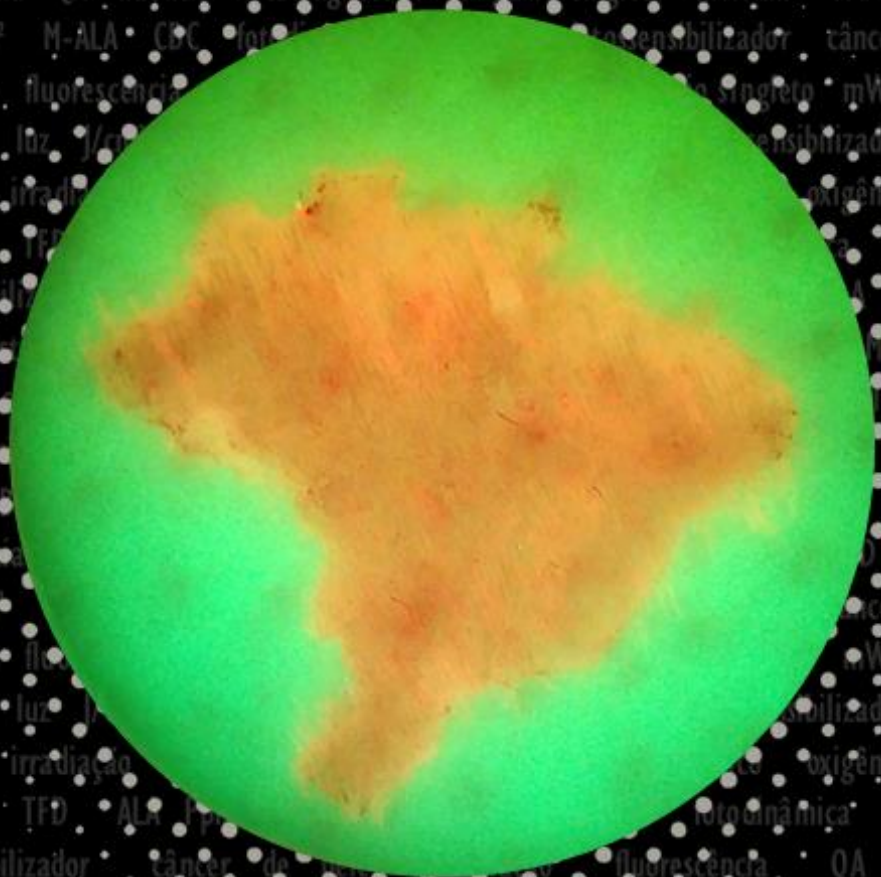


TERAPIA FOTODINÂMICA DERMATOLÓGICA

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

Casos de TFD aplicados na Santa Casa de Misericórdia de São Carlos-SP

Alessandra Keiko Lima Fujita¹, Daniel Sundfeld Spiga Real², Ana Carolina Betto Castro³, Helena Varago Assis³

¹ Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil.

² Instituto Sundfeld de Cirurgia Plástica- ISCP, São Carlos, SP, Brasil.

³ Centro Universitário de Adamantina (UNIFAD), Adamantina, SP, Brasil.

Permeando os séculos, muitas moléstias representaram grandes desafios à medicina, causando grandes perdas e sequelas à humanidade. Como exemplos de tais doenças, podem-se citar as cicatrizes fibroproliferativas, em especial a quelóide, a hidradenite supurativa, e as neoplasias cutâneas não melanomas em paciente imunossuprimidos, que se tornam um desafio pelo grande número de lesões sincrônicas e suas recorrências. Neste capítulo abordaremos alguns casos tratados no ambulatório de terapia fotodinâmica da Santa Casa de Misericórdia de São Carlos que demonstram novos caminhos para possíveis terapêuticas para estas moléstias.

