

A maioria dos fotossensibilizadores é administrada sistemicamente, embora alguns possam ser aplicados topicamente. A profundidade de efeito que pode ser alcançada depende do fotossensibilizador usado.¹⁸

A administração tópica de fotossensibilizantes tem como vantagem, a incorporação do fotossensibilizante diretamente nas membranas celulares, contribuindo para a destruição de células tumorais, gerando a eventual reabsorção do tecido, seguido do processo de regeneração e cicatrização tecidual. Já a administração sistêmica, leva a um período de fotossensibilidade residual indesejável que deverá ser gerenciado até que o medicamento seja eliminado, podendo produzir efeitos indesejáveis.^{20,21}

O desenvolvimento e a introdução de novos fotossensibilizadores e sistemas de fornecimento de luz reduziram consideravelmente os tempos de tratamento e a fotossensibilidade residual, aumentando a amplitude efetiva, ou seja, necrose tecidual.^{20,21}

O Fotofrin (porfimer sodium) e 5-ALA (ácido 5-aminolaevulânico) são fotossensibilizadores de primeira geração já aprovados pelas autoridades reguladoras. O Fotofrin foi o primeiro fotossensibilizador a ter recebido aprovação e é licenciado para uso no esôfago, pulmão, estômago, colo do útero e bexiga. O 5-ALA recebeu aprovação apenas para distúrbios não malignos e pré-malignos, e pode ser ativado por luz vermelha, verde e azul.¹⁸

Para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço avançado utilizando a TFD, um potente fotossensibilizador de segunda geração, denominado de Foscan (temoporfin,

meta-tetrahidroxifenil cloro) foi aprovado para uso em humanos, sendo este ativado a 652 nm, com uma fotossensibilidade residual de 2-6 semanas.^{20,21}

O ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) é o único fotossensibilizador que pode ser aplicado topicamente. Este atua se limitando apenas nas lesões superficiais de um a dois milímetros de profundidade. Quando utilizado sistemicamente pode causar efeitos colaterais como dor de cabeça, náusea, fadiga e parestesia. O seu tratamento resulta em necrose superficial e formação de uma pequena cicatriz sem toxicidade.^{28,29}

Em estudo realizado no Centro de Cabeça e Pescoço UCLH, um total de 147 pacientes com distúrbios orais potencialmente malignos foram tratados com TFD, utilizando 5-ALA ou FOSCAN como fotossensibilizador. A idade média dos pacientes foram de 8 a 53 anos. A recuperação dos pacientes foi sem intercorrências e não foram observados complicações. Os parâmetros do estudo consistiram em características clínicas e histopatológicas, taxa de recorrência e transformação maligna. Os pacientes foram acompanhados por uma média de 3 a 7 anos³¹.

Foram identificadas leucoplasias homogêneas em 55 pacientes, leucoplasias não homogêneas em 73 pacientes apresentavam eritroplasias. Os locais mais frequentes para a lesão foram a borda lateral da língua, assoalho da boca e área retromolar. A displasia moderada foi identificada em 33 pacientes, enquanto 63 pacientes apresentaram displasias graves e 32 pacientes tiveram um diagnóstico histopatológico de carcinoma *in situ*³¹.

A taxa de recorrência após TFD foi de aproximadamente de 11,6%. A transformação maligna foi observada em 11 pacientes (7,5%) na língua, assoalho da boca e área retromolar. A recorrência e a transformação maligna foram identificadas principalmente em eritroplasias e leucoplasias não homogêneas³¹.

O resultado final mostrou que 11 (7,5%) sofreram doença progressiva, 5 (3,4%) apresentaram doença estável, 12 (8,2%) responderam parcialmente à terapia. A resposta completa foi identificada em 119 de 147 pacientes (81%). Esses resultados forneceram provas conclusivas de que 5-ALA e FOSCAN oferecem um tratamento efetivo para distúrbios bucais potencialmente malignos³¹.

Em outro estudo realizado no mesmo centro, com 38 pacientes com câncer de boca foram submetidos a TFD com o fotossensibilizador FOSCAN e acompanhada por um mínimo de 5 anos. Os parâmetros clínicos-patológicos, recorrência, sobrevivência e progressão da doença foram avaliados³².

Todos os pacientes foram submetidos à terapia e foram acompanhados no pós-operatório. Após 5 anos, 26 de 38 pacientes apresentaram aparência clínica completamente normal no local do tumor primário. Nove pacientes apresentaram resposta completa após uma sessão de tratamento com TFD, 22 pacientes foram submetidos a duas sessões e 7 pacientes tiveram três sessões³².

As biópsias recentes do estudo mostraram que 15 tinham mucosa normal, 5 tinham hiperqueratinização, 10 apresentavam alterações displásicas, 2 carcinomas in situ e 6 apresentavam CEEO. A recorrência geral foi de 15,8% e a sobrevida de 5 anos foi de 84,2%. A morte por localização loco-regional e distante ocorreu em 3 pacientes. O grupo de recorrência compreendeu 6 pacientes³².

