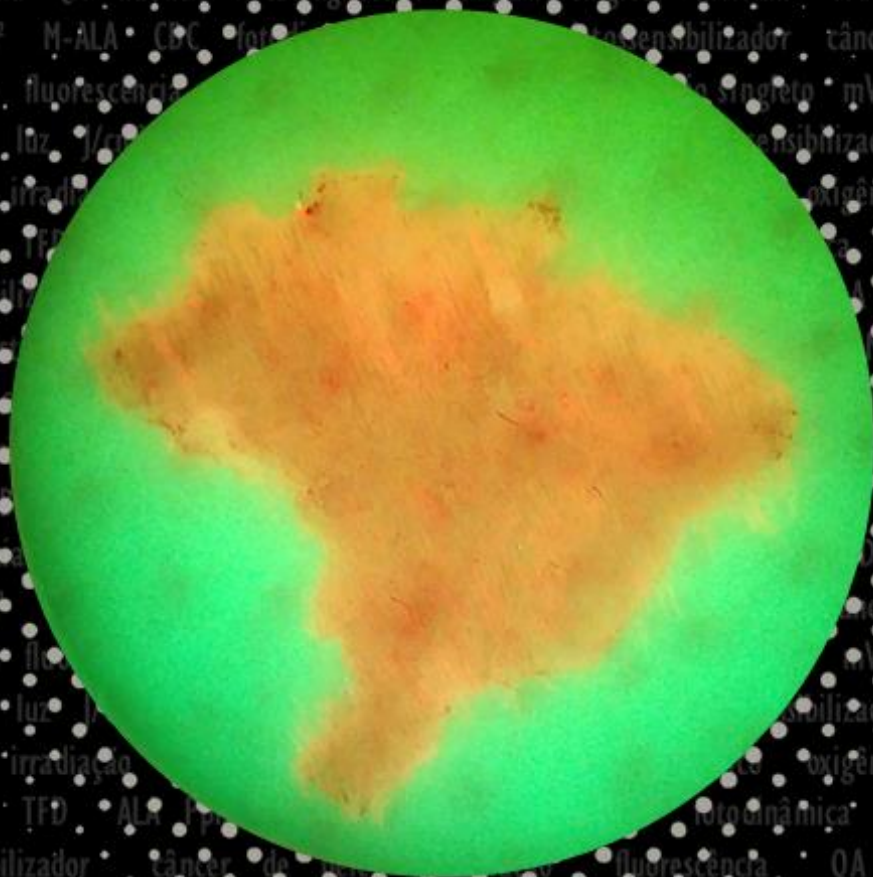


# TERAPIA FOTODINÂMICA DERMATOLÓGICA

## PROGRAMA TFD BRASIL

VOLUME 2

Iª EDIÇÃO



VANDERLEI S. BAGNATO  
MICHELLE B. REQUENA  
ORGANIZADORES

## Copyright© dos autores

Todos os direitos garantidos. Qualquer parte desta obra pode ser reproduzida, transmitida ou arquivada desde que levados em conta os direitos dos autores.

---

Vanderlei S. Bagnato e Michelle B. Requena [Organizadores]

**Terapia fotodinâmica.** São Carlos: Even3 Publicações Editora, 2023. 312 p.

ISBN 978-85-5722-550-3

1. Terapia fotodinâmica. 2. Câncer de pele não melanoma. 3. Lesões pré-malignas. 4. Estudo clínico. 5. Autores. I. Terapia fotodinâmica dermatológica: Programa TFD Brasil

CDD - 610

---

**Capa:** Michelle B. Requena. Mirian D. Stringasci, Lilian T. Moriyama e Dianeth Sara L. Bejar

**Editor:** Michelle Barreto Requena

**Editora do e-book:** Even3 Publicações

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087

## Uso de dermógrafo para otimização da entrega do creme

Michelle B. Requena<sup>1</sup>, Ana Gabriela Salvio<sup>2</sup>, José Dirceu Vollet-Filho<sup>1</sup> e Vanderlei S. Bagnato<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Pele e Partes Moles, Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

