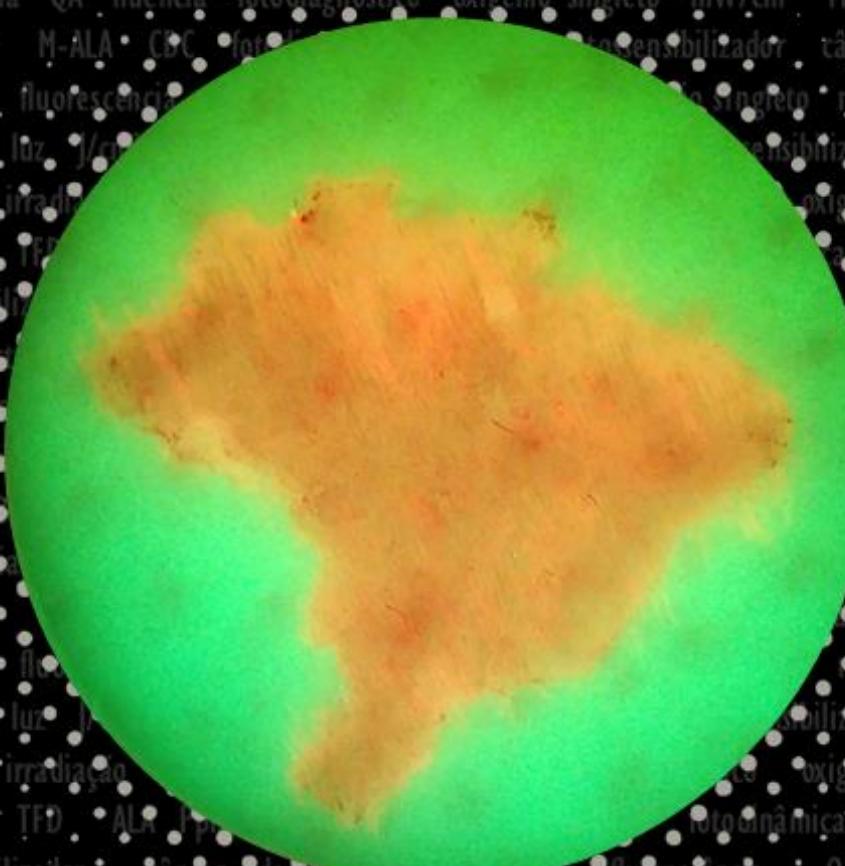


TERAPIA FOTODINÂMICA DERMATOLÓGICA

PROGRAMA TFD BRASIL

VOLUME 2

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-programma-tfd-brasil-309087

Dispositivo de irradiação portátil para realização de parte da terapia fotodinâmica fora do ambiente hospitalar

Ana Gabriela Salvio¹, Michelle Barreto Requena², Mirian Denise Stringasci² e Vanderlei Salvador Bagnato²

¹ Departamento de Pele e Partes Moles, Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

² Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, Brasil

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma opção de tratamento tópico utilizado para alguns tipos de câncer de pele não melanoma e também para lesões pré-malignas. Existem protocolos bem estabelecidos que recomendam duas sessões do tratamento com intervalo de uma semana, utilizando 3 horas de incubação do creme precursor antes da irradiação em cada sessão, com eficácia variável. Recentes estudos publicados determinaram um novo protocolo em que as duas sessões são realizadas em um único dia. Esta otimização do tratamento favorece principalmente os pacientes de idades mais avançadas que usualmente se deslocam de longas distâncias até o hospital, sem perder a eficácia do tratamento. No entanto, para a realização das duas sessões de TFD, o paciente permanece um longo período no hospital, cerca 7 horas. Novos projetos tem por objetivo avaliar o uso de um protótipo de irradiação portátil para que a segunda sessão seja realizada em casa, fora do hospital. Com esse equipamento desenvolvido pelo Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP) o paciente poderá ser dispensado após a primeira irradiação, diminuindo o tempo total necessário de permanência no hospital. Este equipamento apresenta menor irradiância e, portanto, será necessário maior tempo de irradiação. A menor irradiância provavelmente fará com que o tratamento seja menos doloroso, proporcionando maior conforto ao paciente que terá menor permanência no hospital.

