



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

Diagnóstico por fluorescência e tratamento fotodinâmico de queilite actínica

Versão final

JULIANA CRISTINA OLIVERIO DE ARAÚJO

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde. Área de concentração: Processos de Radiação na Saúde

Orientadora:

Profa. Dra. Martha Simões Ribeiro

São Paulo

2024

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

Diagnóstico por fluorescência e tratamento fotodinâmico de queilite actínica

Versão final

JULIANA CRISTINA OLIVERIO DE ARAÚJO

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde. Área de concentração: Processos de Radiação na Saúde

**Orientadora:
Profa. Dra. Martha Simões Ribeiro**

São Paulo
2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

ARAÚJO, J. C. O. d. **Diagnóstico por fluorescência e tratamento fotodinâmico de queilite actínica**. 2024. 53 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. Disponível em: <http://repositorio.ipen.br/> (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Araújo, Juliana Cristina Oliverio de
Diagnóstico por fluorescência e tratamento fotodinâmico de
queilite actínica / Juliana Cristina Oliverio de Araújo;
orientadora Martha Simões Ribeiro. -- São Paulo, 2024.
53 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de
Pós-Graduação em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde
(Processos de Radiação na Saúde) -- Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2024.

1. Lesão oral pré-maligna. 2. Diagnóstico precoce. 3. Laser
de emissão vermelha. 4. Azul de metileno. 5.
Fotossensibilização. I. Ribeiro, Martha Simões, orient. II.
Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Juliana Cristina Oliverio de Araújo

Título: Diagnóstico por fluorescência e tratamento fotodinâmico de queilite actínica

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde. Área de concentração: Processos de Radiação na Saúde

Data: 31 de outubro de 2024.

Banca Examinadora

Prof. Dr.: Mario Olimpio de Menezes

Instituição: IPEN

Julgamento: Aprovado

Profa. Dra.: Alyne Simões Gonçalves

Instituição: FOU SP

Julgamento: Aprovado

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus por me guiar pelos melhores caminhos.

Ao meu marido Og Fray Junior que tem sido meu braço direito e meu maior apoio ao longo desta jornada. Sua incansável dedicação e força foram fundamentais para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Agradeço por fazer dos meus sonhos os seus também, e por estar sempre ao meu lado, tornando cada desafio mais leve. Sem você, meu caminho seria muito mais difícil. Obrigada por todo o amor e apoio incondicional.

Aos meus filhos Rafael e Antonela pela compreensão da ausência, vocês são meu combustível para todas as realizações.

A minha mãe Carmen por estar me dando suporte em todas as minhas conquistas.

Muito obrigada, por acreditarem em mim. Sem vocês não teria conseguido chegar até aqui.

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

A presente dissertação de mestrado não poderia ter sido realizada sem o apoio de várias pessoas.

Primeiramente, gostaria de expressar minha profunda gratidão a **Deus**, por me guiar e iluminar meu caminho durante toda esta jornada. A Ele, toda honra e glória.

À minha **família**, pelo amor, incentivo e apoio incondicional que me deram, especialmente ao meu marido **Og**, meus filhos **Rafael** e **Antonela**, minha mãe **Carmen**, minha **família** do coração: **Maria Helena**, **Roberto**, **Henrique** e a amiga e colega de profissão **Carina** por estarem ao meu lado, acreditarem em mim, no meu sonho e por sempre me motivarem a seguir em frente. Sem o apoio de vocês eu não teria chegado até aqui.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão à minha orientadora, **Profa. Dra. Martha Simões Ribeiro**. Seu apoio incondicional, suas orientações valiosas e sua paciência ao longo de toda a minha pesquisa foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço profundamente por ter compartilhado comigo seus vastos conhecimentos, por me corrigir com dedicação e por sempre me inspirar e motivar. Sua confiança em meu potencial e seus ensinamentos, transmitidos de maneira tão admirável, foram essenciais para meu crescimento acadêmico e pessoal. Sou imensamente grata por sua orientação e por ter sido uma guia tão exemplar nesta jornada. Obrigada, **Profa. Dra. Martha**, por tudo.

Ao **IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares / Centro de Lasers e Aplicações**, pela oportunidade de realizar meu mestrado e aos docentes do programa de **Mestrado Profissional** por dividirem suas experiências e conhecimentos de forma generosa e humilde, além das **secretárias do IPEN** que nos ajudam com tanto carinho e dedicação, especialmente a **Andrea**.

Agradeço a **Secretaria Municipal de Saúde** do município de **Osasco** pela parceria, a **Giovana A. S. C. R. Andrade** de paciente se tornou uma amiga valiosa e acreditou no meu trabalho, lutando incansavelmente para que eu pudesse realizar a pesquisa. Ao **Centro de Especialidades de Osasco** onde tive a oportunidade de desenvolver minha pesquisa, em especial a minha chefe **Vanessa S. Silva** que exerce sua função com maestria e sempre oferece um olhar acolhedor e amigo, e a todos os **dentistas** do **CEO** que prontamente estiveram ao meu lado sempre que precisei, **Dafne** e

Leticia, muito obrigada por acreditarem em mim e pelo apoio incondicional desde o início do projeto.

Aos participantes da pesquisa gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos vocês que aceitaram participar desta pesquisa. A contribuição de cada um foi essencial. Os dados coletados não apenas contribuirão para o avanço do conhecimento na área, mas também poderão servir para melhorar as práticas e o atendimento na saúde. Agradeço sinceramente pela confiança depositada em mim e na minha pesquisa.

Desejo igualmente agradecer ao **Dr. Hermano Camelo Paiva** por me ajudar, estar presente em todos os momentos que precisei no consultório, por todo conhecimento transmitido e pela convivência no dia a dia, meu braço direito no atendimento com os participantes.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

RESUMO

ARAÚJO, JULIANA C. O. **Diagnóstico por fluorescência e tratamento fotodinâmico de queilite actínica**. 2024. 53 p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN, São Paulo.

A queilite actínica (QA) ou queilose solar é considerada precursora de malignidade *in situ* no lábio, com alta probabilidade de evoluir para carcinoma espinocelular (CEC) invasivo. A QA desenvolve-se vagarosamente, o que faz com que as alterações por ela causadas passem despercebidas pelos pacientes. Devido à sua taxa de malignização, é crucial realizar um diagnóstico e tratamento precoce para prevenir o desenvolvimento de um CEC invasivo. O diagnóstico por fluorescência óptica pode ser utilizado como um complemento ao exame clínico e a anamnese, auxiliando na localização precisa da biópsia e no monitoramento do tratamento. Por outro lado, a terapia fotodinâmica (PDT) pode oferecer uma nova abordagem no controle dessa doença, em seus diversos estágios, seja como uma terapia autônoma para lesões precoces ou como terapia adjunta para casos avançados. Este estudo teve como objetivo diagnosticar precocemente e avaliar a efetividade da PDT mediada por luz vermelha e azul de metileno (AM) em QA. Foram incluídos 25 participantes na fase 1 do estudo (diagnóstico), todos trabalhadores expostos ao sol, com idades entre 35 e 50 anos, e diagnosticados com QA. Para a fase 2 (tratamento), continuaram 19 pacientes. Os participantes foram instruídos até o final do tratamento a usar protetor labial solar de fator de proteção no mínimo 30, e a retornar para avaliação após 30 dias. Antes do início do tratamento e ao final foram realizados registros fotográficos com o laser Evinco, além de uma anamnese sobre hábitos e condições de saúde no início do tratamento. Os participantes compareceram a 5 visitas para aplicação da PDT. A intervenção foi realizada com um laser de emissão vermelha (660 nm, 100 mW, 120 s/ponto) e mediada pelo AM em solução a 1%, de forma tópica, embebido em uma gaze colocada no lábio inferior do indivíduo. Após 10 min, procedeu-se à irradiação pontual de toda a superfície da mucosa afetada, com espaçamento aproximado de 1 cm entre os 3 pontos da aplicação. As sessões foram realizadas em dias alternados, com um intervalo mínimo de 48 h entre elas. Nossos resultados mostraram que o padrão de cores de fluorescência para mucosa com QA foi significativamente maior do que aquele da mucosa saudável. Além disso, a PDT apresentou eficácia clínica ao comparar os resultados obtidos pré e pós-tratamento, já que uma diferença significativa foi observada no padrão de cores da mucosa. Estes achados destacam o potencial de combinar o diagnóstico por fluorescência óptica com a PDT como uma abordagem valiosa para a detecção precoce e tratamento da QA, potencialmente reduzindo o risco de progressão para CEC invasivo.

Palavras-chave: lesão oral pré-maligna, diagnóstico precoce, laser de emissão vermelha, azul de metileno, fotossensibilização

ABSTRACT

ARAÚJO, JULIANAC. O. **Fluorescence diagnosis and photodynamic treatment of actinic cheilitis**. 2024. **53 p.** Dissertation (Master's Degree in Radiation Technology in Health Sciences), Nuclear and Energy Research Institute – IPEN-CNEN, São Paulo.

Actinic cheilitis (AC) or solar cheilosis is considered a precursor to *in situ* malignancy of the lip, with a high probability of progressing to invasive squamous cell carcinoma (SCC). AC develops slowly, often causing the changes it produces to go unnoticed by patients. Due to its rate of malignancy, early diagnosis and treatment are crucial to prevent the development of invasive SCC. Optical fluorescence diagnosis can be used as a complement to clinical examination and medical history, aiding in the precise location for biopsy and treatment monitoring. On the other hand, photodynamic therapy (PDT) may offer a new approach to controlling this disease in its various stages, either as a standalone therapy for early lesions or as an adjunct therapy for advanced cases. This study aimed to diagnose AC early and evaluate the effectiveness of PDT mediated by red light and methylene blue (MB) in AC. Twenty-five participants, all sun-exposed workers aged 35 to 50 and diagnosed with AC, were included in phase 1 of the study (diagnosis). Nineteen patients continued to phase 2 (treatment). Participants were instructed to use lip sunscreen with a minimum protection factor of 30 until the end of treatment and return for evaluation after 30 days. Before and after treatment, photographic records were taken using the Evince laser, along with an initial medical history regarding habits and health conditions. Participants attended five visits for PDT application. The intervention was performed using a red emission laser (660 nm, 100 mW, 120 s/point) mediated by a 1% MB solution, topically applied with a gauze placed on the patient's lower lip. After 10 min, the affected mucosal surface was irradiated with 1 cm spacing between the three points of application. Sessions were conducted on alternate days with a minimum interval of 48 h between them. Our results showed that the fluorescence color pattern for mucosa affected by AC was significantly higher than that of healthy mucosa. Additionally, PDT demonstrated clinical efficacy when comparing pre- and post-treatment results, as a significant difference was observed in the mucosal color pattern. These findings highlight the potential of combining optical fluorescence diagnosis with PDT as a valuable approach for the early detection and treatment of AC, potentially reducing the risk of progression to invasive SCC.

