

# Estratégias para o manejo da dor na terapia fotodinâmica nas lesões de pele malignas e pré-maligna: revisão integrativa

## *Strategies for pain management in photodynamic therapy in malignant and premalignant skin lesions: integrative review*

Juliana Helena Santile<sup>1</sup> • Michelle Barreto Requena<sup>2</sup> • Ana Gabriela Salvio<sup>3</sup> • Vanderlei Salvador Bagnato<sup>4</sup>  
Elisangela Ramos de Oliveira<sup>5</sup>

### RESUMO

Esta revisão integrativa teve como objetivo avaliar as estratégias para o manejo da dor em pacientes tratados com TFD. A busca foi realizada na base de dados Pubmed, considerando artigos publicados entre 2014 e 2019. Foram encontrados 238 artigos, dos quais 184 foram excluídos e 54 foram incluídos na análise. As estratégias encontradas foram divididas em dois grupos: métodos aplicados no manejo da dor durante o tratamento e modificações no protocolo TFD visando o alívio da dor. De acordo com os resultados, a estratégia mais adotada foi a administração de ar frio durante a irradiação, que tem sido relatada como uma estratégia que mostra adequada analgesia e uma alternativa aceitável pelos pacientes. Existem novas estratégias que têm sido exploradas na literatura com o objetivo de melhorar a tolerabilidade à dor durante a TFD; no entanto, mais estudos são fundamentais para avaliar possíveis interferências na eficácia do tratamento.

**Descritores:** Fotoquimioterapia; dor; neoplasias cutâneas; queratose actínica.

### ABSTRACT

This integrative review was focused on evaluating the strategies for pain management for patients treated with PDT. The search was carried out in the Pubmed database, considering articles published between 2014 and 2019. A total of 238 articles were found, from which 184 were excluded and 54 were included in the analysis. The strategies found were divided into two groups: methods applied for pain management during the treatment and PDT protocol modifications aiming for pain relief. According to the results, the most adopted strategy was the cold air administration during irradiation, which has been reported as a strategy that shows adequate analgesia and an acceptable alternative for patients. There are new strategies that have been explored in the literature aiming to improve the pain tolerability during PDT; however, more studies are fundamental to evaluate possible interferences in the treatment effectiveness.

**Descriptors:** photochemotherapy; pain; skin cancer; actinic keratosis.

### NOTA

- 1 Especialista em Oncologia, pela residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer (2020). Bacharel em Enfermagem, pela Faculdade Fundação Educacional "Dr. Raul Bauab" (2017).
- 2 Possui graduação em Bacharelado em Física pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho de Rio Claro (2012) é Mestre em Ciências pelo programa de Física Biomolecular do Instituto de Física da Universidade de São Paulo (2015). Doutora em Ciências pelo programa de Física Biomolecular do Instituto de Física da Universidade de São Paulo (2019).
- 3 Possui graduação em Medicina pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP (1998), residência em Dermatologia pela UNESP e doutorado em Patologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP (2006). Atualmente é dermatologista da Fundação Amaral Carvalho. Tem experiência na área de Dermatologia, com ênfase em Oncologia e Terapia Fotodinâmica.
- 4 Bacharelado em Física - USP, e Engenharia de Materiais - UFSCar em 1981. Doutorado em Física - Massachusetts Institute of Technology - MIT em 1987. Atualmente é professor titular da Universidade de São Paulo, e diretor do Instituto de Física de São Carlos. Publicou cerca de 700 artigos em periódicos especializado. Possui 29 capítulos de livros e 7 livros publicados. Orientou mais de 100 teses entre mestrado e doutorado, nas áreas de Física, Odontologia e Medicina. Recebeu diversos prêmios e homenagens. Atua na área de Física Atômica e Aplicações da Óptica nas Ciências da Saúde. Trabalha com átomos frios, Condensados de Bose-Einstein e ações.
- 5 Possui graduação em Enfermagem - Faculdades Integradas de Jaú (2006). Mestrado em Biotecnologia da Medicina - Universidade Estadual Paulista - UNESP de Botucatu (2014). Doutoranda do Programa de Enfermagem pela Universidade Estadual Paulista - UNESP de Botucatu. Atualmente é enfermeira no Hospital Amaral Carvalho, onde atuou no setor craniobucomaxilofacial com ênfase em assistência ao paciente laringectomizado, está atualmente no Departamento de Pele/Partes Moles com ênfase em Terapia Fotodinâmica (TFD). Docente com experiência em Metodologias Ativas.

## INTRODUÇÃO

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma modalidade terapêutica que se baseia na interação de um fotossensibilizador (FS) com uma fonte luz de comprimento de onda específico e o oxigênio molecular. A interação destes três componentes promove reações fotoquímicas com produção de moléculas altamente reativas, como o oxigênio singlete, ocasionando morte da célula-alvo por necrose ou apoptose<sup>(1,2)</sup>. Parâmetros como tempo de irradiação, taxa de fluência da luz, concentração do FS e tempo de incubação adequado são essenciais para garantir a eficiência da técnica.