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087.605411

1 Introdução

O sistema imunológico pode ser dividido em inato e adquirido, sendo o primeiro responsável por reconhecer e combater desafios patológicos da nossa espécie, por exemplo, isquemia, necrose, entre outros processos. A vertente adquirida possui capacidade de reconhecer aspectos específicos de substâncias estranhas, por exemplo, peptídeos. Assim, embora os dois sistemas sejam diferentes, ambos se complementam. Dessa forma, O MHC é um grupo de genes polimórficos conservados no cromossomo seis humano, sendo primordial na apresentação antígeno dentro da resposta adquirida, assim, todas as células T ficam restritas a um MHC para que haja resposta. [1–4]

Nos casos dos transplantados, as células T são capazes de reconhecer os complexos de MHC, os quais ligados ao peptídeo do doador, haja vista a existência de número suficiente de agentes conservados que são compartilhados entre o doador e as moléculas de MHC próprio. Entretanto, como o MHC do doador não foi visto durante o processo de educação tímica, desencadeia a ativação do MHC doador por uma célula T “alorreativa” leva à ativação, podendo causar a rejeição. Diante disso, podemos lançar mão do uso de imunossupressores. Nos primeiros dias e meses após o transplante normalmente se usa imunossupressores indutor, os quais proporcionam uma redução agressiva da resposta da célula T, porém devem ser utilizados apenas no período inicial. Após esse período é utilizado o imunossupressor de manutenção. Entretanto, ocasiona uma imunossupressão global, conseqüentemente expondo o indivíduo a complicações infecciosas, além de um risco aumentado de malignidade, principalmente câncer de pele de células escamosas. [4]

As cicatrizes proliferativas caracterizadas por deposição excessiva de colágeno correspondem às hipertróficas e quelóides. Estas são aquelas com abundantes feixes de colágeno tipo I e tipo III, que se distribuem de forma desorganizada formando estruturas acelulares semelhantes a nódulos e tumores. Tais lesões crescem além de suas margens originais e que,

raramente, regredem com o tempo. As estratégias de prevenção são o alívio da tensão, hidratação e pressão local, porém, o tratamento quando lesão já estabelecida pode ser feito com silicones associados à terapia de pressão, injeções intralesionais de corticoide, excisão cirúrgica, braquiterapia, crioterapia ou imunomoduladores tópicos. Entretanto, ainda não existe terapia isolada, associada ao melhor tratamento dessa lesão, que está relacionada à alta taxa de recorrência. [5, 6]

Em relação à hidradenite supurativa, tradicionalmente considerada como o resultado da oclusão glandular por restos queratóticos, com consequente proliferação bacteriana, supuração e disseminação para tecidos subcutâneos adjacentes, resultando em tecidos fibróticos e espessados. Seu quadro clínico é clássico com uma lesão nodular inflamatória e dolorosa, que podem evoluir para resolução ou rompimento com drenagem. Os objetivos gerais do tratamento são a interrupção da progressão da doença, remoção da infecção crônica e frear a formação de cicatrizes. Com isso, para casos agudos, a drenagem é o tratamento mais importante, podendo ser associado a antibióticos tópicos ou orais para prevenção de recorrências. Para casos cronicados, os trajetos podem ser excisados e deixados para cicatrizar por segunda intenção [7–12].

2 TFD em pacientes imunossuprimidos – HIV/AIDS e transplantados

2.1 Aplicação e resultado

Paciente, masculino, 81 anos, imunossuprimido/HIV positivo com Alzheimer e múltiplas lesões no torax e membro inferior esquerdo (MIE), medindo aproximadamente 3 cm. Devido ao tamanho da lesão e condições clínicas foi encaminhado para a aplicação da TFD como um tratamento neoadjuvante. As biópsias das lesões diagnosticaram como CBC.

A Figura 1 representa as imagens das lesões antes da aplicação da TFD.