A TFD surgiu como uma estratégia para prevenir o desenvolvimento de carcinomas invasivos, e sem o risco de desenvolver complicações fibróticas e funcionais aos pacientes. Além disso, a capacidade de repetir os tratamentos sem toxicidade representa assim um tratamento que pode ser considerado de primeira linha em pacientes com câncer oral.²⁷

Discussão:

A presente revisão demonstrou que, o diagnóstico precoce é tão importante como o tratamento curativo do câncer oral. Porém os tratamentos convencionais têm mostrado vários efeitos adversos aos pacientes, como mucosite, candidíase, hipossalivação, cárie por radiação, disfagia, perda de sabor, trismo, alterações vasculares e osteoradionecrose.^{7,12}

A literatura estudada neste trabalho, afirma que a TFD é um novo método minimamente invasivo e conservador²⁴, sendo uma alternativa de tratamento para indivíduos com câncer, que surgiu para minimizar os efeitos adversos causados pelos tratamentos como a quimioterapia, radioterapia e cirurgia.

Nota-se que na literatura revisada por este trabalho, a verdadeira função da TFD é a natureza do efeito biológico, sendo bastante diferente dos efeitos produzidos pelos tratamentos convencionais, e a natureza da cicatrização das áreas tratadas com TFD, a cura ocorre pela regeneração do tecido normal.¹⁹

Constatou-se que, a TDF necessita-se de três componentes para ocorrer: o fotossensibilizador, a luz e o oxigênio, e para ser ativada, os três elementos precisam ser aplicados juntos, sendo que dois deles, como o fotossensibilizador e a luz não apresentam toxicidade.²²

No que se refere ao emprego da TDF, o fotossensibilizador reage com a molécula do tecido danificado produzindo agentes oxigenados reativos. Logo após, ele reagirá com esses agentes e forma o oxigênio citotóxico.^{23,24}

Três fotossensibilizadores são utilizados no tratamento do câncer oral. O Fotofrin (porfimer sodium), o 5-ALA (ácido 5-aminolaevulânico) e o Foscan

(temporfin, meta-tetrahidroxifenil cloro), os quais, acatam as normas estabelecidas e foram aprovados por diferentes países.^{24,26,27}

Com a presente revisão, foi observado dentre as medidas propostas no estudo que o Fotofrin foi eficaz para tumores sólidos em estágios diferentes e carcinomas recorrentes no palato e na gengiva. O Foscan foi efetivo para o tratamento paliativo do câncer avançado de cabeça e pescoço. O 5-ALA é limitado a lesões pré malignas superficiais.^{28,29}

Em estudos relacionados à TFD no tratamento do câncer oral estão baseados em evidências que mostram suas vantagens em comparação ao tratamento convencional, porém ainda existem limitações de ainda apenas um fotossensibilizador ser administrado topicamente e ser usado somente para lesões superficiais.³⁰

Conclusão:

De acordo com a literatura pertinente consultada e os objetivos traçados neste trabalho, pode-se concluir que:

- A TFD é um método minimamente invasivo e conservador que surgiu para reduzir os efeitos colaterais causados pela quimioterapia, radioterapia e cirurgia.
- O tratamento pode ser repetido sempre que necessário e utilizado em diferentes locais do corpo humano, já que não possui toxicidade acumulativa.
- A técnica é baseada no emprego do fotossensibilizador, na irradiação da luz e na formação de oxigênios reagentes.
- A sua reação promove a necrose do tecido tumoral com regeneração posteriormente.
- Os fotossensibilizadores aprovados são: Fotofrin (porfimer sodium), 5-ALA (ácido 5-aminolaevulânico) e Foscan (temporfin, meta-tetrahidroxifenil cloro). O Fotofrin

e o Foscan são administrados sistemicamente, e apenas o 5-ALA aplicado topicamente, porém limitado a áreas superficiais

- Fotofrin é utilizado em tumores sólidos em estágios diferentes e carcinomas recorrentes. O 5-ALA recebeu aprovação apenas para distúrbios não malignos e pré-malignos, e o Foscan para câncer de cabeça e pescoço.
- A TFD vem se tornando uma das melhores opções para o tratamento de lesões pré-malignas e malignas devido a sua atividade de erradicação de células displásicas da mucosa oral.

Referências:

- 1 Ho PS, Chen PL, Warnakulasuriya S, Shieh TY, Chen YK, Huang IY. Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2009; 9:260.
- 2 Van der Waal I: Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2009; 45(4–5): 317–23.
- 3 Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC: Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2009; 31(12):1600–9.
- 4 Van der Waal I: Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol*. 2010; 46(6): 423–5.
- 5 Thomson PJ, Hamadah O, Goodson ML, Cragg N, Booth C. Predicting recurrence after oral precancer treatment: use of cell cycle analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 46: 370–375.

