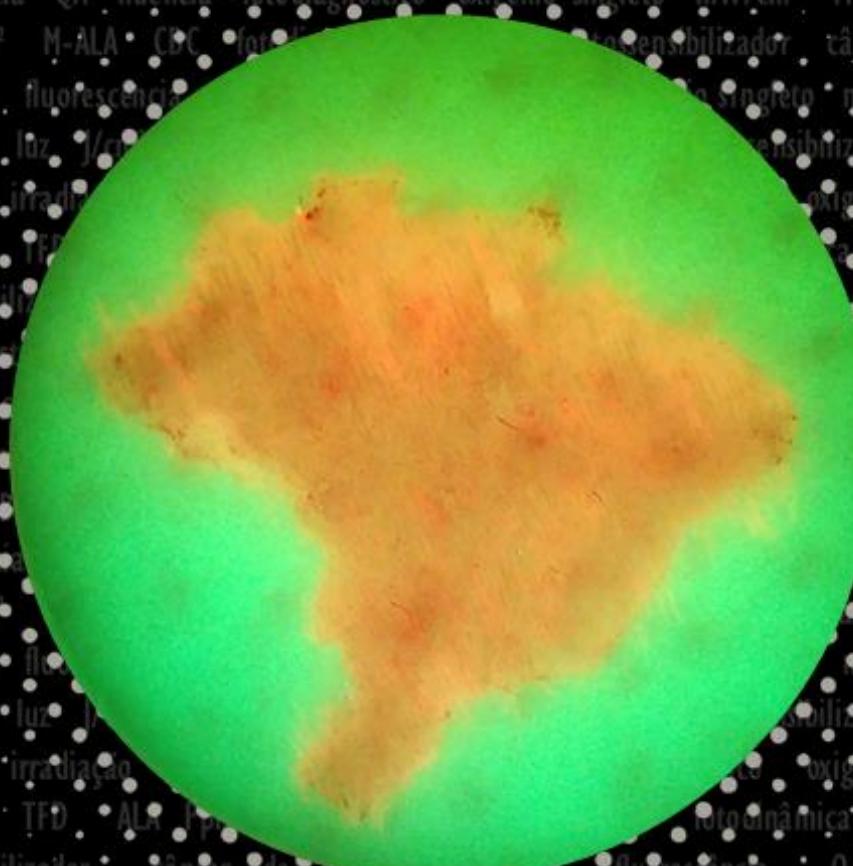


TERAPIA FOTODINÂMICA DERMATOLÓGICA PROGRAMA TFD BRASIL

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

Sistemas de irradiação de áreas extensas para o tratamento de campo de cancerização com terapia fotodinâmica

Ana Gabriela Salvio¹, Mirian Denise Stringasci² e Michelle Barreto Requena²,
Elisângela Ramos Oliveira¹, 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

As queratoses actínicas (QAs) são lesões pré-malignas muito comuns na população brasileira, principalmente em pacientes idosos que tiveram longos períodos de exposição solar ao longo da vida. Este tipo de lesão pode ocorrer de forma disseminada nas regiões do corpo que são mais expostas ao sol, como face, couro cabeludo e membros superiores. O tratamento dessas lesões é uma forma de prevenir a evolução para o câncer de pele carcinoma espinocelular, um câncer mais agressivo e que pode apresentar metástases. Neste contexto, a terapia fotodinâmica vem sendo amplamente aplicada como tratamento alternativo, apresentando resultado estético satisfatório. Contudo, protocolos para aumentar a eficiência da TFD, assim como, diminuir a dor sentida durante a irradiação são alvos frequentes de estudo para ampliar a aceitação do paciente pelo tratamento e comunidade médica. Neste capítulo serão descritas opções de equipamento que permitem a irradiação de áreas mais extensas e de protocolos que foram avaliados no tratamento de campo de cancerização. Os estudos clínicos e resultados explorados neste capítulo foram realizados no Departamento de Pele e Partes Moles, Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil.