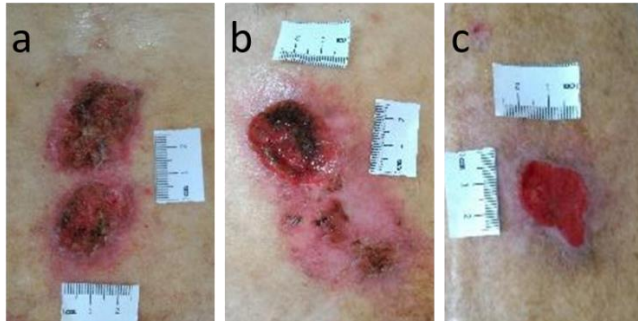


Figura 1. Lesões cutâneas, CBC, sendo, a) região esternal superior e inferior, b) região peitoral esquerdo e c) perna esquerda.

O protocolo realizado nas lesões foi o “*single visit*”, desenvolvido por pesquisadores do CEPOF (Centro de Pesquisa Óptica e Fotônica), que consiste em duas aplicações da TFD em um só dia. Dessa forma, aplicamos o creme (base A/O) com uma mistura de proporções iguais de ALA (ácido 5-aminolevulínico) e M-ALA (metil aminolevulinato), concentração de 20% (MIX-20%). Após 3 horas do creme aplicado e incubado, retiramos o excesso de creme e realizamos a irradiação nos parâmetros de dose 150 J/cm^2 (intensidade de 125 mW/cm^2 , tempo 20 minutos) e o equipamento utilizado foi o LINCE (MMOptics -Brasil). Ao finalizar a irradiação aplicamos novamente o creme nas lesões e deixamos incubados por 1 hora e meia, e repetimos os mesmos parâmetros da irradiação anterior.

A Figura 2 mostra o resultado da aplicação da terapia após 1 e 2 meses. Os resultados das lesões do tórax não apresentaram resolução completa após 2 meses, com isso foi repetido mais uma sessão aplicando o protocolo *single visit*. Enquanto, que a lesão da perna esquerda apresentou resolução, mostrando uma ótima resposta.

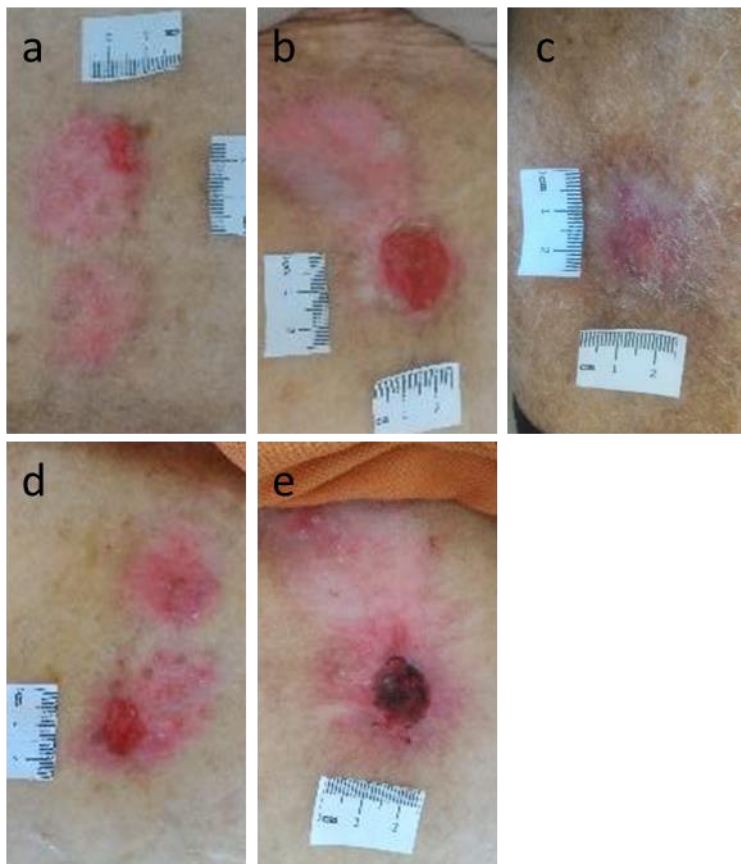


Figura 2. Lesões cutâneas, CBC, após 1 e 2 meses da aplicação da TFD, sendo, a) resultado de 1 mês na região esternal superior e inferior, b) resultado de 1 mês na região peitoral esquerdo, c) resultado de 1 mês na perna esquerda, d) resultado de 2 meses na região esternal superior e inferior, e) resultado de 2 meses na região peitoral esquerdo.