Para o tratamento de lesões de pele com TFD, o acúmulo do FS endógeno, a Protoporfirina IX (PpIX), costuma ser dado a partir da aplicação tópica de precursores como o ácido aminolevulínico (ALA) ou aminolevulinato de metila (M-ALA)<sup>(3)</sup>. Em decorrência de alterações no seu metabolismo, as células neoplásicas permitem maior acúmulo de FS em comparação ao tecido sadio adjacente o que torna a TFD um tratamento seletivo. Para que ocorra o acúmulo de PpIX em concentração suficiente para o tratamento, é necessário um tempo de incubação após aplicação dos precursores. Esse acúmulo se deve ao fato de a PpIX ser um intermediário no processo de síntese do Heme, sua concentração natural é reduzida, por consequência da expressão controlada do ALA que é seu precursor, cuja a atividade é controlada por meio do *feedback* via concentração Heme. Quando o ALA é administrado topicamente ocorre a conversão em PpIX que é um FS ativo. A administração tópica do ALA rompe o controle de *feedback*, gerando o acúmulo maior de PpIX do que é fisiológico<sup>(3)</sup>.

O câncer pode ser considerado um problema de saúde pública de caráter mundial<sup>(4)</sup>. Sendo o câncer de pele do tipo não melanoma (CPNM) o mais frequente tipo de câncer no mundo. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês *International Agency for Research on Cancer*) cerca de um milhão de lesões ocorreram em 2018 no mundo<sup>(5)</sup>. No Brasil a estimativa segundo dados do INCA é de 176.930 casos novos de CPNM para 2020, sendo que 83.770 serão homens e 93.160 serão mulheres<sup>(6)</sup>. O tratamento padrão para o CPNM é a remoção cirúrgica, mas opções de tratamento não cirúrgico têm sido propostas, a depender sempre do tipo de CPNM que está sendo tratado, os tratamentos propostos podem ser, terapias tópicas com imiquimode a 5% ou fluorouracil a 5%, abordagens destrutivas como: curetagem, crioterapia, ablação a laser podem ser consideradas em pacientes com CBC superficial de baixo risco. Entretanto a TFD é um tratamento eficaz para o CBC superficial e o CBC nodular fino<sup>(7)</sup>. A TFD tem sido amplamente aplicada para lesões de CPNM como carcinoma basocelular (CBC) dos tipos superfi-

ciais e nodulares e Doença de Bowen (carcinoma espinocelular *in situ*) bem como para tratamento de lesões pré malignas, como a queratose actínica (QA), segundo recomendação da agência federal do departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*)<sup>(4,12,13)</sup>. Neste contexto, a TFD pode ser considerada uma alternativa de aplicação mais simples, um tratamento menos invasivo e seguro, além de apresentar resultados estéticos mais satisfatórios que a cirurgia<sup>(2,17)</sup>.

Há ainda a possibilidade de realizar a TFD em combinação com outras técnicas como laser ablativo, microagulhamento ou tratamentos tópicos com 5-fluorouracil na tentativa de aumentar a eficácia do tratamento. Entretanto a TFD isolada ou combinada resulta em ótimos resultados clínicos e cosméticos<sup>(18)</sup>.

Durante a TFD o paciente pode apresentar no local do tratamento, sintomas como: dor em ardência, queimação e prurido, porém há alguns efeitos colaterais mais raros de serem observados como: fotossensibilidade cutânea, eritema e edema<sup>(19)</sup>. Quando comparada a outras técnicas de tratamento de câncer de pele a TFD possui poucos eventos adversos. Todavia, um importante efeito adverso é a dor durante a irradiação que pode se tornar um fator limitante na aceitação do paciente ao tratamento. A dor é descrita pelos pacientes como uma sensação de queimação ou ardência, sobretudo no início da irradiação. O motivo da dor ser mais intensa durante os primeiros minutos da irradiação é devido a maior concentração de FS e consequente maior efeito fotodinâmico, uma vez que com o consumo das moléculas de FS ocorre ao longo do processo de irradiação<sup>(1)</sup>. O mecanismo da dor na TFD ainda não é plenamente conhecido, porém há suposições de que o oxigênio reativo singlete, exerça ação danificando ou estimulando as terminações nervosas periféricas no processo de irradiação e inflamação em decorrência da necrose celular<sup>(1)</sup>.

Dessa forma a redução da dor durante a TFD torna-se uma tarefa desafiadora, pois em consequência da dor sentida durante a TFD pode haver descontinuação do tratamento e recusa de outras formas de tratamento<sup>(1)</sup>. A mensuração da dor é feita na maioria dos artigos utilizando a escala visual analógica (EVA), para avaliar o nível de dor é necessário que o paciente classifique a dor sentida naquele momento em uma numeração de 0 a 10, em que 0 é dor nenhuma e 10 a pior dor para o paciente. O momento em que essa escala é aplicada varia conforme o estudo, podendo ser logo no início da irradiação apenas, ou em um intervalo de tempo, sendo inúmeros os momentos em que a mensuração da dor pode ocorrer<sup>(18)</sup>. Diante dessa problemática, várias estratégias para alívio da dor são estudadas e aplicadas como meio de tornar mais tolerável a terapia, possibilitando

dessa forma que o paciente continue com o tratamento. Entre as estratégias usadas para manejo da dor destacase: analgésicos orais e tópicos, resfriamento com ar frio, pulverização com água fria, hipnose, pausa na irradiação, bloqueios nervosos além da possibilidade de ajustes nos parâmetros da TFD (menores taxas de fluência, tempo de incubação reduzido, TFD fracionada, entre outros)<sup>(17,20)</sup>.