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087.605423

1 Introdução

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma alternativa terapêutica para o tratamento de lesões malignas e pré-malignas. O ácido aminolevulínico (ALA) e o aminolevulinato de metila (MAL), são precursores da protoporfirina IX (PpIX), um fotossensibilizador (FS) endógeno presente em pequenas quantidades nas células. Após este precursor penetrar na célula, ele interage na biossíntese do grupo heme e estimula maior formação de PpIX que se acumula preferencialmente em tecidos alterados. As razões deste acúmulo diferenciado que ainda não são completamente compreendidas, mas podem estar associadas às alterações na membrana das células anormais ou imaturidade das fibras de colágeno constituintes da lesão são as causas mais prováveis. [1, 2]

A fim de garantir que o acúmulo de PpIX na lesão seja suficiente e o tratamento seja eficiente, é necessário um período de incubação do precursor de aproximadamente 180 minutos. [3–5] De acordo com as diretrizes publicadas no Fórum Europeu de Dermatologia, a TFD tópica é indicada para o tratamento do carcinoma basocelular (CBC) em vários países europeus. O protocolo aprovado baseia-se em 3 horas de incubação de creme usando um curativo oclusivo, seguido de irradiação por luz vermelha (630 nm, 75 J/cm²). Para completar o tratamento é necessária uma nova sessão, a ser realizada uma semana após, seguindo os mesmos parâmetros da primeira. [6, 7]. A taxa de resposta completa deste protocolo padrão para lesões de CBC superficial é de cerca de 90%, caindo para 60 a 70% nos subtipos nodulares, possivelmente devido à penetração menos eficaz do creme em toda a lesão. [3, 8]

Visando melhorar o protocolo vigente e considerando a elevada incidência deste tipo de lesão e consequentemente a alta demanda de pacientes precisando de tratamento; as dificuldades que enfrentam ao percorrer longas distâncias para chegar até o atendimento especializado além da maior parte dos pacientes possuem idade mais avançada e comorbidades; foi realizado um estudo com protocolo de TFD a ser

Evolução dos equipamentos para tratamento e diagnóstico

realizada em uma única visita ao hospital – daí o nome “*PDT Single Visit*”. Este protocolo previamente descrito consiste na realização de duas sessões de TFD no mesmo dia e alcançou 95,4% de resposta completa na eliminação das lesões após 30 dias do tratamento, considerando 3 horas de incubação do creme na primeira sessão e 1,5 horas na segunda. [9]. O acompanhamento clínico destes pacientes demonstrou que após 60 meses, a probabilidade cumulativa livre de recorrência foi de 69,0% para o protocolo padrão e 80,6% para o protocolo *single visit*. [10]

Mesmo com uma taxa de sucesso alta, a aplicação do protocolo *Single Visit* ainda poderia ser melhorada, visto que o paciente deve permanecer no hospital por um longo período de tratamento, num total de 6 a 7 horas. Esse tempo de permanência em ambiente hospitalar, mesmo que de maneira ambulatorial, pode ser prejudicial ao paciente.

Com o intuito de que o paciente possa ser dispensado do ambiente hospitalar e realizar parte do tratamento em casa foi desenvolvido um protótipo portátil de irradiação. Assim, com a utilização deste dispositivo, a segunda sessão de TFD poderá ser realizada fora do hospital, favorecendo inclusive a dinâmica ambulatorial, permitindo que mais lesões possam ser tratadas no mesmo dia. Além disso, o novo protocolo de tratamento tende a ser mais confortável e menos doloroso aos pacientes, aumentando sua aceitação. Estudos têm sido desenvolvidos para definir novos protocolos utilizando o protótipo de irradiação, assim como avaliar a eficiência do tratamento e o nível de dor sentida pelos pacientes durante a irradiação.

2 Um novo protótipo para o “PDT home”

O protótipo portátil foi desenvolvido pelo IFSC-USP para que a irradiação das lesões pudesse ser realizada fora do ambiente hospitalar. Este equipamento é composto por LEDs centrados no comprimento de onda 630 ± 10 nm e deve ficar ligado por 2 horas para a entrega de 312 J/cm^2 de fluência.