A Figura 3 mostra o resultado da TFD nas lesões do tórax após 4 meses da segunda aplicação do protocolo *single visit*.

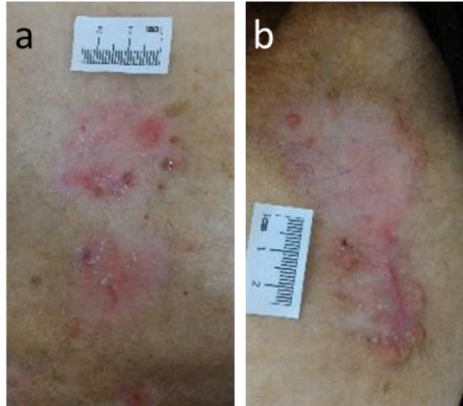


Figura 3. Lesões cutâneas, CBC, resultado após 4 meses da segunda sessão da aplicação da TFD, sendo, a) região esternal superior e inferior e b) região peitoral esquerdo.

Ao longo de quase dois anos atendendo este paciente, diversas lesões apareceram na face, cabeça, orelha, braço entre outras, e tratamos com TFD, pois ele não havia condições clínicas para realizar cirurgias. E sempre observamos as lesões do toráx para quando recidivasse, não retornasse ao tamanho como da primeira vez. E a lesão da perna esquerda teve recidiva após um ano da única aplicação da TFD.

2.2 Conclusão

O caso apresentado permite aventar a hipótese de que a TFD representa uma opção viável e com bons resultados estéticos e concológicos no tratamento de multiplas lesões de CBC, mesmo nos casos de lesões extensas, acarretando menores traumas cirurgicos e menores sequelas cicatriciais aos pacientes, servindo o caso apresentado como um exemplo para o fomento de estudos com metodologia adequada para ratificá-lo da possibilidade aqui descrita.

3 TFD para cicatriz queloidiana

3.1 Aplicação e resultado

Paciente, masculino, 28 anos, portador de queleide em região do

tórax, foi realizado TFD para a redução da atividade celular. A priori, aplicamos o creme MIX-2% (concentração 2%) e deixamos incubado por 3 horas. Após o tempo de incubação, retiramos o excesso de creme e realizamos a coleta de imagem com o EVINCE (MMOptics -Brasil), e observamos que não havia muita fluorescência (pontos vermelhos), sinalizando que nessa concentração não houve absorção do FS na lesão no período de incubação. Mas, mesmo assim realizamos a irradiação nos parâmetros de dose 50 J/cm^2 (intensidade de 50 mW/cm^2 , tempo aproximadamente de 17 minutos) para que fosse iluminado o mínimo da fluorescência observada, e o equipamento utilizado foi o LINCE (MMOptics -Brasil).

Logo na semana seguinte realizamos a TFD, agora aplicando o creme MIX-20%. E ao observar o acúmulo do FS na lesão com o equipamento EVINCE, percebemos que havia mais fluorescência do que o método anterior, porém mais ao redor da lesão. Aplicamos a irradiação nos mesmos parâmetros, mas não foi observado melhora na lesão.

A Figura 4 mostra o início da lesão antes do tratamento, e as imagens de fluorescência após 3 horas da aplicação do creme MIX-2% e MIX-20%, respectivamente.