Sendo assim, o objetivo dessa pesquisa é evidenciar por meio de uma revisão integrativa, quais são as estratégias descritas na literatura utilizadas para o manejo da dor referida pelos pacientes submetidos à TFD, de modo a relatar as diferentes estratégias descritas na literatura e evidenciar qual a estratégia mais incidente. Portanto a pergunta norteadora da pesquisa é: conhecimento produzido sobre estratégias para alívio da dor em paciente submetido à TFD.

## METODOLOGIA

A presente revisão integrativa foi realizada percorrendo as seis etapas pertinentes, sendo elas: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos sendo utilizado conforme as exigências metodológicas pertinentes a classificação das publicações em 6 possíveis níveis de evidência, sendo: nível 1: resultados da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; nível 2: resultados de estudos individuais com delineamento experimental; nível 3: estudos quase-experimentais; nível 4: evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa, nível 5: estudos provenientes de relatos de caso ou de experiência e nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa<sup>(21)</sup>.

Para elaboração da pergunta norteadora utilizou-se da estratégia PICO, de forma que está estratégia possibilita maior probabilidade de descobrir evidências relevantes para a prática<sup>(22)</sup>. Sendo que P: paciente submetido à TFD; I: intervenções para alívio da dor; C: diferentes estratégias e O: conhecimento produzido, formulando a seguinte pergunta norteadora: conhecimento produzido sobre estratégias para alívio da dor do paciente submetido à TFD.

O levantamento bibliográfico sucedeu-se no mês de novembro de 2019 na base de dados Pubmed, sendo encontrados 238 artigos, utilizando os seguintes descritores: *Photochemotherapy and pain and ("skin neoplasms" or "Keratinosis actinic")*.

Utilizou-se como critério de inclusão, artigos publicados entre janeiro de 2014 a novembro de 2019. Sendo inclusos artigos disponíveis de forma completa, nos idiomas: inglês, português ou espanhol, menção de avaliação da dor durante a TFD e uso de estratégias que visem à

redução a dor, seja por meio das mudanças nos protocolos ou uso de manejos.

E como critério de exclusão os artigos que não avaliaram a dor do paciente submetido à TFD ou que trouxeram argumentos sobre a dor, porém sem contribuições de estratégias para alívio da mesma.

O levantamento de dados baseou-se nas seguintes informações colhidas nas publicações: ano de publicação, nível de evidência e estratégias usadas pra manejo da dor. Sendo que o ano de publicação foi estipulado, pois desse modo, artigos mais recentes puderam ser avaliados e estudados.

Após foi realizado a análise dos dados, por meio do agrupamento de estratégias iguais ou que abordavam os mesmos princípios para manejo da dor. De modo que uma tabela no Excel foi confeccionada, tabela está que traz todas as estratégias de manejo da dor descritas nos estudos e a porcentagem referente às vezes que as estratégias são citadas nas pesquisas analisados.

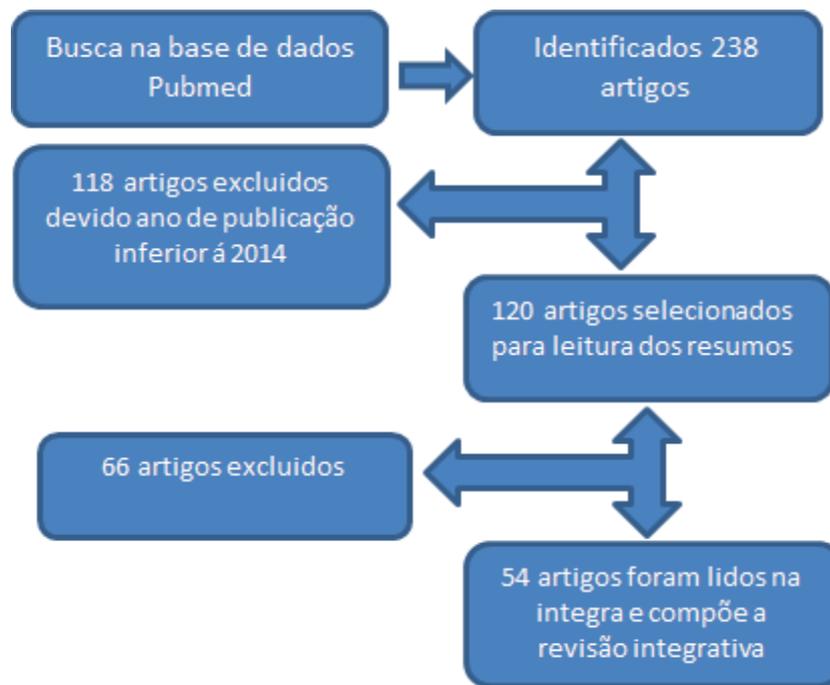
## RESULTADO

Durante a busca na literatura foram encontrados 238 artigos na base de dados Pubmed, destes, 118 foram excluídos por possuírem data de publicação inferior a 2014 desse modo foram admitidos para leitura dos resumos um total de 120 artigos, de modo que 56 foram excluídos por não abordarem o tema proposto, 1 não apresentou os resultados, 7 não estavam disponíveis e 2 eram em idiomas diferentes do inglês, português ou espanhol. Sendo selecionado para estudo um total de 54 artigos que foram lidos na íntegra (Figura 1).