O protocolo que vem sendo aplicado no Ambulatório de Pele e Partes Moles do Hospital Amaral Carvalho (HAC) baseia-se em duas irradiações em um mesmo dia, sendo a primeira após 3 horas de incubação do creme e a segunda após mais 1,5 horas de incubação. O equipamento comercial utilizado é o LINCE (MMOptics, São Carlos, SP, Brasil) também composto por LEDs em 630 ± 10 nm, cuja irradiância é de 125 mW/cm^2 e a fluência depositada é de 150 J/cm^2 em 20 minutos de irradiação. [3]

Na Figura 1a é possível observar a irradiância de cada equipamento durante os períodos de tratamento.

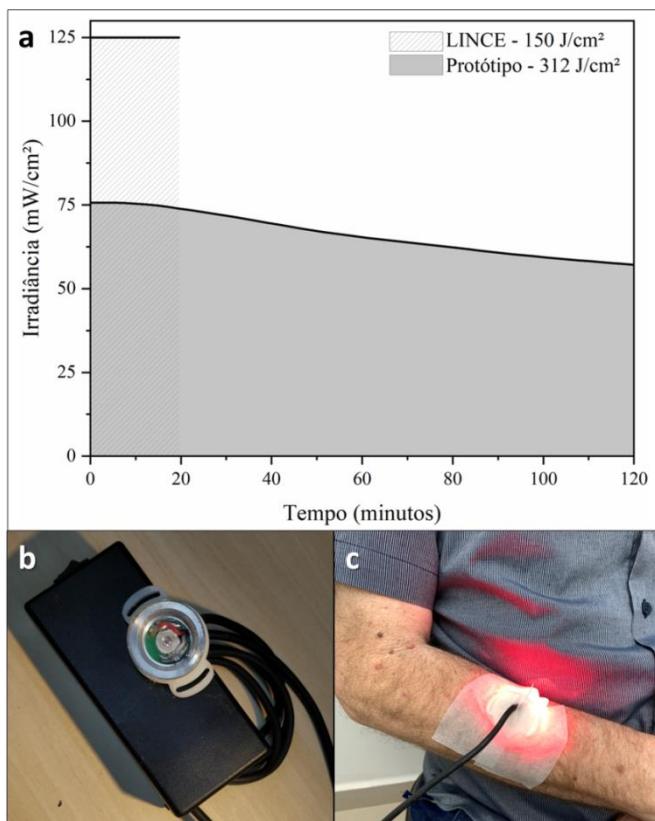


Figura 1. a) Perfil das irradiâncias emitidas pelo protótipo e sistema comercial LINCE de irradiação durante os períodos de tratamento; b) modelo protótipo portátil de irradiação desenvolvido e c) lesão sendo tratada pelo protótipo portátil de irradiação.

Evolução dos equipamentos para tratamento e diagnóstico

O equipamento comercial LINCE é alimentado na energia elétrica, tendo sua irradiância constante. O protótipo portátil desenvolvido utiliza pilha para alimentação, por isso, sua irradiância inicial é consideravelmente menor que o equipamento comercial e decai ao longo do período de irradiação, sendo necessário um período mais longo de tratamento. Alguns estudos têm mostrado a mesma eficiência de tratamento ao entregar a mesma dose de energia ao tecido por um tempo maior (consequentemente menor irradiância). Com isso, haveria o benefício da diminuição da dor referida pelo paciente. A irradiação por período prolongado também tem como fator positivo proporcionar maior tempo para produção de novas moléculas de PpIX e para oxigenação do tecido, dois elementos essenciais para que ocorra a ação fotodinâmica. [11–13]

Existem outros protocolos que almejam a diminuição da permanência do paciente no hospital, como o *daylight PDT*, que propõem que o paciente fique exposto à irradiação solar para realização do tratamento. [14, 15] Entretanto, esse protocolo tem como principal desvantagem a falta de padronização da fluência de luz recebida pela lesão, que depende das variações climáticas e regionais.

Protocolos em que as lesões sejam tratadas de maneira confiável e segura e que, ao mesmo tempo, permitam menor permanência do paciente no hospital tiveram sua importância ainda mais reforçada em períodos de pandemia. Estudos vêm sendo realizados para o desenvolvimento de novos protocolos de tratamento utilizando irradiação com protótipo portátil fora do hospital, protocolos denominados “*PDT home*”.