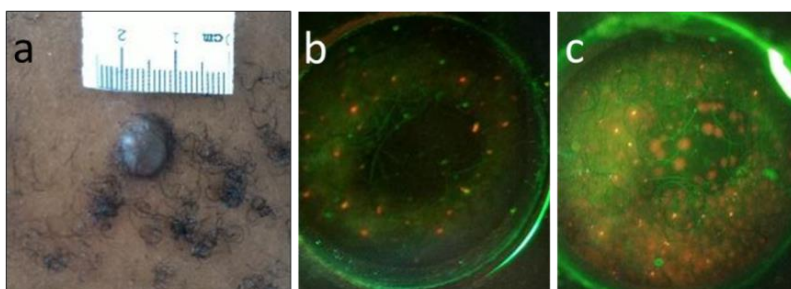


Figura 4. a) Cicatriz queloidiana na região do tórax, b) imagem de fluorescência após 3 horas da aplicação do creme MIX-2% e c) imagem de fluorescência após 3 horas da aplicação do creme MIX-20%.

Com a tentativa de melhorar a permeação do FS na cicatriz queloidiana, realizamos microfuros com agulha de insulina, e aplicamos o

creme MIX-20%, deixando 3 horas de incubação. Coletamos a imagem de fluorescência para ter certeza que os microfuros havia contribuído para a melhor absorção do creme, e observamos que no local da região havia acumulado o FS, e até mesmo de forma homogênea. Após a aplicação da irradiação, observamos a imagem de fluorescência para averiguar se o FS havia degradado com a irradiação, e coletamos imagens da lesão após uma e duas semanas da TFD. Na primeira semana, aparentemente, havíamos observado a queuloide mais flácida e amolecida ao toque, mas, na segunda semana a aparência da mesma havia voltado ao estado anterior.

A Figura 5 mostra a imagem de fluorescência da queuloide com os microfuros e com 3 horas da aplicação do creme MIX-20%, a imagem de fluorescência após a irradiação, a queuloide com uma e duas semanas após TFD.

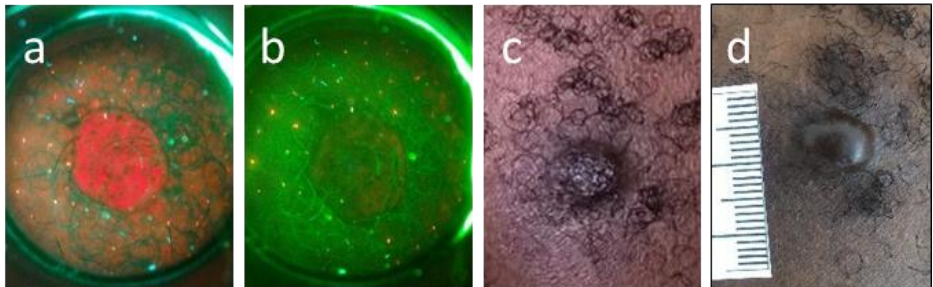


Figura 5. a) Imagem de fluorescência da queuloide com microfuros após 3 horas de incubação, b) imagem de fluorescência após a irradiação, c) queuloide após uma semana da TFD e d) queuloide após duas semanas da TFD.

A partir do resultado de permeação do FS com a técnica de microfuros, decidimos aplicar esse protocolo por três semanas consecutivas, uma sessão por semana. Ao longo das sessões observamos a cicatriz queloidiana mais maleável e menor, porém não houve solução completa da lesão. Contudo, realizamos mais uma tentativa aplicando o FS de forma injetável.

Foi misturado o ALA e M-ALA em pó na mesma proporção, e adicionado soro estéril para que obtivéssemos uma concentração de 20% do

FS. Os parâmetros de irradiação foram os mesmos aplicados nas técnicas tópicas, porém, o tempo de incubação foi de 1 hora e meia. Na Figura 6 mostra a lesão antes da aplicação do FS injetável, a imagem de fluorescência após o tempo de incubação e irradiação.