Por meio da análise das publicações selecionadas para o estudo, constatou-se que vinte e dois artigos (40,74%) incluídos no estudo são nível de evidência 1, conforme classificação requerida pelo referencial conceitual utilizado para essa revisão integrativa<sup>(21)</sup>. Doze artigos (22,22%) são níveis de evidências 2, dois artigos (3,70%) são níveis de evidência 3, dezessete artigos (31,48%) são níveis de evidências 4 e apenas um artigo (1,85%) é nível de evidência 5, desse modo o trabalho foi elaborado em sua maioria com os melhores níveis de evidência.

Referente ao ano de publicação, das 54 pesquisas avaliadas, evidenciou-se que 28 dos estudos encontrados correspondia ao intervalo entre 2017 a 2019, compreendendo dessa forma a maior parte da amostra, sendo que 9 artigos correspondem ao ano de 2019, 9 ao ano de 2018 e 10 ao ano de 2017. Referente ao ano de 2016 há 9 publicações, em 2015 10 publicações e 2014 foram encontradas 7 publicações, possibilitando desse modo a avaliação de publicações mais recentes que abrangem a temática.

Referente ao tema abordado nesta revisão foi possível diferenciar duas categorias de intervenções para ma-



**FIGURA 1 – Fluxograma referente à identificação dos artigos para confecção da revisão integrativa, 2020. Jaú, SP, Brasil, 2019.**

Fonte: dados da pesquisa.

nejo da dor: estratégias para manejo da dor (tabela 1) e alterações nos parâmetros da TFD (tabela 2), de modo a tornar menos doloroso e mais tolerável o tratamento proposto ao paciente.

Como é evidenciado pela tabela 1 a estratégia que mais foi utilizada foi o resfriamento por ar frio (Figura 2) correspondendo a 29% dos achados nas publicações, o bloqueio nervoso com anestésico local (Figura 2) é citado 17,40% das vezes como estratégia para alívio da dor, a analgesia oral e as interrupções da irradiação possuem

valores aproximados de citações como estratégia para manejo da dor. Referente à pulverização com água fria e analgesia tópica constatou-se uma frequência de citação de 7,25% dentre as estratégias. Referente ao uso das estratégias para manejo da dor essas terapias citadas foram as mais incidentes, os demais manejos são protocolos recentes que estão em fase de aprimoramento, porém mostram resultados positivos para controle da dor. A Figura 2 contém ilustrações dos dois manejos de dor mais encontrados na literatura.

**TABELA 1 – Porcentagem de citações de terapias de controle da dor. Jaú, SP, Brasil, 2019.**

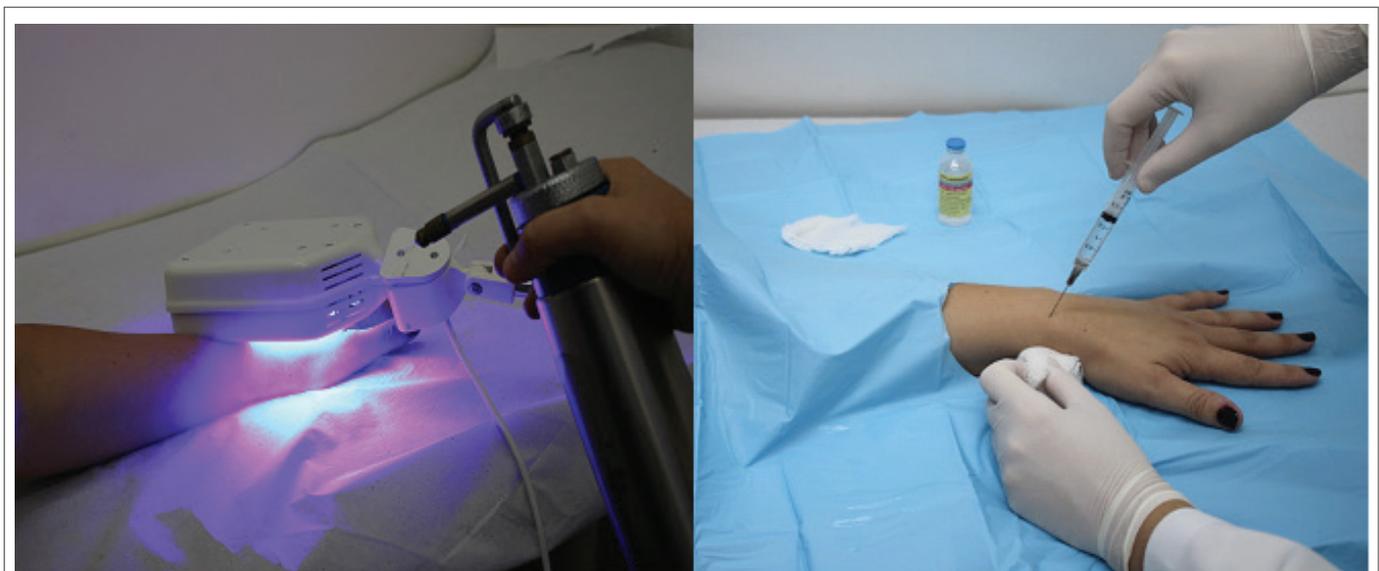
Terapias de controle da dor	%
Resfriamento com ar frio	29,00%
Bloqueio nervoso com anestésico local	17,40%
Analgésico oral	14,50%
Pausa na Irradiação	13,04%
Pulverização com água fria	7,25%
Analgesia tópica	7,25%
Analgesia por inalação	2,90%
Estimulação elétrica transcutânea	1,45%
Distração	1,45%
Hipnose	1,44%
Analgesia intravenosa	1,44%
Aplicação de esteroide tópico	1,44%
Spray anti-noceptivo	1,44%
<b>Total</b>	<b>100,00%</b>