O dermógrafo é um equipamento similar a uma máquina de tatuagem, mas com manuseio mais simples e que permite o acoplamento de um menor número de agulhas. Atualmente é bastante utilizado em maquiagens permanentes de aplicações estéticas ou mesmo em marcações cirúrgicas. O uso do dermógrafo relacionado à entrega de fármacos foi explorado em alguns estudos na literatura e, pela primeira vez, para otimização da entrega do creme em terapia fotodinâmica tópica no estudo que será descrito neste capítulo. O protocolo de irradiação utilizado foi o *single visit*. Foram tratadas lesões de carcinoma basocelular nodular comparando a aplicação tópica com a aplicação intradérmica por dermógrafo. Estes pacientes foram acompanhados por até 28 meses.

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087.605425

## **1 Introdução**

A disponibilização de pigmentos ou medicação na pele por dermógrafo se dá por capilaridade após a criação dos furos realizados por agulhas metálicas. O dermógrafo é similar à uma máquina de tatuagem, mas que apresenta um manuseio mais simples e que permite o acoplamento de um menor número de agulhas. [1] Normalmente, a penetração das agulhas pode variar de 0,1 mm a 2 mm, atingindo a derme [2], ou seja, permite uma entrega intradérmica das moléculas de interesse.

As principais aplicações cirúrgicas e estéticas que utilizam dermógrafo para disponibilizar pigmentos referem-se ao preenchimento de espaços no couro cabelo causados por alopecia areata, reconstrução estética de aréolas, mamilos e sobrancelhas, a marcação endoscópica de tumores do cólon, a modificação estética de regiões com queiloide ou vitiligo. [3] O uso de dermógrafo na disponibilização de fármacos foi relatado em estudos clínicos para a remoção de tatuagens, tratamento de verrugas vulgares [3, 4] e infusão de sulfato de bleomicina em lesões queiloideanas [2].

Dada à possibilidade mais eficiente de administração das substâncias na pele, o dermógrafo demonstrava ser uma ferramenta simples e promissora para realizar a entrega intradérmica de precursores de fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica (TFD). Portanto, foi um dos alvos de uma tese de doutorado envolvendo estudos pré-clínicos e clínicos [5]. Neste capítulo, serão resumidos a metodologia e resultados obtidos no estudo clínico piloto e estudo clínico randomizado.

## **2 Estudo clínico piloto**

Tanto o estudo clínico piloto quanto o estudo clínico randomizado foram desenvolvidos em parceria com a dermatologista Dra. Ana Gabriela Salvio do Departamento de Pele e partes Moles do Hospital Amaral Carvalho em Jaú, São Paulo.

Um paciente com Síndrome de Gorlin foi selecionado para o estudo

piloto, por ser afetado por múltiplas lesões de CBC [6]. O paciente de 58 anos, do sexo masculino, possuía cinco lesões nodulares de carcinoma basocelular (CBC) na perna direita e uma na perna esquerda. Os resultados deste estudo foram publicados em 2019 junto com resultados coletados em experimentos em animais. [7]

O protocolo envolveu a aplicação do creme utilizando o dermógrafo comercial brasileiro Dermaflex (Flox, São Paulo - SP, Brasil) que contém uma capsula com 9 agulhas (Figura 1) com calibração prévia de 2 mm de saída das agulhas. O procedimento de curetagem foi previamente aplicado e o protocolo de irradiação utilizado foi o do *single visit*. [8] O creme contendo 20% de cloridrato de aminolevulinato de metila de aminolevulinato de metila (M-ALA) foi manipulado na farmácia do hospital a partir do insumo produzido pela empresa PDT Pharma (Cravinhos – SP, Brasil).



Figura 1. Dermógrafo e a cápsula utilizados no estudo clínico piloto e estudo clínico randomizado.