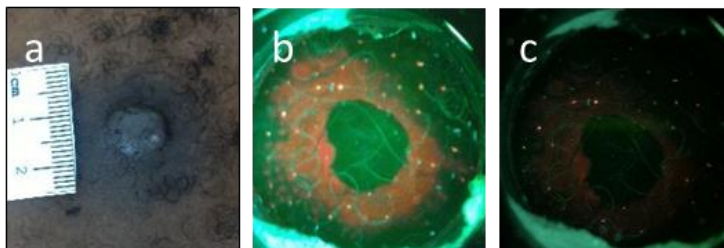


Figura 6. a) Cicatriz queloidiana antes da aplicação do FS injetável, b) imagem de fluorescência após 1 hora e meia da aplicação do FS, c) imagem de fluorescência após a irradiação.

O FS foi injetado dentro da cicatriz queloidiana, mas na coleta da fluorescência observamos que ele se espalhou ao redor da lesão. Apesar disso, conseguimos um estado de necrose na lesão pós TFD, indicando que houve acúmulo do FS nas camadas mais profundas da queleide. Como o sistema de detecção do FS é na região do espectro de 405 nm, no qual seu alcance é na camada superficial da pele, por esse motivo damos a não visualização da fluorescência do FS na queleide.

Foram realizadas duas fotobiomodulações (1 vez/semana) com dose de 15 J/cm² (intensidade de 50 mW/cm², tempo 5 min.). Na Figura 7 mostra a coleta das imagens após a primeira sessão de TFD com FS injetável.

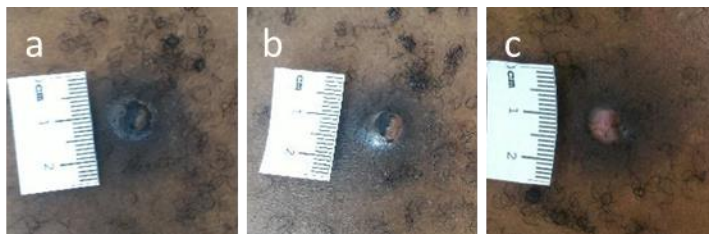


Figura 7. Após primeira sessão de TFD com FS injetável. a) uma semana, b) duas semanas, e c) quatro semanas.

Com quatro semanas, o aspecto da cicatriz era menor, mas não tinha total resolução, então aplicamos a segunda sessão de TFD injetável e quatro fotobiomodulações semanais. E por dois meses o aspecto da cicatriz queloidiana parecia ter tido solução, na Figura 8 mostra a necrose após uma semana da segunda aplicação da terapia, e o retorno da cicatriz queloidiana após dois meses.

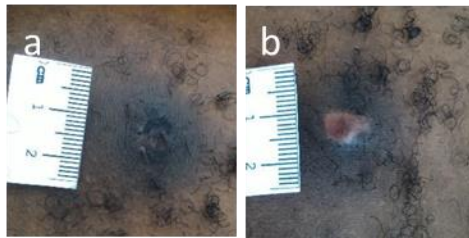


Figura 8. Após segunda sessão de TFD com FS injetável. a) uma semana, b) dois meses.

Após quatro meses da última sessão, a cicatriz queloidiana havia voltado praticamente ao seu estado inicial, então, realizamos a terceira sessão de TFD injetável nessa lesão e as quatro fotobiomodulações semanais. Somente após essa sessão obtivemos sucesso na solução da queleide desse paciente, na Figura 9 mostra o estado da lesão após 4 meses da TFD injetável, e o resultado de uma semana e 5 semanas após a terceira aplicação.