Fonte: Dados da pesquisa

**TABELA 2 – Porcentagem de citações de alterações nos parâmetros da TFD para manejo da dor. Jaú, SP, Brasil, 2019.**

Ajustes nos parâmetros da TFD	%
ALA x M-ALA	19,15%
Mudanças nas fontes de iluminação	17,02%
TFD combinada com outros tratamentos tópicos	17,02%
Dispositivo emissor de luz baseado em tecido	10,64%
Tempo de incubação reduzido	8,51%
Baixa irradiância	6,38%
Baixa Irradiância em duas etapas	6,38%
Eliminação da incubação	4,26%
Diferentes fluências da luz irradiada	4,26%
Diferente pré-tratamento	4,25%
Protocolo em 2 etapas	2,13%
<b>Total</b>	<b>100,00%</b>

Fonte: dados da pesquisa



**FIGURA 2 – Ilustração dos manejos para alívio da dor mais encontrados na literatura: Resfriamento com ar frio e Bloqueio nervoso com anestésico local. Imagens ilustrativas produzidas no ambulatório de pele e partes mole do Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil, 2020.**

Fonte: Elaborada pela autora

Outra vertente de medidas para alívio da dor, conforme a tabela 2, enquadraram-se os ajustes nos parâmetros da TFD. Esses ajustes compreendem em sua maioria, 19,15%, mudanças no FS para avaliar se há mudanças na dor referido pelo paciente, em evidência igual está a utilização de diferentes fontes de irradiação e a combinação da TFD com outros tratamentos tópicos corresponde a 17,02%, a utilização de um dispositivo emissor de luz baseado em tecido também surgiu em um total de 10,64%, os protocolos envolvendo baixa irradiância ou baixa irradiância em duas etapas corresponderam a um total de 6,38% em comparação às outras estratégias. Essas alterações de protocolos culminaram em alterações nos padrões de dor referido pelo paciente.

## DISCUSSÃO

Com os dados obtidos na presente revisão, foi possível constatar que a dor sendo o evento adverso mais comum que acomete os pacientes submetidos a TFD, estratégias que visem seu alívio são fundamentais para aumentar a tolerabilidade ao tratamento possibilitando a continuidade do mesmo<sup>(23,24)</sup>.

A estratégia mais incidente no alívio da dor é o resfriamento do local da irradiação com ar frio, sendo esta a prática mais utilizada e que apresenta melhores resultados no alívio da dor, porém, atualmente avalia-se a possibilidade de ocorrer diminuição da eficácia da TFD com a utilização do ar frio. Por meio de estudos realizados chegou-se a conclusão de que o ar frio proporcionaria uma

redução na fotodegradação da PpIX durante a TFD, consequentemente, levando a um efeito reduzido da terapia, de modo que os pacientes do estudo eram mais propensos a apresentar piores resultados clínicos 3 meses após o tratamento<sup>(23)</sup>. Conclui-se por meio do estudo que o ar frio leva a vasoconstrição local, diminuindo a produção de oxigênio singlete, limitando desse modo a eficácia do tratamento. Neste estudo é indicado o uso moderado do ar frio como estratégia para alívio da dor, no entanto essa estratégia ainda é considerada válida e útil pra o controle da dor, sendo considerada a possibilidade por meio de estudos de aumentar o tempo de incubação do FS ou a duração da irradiação com o intuito de compensar a possível diminuição da eficácia advinda dessa estratégia, e proporcionando controle da dor por meio desta técnica<sup>(25)</sup>. De acordo com a presente revisão foi possível evidenciar 20 artigos que citam o uso de resfriamento local com ar frio, todos são unânimes em dizer que essa é a melhor estratégia para manejo da dor durante a TFD, entretanto apenas 2 artigos indicam que há redução da eficácia da TFD com o uso dessa estratégia.

O bloqueio nervoso com anestésico local consegue diminuir consideravelmente a dor causada pela TFD, de modo que há estudos que referem-se ser esta opção mais eficaz que o uso do ar frio, o bloqueio nervoso mostra-se eficaz para redução da dor acentuada. Entretanto, o bloqueio deve ocorrer com o uso de anestésico sem vasoconstritor para possibilitar o aporte adequado de oxigênio na área que está sendo tratada, garantindo a eficácia do tratamento<sup>(23,25,26)</sup>.