O material coletado na curetagem foi utilizado para avaliação histopatológica assim como a biópsia por punch de 2 mm coletada 30 dias após o procedimento. Após seis meses do tratamento foi feita a avaliação clínica. Os resultados das biópsias demonstraram ausência de lesão após 30 dias da realização do tratamento. Em seis meses, a avaliação clínica

não constatou nenhuma recidiva e este resultado se manteve durante o seguimento de até 28 meses. Os resultados deste estudo piloto encorajaram a realização do estudo clínico randomizado descrito na próxima sessão.

### **3 Estudo clínico randomizado**

#### ***3.1 Seleção de pacientes***

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos; maiores de 18 anos com lesões malignas do tipo carcinoma basocelular (CBC) subtipo nodular com diâmetro máximo de 2 centímetros (lesões iniciais). Pacientes com lesões múltiplas também foram tratados, desde que cada lesão se enquadrasse nas mesmas características descritas. Foram excluídos do estudo os pacientes com alergia a qualquer um dos componentes do creme; CBC infiltrativo subtipo histológico micro-infiltrativo, esclerodermiforme e plano-cicatricial, terebrante, assim como carcinoma espinocelular ou epidermóide e melanoma; pacientes com porfiria; lesões de CBC tipo nodular maiores de 2 cm de diâmetro; menores de 18 anos; mulheres grávidas e lactantes; mulheres em idade fértil; doenças fotossensíveis, por exemplo, lúpus.

#### ***3.2 Anestesia tópica***

Como a aplicação por meio de dermógrafo poderia gerar leve desconforto, antes da curetagem, foi utilizado de um anestésico tópico a base de lidocaína - 4% (Dermomax® Laboratório Ache, São Paulo, Brasil). Este anestésico foi escolhido por não ter ação de vasoconstrição para que não interferisse na ação fotodinâmica e de acordo com Contin *et al.*, este composto tem demonstrado eficácia em procedimentos injetáveis como venopunção, injeções intradérmicas, subcutâneas ou intramusculares em adultos e crianças, bem como antes de tratamentos a laser sobre a pele ou microinfusão de medicamentos. [9].

Portanto, após análise clínica da lesão, foi aplicado o anestésico,

aguardou-se 30 minutos para efeito, realizou-se a curetagem seguida da aplicação do creme. Para efeito de padronização, mesmo não no grupo que que não envolveu o uso do dermógrafo, caso da aplicação exclusivamente tópica, também foi utilizado o anestésico.

### **3.3 Protocolo de irradiação**

Como mencionado anteriormente, foi utilizado o protocolo *single visit* de irradiação que consiste na realização de duas irradiações em um mesmo dia, sendo a primeira após 180 minutos de incubação e a segunda após mais 90 minutos de incubação. [8] Foi utilizado o sistema comercial de iluminação LINCE® (MMOptics, São Carlos – SP, Brasil), composto por LEDs centrados no comprimento de onda  $630 \pm 10$  nm, com irradiância de  $125 \text{ mW/cm}^2$  e fluência de  $150 \text{ J/cm}^2$ , que leva 20 minutos para realização. [10]

### **3.4 Randomização**

A randomização do estudo foi simples. Uma tabela guiava os profissionais do ambulatório a aplicarem a cada lesão uma das três modalidades aleatoriamente: curetagem seguida da aplicação tópica do creme (GRUPO A), curetagem seguida de aplicação do creme por dermógrafo (GRUPO B) e aplicação do creme por dermógrafo sem a curetagem prévia (GRUPO C). No GRUPO C, como não houve o processo de curetagem, a lesão foi perfurada três vezes no início do tratamento e duas vezes após a primeira irradiação.

### **3.5 Sequência de tratamento**

Após avaliação clínica para selecionar a lesão para o estudo, era feita a assepsia da lesão, coleta de imagem clínica, medida do diâmetro médio, seguida da anestesia tópica. Após 30 minutos, realizava-se a curetagem (apenas nos grupos A e B) e o material colhido era submetido à análise histopatológica. Em seguida, aplicava-se o creme conforme a o protocolo do

grupo selecionado de forma aleatória seguindo uma tabela de randomização previamente elaborada. Assim como estudo piloto, após 30 dias do tratamento, uma biópsia com *punch* de 2 mm era feita para avaliar a presença de lesão residual e após seis meses, era feita a avaliação clínica por dermatoscopia para verificar possíveis recidivas.