2.1 Estudo piloto

Foi realizado um estudo piloto no HAC para desenvolvimento de um novo protocolo utilizando o protótipo portátil desenvolvido. Foram tratadas 15 lesões do tipo CBC, sendo 8 nodulares e 7 superficiais. As lesões foram curetadas e incubadas com creme de hidrocloridrato de aminolevulinato

metila a 20% (PDT Pharma, Cravinhos, SP, Brasil) por 3 horas. A primeira irradiação, realizada no ambulatório, utilizou o equipamento comercial LINCE depositando 150 J/cm² de fluênciia. Imediatamente após a primeira irradiação, uma camada fina de creme foi reaplicada e o novo protótipo portátil de irradiação foi fixado sobre a lesão com micropore. O paciente foi liberado e orientado a ligar o equipamento após 1,5 horas e desligá-la após 2 horas de irradiação. [16]

Após 30 dias do tratamento, avaliações clínicas e histológicas demonstraram um índice de cura de 87%. O nível de dor reportado pelos pacientes foi significativamente menor durante a segunda irradiação utilizando o protótipo portátil (atingindo uma média máxima de 1) se comparada à primeira irradiação com o equipamento comercial LINCE (atingindo um valor médio de 4). Os pacientes relataram durante as irradiações o nível de dor sentida, sendo 0 nenhuma dor sentida e 10 o máximo de dor já experimentada pelo paciente. [16]

Protocolos de tratamento eficazes e com menor permanência ambulatorial são essenciais, devido à alta incidência dessas lesões em idosos, que geralmente apresentam outras comorbidades, além de um cenário pandêmico que viemos enfrentando. Além disso, o uso do protótipo portátil de irradiação com menor irradiância possibilitou um tratamento menos doloroso e mais confortável aos pacientes.

2.2 Estudo randomizado controlado

Está sendo realizado um estudo randomizado controlado com aprovação pelo Comitê de Ética (CEP/CONEP) em pesquisas clínicas do HAC sob o número 32048720.8.0000.5434. Neste estudo serão tratadas 240 lesões de CBC nodulares de 240 superficiais. Cada tipo de lesão será randomizado em dois tipos de tratamento A e B. Nos GRUPOS A, a segunda irradiação utilizará protocolo convencional com o equipamento comercial LINCE por 20 minutos para entrega de 150 J/cm²; enquanto nos GRUPOS B, a segunda irradiação utilizará o protótipo portátil ligado por 2

Evolução dos equipamentos para tratamento e diagnóstico

horas para a entrega de 312 J/cm², como mostra a Figura 2.

Neste estudo estão sendo avaliados a eficiência do tratamento e o nível de dor reportada pelos pacientes em ambos os protocolos. O protótipo tende a aumentar o conforto e a aceitação do paciente, uma vez que o paciente poderá ser dispensado logo após a primeira irradiação, beneficiando principalmente os pacientes que precisam viajar longas distâncias para o tratamento das lesões.

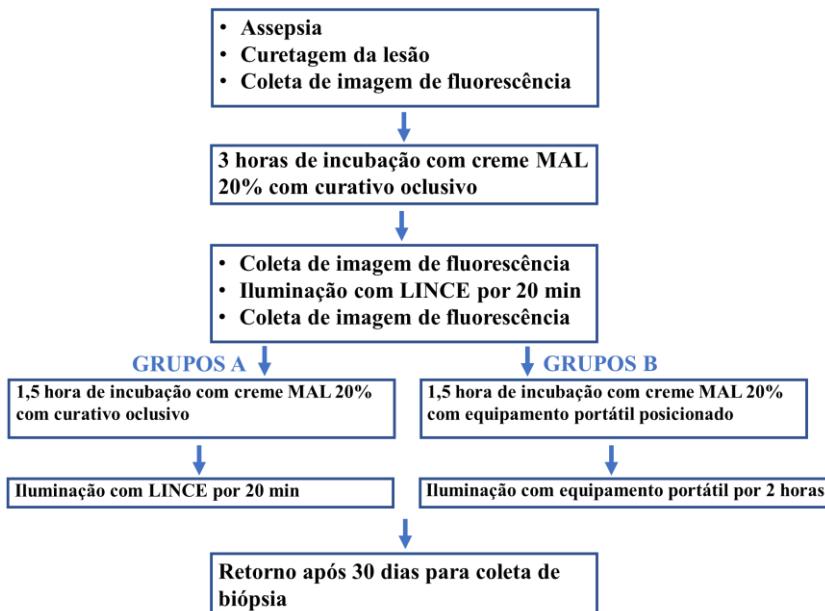


Figura 2. Sequência de procedimentos aplicados nos protocolos clínicos de TFD propostos no estudo.