Os analgésicos orais mostraram-se importantes aliados, principalmente no uso concomitante com outras estratégias. Um estudo evidenciou que pacientes que fazem uso crônico de analgésicos orais demonstraram maiores escores de dor, mesmo ao receber a analgesia no dia da TFD. Um questionamento apontado é pelo fato de que pacientes em uso crônico de analgésico mostram um limiar de dor baixo, respaldando dessa forma os escores altos de dor mesmo em uso correto de analgésicos orais<sup>(26)</sup>. Os analgésicos orais são comumente utilizados em conjunto com outras estratégias, de modo a tornar o tratamento mais tolerável ao paciente, essa combinação gera bons resultados para manejo da dor<sup>(1,27,28)</sup>.

As interrupções no momento da irradiação são estratégias usadas com a finalidade de promover o conforto conforme solicitação do paciente. Os pacientes são orientados a relatarem o nível da dor pela qual estão passando e expressam desse modo o desejo de interromper a irradiação por um momento. Há protocolos que relatam o tempo de 1 a 3 minutos de pausa após solicitação do paciente, e ao finalizar o tempo da pausa, o tratamento é retomado. De modo geral, as solicitações para interromper o tratamento são poucas, porém há va-

riações conforme o protocolo que está sendo realizado e se há outra estratégia de alívio da dor sendo aplicada junto a interrupção, o que é comum de ocorrer<sup>(18,27,29,30)</sup>.

A pulverização de água fria tem sido utilizada e demonstra resultados satisfatórios no controle da dor sem interferir na eficácia do tratamento. De acordo com Hambly et al., a água fria combinada com a pausa da irradiação e/ou ar frio resultam em escores mínimos de dor, ocasionando a adesão dessa estratégia como protocolo interno da instituição onde ocorreu o estudo, diante dos resultados satisfatórios apresentado<sup>(26)</sup>.

A analgesia tópica foi utilizada nos protocolos de tratamento em mesma proporção que a pulverização com água fria, entretanto sua eficácia para redução da dor foi falha e insatisfatória, de modo que a analgesia tópica não é considerada eficaz para manejo da dor durante a TFD<sup>(25)</sup>. Estudos trazem que várias combinações para aplicação tópica como analgesia, porém nenhum relatou resultados satisfatórios<sup>(26)</sup>.

Há outras estratégias que estão surgindo recentemente na busca por solucionar esse evento adverso como por exemplo a analgesia por inalação, estimulação transcutânea, distração, hipnose, analgesia intravenosa, aplicação tópica de esteroide e spray anti-noceptivo. A distração é uma técnica utilizada na prática, por se tratar de algo simples, fácil de execução e sem custos, entretanto não há muitos estudos que comprovem sua verdadeira eficácia. Essas novas estratégias são acompanhadas por excelentes resultados no controle da dor relacionada a TFD, sem redução da eficácia da terapia. Para reduzir a dor a partir de todas essas estratégias em estudo, faz-se necessário profissionais habilitados e treinados para condução desses procedimentos. Para realização da hipnose, por exemplo, o profissional deve ser capacitado para executar tal tarefa. Mais estudos nessa linha de cuidados devem ser desenvolvidos, para proporcionar ao paciente maior conforto e confiança ao realizar a TFD<sup>(20,23,24)</sup>.

Referente aos métodos encontrados de alteração de protocolo para manejo da dor, estudos relatam que o precursor ALA mostra-se mais doloroso em comparação ao precursor M-ALA<sup>(30)</sup>. Uma possível explicação seria pelo fato de o M-ALA ser mais absorvido de forma seletiva pelas células alteradas, diferentemente do ALA. Tal fato levaria mais ALA às terminações nervosas, de modo que isso não ocorreria com o M-ALA<sup>(25)</sup>. Entretanto, Oliveira et al demonstraram em ensaios randomizado que não há diferença na dor entre os dois precursores<sup>(2)</sup>.

Diversas fontes de luz podem ser utilizadas para realização da TFD: como lasers, diodos emissores de luz (LED) e luz intensa pulsada. No caso de excitação da PpIX, as fontes de luz mais utilizadas possuem emissão na região do vermelho, azul e a luz natural, que atualmente estuda-se sua aplicação em protocolos de TFD

a luz do dia<sup>(32,33)</sup>. Um estudo com uso de luz intensa pulsada relata que os pacientes tiveram níveis reduzidos de dor e com menor frequência comparado com a TFD aplicada com luz vermelha<sup>(32)</sup>. Por meio de um estudo houve a comparação entre a tolerabilidade da irradiação por LED vermelho e LED verde, evidenciou-se que o LED vermelho apresentou maiores escores de dor que a irradiação utilizando LED verde<sup>(34)</sup>. Outro estudo comparativo entre a aplicação da LED vermelho e azul traz que o LED vermelha mostra-se significativamente mais dolorosa que a LED azul<sup>(27)</sup>.

Em se tratando de terapias tópicas usa-se atualmente os seguintes agentes tópicos no tratamento de QA: 5-fluorouracil, diclofenaco, imiquimod, entre outros. Um estudo comparou a TFD convencional com os agentes tópicos imiquimod e 5-fluorouracil. Os dados mostram resultado em escores de dor reduzido no momento da aplicação dos agentes tópicos, entretanto apresentaram dor de efeito prolongado. Contudo, para a TFD, há a manifestação da dor apenas no momento da irradiação, gerando controvérsias de qual o método seria mais eficaz<sup>(35)</sup>.