A proporção de falha do tratamento e a taxa de sobrevida livre de doença foram estimadas usando a análise de sobrevida de Kaplan-Meier [11] e o teste de *log-rank* (Mantel-Cox) foi utilizado para avaliar a significância da divergência entre os protocolos aplicados, sendo consideradas significativas estatisticamente quando o valor de 'p' foi menor que 0,05. Esta análise foi realizada no programa Statistical Package for the Social Sciences, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago - IL, EUA).

### **3.6 Resultados e discussão**

Foram tratados 69 pacientes e 106 lesões. Um paciente com 1 lesão não retornou após 30 dias do tratamento e 5 lesões não foram confirmadas como CBC na análise histopatológica e, portanto, estas 6 lesões foram desconsideradas do estudo. Portanto, neste estudo, foram tratadas e consideradas 101 lesões de 65 pacientes. Destes pacientes, 30 eram mulheres e 35 homens com média de 64 anos para ambos os sexos. Das 101 lesões, 50 foram consideradas para a aplicação tópica de creme com curetagem prévia (GRUPO A), 40 para aplicação intradérmica de creme por dermógrafo com curetagem prévia (GRUPO B) e 11 para aplicação intradérmica de creme por dermógrafo sem a curetagem prévia (GRUPO C).

Foi definido como resposta completa (RC) a porcentagem de lesões em relação ao total daquele grupo em que o resultado da biópsia coletada 30 dias após o tratamento não detectava lesão residual. Assim, a resposta parcial (RP) foi considerada para as situações em que o exame histopatológico detectava presença de CBC, ou seja, ainda restava parte



da lesão após a TFD. Os pacientes que tiveram RP foram removidos do estudo e a conduta de tratamento foi prescrita pela dermatologista responsável.

Um total de 16 lesões não foi reavaliado após seis meses de tratamento, pois estes pacientes não retornaram. Portanto as lesões avaliadas neste período restringem apenas aos pacientes que retornaram e desconsiderando os casos de RP. A taxa de recidiva para cada protocolo foi calculada considerando a porcentagem de lesões recidivas em relação ao total de lesões avaliadas após seis meses. Os resultados de cada grupo estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados da avaliação de 30 dias e após seis meses da TFD para os grupos tratados, considerando as lesões de todos os diâmetros.

grupos tratados, considerando as lesões de todos os diâmetros:								
Total de lesões por grupo		D* médio (cm)	Total de lesões avaliadas	Lesões com RP	Taxa de RC	Total de lesões reavaliadas	nº de recidivas	Taxa de recidiva
			Após 30 dias			Após seis meses		
A	50	0,6 ± 0,3	50	3	94%	42	4	9,5%
B	40	0,7 ± 0,3	40	2	95%	28	0	0%
C	11	0,7 ± 0,3	11	8	27,3%	2	2	100%

*D\* refere-se ao diâmetro estimado das lesões*

Fonte: REQUENA. [5]

Na avaliação de 30 dias após a TFD, a taxa de RC do GRUPO A foi de 94%. Este resultado corrobora com os resultados obtidos por Angarita *et al.*, estudo com o mesmo protocolo no qual os autores obtiveram 93,75% de RC após 30 dias. [8] Entretanto, no nosso estudo, este protocolo na avaliação clínica após seis meses do tratamento demonstrou que a taxa de recidiva foi de 9,52%.

Considerando o GRUPO B, a taxa de RC em 30 dias foi de 95% e nenhuma recidiva foi detectada após seis meses da TFD. Este fator é uma grande vantagem do procedimento, uma vez que a lesão que teve boa resposta ao tratamento em 30 dias tem menores chances de retornar.