Keywords: premalignant oral lesion, early diagnosis, red emission laser, methylene blue, photosensitization

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Ilustração da técnica óptica de tratamento baseada na associação de luz com moléculas fotossensíveis que danifica células por estresse oxidativo	18
Figura 2 - Representação do diagnóstico por fluorescência nos participantes.	21
Figura 3 - Equipamento Evinco utilizado no diagnóstico por fluorescência nos participantes (A), equipamento Evinco conjuntamente com suporte para celular (B).	22
Figura 4 - Dispositivo posicionado a 5 cm de distância do lábio inferior, para diagnóstico inicial em ambiente escuro. (A), Registro fotográfico dos lábios com luz natural a uma distância de 10 cm (B).	23
Figura 5 - Azul de Metileno 1% (AM) utilizado como fotossensibilizador.....	25
Figura 6 - Representação da aplicação do azul de metileno tópico (A); representação da aplicação nos participantes (B).	26
Figura 7 - Equipamento Laser MMOptics, modelo Laser Duo.	27
Figura 8 - Resumo do desenho experimental deste estudo.	28
Figura 9 - Diagrama de fluxo dos participantes.	29
Figura 10 - Imagem representativa do lábio com QA com luz natural (A), lábio com equipamento Evinco (B), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ (C), análise por cores no Color Inspector 3D do ImageJ (D).	31
Figura 11 - Imagem representativa do lábio saudável com luz natural (A), lábio com equipamento Evinco (B), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ (C), análise por cores no Color Inspector 3D do software ImageJ (D).	32
Figura 12 - Aplicação do laser em uma das participantes do estudo.	35
Figura 13 - Imagem do lábio com luz natural (A), lábio com equipamento Evinco pré-PDT (B), lábio com equipamento Evinco após 30 dias, com um total de 5 sessões (C), recorte do lábio com equipamento Evinco pré-PDT (D1), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ pré-PDT (D2), recorte do lábio com equipamento Evinco após 30 dias (E1), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ pós-PDT (E2), análise por cores no Color Inspector 3D do software ImageJ pré-PDT (D3), análise por cores no Color Inspector 3D do software ImageJ pós-PDT (D4).	36

Figura 14 - Imagem do lábio com luz natural (A), lábio com equipamento Evinco pré-PDT (B), lábio com equipamento Evinco após 30 dias, com um total de 5 sessões (C), recorte do lábio com equipamento Evinco pré-PDT (D1), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ pré-PDT (D2), recorte do lábio com equipamento Evinco após 30 dias (E1), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ pós-PDT (E2), análise por cores no Color Inspector 3D do software ImageJ pré-PDT (D3), análise por cores no Color Inspector 3D do software ImageJ pós-PDT (D4). 37

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Histograma com linha de densidade dos lábios saudáveis e não saudáveis (A), Box plots, etiquetas outliers com medidas estatísticas de mínimo, máximo, primeiro quartil, segundo quartil, mediana e o terceiro quartil (B). 34

Gráfico 2 - Histograma pré-tratamento (A), histograma pós-tratamento (B), média e mediana pré e pós-tratamento (C). 38

Gráfico 3 - Média de redução da fluorescência pós-PDT entre fumantes e não fumantes. 40

TABELAS

Tabela 1 - Análise de perfil por fase do estudo dos participantes da pesquisa.30

Tabela 2 - Teste t para amostras pareadas. 39

LISTA DE ABREVIATURAS

3D Tridimensional

ACSs Agentes Comunitários de Saúde

AM Azul de Metileno

ANVISA/MS Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde

CAS *American Chemical Society* (Sociedade Americana de Química)

CEC Carcinoma espinocelular

CEO Centro de Especialidades Odontológicas

CEP Código de Endereçamento Postal

CEP-FOUSP Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

CNEN Comissão Nacional de Energia Nuclear

CNS Conselho Nacional de Saúde

CO₂ Dióxido de carbono

CONSORT *Consolidated Standards of Reporting Trials* (Normas Consolidadas de Relato de Ensaio)

CPF Cadastro de Pessoas Físicas

CRO-SP Conselho Regional de Odontologia de São Paulo

DPI *Dots Per Inch* (Pontos por polegada)

EPI Equipamento de Proteção Individual

EUA Estados Unidos da América

FS Fotossensibilizador

HPV *Human Papillomavirus* (Papilomavírus humano)

IC intervalo de confiança

ICESP Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

IPEN Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

LED *Light-Emitting Diode* (Diodo emissor de luz)

LUT *Look Up Table* (Tabela de consulta)

PDT *PhotoDynamic Therapy* (Terapia fotodinâmica)

PNG *Portable Network Graphic* (Gráficos portáteis de rede)

QA Queilite actínica

RG Registro Geral

RGB Sistema de cores *Red* (Vermelho), *Green* (Verde) e *Blue* (Azul)

SP Estado de São Paulo

SUS Sistema Único de Saúde

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UV Ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	19
3. MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1. FASE 1	20
3.2. DIAGNÓSTICO E FOTOGRAFIA	22
3.3. PROCESSAMENTO DAS IMAGENS	23
3.4. INTERVENÇÃO	24
3.4.1. FASE 2.....	25
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1. EXAMES ANATOMOPATOLÓGICOS	33
4.2. ABORDAGEM ESTATÍSTICA COMPARATIVA	34
4.3. TRATAMENTO	34
CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS	49
APÊNDICES	51

1. INTRODUÇÃO

A queilite actínica (QA) é uma condição potencialmente maligna que acomete o vermelhão do lábio inferior, como resultado da exposição crônica à luz ultravioleta (UV). A QA, na maioria das situações, acomete predominantemente o lábio inferior. Essa localização pode ser amplamente justificada pelo fato de que o lábio inferior possui uma eversão mais acentuada em comparação ao superior, resultando em uma área maior exposta à radiação solar. A pele, por sua vez, conta com mecanismos de proteção contra a penetração dos raios ultravioleta, como a camada córnea, a presença de melanina na epiderme e o filme protetor formado pelas secreções das glândulas sebáceas e sudoríparas. Em contrapartida, a membrana mucosa dos lábios carece dessas características anatômicas e fisiológicas, o que a torna mais suscetível aos danos causados pela exposição solar [1], como doenças inflamatórias, infecciosas, tumores benignos e até mesmo lesões malignas e pré-malignas, como é o caso da QA [2][3]. As ocupações profissionais ao ar livre estão associadas a essa condição, levando a expressões populares, tais como “lábio de marinheiro” ou “lábio de agricultor”, assim como há um aumento da susceptibilidade entre pacientes com determinados distúrbios genéticos (p.ex., xeroderma pigmentoso, albinismo e porfíria cutânea tardia). Além disso, cofatores, tais como tabagismo e imunossupressão, podem aumentar a probabilidade de evolução dessa condição para o carcinoma espinocelular (CEC), também chamado de carcinoma epidermóide ou carcinoma de células escamosas [4].

A causa do CEC é multifatorial. Nenhum agente ou fator (carcinógeno) etiológico único tem sido definido ou aceito, porém, tanto fatores extrínsecos quanto intrínsecos podem atuar. É provável que mais de um fator seja necessário para produzir esta neoplasia (co-carcinogênese). Os fatores extrínsecos incluem agentes externos tais como fumo, álcool e luz solar (somente para carcinomas do vermelhão do lábio). Os fatores intrínsecos incluem estados sistêmicos ou generalizados, tais como desnutrição geral ou anemia por deficiência de ferro. A hereditariedade parece não desempenhar um papel principal na causalidade do carcinoma oral, embora algumas condições hereditárias (p.ex., disqueratose congênita, anemia de Fanconi) tenham sido associadas a ele. Vários carcinomas epidermóides orais têm sido documentados em associação ou têm sido precedidos por uma lesão potencialmente maligna [5].

Se no quadro histopatológico forem evidenciadas atipias epiteliais, a remoção total da lesão faz-se necessária. O exame clínico torna-se essencial para prevenção e controle dos pacientes com QA para se evitar o desenvolvimento das lesões atróficas, permitindo ao cirurgião dentista detecção de alterações clínicas que possam indicar malignidade, além de auxiliar no reforço à educação do paciente quanto aos fatores de risco [6].

Embora estudos retrospectivos encontrem uma forte associação entre o câncer de lábio e a exposição crônica à radiação solar, não há maneira de prever quais casos irão progredir para carcinoma. A maioria dos casos de carcinoma de lábio desenvolvem-se a partir de QAs pré-existentes, não havendo aspectos clínicos claros que permitam distinguir um carcinoma em estágio inicial da queilite [7].

O diagnóstico de câncer bucal depende da obtenção de uma amostra de tecido da lesão, a biópsia. Idealmente, a biópsia deve ser feita por um cirurgião de cabeça e pescoço ou cirurgião-dentista, incluindo informações relacionadas às características clínicas, medidas e palpação da lesão, assim como informações do exame clínico dos nódulos cervicais e fotografias clínicas iniciais, uma vez que a profundidade da lesão pode ser difícil de determinar em imagens pós-biópsia devido ao edema tecidual. Há dois tipos de biópsias que podem ser empregadas, as incisionais e excisionais. Na biópsia incisional, é importante remover a margem da lesão com tecido 'normal', em profundidade adequada para o patologista avaliar a invasão do tumor através da lâmina própria [8]. Nos casos de biópsia excisional, toda a lesão pode ser removida.

Mesmo com o avanço nos tratamentos oncológicos, como a cirurgia e a radioterapia, as taxas de recidiva para o câncer bucal não melhoraram, variando de 30% a 47% para CEC. A qualidade de vida do paciente sobrevivente ao câncer também é comprometida, com impactos psicossociais e deficiências funcionais, deformidades oro-faciais, disfagia, disgeusia, xerostomia/hipossalivação e fibrose sendo prevalentes. Com isso, é necessário que novas técnicas para diagnóstico e novos tratamentos sejam estudados para um melhor manejo dessa doença [9].

O diagnóstico por fluorescência pode ser usado em odontologia para diagnóstico de lesões bucais ou presença de microrganismos na cavidade oral. Em ambos os casos, uma fonte de luz, geralmente no comprimento de onda mais curtos, do violeta ao azul (405 nm a 450 nm), é utilizada para excitar fluoróforos endógenos.

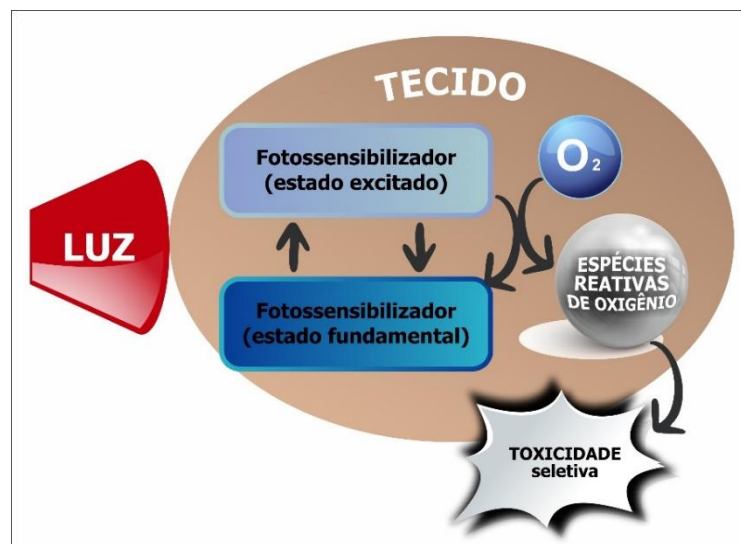
Alguns tecidos exibem uma faixa de emissão fluorescente característica, que é alterada quando um processo de doença como o câncer ocorre, mudando suas estruturas moleculares e, portanto, seus fluoróforos. Usando um comprimento de onda adequado de luz, podem-se exibir as imagens de fluorescência, que é a base da autofluorescência fotodiagnóstica [10]. No caso da cavidade oral, geralmente os tecidos sádios possuem emissão de fluorescência na região do azul/verde enquanto os tecidos com lesão, principalmente lesões de câncer, perdem essa fluorescência natural formando áreas de contraste com os tecidos saudáveis, permitindo detectar muitas vezes precocemente, lesões na cavidade oral ou delimitar estas lesões [11].