3 Conclusão

Diante da maior incidência das lesões do tipo CBC em idosos, que geralmente apresentam outras comorbidades, e de um cenário pandêmico, existe a necessidade de protocolos de tratamentos que exijam menor tempo de permanência do paciente no ambulatório. O protótipo portátil de irradiação desenvolvido pelo IFSC vem sendo aplicado no HAC para estabelecimento de um protocolo eficaz em estudos clínicos. Lesões

tratadas com o protótipo em um estudo piloto demonstraram 87% de resposta completa em 30 dias após o tratamento. O nível de dor reportada pelos pacientes usando o protótipo portátil foi significativamente menor que a irradiação usando o LINCE, sendo 1 e 4 as médias de dor respectivas. Um estudo randomizado controlado com tratamento de 480 lesões vem sendo realizado no HAC para comprovação dos resultados promissores observados no estudo piloto.

Referências bibliográficas

- [1] Torezan L, Niwa ABM, Neto CF. Terapia fotodinâmica em dermatologia: Princípios básicos e aplicações. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2009; 84: 445–459.
- [2] MacCormack MA. Photodynamic Therapy. *Advances in Dermatology* 2006; 22: 219–258.
- [3] 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.
- [4] Blanco KC, Moriyama LT, Inada NM, *et al.* Fluorescence guided PDT for optimization of the outcome of skin cancer treatment. *Front Phys*; 3. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.3389/fphy.2015.00030.
- [5] Sotiriou E, Apalla Z, Ioannides D. Complete resolution of a squamous cell carcinoma of the skin using intralesional 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy intralesional PDT for SCC. *Photodermatol, photoimmunol & photomed* 2010; 26: 269–71.
- [6] Morton CAA, Szeimies R-MM, Sidoroff A, *et al.* European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2013; 27: 536–544.
- [7] Trakatelli M, Morton C, Nagore E, *et al.* Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management Developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. *Eur J dermatology* 2015; 1–18.
- [8] Surrenti T, De Angelis L, Di Cesare A, *et al.* Efficacy of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: an open-label trial. *Eur J Dermatol* 2007; 17:

412–415.

- [9] 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.
- [10] Salvio AG, Veneziano DB, Moriyama LT, *et al.* A new photodynamic therapy protocol for nodular basal cell carcinoma treatment: Effectiveness and long-term follow-up. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022; 37: 1–7.
- [11] Anand S, Yasinchak A, Govande M, *et al.* Painless versus conventional photodynamic therapy for treatment of actinic keratosis: comparison of cell death and immune response in a murine model. In: Kessel DH, Hasan T (eds) *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXVIII*. SPIE, 2019, p. 19.
- [12] Anand S, Govande M, Yasinchak A, *et al.* Metronomic PDT induces innate and adaptive immune responses in murine models of skin cancer and pre-cancer. In: Kessel DH, Hasan T (eds) *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXIX*. SPIE, 2020, p. 17.
- [13] Kaw U, Ilyas M, Bullock T, *et al.* A regimen to minimize pain during blue light photodynamic therapy of actinic keratoses: Bilaterally controlled, randomized trial of simultaneous versus conventional illumination. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 862–868.
- [14] Philipp-Dormston WG, Karrer S, Petering H, *et al.* Daylight PDT with MAL - current data and practical recommendations of an expert panel. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* 2015; 13: 1240–1249.
- [15] Szeimies R-M. Pain perception during photodynamic therapy: why is daylight PDT with methyl aminolevulinate almost pain-free? A review on the underlying mechanisms, clinical reflections and resulting opportunities. *G Ital di Dermatologia e Venereol*; 153. Epub ahead of print December 2018. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06011-X.
- [16] Salvio AG, Requena MB, Stringa MD, *et al.* Photodynamic therapy performed at home: the use of a portable device to decrease the patient's stay at hospital without compromising the efficacy of basal cell carcinoma treatment. 30th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), <https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/cst.eadv/eadv2021/abstracts/24560.html.pdf> (2021).