O uso de um dispositivo vestível para tratamento de QA do couro cabeludo mostra-se uma alternativa vantajosa ao paciente, já que diante do tempo reduzido de incubação com prolongada irradiação fornece uma alternativa quase que indolor de tratamento. Esse novo protocolo de irradiação foi constatado como não sendo inferior a TFD convencional, entretanto, não demonstrou superioridade de resultados. Porém a irradiação prolongada mesmo havendo redução nos escores de dor pode representar uma técnica onerosa ao nosso Sistema de Saúde<sup>(36)</sup>.

Há uma vertente que traz que a dor durante a TFD está intimamente relacionada a duração do tempo de incubação, uma vez que, quanto maior o tempo de incubação do precursor, mais FS é acumulado, levando a maiores escores de dor. Nesse estudo, a irradiação feita com LED azul sem tempo de incubação do precursor, entretanto dobrando o tempo de irradiação, resultado em escores baixos de dor e o estudo obteve resultados clínicos eficazes<sup>(37)</sup>. Todavia é válido ressaltar que esse protocolo foi realizado em apenas um paciente, que apresentava altos escores de dor na aplicação da TFD convencional, sendo desse modo optado por retirar o tempo de incubação, não sendo encontrado mais estudos na literatura que abordem essa prática.

Foi evidenciado em uma revisão sistemática que

técnicas que proporcionam ativação contínua de níveis baixos de PpIX, através de métodos que utilizam menor irradiância assim como menor tempo de incubação, estão interligados com a redução da dor sem perda da eficácia da TFD<sup>(1,17,38)</sup>. Estudos que trazem o protocolo utilizando a dose total de luz, porém com baixa irradiância mostram-se capazes de reduzir a dor comparado com TFD convencional, sugerindo-se que com a diminuição da irradiância há ativação mais lenta do PpIX, sendo esta, a causa provável de dor associada a TFD. A baixa irradiância não está associada a prejuízos na eficácia do tratamento, sendo constatado por meio de um estudo que o uso de baixa irradiância resultou em menos interrupções da irradiação<sup>(1)</sup>. Outro estudo realizado com baixa irradiância (7 mW/cm<sup>2</sup>) trouxe resultados parecidos de redução da dor em comparação com a TFD convencional de alta irradiância (80 mW/cm<sup>2</sup>), entretanto houve um aumento no tempo de irradiação no protocolo de baixa irradiância, porém com resultados semelhantes<sup>(30)</sup>.

Observa-se com o levantamento da literatura que muitos estudos evidenciam a dor advinda da TFD, todavia não utilizam estratégias para o manejo da mesma, desse modo alguns estudos foram excluídos da presente revisão por possuir essa característica, de evidenciar a dor, entretanto não usar estratégias para manejo.

## CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados torna-se claro que a TFD é uma opção terapêutica relevante para o tratamento do CPNM, com eficácia comprovada. Entretanto, como a dor é um dos eventos adversos mais recorrentes, torna-se o foco de muitos estudos na avaliação de protocolos com o intuito de reduzi-la proporcionando maior conforto ao paciente. No decorrer da revisão foi possível evidenciar que há estratégias com comprovada redução da dor. Porém, do mesmo modo, há estratégias em estudo para melhorias dos protocolos já existentes, essas estratégias em estudos não acometem a eficácia do tratamento e atingem o objetivo de redução da dor. Entretanto, faz-se necessário mais pesquisas no intuito de comprovar a eficácia de novas estratégias para manejo da dor, elaborar protocolos de enfermagem para o manejo adequado da dor causada pela TFD, de modo que o paciente possa adquirir um tratamento eficaz e com mínima dor possível.