Por outro lado, os tratamentos para a QA incluem ablação a laser de CO₂ ou Er:YAG, electrodissecção, crioterapia, 5-fluorouracil, imiquimode tópico e terapia fotodinâmica (PDT, do inglês, PhotoDynamic Therapy), para lesões clinicamente visíveis. O acompanhamento a longo prazo é recomendado e se um CEC for diagnosticado, o lábio envolvido deve ser tratado. Para o paciente com diagnóstico de QA, o risco de desenvolver um CEC de lábio mais do que duplica, mostrando a importância do correto diagnóstico e manejo da lesão [5].

A PDT é uma técnica óptica de tratamento baseada na associação de moléculas fotossensíveis, isto é, um fotossensibilizador (FS), uma fonte de luz com comprimento de onda apropriado e oxigênio molecular [12], que tem potencial para atender a muitas necessidades médicas atualmente não atendidas. Embora ainda esteja emergindo, é uma modalidade terapêutica bem-sucedida e clinicamente aprovada para o manejo de algumas doenças neoplásicas e não-malignas. A PDT foi a primeira combinação de dispositivos medicamentosa aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA há mais de uma década [13]. Após a absorção da luz, o FS é levado de seu estado fundamental a um estado excitado. O FS ativado pode sofrer dois tipos de reação. Primeiro, ele pode reagir diretamente com o substrato, como a membrana celular ou uma molécula, transferindo carga para formar espécies reativas como o anion superóxido (O₂⁻) e/ou radicais hidroxila OH• (reação tipo I). Em alternância, o FS ativado pode transferir sua energia diretamente para o oxigênio, para formar oxigênio singlete (¹O₂) (reação tipo II). Estas espécies oxidam vários substratos [14]. Ambas as reações fotoquímicas promovem estresse oxidativo, que leva a danos em biomoléculas após a PDT, desencadeando morte celular [15].

O azul de metileno (AM) pode ser utilizado em tratamento de infecções bacterianas, fúngicas e neoplasias, com um custo acessível [16]. A destruição seletiva de tecido displásico causada pela QA pode ser alcançada se a quantidade de FS acumulada no tecido alterado for maior do que aquela dos tecidos saudáveis. A seletividade também pode ser aprimorada por entregar seletivamente a luz para o tecido alvo, excluindo os tecidos saudáveis nas proximidades [17]. A PDT mediada por AM é relativamente barata, de fácil acesso, e pode diminuir proteínas críticas que levam à invasão e metástase do câncer de cabeça e pescoço [18]. Esta terapia vem sendo usada para lesões pré-malignas da pele com bons resultados e poucos efeitos adversos. Recentemente, observou-se uma taxa de resposta global de 91% com uma taxa de resposta completa de 71% do câncer na cavidade oral e orofaríngeo em 170 pacientes com CEC em estágio inicial [19]. Por outro lado, o tratamento com 1% de AM e posterior irradiação com uma fonte de luz emitindo em 662 nm e dose de luz de 100 J/cm² levou à destruição completa de tumor de pulmão em 79% dos animais tratados. Uma redução da irradiância de 100 para 50 mW/cm² aumentou a resposta fototóxica, bem como a aplicação de luz fracionada. Pequenas concentrações do FS reduziram significativamente o efeito da PDT. Parece que a reação induzida pela luz está correlacionada com a rápida produção de espécies reativas de oxigênio (Figura 1) [20].

Figura 1 - Ilustração da técnica óptica de tratamento baseada na associação de luz com moléculas fotossensíveis que danifica células por estresse oxidativo



Fonte: Autora

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é realizar um estudo clínico intervencionista, prospectivo, comparativo e randomizado para diagnosticar e tratar o mais precocemente possível pacientes com lesões de queilite actínica em lábio utilizando técnicas ópticas não invasivas, como a fluorescência e a terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno a 1%.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo clínico foi realizado no Centro de Especialidades Odontológicas (CEO) de Osasco, Brasil Sorridente, localizado na cidade de Osasco/SP. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, sob o parecer nº 6.160.673 (ANEXO 1).

Para inclusão, os participantes deveriam ser trabalhadores expostos ao sol, maiores de 18 anos, assinar voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), preencher a ficha de anamnese (APÊNCICE 1), e estar dispostos e aptos a permanecer o tempo necessário durante o período de estudo, retornando ao CEO para acompanhamento.

Foram excluídos da pesquisa os participantes menores de 18 anos, com diabetes mellitus descompensado, cardiopatias valvares, lesões malignas, e aqueles que se recusaram a participar do estudo.

Todos os participantes recrutados receberam um guia de orientação de prevenção à exposição solar (ANEXO 2), assinaram o TCLE, e o termo de autorização para fotografias.

Este estudo envolveu Agentes Comunitários de Saúde (ACSs), profissionais que possuem instrução e conhecimento sobre proteção solar. A maioria dos participantes era de pele clara. No entanto, nenhum dos participantes utilizava protetor solar labial; apenas as mulheres usavam batom ou brilho labial com alguma proteção. Os participantes recebem da prefeitura os equipamentos de proteção individual (EPIs), que incluíam protetor solar fator 70 com repelente e um boné.

Foram convidados os ACSs do município de Osasco, através de cartaz colocado nas unidades básicas de saúde. Um total de 122 ACSs compareceram para o exame clínico. Foi realizada uma anamnese e avaliação para caracterização desses participantes, como: idade, tabagismo, etilismo, doenças pré-existentes e tempo do exercício da profissão, sendo informados sobre a proteção solar labial, diagnóstico precoce de lesões e os objetivos da pesquisa. A pesquisa foi realizada em 2 fases.

3.1. FASE 1

Todos os 122 participantes receberam o diagnóstico por fluorescência óptica. Foi utilizado um equipamento LED (diodo emissor de luz) violeta/azul, no comprimento

de onda de (405 ± 20) nm e área do feixe de $0,5 \text{ cm}^2$ (MMOptics, modelo Evince, São Carlos, Brasil) (Figura 2), validado e autorizado pela ANVISA (Cadastro ANVISA/MS no: 80051429011) para uso medicinal. Durante a aplicação do Evince em lábios aparentemente saudáveis, foram detectadas alterações que levantaram suspeitas de lesões. Como resultado, 38 participantes foram selecionados para realizar biópsias incisionais; contudo, apenas 25 compareceram para o procedimento. Essas biópsias foram indicadas com base nas alterações observadas por meio da fluorescência óptica, em comparação com os lábios saudáveis, que foram utilizados como controle no estudo. O tecido bucal normal, ao ser excitado com luz violeta, emite uma luz em tom esverdeado. No entanto, quando há alguma alteração tecidual, essa característica também se altera [18]. Os tecidos pré-cancerosos mostram perda de autofluorescência estromal e aumento da fluorescência das células epiteliais em comparação com o tecido normal. Em contraste, lesões com inflamação crônica apresentam fluorescência epitelial semelhante ao tecido normal, mas exibem perda de autofluorescência estromal, característica semelhante às lesões diagnosticadas com displasia [19].

Figura 2 - Representação do diagnóstico por fluorescência nos participantes.

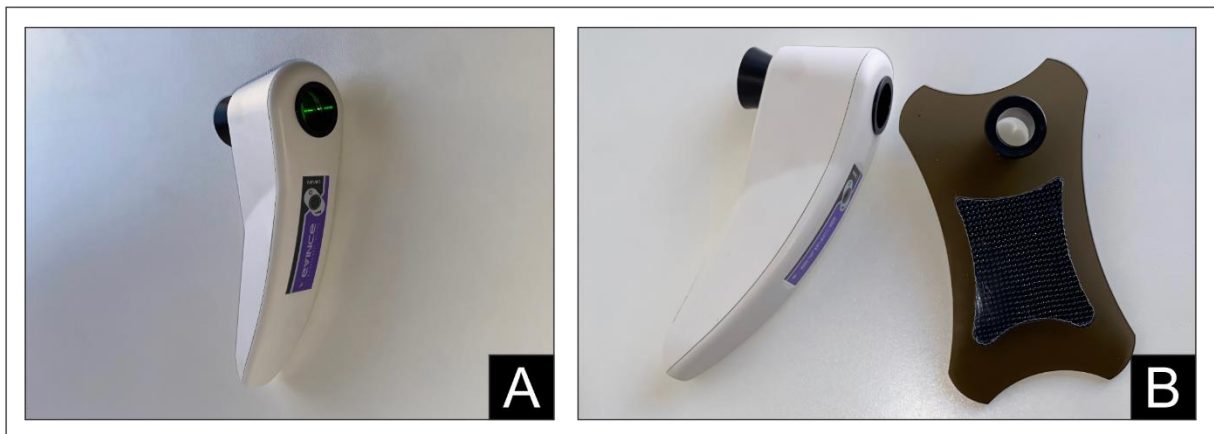


Fonte: Autora

3.2. DIAGNÓSTICO E FOTOGRAFIA

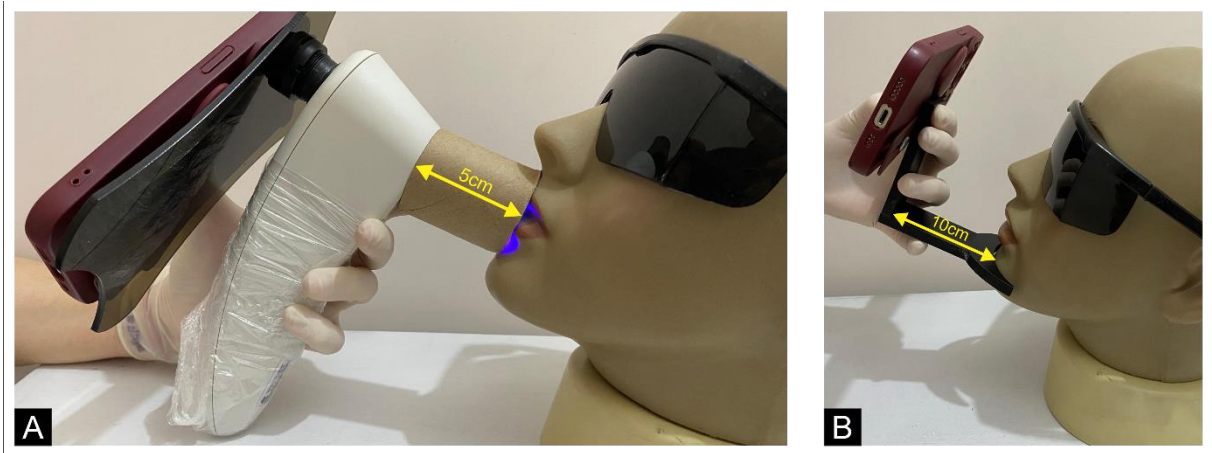
O diagnóstico foi realizado utilizando uma câmera apoiada ao visor do Evinco (Figura 3), com o dispositivo posicionado a 5 cm de distância do lábio inferior do participante. Três fotografias do mesmo participante foram capturadas com a câmera do iPhone 13 Pro em diferentes posições: lado esquerdo, centro e lado direito. O procedimento foi realizado utilizando óculos de proteção, em uma sala escura, para assegurar a visualização completa e precisa dos lábios. Além disso, foi capturada uma fotografia dos lábios, com luz natural, a uma distância de 10 cm (Figura 4).