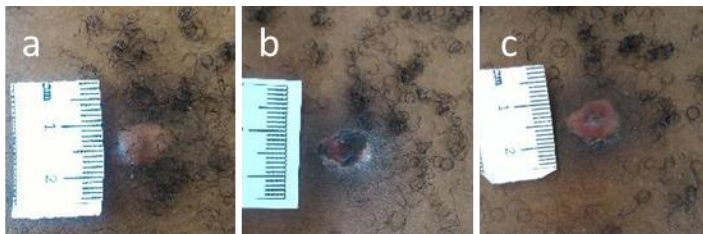


Figura 9. a) Aspecto da queleide após quatro meses da 2ª sessão de TFD injetável, b) uma semana após a 3ª sessão de TFD injetável e c) cinco semanas após 3ª sessão de TFD injetável.

3.2 Conclusão

O caso apresentado delinea a evolução de um quelóide com a utilização de vários protocolos de TFD. Conseguimos apreender que a metodologia que melhor apresentara resposta fora à utilização do MAL injetável e com mínimo de três aplicações seguidas por fotomodulação. Não há como afirmar com base em somente um caso se tal protocolo será realmente adequado para todos os tipos e tamanhos de quelóide, mas ele ilustra uma nova possibilidade de tratamento para essa moléstia que causa grandes prejuízos estéticos e emocionais aos pacientes, representando uma opção menos invasiva e com menor transtorno de realização aos pacientes em comparação com o protocolo atual vigente de corticoide + cirurgia + beta-terapia.

4 TFD para hidradenite supurativa

4.1 Aplicação e resultado

Paciente, masculino, 18 anos, com hidradenite supurativa há um ano em região coccígea, com relato de períodos de melhora e piora com o uso de antibiótico. Devido ao quadro, foi optado por realizar a terapia fotodinâmica, o protocolo aplicado foi o mesmo *single visit* citado acima para CBC usando o creme MIX-20%.

No início do tratamento, era possível observar uma lesão com aspecto inflamatório ativo, que regrediu significativamente após um mês da aplicação da primeira sessão de TFD tópica. Após a terceira sessão, já era possível observar regressão do processo inflamatório local e a evolução da cicatrização, como é possível observar na Figura 10.

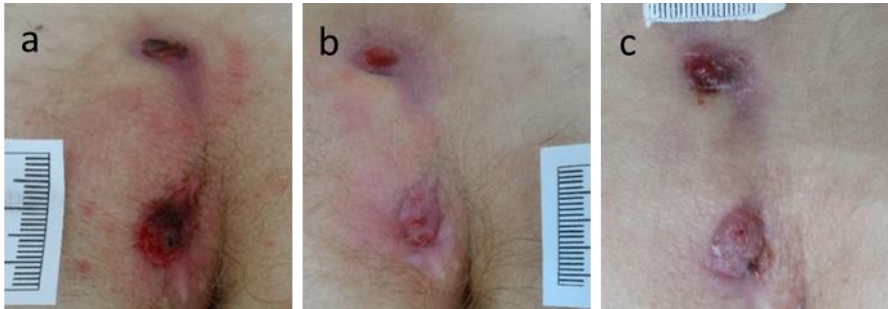


Figura 10. Hidradenite supurativa, a) inicial, b) após 1 mês da primeira sessão de TFD tópica, e c) após 1 mês da terceira sessão de TFD tópica.

Após 4 meses da última sessão, o paciente retornou com o aspecto mostrado na Figura 11, então foi optado pela aplicação da TFD injetável com a aplicação do FS como no caso das cicatrizes queloidianas mencionadas no tópico anterior. Os parâmetros de irradiação foram 150 J/cm^2 (intensidade 125 mW/cm^2 , tempo 20 minutos), e o tempo de incubação de 3 horas.

O resultado após a aplicação da TFD injetável não foi possível de acompanhar, uma vez que o paciente não retornou, e em 2021 optou pela cirurgia. Agora, em fevereiro de 2022, o mesmo retorna com recidiva da lesão.



Figura 11. Resultado do tratamento com TFD tópica na hidradenite supurativa, região do cóccix após quatro meses da última sessão.