## REFERÊNCIAS

- Gholam P, Bosselmann I, Enk AH, Dick J. Low irradiance compared with conventional photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;35(2):110–5.
- de Oliveira ER, Inada NM, Blanco KC, Bagnato VS, Salvio AG. Cancerization Field Treatment using Topical Photodynamic Therapy: a comparison between two Aminolevulinic Acid Derivatives. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2019;101603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101603>
- Bagnato VS. *Terapia Fotodinâmica Dermatológica: Programa TFD Brasil*. São Carlos; 2015. 313 p.
- Dias SRS, Avelino FVSD, Moura ECC, Costa JP. Padrões de cuidados em prevenção e tratamento de extravasamento de antineoplásicos baseado em evidências clínicas. *Rev. Enf. Atual in Derme*. 87, Edição Especial, 2019.
- Ferlay J. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018 : GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144:1941–53.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de pele não melanoma [Internet]. 2020. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma>
- Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10–34.
- Tehranchinia Z, Rahimi H, Ahadi MS, Ahadi MS. Aminolevulinic Acid-photodynamic therapy of Basal cell carcinoma and factors affecting the response to treatment: a clinical trial. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):327.
- Ericson MB, Wennberg A-M, Larkö O. Review of photodynamic therapy in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):1–9.
- Cai M, Fu P, Deng D-Q, Xie H. Efficacy of ALA-PDT in the treatment of fifty cases of skin cancers and precancerous dermatosis. *J Clin Dermatology*. 2009;38(9):605–6.
- Matei C, Tampa M, Poteca T, Panea-Paunica G, Georgescu SR, Ion RM, et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma. *J Med Life*. 2013 Mar;6(1):50–4.
- Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2014.
- Morton C a, Whitehurst C, McColl JH, Moore J V, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):319–24.
- Suarez-Perez JA, Herrera E, Herrera-Acosta E, Lopez-Navarro N, Martin-Cuevas P, Bosch R. Photodynamic therapy in the treatment of extensive Bowen disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):AB164.
- Han J, Kim JE, Park GH, Won CH, Chang SE, Lee MW, et al. Photodynamic therapy of the Bowen disease. *J Dermatol*. 2012;39:252.
- Szeimies R-M, Radny P, Sebastian M, Borrosch F, Dirschka T, Krähn-Sentfleben G, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):386–94.
- Ang JM, Riaz I Bin, Kamal MU, Paragh G, Zeitouni NC. Photodynamic therapy and pain: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2017;19:308–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.07.002>
- Paragh G, Zeitouni NC. Two-Step Irradiance Treatment Can Achieve Excellent Pain Control during Red Light 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses. *Photomed Laser Surg*. 2018;36(3):174–6.
- Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: Revisão da literatura e documentação iconográfica. *An Bras Dermatol*. 2010;85(4):501–11.
- Zaar O, Sjöholm Hylén A, Gillstedt M, Paoli J. A prospective, randomized, within-subject study of ALA-PDT for actinic keratoses using different irradiation regimes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(5):338–42.
- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *einstein* [Internet]. 2010;8(1):102–6. Available from: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v12n3/v12n3a14%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-3111-2007000400002X&lng=pt&tlng=pt%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=pt&tlng=pt%0Ahttp://www.ncbi](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v12n3/v12n3a14%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-3111-2007000400002X&lng=pt&tlng=pt%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=pt&tlng=pt%0Ahttp://www.ncbi)
- Milner KA, Cosme S. The PICO Game: An Innovative Strategy for Teaching Step 1 in Evidence-Based Practice. *Worldviews Evidence-Based Nurs*. 2017;14(6):514–6.
- Gholam P. Photodynamic therapy – Aspects of pain management. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2015;13(1):15–22.
- Anseline W, Grose D, Smith P, Murray S, Messieh A, Billing T. A plant-derived anti-nociceptive spray for reduction of pain with photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2014;11(4):467–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.10.006>
- Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, Gold MH, Goldman MP, Lowe NJ, et al. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide. *Dermatologic Surg*. 2016;42(7):804–27.
- Hambly R; Mansoor N; Quinlan C; Shah Z; Lenane P; Ralph N; Moloney FJ. Factors predicting pain and effect of oral analgesia in topical photodynamic therapy. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9.
- Gholam P, Bosselmann I, Enk A, Fink C. Impact of red versus blue light on tolerability and efficacy of PDT: a randomized controlled trial. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(6):711–7.
- Genouw E, Verheire B, Ongenaes K, De Schepper S, Creytens D, Verhaeghe E, et al. Laser-assisted photodynamic therapy for superficial basal cell carcinoma and Bowen's

- disease: a randomized inpatient comparison between a continuous and a fractional ablative CO2 laser mode. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1897–905.
29. Nissen CV, Heerfordt IM, Wiegell SR, Mikkelsen CS, Wulf HC. Increased protoporphyrin IX accumulation does not improve the effect of photodynamic therapy for actinic keratosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1241–6.
30. Jetter N, Chandan N, Wang S, Tsoukas M. Field Cancerization Therapies for Management of Actinic Keratosis: A Narrative Review. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2018;19(4):543–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0348-7>
31. Dixon AJ, Anderson SJ, Dixon MP, Dixon JB. Post procedural pain with photodynamic therapy is more severe than skin surgery. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* [Internet]. 2015;68(2):e28–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2013.02.002>
32. Giehl KA, Kriz M, Grahovac M, Ruzicka T, Berking C. A controlled trial of photodynamic therapy of actinic keratosis comparing different red light sources. *Eur J Dermatology*. 2014;24(3):335–41.
33. Morton CA. A synthesis of the world's guidelines on photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *G Ital di Dermatologia e Venereol*. 2018;153(6):783–92.
34. Osiecka BJ, Nockowski P, Szepietowski JC. Treatment of actinic keratosis with photodynamic therapy using red or green light: A comparative study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):689–93.
35. Collier NJ, Haylett AK, Wong TH, Morton CA, Ibbotson SH, McKenna KE, et al. Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(6):1277–96.
36. Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, Lecomte F, Maire C, Deleporte P, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp: a randomized, controlled, phase II clinical study evaluating the noninferiority of a new protocol involving irradiation with a light-emitting, fabric-based device (the Flexitheralight p. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):765–73.
37. Gandy J, Labadie B, Bierman D, Zachary C. Photodynamic Therapy Effectively Treats Actinic Keratoses Without Pre-Illumination Incubation Time. *J Drugs Dermatol*. 2017;176(5):139–48.
38. Wiegell SR. Update on photodynamic treatment for actinic keratosis. *Curr Probl Dermatology*. 2015;46:122–8.

Recebido: 2020-02-06

Aceito: 2020-03-25