Figura 3 - Equipamento Evinco utilizado no diagnóstico por fluorescência nos participantes (A), equipamento Evinco conjuntamente com suporte para celular (B).



Fonte: Autora

Figura 4 - Dispositivo posicionado a 5 cm de distância do lábio inferior, para diagnóstico inicial em ambiente escuro (A). Registro fotográfico dos lábios com luz natural a uma distância de 10 cm (B).



Fonte: Autora

Todos os participantes foram orientados a não usar nenhum tipo de batom ou protetor labial para o diagnóstico.

Após as avaliações com fluorescência óptica, os participantes que apresentavam alteração na fluorescência verde, característica de tecido saudável, foram indicados para biópsia incisional. Após remoção do tecido, as amostras foram encaminhadas para o Laboratório CientíficaLab, que possui convênio com a Prefeitura de Osasco, para laudo anatomopatológico.

3.3. PROCESSAMENTO DAS IMAGENS

Fase 1 - Diagnóstico (Lábios saudáveis e lábios com lesão)

As imagens foram submetidas a um pré-processamento para garantir a padronização das dimensões e uma resolução de 300 DPI, no formato RGB de 24 bits. Inicialmente, foram recortadas as áreas circulares das imagens capturadas pelo equipamento Evince, com um diâmetro de 354,33 pixels (equivalente a $\varnothing 3$ cm), utilizando o software CorelDraw 2020 - Versão 22.0.0.412.

Posteriormente, utilizando o software ImageJ versão 1.54j, foi gerado um fundo preto com dimensões de 590,55x590,55 pixels (equivalente a 5x5 cm), no qual os

recortes circulares (\varnothing 3 cm) foram inseridos. Após a inserção, as imagens foram convertidas de RGB para 8 bits, com a aplicação do filtro LookUp Tables/Rainbow RGB, permitindo a realização das análises comparativas entre as imagens de cada paciente.

Fase 2 - Pré e Pós tratamento

As imagens pré e pós-tratamento foram igualmente submetidas a um pré-processamento para assegurar a precisão dimensional e a resolução de 300 DPI, no formato RGB de 24 bits. O processo de recorte das áreas circulares, mantendo o diâmetro de 354,33 pixels (\varnothing 3 cm), foi realizado utilizando o software CorelDraw 2020 - Versão 22.0.0.412, conforme descrito na Fase 1.

Essas áreas circulares foram então sobrepostas, não necessariamente centralizadas entre si, mas com foco na interseção entre as imagens pré e pós-tratamento. A partir dessa sobreposição, foram gerados recortes das áreas de interseção e, para cada etapa, foi gerado um arquivo PNG com fundo transparente, correspondente à área recortada/selecionada, utilizando o software CorelDraw 2020 - Versão 22.0.0.412.

Em seguida, as áreas recortadas/selecionadas de cada paciente, tanto no pré quanto no pós-tratamento, foram convertidas de RGB para 8 bits, por meio do software ImageJ versão 1.54j. Após a conversão, foi aplicado o filtro LookUp Tables/Rainbow RGB, facilitando a comparação visual entre as imagens dos pacientes.

O processamento das imagens e a entrada dos dados no ImageJ foram realizados por uma pessoa independente, que não estava envolvida na coleta dos dados.

3.4. INTERVENÇÃO

Após o resultado do anatomopatológico, os participantes que apresentaram QA passaram para a fase da intervenção, e os participantes que apresentaram lesões malignas foram encaminhados para o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) seguindo o decreto n 7508/11 ART 2º III, que regulamenta a lei n° 8089/90, que dispõe a organização do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.4.1. FASE 2

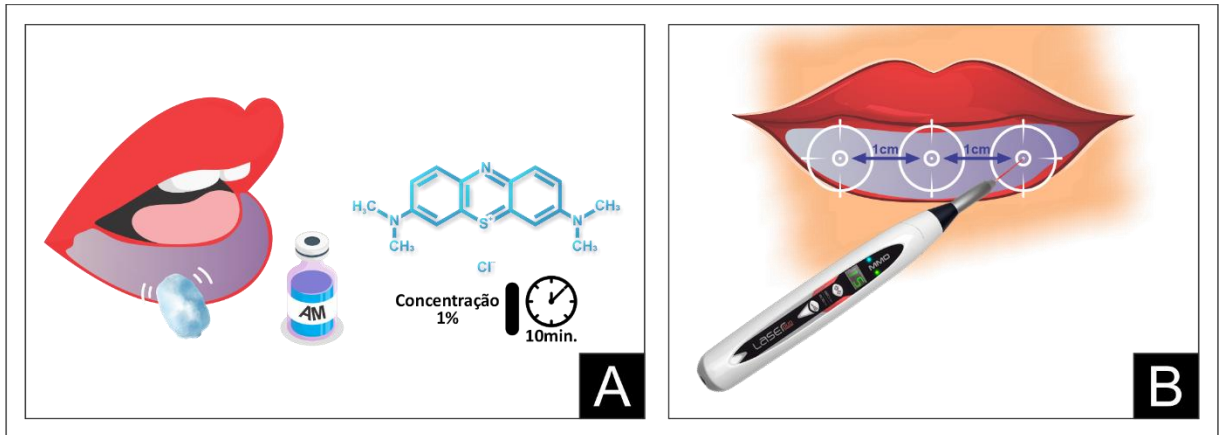
Seguiram para a fase 2, 19 participantes. Os participantes compareceram a 5 visitas no CEO Osasco - Brasil Sorridente, em dias alternados, respeitando 48 h entre as sessões [20], com exceção dos finais de semana, durante 10 dias. A intervenção foi realizada com um laser e mediada por AM em solução a 1% (até 1% é dispensado de notificação da ANVISA), de forma tópica embebido em gaze, com aparência líquida azul escuro, peso molecular 319,85 g, número CAS 122965-43-9, diluído em água deionizada. A gaze foi colocada no lábio inferior (Figura 5) e após 10 min, procedeu-se à irradiação de toda a superfície da mucosa, com espaçamento de 1 cm entre os 3 pontos da aplicação (Figura 6), com um laser de diodo (MMOptics, modelo Laser Duo, São Carlos, Brasil) (Figura 7), validado e autorizado pela ANVISA (Cadastro ANVISA/MS no. 80051420022) para uso medicinal. Utilizou-se o comprimento de onda de 660 nm, potência fixa de 100 mW, tempo de exposição 120 s, energia por ponto de 12 J, com área do feixe de 0,03 cm².

Figura 5 - Azul de Metileno 1% (AM) utilizado como fotossensibilizador.



Fonte: Autora

Figura 6 - Representação da aplicação do azul de metileno tópico (A); representação da aplicação nos participantes (B).



Fonte: Autora

Figura 7 - Equipamento Laser MMOptics, modelo Laser Duo.



Fonte: Autora

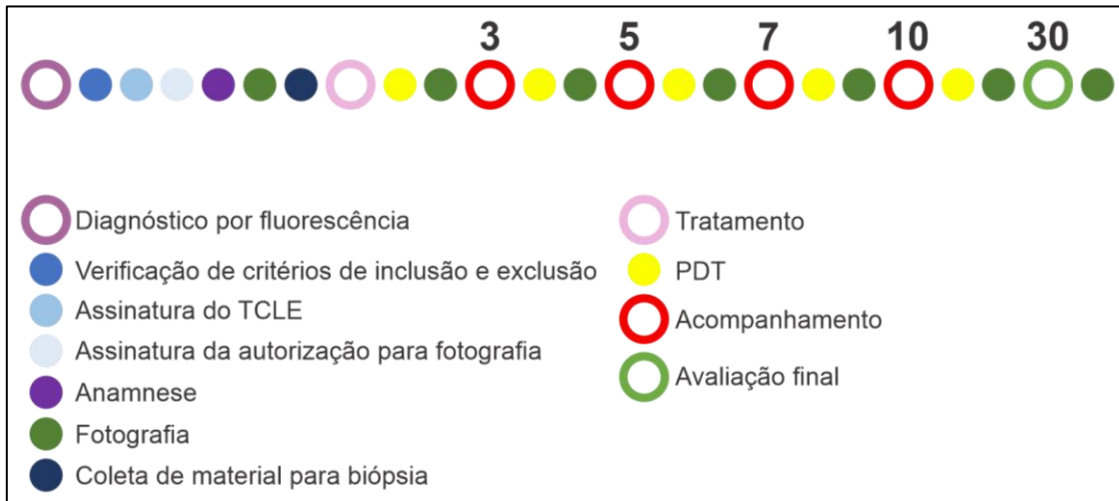
Como proteção, a ponta ativa do dispositivo foi coberta com membrana de plástico translúcido, e óculos de proteção foram utilizados pelo participante e pelo operador (Figura 7). O contato do laser com os olhos apresenta risco de catarata [21]. Assim, os participantes e o operador do equipamento utilizaram óculos de proteção, para que o feixe de luz não penetrasse nos olhos.

A cada sessão o participante foi fotografado, seguindo os mesmos padrões do diagnóstico, utilizando uma câmera acoplada ao visor do Evince, com o dispositivo posicionado a 5 cm de distância do lábio inferior do participante. Três fotografias do mesmo participante foram capturadas com a câmera do iPhone 13 Pro em diferentes posições: lado esquerdo, centro e lado direito. O procedimento foi realizado utilizando óculos de proteção, em uma sala escura, para assegurar a visualização completa e precisa dos lábios.

Após cada sessão de PDT, todos os participantes passaram por uma avaliação clínica com a fluorescência óptica para verificar o padrão de cores da mucosa. Os

participantes foram também avaliados após 30 dias do término do tratamento. A figura 8 ilustra o desenho experimental deste estudo.

Figura 8 - Resumo do desenho experimental deste estudo.



Fonte: Autora

3.5. ANÁLISE DOS DADOS

A análise estatística dos dados foi realizada com auxílio de um software de estatística (Jamovi, versão 2.5.4.0) [22 e 23]. As particularidades dos participantes são demonstradas por estatísticas descritiva e inferencial adequadas através de gráficos com as estimativas de intervalo de confiança (IC) de 95%. Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Dados não normais foram submetidos ao teste estatístico de Mann-Whitney para amostras não pareadas enquanto que dados que seguiram uma distribuição normal foram submetidos ao teste t de Student pareado. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para valores de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 38 indivíduos elegíveis, 25 participaram da fase 1 do estudo: 19 com diagnóstico de QA, 3 com diagnóstico de QA e CEC, e 3 sem lesões nos lábios. Durante o processo de inclusão, todos os participantes concordaram em participar do estudo; no entanto, apenas 19 continuaram na fase 2 da pesquisa. Os 3 pacientes que apresentaram CEC foram encaminhados para o ICESP. Após 30 dias do final do tratamento, compareceram para a reavaliação 17 participantes. A Figura 9 ilustra o fluxo dos participantes de acordo com as diretrizes CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).

Figura 9 - Diagrama de fluxo dos participantes.