O GRUPO C foi interrompido devido à taxa RC insatisfatória e alta taxa de recidiva verificada após seis meses do tratamento. Inicialmente, acreditava-se a curetagem poderia ser substituída pela aplicação intradérmica, mas estes resultados mostraram que a associação da curetagem à aplicação do creme é indispensável para ter taxas satisfatórias de TFD no tratamento de CBC nodular. [12–14]

Foi feita a análise pelo método de Kaplan-Meier para avaliar as curvas de sobrevida livre de doenças para cada protocolo aplicado (Figura 4). A data da última informação de cada lesão é considerada como um traço sobreposto na curva de sobrevida. No momento em que há RP ou recidiva, a porcentagem de sobrevida livre de doença diminui e um ‘degrau’ pode se observado na curva.

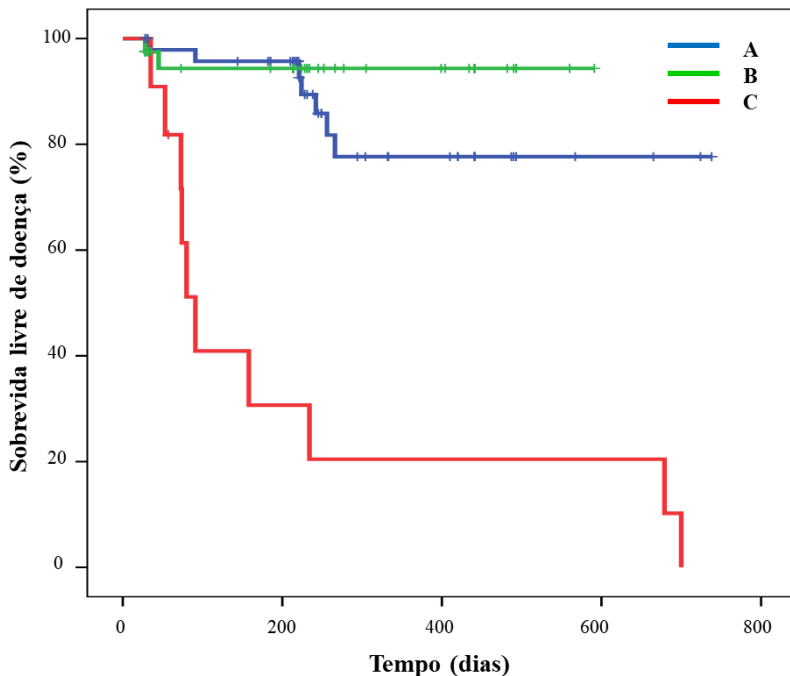


Figura 4. Curvas de porcentagem de sobrevida livre de doença em função tempo de acompanhamento dos pacientes pelo método de Kaplan-Meier. Os traços na vertical sobrepostos nas curvas de sobrevida representam a data da última informação de cada lesão.

Fonte: REQUENA. [5]

Esta análise demonstrou que o GRUPO B (aplicação intradérmica por dermógrafo com curetagem prévia) possui maior eficiência de tratamento em função do tempo, uma vez que a maior parte dos casos tratados permanece livre de doença. A partir do método estatístico de log-rank (Mantel-Cox) foi possível concluir que há alta diferença estatística ( $p < 0,05$ ) entre os grupos avaliados. A Tabela 2 contém os dados gerados pela análise de Kaplan-Meier.

Tabela 2. Parâmetros da análise da curva de sobrevida livre de doença em função tempo de acompanhamento dos pacientes pelo método de Kaplan-Meier.

Total de lesões por grupo	Lesões residuais ou recidivas	Média de tempo de sobrevida livre de doença (dias)	Desvio Padrão (dias)	Máximo de tempo de acompanhamento (dias)	Média de sobrevida livre de doença (%)
A 50	7	619	40	738	84
B 40	2	560	22	591	95
C 11	10	222	82	700	32

Fonte: REQUENA. [5]

#### 4 Conclusão

Este estudo foi conduzido após obtenção resultados satisfatórios da eficiência na distribuição e formação da PpIX em experimentos em animais. [5] Além disso, considerando o fato de ser um equipamento de produção nacional, ter baixo custo e simples manuseio, a viabilidade de aplicação clínica tornou-se bastante relevante.