- 6 Tsantoulis PK, Kastrinakis NG, Tourvas AD, Laskaris G, Gorgoulis VG. Advances in the biology of oral cancer. *Oral Oncol.* 2007; 43: 523–534.
- 7 Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Australian Dental Journal.* 2011; 56 (1): 253–256.
- 8 Mccullough MJ, Prasad G, Farah CS. Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: an update on the epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Australian Dental Journal.* 2010; 55 (1): 61-65.
- 9 Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T and Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol.* 2008; 44: 10-22.
- 10 Pereira MC, Oliveira DT, Landman G, Kowalski LP. Histologic subtypes of oral squamous cell carcinoma: prognostic relevance. *J Can Dent Assoc.* 2007; 73(4): 38-44.
- 11 Intenational Agency For Research On Cancer. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence world widein 2012. [homepage na internet]. [Citado em 2017 jun 19] Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/DataSource_and_methods.aspx.
- 12 Lung T, Tascau OC, Almasan HA, Muresan O. Head and neck cancer, treatment, evolution and post therapeutic survival - Part 2: a decade's results 1993-2002. *J Craniomaxillofac Surg.* 2007; 35: 126-131.
- 13 João PFL, Silene PL, Ricardo BA. Câncer bucal e a terapia fotodinâmica como modalidade terapêutica. *Rev Gaúcha Odontologia.* 2011; 59 (1): 51-57.
- 14 Biel MA. Photodynamic therapy treatment of early oral and laryngeal cancers. *Photochem. Photobiol.* 2007; 83 (1): 1063-1068.

- 15 Canavesi C, Cassarly WJ, Foster TH, Rolland JP. Lightpipe device for delivery of uniform illumination for photodynamic therapy of the oral cavity. *Appl. Opt.* 2011; 50 (1): 2322-2325.
- 16 Maria CAI, Mônica MA. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *An Bras Derm.* 2010; 85 (4): 1-501.
- 17 Kamil HN, Wojciech P, Jaroslaw L, Hanna G. Photodynamic therapy in head and neck câncer. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014; 68: 119-128.
- 18 Waseem J, Zaid H, Colin H. Photodynamic therapy in the management of potentially malignant and malignant oral disorders. *Head & Neck Oncology.* 2012; 16 (4): 1-7.
- 19 Stephen GB. Photodynamictherapyfor photochemists. *Philosophical Transactions of the Royal Society.* 2013; 1 (1): 1-16.
- 20 Jerjes W, Upile T, Betz CS, El Maaytah M, Abbas S, Wright A, Hopper C: The application of photodynamic therapy in the head and neck. *Dent Update.* 2007; 34 (8): 478–80.
- 21 Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Nhembe F, Bhandari R, Mackay S, Shah P, Mosse CA, Brookes JA, Morley S, Hopper C: Ultrasound-guided photodynamic therapy for deep seated pathologies: prospective study. *Lasers Surg Med.* 2009; 41 (9): 612–21.
- 22 Nyst HJ, Tan IB, Stewart FA, Balm AJ. Is photodynamic therapy a good alternative to surgery and radiotherapy in the treatment of head and neck cancer? *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2009; 6: 3-11.
- 23 Konopka K, Goslinski T: Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res.* 2007; 86: 694–707.

- 24 Ewa JP, Mirosław K, Mariusz Ł, Agnieszka M. Photodynamic therapy as a promising method used in the treatment of oral disease. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25 (4): 799-807.
- 25 Chung P.S., He P., Shin J.I., Hwang H.J., Lee S.J., Ahn J.C.: Photodynamic therapy with 9-hydroxypheophorbide a on AMC-HN-3 human head and neck cancer cells: induction of apoptosis via photoactivation of mitochondria and endoplasmic reticulum. *Cancer Biol. Ther.* 2009; 8: 1343-1351.
- 26 Chevalier S, Anidjar M, Scarlata E, Hamel L, Scherz A, Ficheux H, Borenstein N, Fiette L, Elhilali M. Preclinical study of the novel vascular occluding agent, WST11, for photodynamic therapy of the canine prostate. *J. Urol.* 2011; 86 (1): 302–329.
- 27 Harry Q, Craig G, Jarod F, Timothy Z, Clarice C, Kelly M, Theresa M.B, Photodynamic therapy in the management of pre-malignant head and neck mucosal dysplasia and microinvasive carcinoma. *National Institute of Health*. 2011; 8 (2): 75–85.
- 28 Donnelly RF, McCarron PA, Woolfson AD: Derivatives of 5-Aminolevulinic acid for photodynamic therapy. *Perspect Medicin Chem.* 2007; 1 (1): 49–63.
- 29 Wachowska M, Muchowicz A, Fireczuk M, Gabrysiak M, Winiarska M, Wańczyk M, Bojarczuk K, Golab J: Aminolevulinic Acid (ALA) as a prodrug in photodynamic therapy of cancer. *Molecules*. 2011; 16 (1): 4140–4164.
- 30 Leandro SB, João PFL, Luciana OP, Maria FMAS, Ricardo BA. Photodynamic Therapy, a new approach in the treatment of oral câncer. *Salud UIS*. 2010; 42 (1): 167-174.
- 31 Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Mosse CA, Akram S, Hopper: Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia. *Laser Surg Med*. 2011; 43 (3): 192-9.

32 Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Alexander Mosse C, Morcos M, Hopper C:
Photodynamic therapy outcome for T1/T2 N0 oral squamous cell carcinoma. *Lasers
Surg Med.* 2001; 43 (6): 463-9.