Fonte: Autora

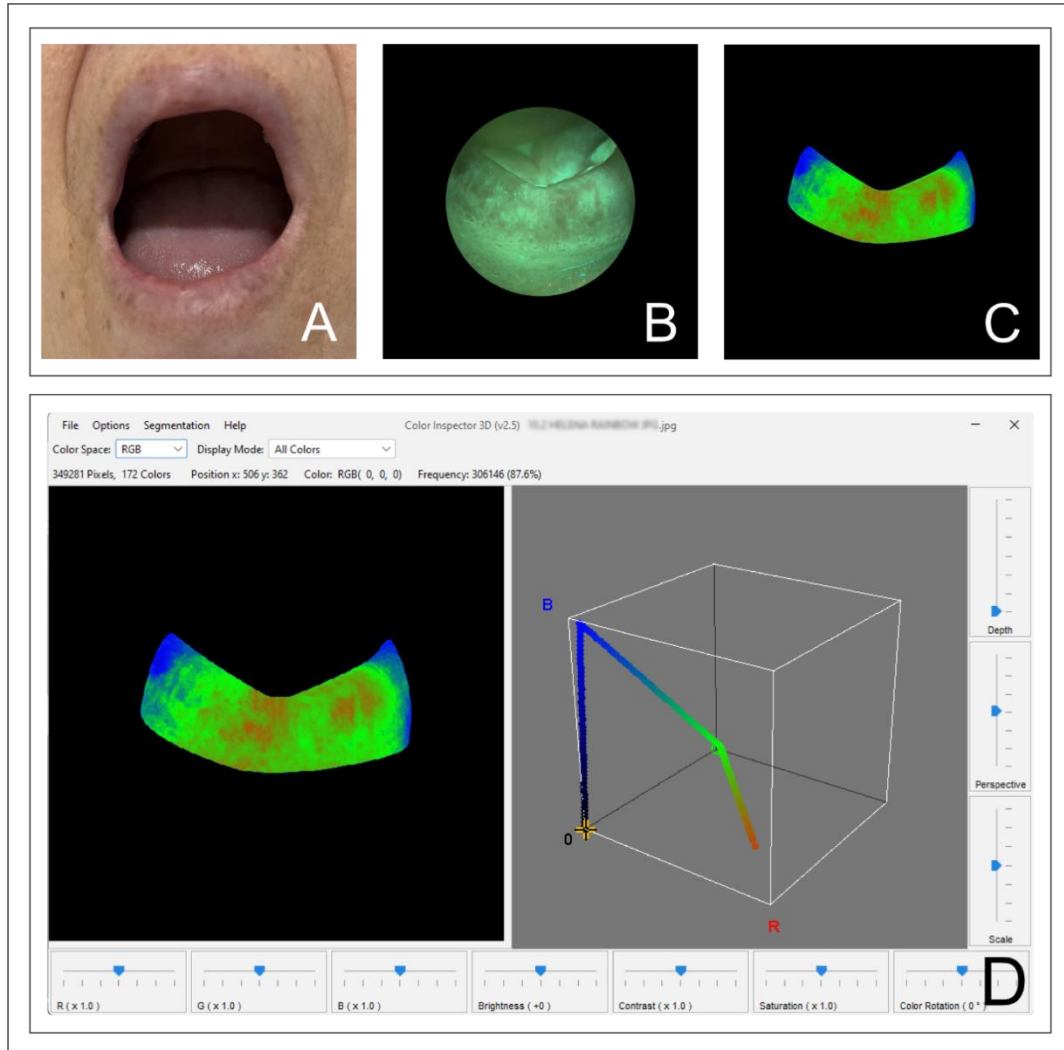
Os indivíduos tinham idade entre 46 e 50 anos, e trabalhavam como ACS há pelo menos 10 anos. Para a fase 1, foram diagnosticados 5 homens e 20 mulheres (7 fumantes e 18 não fumantes). Para a fase 2, continuaram 4 homens e 13 mulheres (5 fumantes e 12 não fumantes).

Tabela 1 - Análise de perfil por fase do estudo dos participantes da pesquisa

Participantes	Fase 1 (n 25 / %)	Fase 2 (n 17 / %)
Média de idade (anos)	48	48
Mulheres	20 (80%)	13 (76%)
Homens	05 (20%)	04 (24%)
Branco	08 (32%)	08 (47%)
Pardo	15 (60%)	07 (41%)
Negro	02 (08%)	02 (12%)
Não fumantes	18 (72%)	13 (76%)
Fumante (cigarros)	07 (28%)	04 (24%)
Ocupação ao ar livre	25 (100%)	17 (100%)

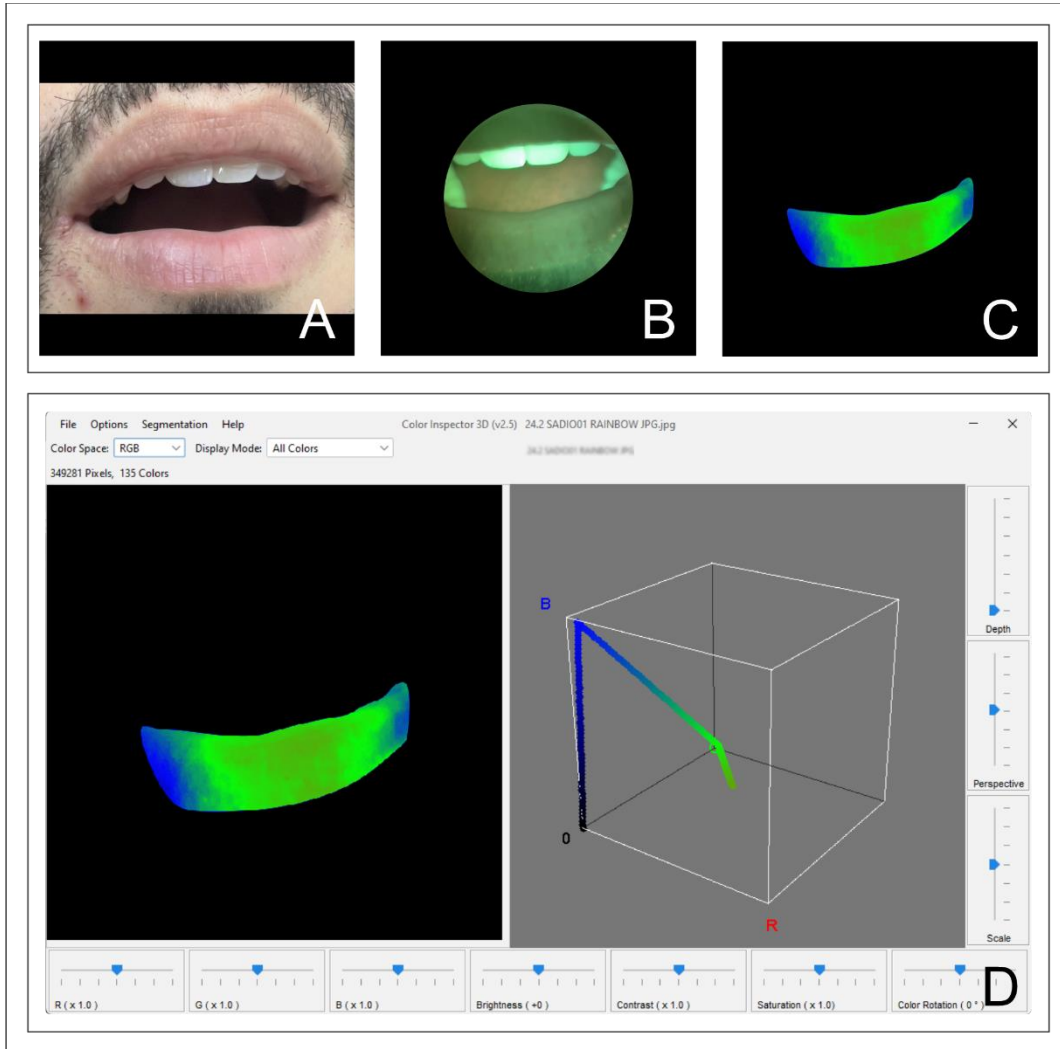
As figuras 10 e 11 ilustram os participantes com lábio com QA e lábio saudável.

Figura 10 - Imagem representativa do lábio com QA com luz natural (A), lábio com equipamento Evince (B), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ (C), análise por cores no Color Inspector 3D do ImageJ (D).



Fonte: Autora

Figura 11 - Imagem representativa do lábio saudável com luz natural (A), lábio com equipamento Evince (B), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ (C), análise por cores no Color Inspector 3D do software ImageJ (D).



Fonte: Autora

Observa-se nas Figuras 10 e 11 que o padrão de fluorescência muda do tecido normal para o tecido lesionado. As propriedades de autofluorescência do tecido oral variam significativamente com base no sítio anatômico e no diagnóstico patológico. Em tecido oral normal, a maior parte da autofluorescência epitelial origina-se do citoplasma de células das regiões basal e intermediária, enquanto as fibras estruturais são responsáveis pela maior parte da fluorescência estromal. À excitação UV, a inflamação benigna mostra fluorescência epitelial diminuída, enquanto a displasia

exibe fluorescência epitelial aumentada em comparação com o tecido oral normal. A fluorescência estromal, tanto na inflamação benigna quanto na displasia, cai significativamente na excitação UV e 488 nm [24].

4.1. EXAMES ANATOMOPATOLÓGICOS

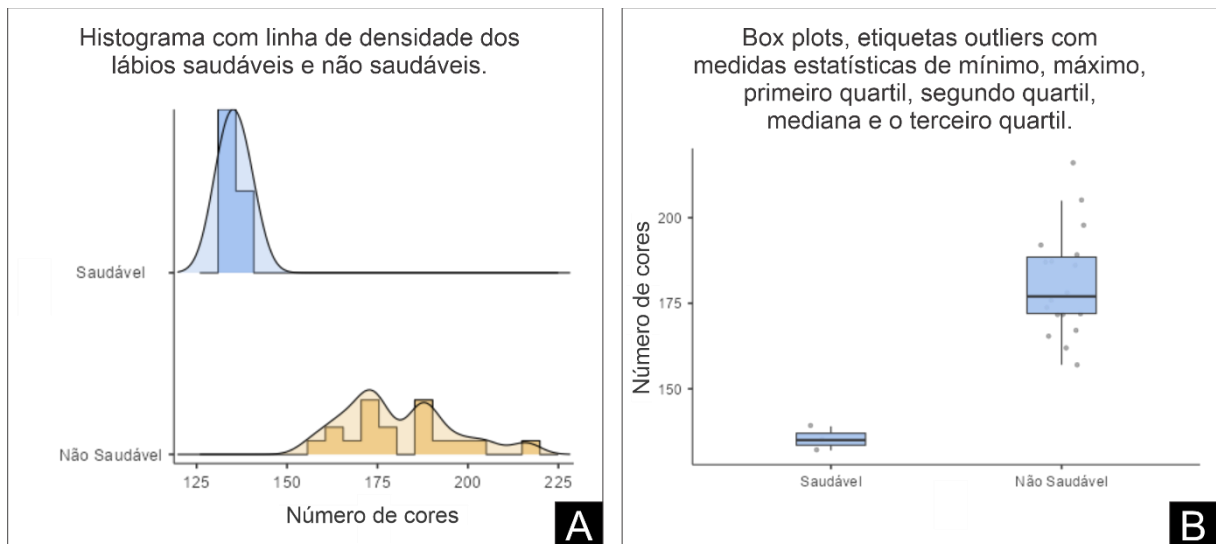
As características histopatológicas da QA são importantes para o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento da lesão [25]. A presença de displasia epitelial é um achado comum e foi observada na grande maioria das lesões, com uma maior prevalência de displasia leve, além de epitélio pavimentoso estratificado com hiperortoqueratose, granulose leve, atrofia e cones epiteliais retificados. Foram observadas também espongiose, exocitose de linfócitos e áreas com atipia leve dos queratinócitos basais. A lâmina própria mostrou extensa elastose solar, permeando o tecido conjuntivo denso com aspecto cicatricial (fibroplasia) [26], essas características histopatológicas foram encontradas em todos os anatomopatológicos dos participantes com diagnóstico de QA. As pérolas de queratina são uma característica patognômica de carcinomas de células escamosas bem diferenciados e são facilmente identificadas como células eosinofílicas em espiral agregados moldados de queratinócitos achatados que são desprovidos de núcleo [27], uma evolução da QA.