O protocolo que envolveu a aplicação do creme por dermógrafo sem curetagem prévia teve resultado insatisfatório e, por isso, foi interrompido durante o estudo. Embora a aplicação intradérmica facilite a permeação do creme e melhore a formação da PpIX em camadas mais profundas da lesão, ficou evidente que ainda há necessidade da curetagem das lesões para garantir uma maior eficiência da TFD. Nos demais grupos, as taxas de cura foram todas acima de 90%, utilizando ou não o dermógrafo após a curetagem.

Contudo, a partir da análise de Kaplan-Meier, foram observadas diferenças significativas entre a aplicação dos métodos e a aplicação do creme por dermatógrafo de destacou como o protocolo mais eficiente de tratamento em longo prazo, diminuindo os eventos de recidivas nos pacientes e, desta forma, favorecendo sua qualidade de vida e a aplicação da TFD no sistema de saúde. Portanto, pode-se considerar que os resultados obtidos neste estudo se demonstraram promissores para o aperfeiçoamento da TFD no tratamento de lesões epiteliais considerando a aplicação intradérmica do creme por dermatógrafo.

### **Referências bibliográficas**

- [1] Van der Velden EM, Ijsselmuiden OE, Drost BH, *et al.* Dermatology with bleomycin as a new treatment for verrucae vulgaris. *Int J Dermatol* 1997; 36: 145–150.
- [2] Arbache S, Godoy CE de. Microinfusão de medicamentos na pele através de máquina de tatuagem. *Surg Cosmet Dermatol* 2013; 5: 70–74.
- [3] Garg G, Thami GP. Micropigmentation: tattooing for medical purposes. *Dermatol Surg* 2005; 31: 928–931; discussion 931.
- [4] Van der Velden EM, Defrancq J, Ijsselmuiden OE, *et al.* Applications in Surgery. *Int J Cosmet Surg Aesthetic Dermatology* 2001; 3: 151–159.
- [5] Requena MB. *Otimização da entrega de fármacos para tratamento de câncer de pele por terapia fotodinâmica*. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2019.
- [6] Basset-Seguín N, Bissonnette R, Girard C, *et al.* Consensus recommendations for the treatment of basal cell carcinomas in Gorlin syndrome with topical methylaminolaevulinate-photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014; 28: 626–632.
- [7] Requena MB, Russignoli PE, Vollet-Filho JD, *et al.* Use of dermatograph for improvement of PpIX precursor's delivery in Photodynamic Therapy: experimental and clinical pilot studies. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019; 101599.
- [8] Ramirez DP, Moriyama LT, de Oliveira ER, *et al.* Single visit PDT for basal cell carcinoma – a new therapeutic protocol. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019; 26: 375–382.

- [9] Contin LA. Male androgenetic alopecia treated with microneedling alone or associated with injectable minoxidil by microinfusion of drugs into the skin. *Surg Cosmet Dermatology*; 8. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.5935/scd1984-8773.201682782.
- [10] Ramirez DP, Kurachi C, Inada NM, *et al.* Experience and BCC subtypes as determinants of MAL-PDT response: Preliminary results of a national Brazilian project. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2014; 11: 22–26.
- [11] Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–481.
- [12] Christensen E, Mørk C, Foss OA. Pre-Treatment Deep Curettage Can Significantly Reduce Tumour Thickness in Thick Basal Cell Carcinoma While Maintaining a Favourable Cosmetic Outcome When Used in Combination with Topical Photodynamic Therapy. *J Skin Cancer*. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1155/2011/240340.
- [13] Thissen MRTMRTM, Schroeter CAA, Neumann HAMAM. Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* 2000; 142: 338–339.
- [14] Paoli J, Dahlén Gyllencreutz J, Fougelberg J, *et al.* Nonsurgical Options for the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Pract Concept* 2019; 75–81.