4.2 Conclusão

Diante do exposto, foi possível observar uma evolução favorável com relação à TFD tópica em hidradenite supurativa com apenas algumas sessões, sem efeitos colaterais relatados pelo paciente. Entretanto, por se tratar de uma doença folicular inflamatória crônica e recorrente, o paciente foi abordado com outra modalidade de TFD, a injetável, uma vez que não houve regressão completa da lesão. Porém, não foi possível analisar o real benefício da terapia tópica em comparação com a injetável, por perda de acompanhamento do paciente. Por outro lado, o mesmo optou pela cirurgia, que segundo a literatura, esta indicada apenas em falha terapêutica com as outras modalidades, estando relacionado a recorrências frequentes. Concordando com os autores, o paciente em questão apresentou recidiva da lesão após um ano de tratamento cirúrgico.

Contudo, apesar de estar relacionada com um resultado positivo expressivo no aspecto da lesão, a continuidade do tratamento e acompanhamento devem fazer parte dos pilares do tratamento, uma vez que a recidiva pode estar relacionada com o abandono do tratamento, sendo um desafio. Da mesma forma, a cirurgia não se mostrou eficaz para resolução da hidradenite supurativa, como já relatado na literatura. Assim, o caso descrito retrata que a TFD poderia representar uma terapêutica promissora no controle e/ou remissão das exacerbações da hidradenite, talvez sendo aplicada em intervalos regulares para controle bacteriano local e grau de inflação, representando uma terapia de manutenção, sendo necessário estudo com metodologia adequada para ratificar tais hipóteses.

Referências bibliográficas

- [1] Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, *et al.* Cancro cutâneo em doentes com transplante renal: Incidência e associações com fatores clínicos e sociodemográficos. *Acta Med Port* 2013; 26: 123–126.
- [2] Gonçalves CI, Fernandes KDJ, Sobral FDOS, *et al.* Câncer de pele não melanoma e sua relação com imunossupressores em pacientes

- transplantados renais. *Brazilian J Surg Clin Res* 2019; 25: 86–89.
- [3] Porro AM, Yoshioka MCN. Manifestações dermatológicas da infecção pelo HIV. *An Bras Dermatol* 2000; 75: 665–691.
- [4] Adams AB, Ford M, Larsen CPL. Imunobiologia e imunossupressão do transplante. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, *et al.* (eds) *Sabiston tratado de cirurgia - A base biológica da prática cirúrgica moderna*. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2019, pp. 929–986.
- [5] Ud-Din S, Bayat A. New Insights on Keloids, Hypertrophic Scars, and Striae. *Dermatol Clin* 2014; 32: 193–209.
- [6] Leong MDM, Philips GL. Cicatrização de feridas. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, *et al.* (eds) *Sabiston tratado de cirurgia - A base biológica da prática cirúrgica moderna*. São Paulo, 2019, pp. 262–265.
- [7] Juarranz Á, Jaén P, Sanz-Rodríguez F, *et al.* Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 148–154.
- [8] Patterson C. Successful treatment of cutaneous sarcoid by photodynamic therapy with minimal discomfort using a fractionated dosing regime. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 276–277.
- [9] Oliveira MP DE, Gazzalle A, Narvaes G. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): review of the literature and case report on the surgical treatment of a presternal lesion. *Rev Bras Cir Plástica – Brazilian J Plast Surgery*; 30. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.5935/2177-1235.2015RBCP0184.
- [10] Alikhan A, Sayed C, Alavi A, *et al.* North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 76–90.
- [11] Alves CAR. *Hidradenite Supurativa - O Desafio do Tratamento*. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, <http://hdl.handle.net/10316/81970> (2017).
- [12] Merchea A, Larson DW. Ânus. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, *et al.* (eds) *Sabiston tratado de cirurgia - A base biológica da prática cirúrgica moderna*. São Paulo: GEN Guanabara Koogan, 2019, pp. 2172–2173.