Os participantes da pesquisa que apresentavam características histopatológicas citadas não demonstraram nenhuma lesão clínica aparente que pudesse facilitar o diagnóstico de QA, uma situação comum em pacientes e que, geralmente, auxilia no reconhecimento da condição. O diagnóstico de QA é predominantemente clínico, fundamentado na identificação de lesões ou alterações observadas durante o exame físico. Ademais, é importante ressaltar que os pacientes diagnosticados com CEC também não apresentaram lesões visíveis.

4.2. ABORDAGEM ESTATÍSTICA COMPARATIVA

Na análise de cor por fluorescência dos lábios com displasia, observou-se que os valores foram significativamente maiores em comparação com os lábios saudáveis (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Histograma com linha de densidade dos lábios saudáveis e não saudáveis (A), Box plots, etiquetas outliers com medidas estatísticas de mínimo, máximo, primeiro quartil, segundo quartil, mediana e o terceiro quartil (B). Os grupos são estatisticamente diferentes pelo teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$).



4.3. TRATAMENTO

A figura 12 ilustra uma participante do estudo sendo irradiada.

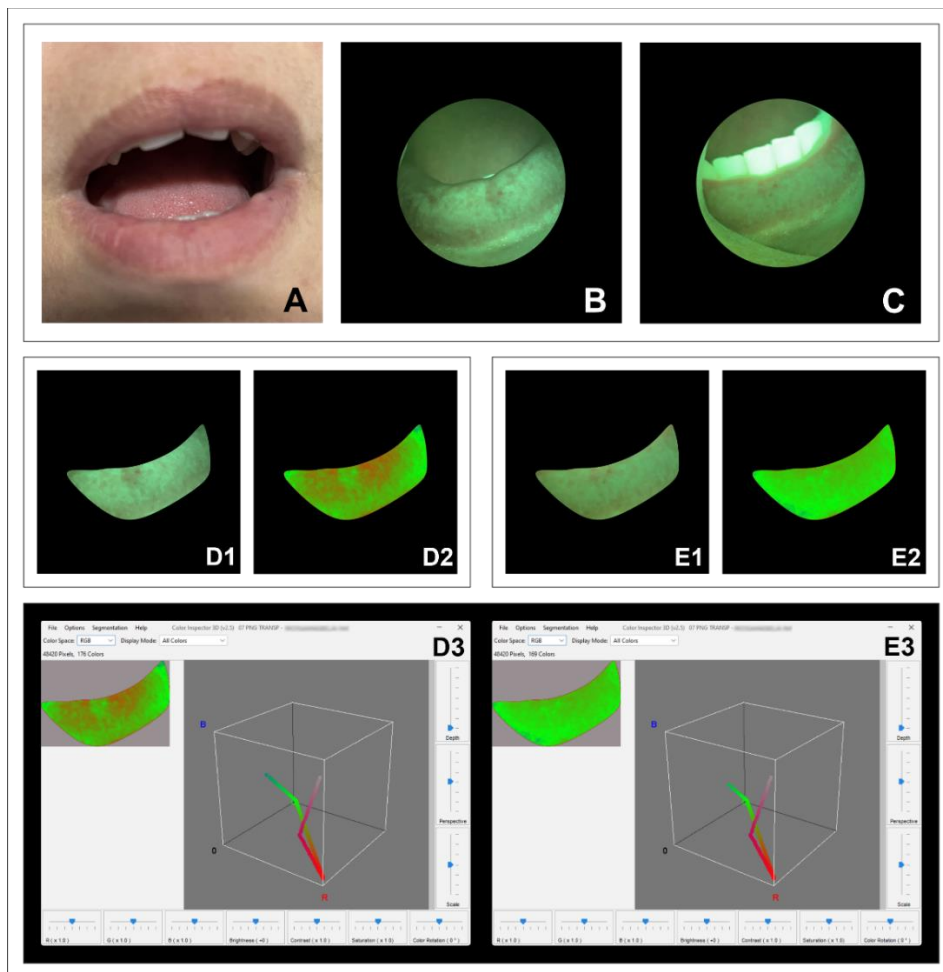
Figura 12 - Aplicação do laser em uma das participantes do estudo. Note o lábio corado com azul de metileno.



Fonte: Autora

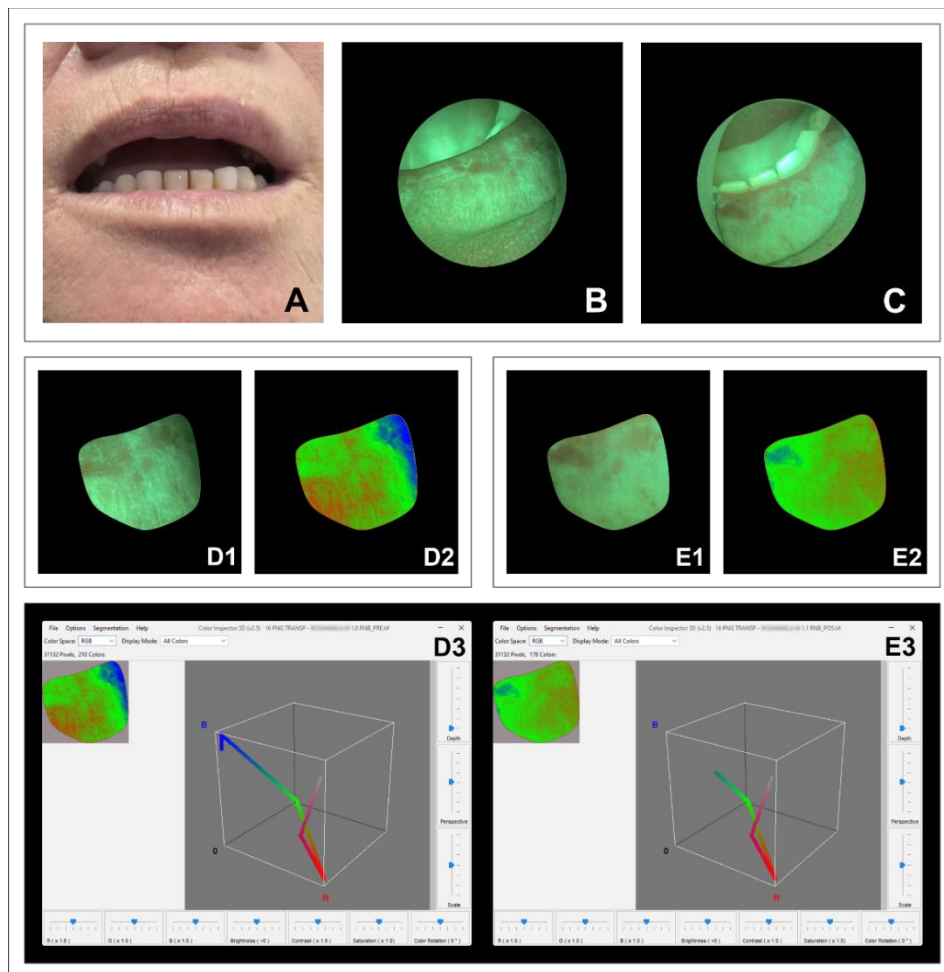
As figuras 13 e 14 mostram imagens de fluorescência para 2 participantes que receberam PDT antes e 30 dias depois das 5 sessões de tratamento.

Figura 13 - Imagem do lábio com luz natural (A), lábio com equipamento Evinco pré-PDT (B), lábio com equipamento Evinco após 30 dias, com um total de 5 sessões (C), recorte do lábio com equipamento Evinco pré-PDT (D1), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ pré-PDT (D2), recorte do lábio com equipamento Evinco após 30 dias (E1), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ pós-PDT (E2), análise por cores no Color Inspector 3D do software ImageJ pré-PDT (D3), análise por cores no Color Inspector 3D do software ImageJ pós-PDT (D4).



Fonte: Autora

Figura 14 - Imagem do lábio com luz natural (A), lábio com equipamento Evince pré-PDT (B), lábio com equipamento Evince após 30 dias, com um total de 5 sessões (C), recorte do lábio com equipamento Evince pré-PDT (D1), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ pré-PDT (D2), recorte do lábio com equipamento Evince após 30 dias (E1), recorte do lábio com aplicação LUT Rainbow do software ImageJ pós-PDT (E2), análise por cores no Color Inspector 3D do software ImageJ pré-PDT (D3), análise por cores no Color Inspector 3D do software ImageJ pós-PDT (D4).



Fonte: Autora

Na análise de cor por fluorescência dos lábios com displasia, houve uma diminuição significativa após o tratamento com a PDT. Antes do tratamento, o histograma apresentava dois picos, em torno de 160 e 200 (Gráfico 2 A). No entanto, após 30 dias do tratamento, a distribuição mudou, e o histograma apresenta um único

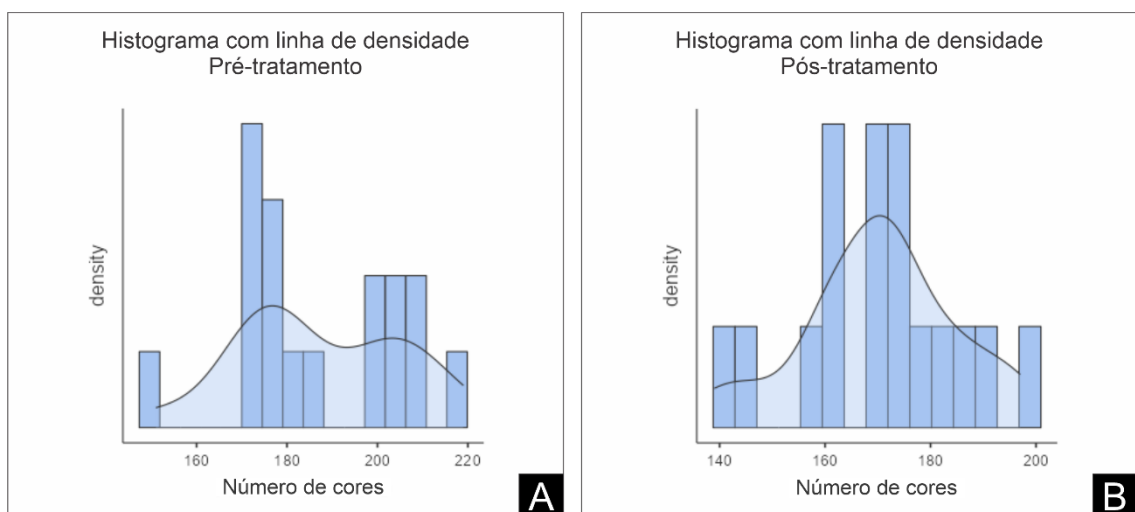
pico, mostrando uma distribuição de dados mais centralizada (Gráfico 2 B). Essa mudança sugere que o tratamento pode ter homogeneizado os valores, reduzindo as variações que estavam mais pronunciadas antes.

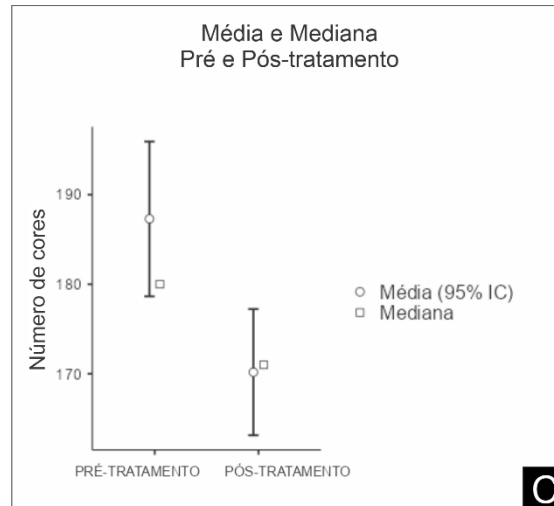
A média pré-tratamento está situada em aproximadamente 187,5, com um intervalo de confiança (IC) que cobre uma faixa relativamente ampla. A média pós-tratamento, por outro lado, reduziu para um valor em torno de 170, com um IC um pouco menor do que o observado antes do tratamento. Isso indica uma diminuição geral nos valores medidos (Gráfico 2 C).

A mediana pré-tratamento está abaixo da média, indicando uma assimetria nos dados, com uma cauda mais longa para valores maiores. Em contraste, a mediana pós-tratamento está próxima à média, sugerindo que a distribuição pós-tratamento é mais simétrica (Gráfico 2 C).

A diminuição da média, que se alinha à mediana, sugere que a PDT foi capaz de reduzir o padrão de cores da mucosa, mais próximo ao padrão da mucosa saudável.

Gráfico 2 - Histograma pré-tratamento (A), histograma pós-tratamento (B), média e mediana pré e pós-tratamento (C).





Fonte: Autora

A Tabela 2 mostra que há uma diferença estatisticamente significativa entre as médias pré e pós-tratamento.

Tabela 2 - Teste t para amostras pareadas.

			estatística	gl	p
PRÉ-TRATAMENTO	PÓS-TRATAMENTO	t de Student	7.11	16.0	<.001

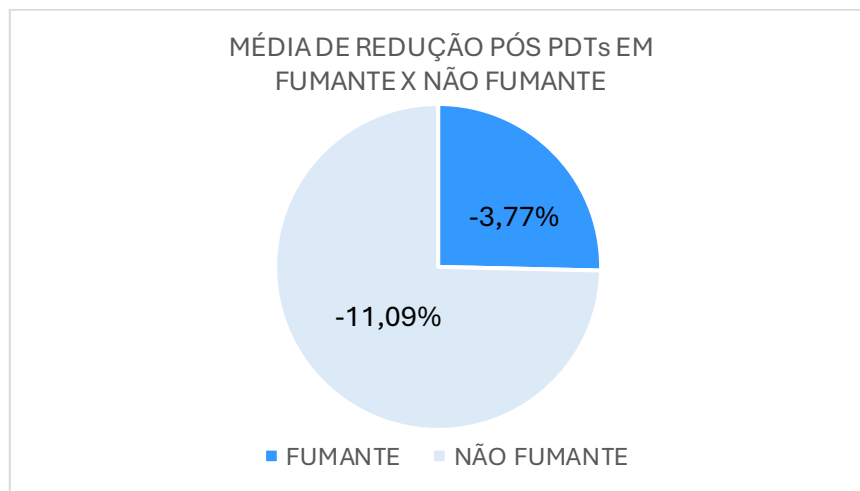
Nota. $H_a \mu \text{ Medida 1} - \text{Medida 2} \neq 0$

Fonte: Autora

O tabaco, em conjunto com outros fatores de risco, adiciona uma ameaça potencial às doenças bucais [28]. Além disso, a quantidade de protetor solar e a forma como ele é aplicado varia consideravelmente entre os indivíduos, o que, por sua vez, afeta significativamente o grau e a duração da proteção recebida [29]. Estas são algumas variáveis que podem ter contribuído para o desvio padrão dos dados. De fato,

os participantes desse estudo fumantes tiveram uma melhora reduzida, em comparação aos não fumantes (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Média de redução da fluorescência pós-PDT entre fumantes e não fumantes.



Fonte: Autora

A PDT é um procedimento minimamente invasivo que é clinicamente utilizado no tratamento de várias doenças oncológicas humanas, como câncer de pele, esôfago, cabeça e pescoço, pulmão e bexiga. No entanto, a PDT também tem várias aplicações não oncológicas, incluindo o tratamento de doenças humanas não malignas, como as dermatológicas (acne, verrugas, fotoenvelhecimento, psoríase, malformações vasculares, hirsutismo, quelóide e alopecia), oftalmológicas (coriorretinopatia serosa central e neovascularização da córnea), cardiovascular (aterosclerose e varizes esofágicas), bucal (líquen plano oral), neurológica (doença de Alzheimer), esquelética (artrite reumatóide), gastrointestinal, e doença de Crohn [30].

A PDT produz efeitos principalmente superficiais. Devido a uma penetração limitada da luz através dos tecidos, a profundidade da destruição do tumor varia de

alguns milímetros a um centímetro. Essa aparente desvantagem pode ser explorada favoravelmente no tratamento de doenças superficiais, como condições pré-malignas (displasia da mucosa, ceratose actínica), carcinoma *in situ* ou tumores superficiais (como mesotelioma pleural maligno ou carcinomatose disseminada intraperitoneal [31]).

Um dos resultados obtidos após o tratamento da PDT e a análise anatomopatológico revelou a ausência QA, o diagnóstico foi granuloma piogênico é mais um tipo de lesão reativa de natureza inflamatória [32].

A PDT tem se destacado como uma opção eficaz no tratamento de diversas condições, incluindo lesões precoces de câncer. A literatura existente sugere que a frequência e a duração do tratamento podem influenciar significativamente os resultados clínicos, em outro estudo os participantes que não haviam eliminado todas as lesões de CA na área de tratamento no final do curso número 1 participaram de um segundo curso de tratamento de quatro semanas [33].

Uma análise crítica dos protocolos atuais de PDT revela algumas limitações, como a falta de personalização nas abordagens terapêuticas. Protocolos rígidos podem não atender às necessidades específicas de cada paciente, resultando em respostas não satisfatória ao tratamento. Portanto, é crucial que os profissionais de saúde estejam abertos à possibilidade de adaptar os protocolos com base em evidências e nas características individuais dos pacientes. Sugerimos a implementação de um modelo que inclua um maior número de sessões de PDT, aliado a uma revisão dos protocolos existentes. Esta mudança pode envolver a realização de sessões de acompanhamento mais frequentes ou métodos de aplicação que atendam melhor às necessidades dos pacientes.

As implicações práticas dessas sugestões são significativas. A adoção de um modelo de tratamento mais flexível pode exigir uma reestruturação na organização dos serviços de saúde e capacitação adicional para os profissionais envolvidos. No entanto, os potenciais benefícios para a eficácia do tratamento e a satisfação dos pacientes justificam esses esforços.

É fundamental que a pesquisa nessa área continue, com o objetivo de validar essas sugestões e assegurar que os pacientes recebam o tratamento mais eficaz e personalizado.

CONCLUSÃO

O diagnóstico por fluorescência aparenta ser uma ferramenta promissora para o diagnóstico de displasias orais, evidenciando um aumento no número de cores em comparação com os lábios saudáveis, que não são visíveis clinicamente.

A PDT pode ser uma técnica promissora para o tratamento de QA, já que ela foi capaz de reduzir o padrão de cores da mucosa afetada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] S. G. NICOLAU, L. BĂLUS, **CHRONIC ACTINIC CHEILITIS AND CANCER OF THE LOWER LIP.**, British Journal of Dermatology, Volume 76, Issue 6, 1 June 1964, Pages 278–289, doi: org/10.1111/j.1365-2133.1964.tb14529.x
- [2] Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. **Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases.** Oral Dis. 2004 Jul;10(4):212-6. doi: 10.1111/j.1601-0825.2004.01004.x. PMID: 15196142.
- [3] Wood NH, Khammissa R, Meyerov R, Lemmer J, Feller L. **Queilite actínica: relato de caso e revisão da literatura.** Eur J Dent. Janeiro de 2011; 5(1):101-6. PMID: 21228959; PMCID: PMC3019754.
- [4] NEVILLE, B.W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; CHI, A. C. **“Patologia Oral e Mailofacial”**. Tradução: Renata Tucci, Mônica Israel, 4 ed., 2016. 773 p.
- [5] NEVILLE, B.W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; CHI, A. C. **“Patologia Oral e Mailofacial”**. Tradução: Renata Tucci, Mônica Israel, 4 ed., 2016. 737 p.
- [6] Manganaro AM, Will MJ, Poulos E. **Queilite actínica: uma condição pré-maligna.** GenDent. 1997 setembro-outubro; 45(5):492-4. PMID: 9515418.
- [7] Rojas IG, Martínez A, Pineda A, Spencer ML, Jiménez M, Rudolph MI. **Increased mast cell density and protease content in actinic cheilitis.** J Oral Pathol Med. 2004 Oct;33(9):567-73. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.00242.x. PMID: 15357678.

- [8] CINTRA, J.S.; TORRES, S.C.M.; FELIPPE SILVA M.B.; JUNIOR, L.R.C.M.; FILHO, TSC Wong, D. Wiesenfeld, **“Oral Cancer”**, Australian Dental Journal 2018; 63:(1 Suppl): S91–S99, doi: 10.1111/adj.12594, 2018.
- [9] Rajan Saini, Nathan V. Lee, Kelly Y. P. Liu and Catherine F. Poh, **“Prospects in the Application of Photodynamic Therapy in Oral Cancer and Premalignant Lesions”**, Cancers 2016, 8, 83; doi:10.3390/cancers8090083, Received: 26 July 2016; Accepted: 30 August 2016; Published: 2 September 2016.
- [10] K. Moghissi, Kate Dion, Sally Gibbins, **“A Surgical View of Photodynamic Therapy in Oncology: A Review”**, Thieme Medical, received July 15/2015, accepted after revision August 25/2015, published online October 15/2015.
- [11] RICCI, H.A.; PRATAVIEIRA, S.; JUNIOR, A. B.; BAGNATO, V. S.; KURACHI, C. **“Ampliando a visão bucal com fluorescência óptica”**. Rev. Assoc. paul. Cir. Dent. 2013;67(2):129-35. Artigo 8B - Ampliando a visão bucal - fluxo 802.indd. Recebido em: Abr/13. Aprovado em: Mai/13.
- [12] Bérengère Obstoy, Mathieu Salaun, Pierre Bohn, Liana Veresezan, Richard Sesboué, Luc Thiberville, **“Photodynamic therapy using methylene blue in lung adenocarcinoma enograft and hamster cheek pouch induced squamous cell carcinoma”**. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 15 (2016) 109–114.
- [13] Patrizia Agostinis, Kristian Berg, Keith A. Cengel, MD, Thomas H. Foster, Albert W. Girotti, Sandra O. Gollnick, Stephen M. Hahn, MD, Michael R. Hamblin, Asta Juzeniene, David Kessel, Mladen Korbelik, Johan Moan, Pawel Mroz, MD, Dominika Nowis, MD, Jacques Piette, Brian C. Wilson, Jakub Golab, **“Photodynamic Therapy of Cancer: An Update”**, CA CANCER J CLIN 2011;61:250–281.

[14] Dennis E.J.G.J. Dolmans, Dai Fukumura and Rakesh K. Jain, “**Photodynamic therapy for câncer**”, Nature Publishing Group, 380, MAY 2003, VOLUME 3.

[15] Anine M Crous and Heidi Abrahamse, “**Lung cancer stem cells and low-intensity laser irradiation: a potential future therapy?**”. BioMed Central Ltd., Crous and Abrahamse Stem Cell Research & Therapy 2013, 4:129.

[16] Eduardo Grokoski, Eduardo Bauml Campagnoli, Maristela Hoffmann Giraldi, Mariane Aparecida Savi Sanson, “**AÇÃO DO FOTOSSENSIBILIZADOR AZUL DE METILENO EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES SOBRE LINHAGENS DE FIBROBLASTOS (3T3)**”, Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Odontologia, EAIC 2018.

[17] Ian J. Macdonald, Thomas J. Dougherty, “**Basic principles of photodynamic therapy**”, Photodynamic Therapy Center, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY 14263, USA, Received 15 April 2000, Accepted 8 June 2000.

[18] Mina N. Le MD, Beverly R. Wuertz BA, Merrill A. Biel MD, Rachel L. Thompson BS, Frank G. Ondrey MD, “**Effects of methylene blue photodynamic therapy on oral carcinoma and leukoplakia cells**”, Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2022; 7:982–987, Received 5 December 2021, Accepted 31 January 2022.

[19] Barbara Kofler, Angela Romani, Christian Pritz ID, Teresa Bernadette Steinbichler, Volker Hans Scharfing, Herbert Riechelmann and Jozsef Dudas, “**Photodynamic Effect of Methylene Blue and Low Level Laser Radiation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Cell Lines**”, Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 1107; doi:10.3390/ijms19041107, Received 22 February 2018, Accepted 4 April 2018, Published 7 April 2018.

[20] K. Orth, G. Beck, F. Genze, A Rück, “**Methylene blue mediated photodynamic therapy in experimental colorectal tumors in mice**”, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 57 (2000) 186–192, Received 20 January 2000, Accepted 12 August 2000.

[21] RICCI, H.A.; PRATAVIEIRA, S.; JUNIOR, A. B.; BAGNATO, V. S.; KURACHI, C. “**Ampliando a visão bucal com fluorescência óptica**”. Rev. Assoc. paul. Cir. Dent. 2013;67(2):129-35. Artigo 8B - Ampliando a visão bucal - fluxo 802.indd. Recebido em: Abr/13. Aprovado em: Mai/13.

[22] Takahama Junior et al.: **Usefulness of tissue autofluorescence imaging in actinic cheilitis diagnosis**. Journal of Biomedical Optics. July 2013 • Vol. 18(7). DOI: 10.1117/1.JBO.18.7.076023.

[23] WEYNE, G. R. S. **Determinação do tamanho da amostra em pesquisas experimentais na área de saúde**. Arq. Med. ABC 2004, 29 (2): 87-90.

[24] Herbold TM, Busse H, Uhlig CE. **Catarata bilateral e corectopia após depilação de sobrancelha a laser [corrigida]**. Oftalmologia. 2005 Sep;112(9):1634-5. doi: 10.1016/j.ophtla.2005.03.032. Erratum em: Oftalmologia. 2006 Jun;113(6):984. PMID: 16139667.

[25] The jamovi project (2024). **jamovi**. (Version 2.5) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

[26] R Core Team (2023). **R: A Language and environment for statistical computing**. (Version 4.3) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from CRAN snapshot 2024-01-09).

- [27] Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q. **Photodynamic therapy**. J Natl Cancer Inst. 1998 Jun 17;90(12):889-905. doi: 10.1093/jnci/90.12.889. PMID: 9637138; PMCID: PMC4592754.
- [28] Arnaud, R. R., Soares, M. S. M., Paiva, M. A. F. de., Figueiredo, C. R. L. V. de., Santos, M. G. C. dos., & Lira, C. C.. (2014). **Queilite actínica: avaliação histopatológica de 44 casos**. Revista De Odontologia Da UNESP, 43(6), 384–389. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.1038>.
- [29] Kaugars GE, Pillion T, Svirsky JA, Page DG, Burns JC, Abbey LM. **Actinic cheilitis: a review of 152 cases**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999 Aug;88(2):181-6. doi: 10.1016/s1079-2104(99)70115-0. PMID: 10468463.
- [30] Sachin C. Sarode, Gargi S. Sarode, Namrata Sengupta, Nilesh Kumar Sharma, Shankargouda Patil, **Calcified keratin pearls in oral squamous cell carcinoma, Oral Oncology**, Volume 109, 2020, 104681, ISSN 1368-8375, <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104681>.
- [31] Bhandari A, Bhatta N. **Tobacco and its Relationship with Oral Health**. JNMA J Nepal Med Assoc. 2021 Nov 15;59(243):1204-1206. doi: 10.31729/jnma.6605. PMID: 35199764; PMCID: PMC9124323.
- [32] Henderson SI, King KL, Karipidis KK, Tinker RA, Green AC. **Eficácia, conformidade e aplicação de protetor solar para proteção contra radiação ultravioleta solar na Austrália**. Prática de Res Saúde Pública. 10 de março de 2022; 32(1):3212205. DOI: 10.17061/phrp3212205. PMID: 35290998.

- [33] Jafarzadeh H, Sanatkhani M, Mohtasham N. **Oral pyogenic granuloma: a review**. J Oral Sci. 2006 Dec;48(4):167-75. doi: 10.2334/josnusd.48.167. PMID: 17220613.
- [34] Correia JH, Rodrigues JA, Pimenta S, Dong T, Yang Z. **Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions. Pharmaceutics**. 2021 Aug 25;13(9):1332. doi: 10.3390/pharmaceutics13091332. PMID: 34575408; PMCID: PMC8470722.
- [35] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. **Terapia fotodinâmica do câncer: uma atualização**. CA Câncer J Clin. 2011 julho-agosto; 61(4):250-81. DOI: 10.3322/caac.20114. Epub 2011 26 de maio. PMID: 21617154; PMCID: PMC3209659.
- [36] Held L, Eigentler TK, Leiter U, Garbe C, Berneburg MJ. **Combinação eficaz de terapia fotodinâmica e imiquimod 5% creme no tratamento de ceratoses actínicas: três casos**. Biomed Res Int. 2013;2013:102698. DOI: 10.1155/2013/102698. Epub 2012 27 de dezembro. PMID: 23484071; PMCID: PMC3591197.
- [37] Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale KV, Behera SK, Kurrey NK, Kalia K, Mandoli A. **Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics**. Oral Oncol. 2021 Oct;121:105451. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105451. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34329869.
- [38] Hung-Pin Lin, Hsin-Ming Chen, Chuan-Hang Yu, Hsiang Yang, Yi-Ping Wang, Chun-Pin Chiang. **“Topical photodynamic therapy is very effective for oral verrucous hyperplasia and oral erythroleukoplakia”**, J Oral Pathol Med (2010) 39: 624–630.

ANEXOS

ANEXO 1



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FOU SP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diagnóstico por fluorescência e tratamento fotodinâmico de lesões orais pré-cancerígenas

Pesquisador: JULIANA CRISTINA OLIVERIO DE ARAUJO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70423923.2.0000.0075

Instituição Proponente: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.211.798

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 01 de Agosto de 2023

Assinado por:
Margareth Oda
(Coordenador(a))

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227 - 1° andar , sala 02 - Administração
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7960 **E-mail:** cepfo@usp.br

ANEXO 2

ORIENTAÇÃO DE PREVENÇÃO A EXPOSIÇÃO SOLAR

- Evitar exposição prolongada ao sol entre 10h e 16h.
- Procurar lugares com sombra.
- Usar proteção adequada, como roupas, bonés ou chapéus de abas largas, óculos escuros com proteção UV, sombrinhas e barracas.
- Aplicar na pele, antes de se expor ao sol, filtro (protetor) solar com fator de proteção 30, no mínimo. É necessário reaplicar o filtro solar a cada duas horas, durante a exposição ao sol, bem como após mergulho ou grande transpiração. Mesmo filtros solares “à prova d’água” devem ser reaplicados.
- Usar filtro solar próprio para os lábios.
- Em dias nublados, também é importante o uso de proteção.
- As tatuagens podem esconder lesões, portanto, merecem atenção.
- Nas atividades ocupacionais, pode ser necessário reformular as jornadas de trabalho ou a organização das tarefas desenvolvidas ao longo do dia.

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/dezembro/cancer-de-pele-saiba-como-prevenir-diagnosticar-e-tratar>

APÊNDICES**APÊNDICE 1****FICHA DE ANAMNESE**

Nome _____

RG. nº _____ Órgão Expedidor _____ CPF nº _____

Data de Nascimento ____ / ____ / ____ Sexo _____

Naturalidade _____ Nacionalidade _____

Estado Civil _____ Profissão _____

Endereço Residencial _____

Há quanto tempo trabalha exposto ao sol _____

Horas por dia fica exposto _____

Questionário de Saúde

Sofre de alguma doença: () Sim () Não

Qual(is) _____

Está em tratamento médico atualmente? () Sim () Não.

Gravidez: Sim () Não ()

Está fazendo uso de alguma Medicação? () Sim () Não

Qual(is) _____

Nome do Médico Assistente/telefone: _____

Teve alergia? () Sim () Não -Qual(is) _____

Já foi operado? () Sim () Não -Qual(is) _____

Teve problemas com a cicatrização? Sim () Não ()

Teve problemas com a anestesia? Sim () Não ()

Teve problemas de Hemorragia? Sim () Não ()

Sofre de alguma das seguintes doenças?

Febre Reumática: Sim () Não ();

Problemas Cardíacos: Sim () Não ();

Problemas Renais: Sim () Não ();

Problemas Gástricos: Sim () Não ();

Problemas Respiratórios: Sim () Não ();

Problemas Alérgicos: Sim () Não ();

Problemas Articulares ou Reumatismo: Sim () Não ()

Diabetes: Sim () Não () _____

Hipertensão Arterial: Sim () Não ();

Hábitos: _____

Antecedentes Familiares _____

Outras observações importantes: _____

Declaro que as informações acima prestadas são totalmente verdadeiras.

Local, _____ Data ____/____/____

Assinatura do Paciente ou seu Responsável Legal

Rubrica do Pesquisador Responsável	Rubrica do(a) Participante da Pesquisa

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária - CEP: 05508-000
Fone (11) 2810-1570 ou (11) 2810-1572
São Paulo/SP - Brasil
<http://mprofissional.ipen.br>

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento Econômico do Governo do Estado de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) do Governo Federal