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087.605420

1 Introdução

A exposição à radiação ultravioleta (UV) da luz solar é o principal fator de risco conhecido para o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma e de lesões pré-malignas. [1]

As queratoses actínicas (QAs) são lesões pré-malignas que acometem mais frequentemente áreas do corpo mais expostas ao sol, elas são frequentes em 60% dos pacientes com idade acima de 40 anos. [2] As QAs podem ser caracterizadas histologicamente pelo grau de queratinócitos atípicos, sendo classificadas por classes: grau I, as lesões consideradas leves; grau II, as lesões moderadas e grau III, as que possuem queratinócitos severamente atípicos. [3] Algumas vezes estas lesões podem evoluir para lesões primárias de carcinoma espinocelular (CEC), um tipo de câncer de pele que tem caráter invasivo e apresenta potencial para metastatizar. O CEC pode ser responsável por até 34% das mortes por câncer de pele em todo o mundo em indivíduos de 65 a 84 anos. [4] Estudos mostram que aproximadamente 60% dos CECs surgem a partir de QAs e que a taxa de progressão das QAs para CEC variam de 0.025% a 16% por ano. [5]

Atualmente em dermatologia tem-se utilizado o conceito de tratamento do cancerização de campo (CC). Este é descrito como uma região da pele severamente agredida pela exposição solar, apresentando múltiplas lesões de AK em risco de progressão para CEC. [6] Pacientes que apresentam mais de 5 lesões de QAs são considerados mais propensos a desenvolver CEC. [7]

A terapia fotodinâmica (TFD) tópica é uma opção importante para o tratamento de CC por ser minimamente invasiva e altamente seletiva. [8] Porém, uma das limitações dessa aplicação é ter equipamentos com áreas extensas de irradiação para tratamento adequado e prático dessas regiões.

Para suprir esta demanda, o Grupo de Óptica do Instituto de Física de São Carlos tem desenvolvido equipamentos com áreas maiores de irradiação para o tratamento de CC. Diversos estudos foram e vem sendo

conduzidos no Hospital Amaral Carvalho (HAC) de Jaú-SP para desenvolvimento de protocolos, assim como a avaliação da eficácia e nível de dor experimentado pelos pacientes no tratamento CC com TFD.

2 Equipamentos de área extensa de irradiação

Foram desenvolvidos três equipamentos para irradiação de áreas extensas. Um protótipo chamado “Kerato PDT” para o tratamento de lesões localizadas nos membros superiores; uma ponteira de irradiação de área maior para ser acoplada ao equipamento comercial LINCE (MMOptics, São Carlos, SP, Brasil) para o tratamento de lesões no tronco, face e couro cabeludo; além de um protótipo de área grande que é ergonômico, também indicado para o tratamento de tronco, face e couro cabeludo (mais detalhes deste equipamento específico estão no próximo capítulo).

2.1 Kerato PDT

O primeiro protótipo idealizado pelo grupo para tratamento do campo de cancerização foi o Kerato PDT. Ele foi desenvolvido no Laboratório de Apoio Técnico (LAT) do Instituto de Física de São Carlos (Patente PI: 1000413 1000413-0). O sistema é constituído basicamente por placas de LED (diodo emissor de luz) emitindo no comprimento de onda de 630 nm (região do vermelho) com irradiância de 150 mW/cm². A disposição anatômica de suas placas de LED permite irradiação uniforme dos membros superiores simultaneamente, além de possuir a opção de selecionar mão, antebraço e braço de cada membro que será tratado. [9] A Figura 1 mostra um paciente durante irradiação utilizando o protótipo Kerato PDT.

O protocolo desenvolvido para o tratamento de CC dos membros superiores consiste na irradiação por 40 minutos, resultando em uma fluência de 36 J/cm². [10].



Figura 1. a) Imagem do dispositivo Kerato PDT explorando sua forma anatômica para acoplamento nos membros superiores, b) imagem evidenciando a disposição das placas de LED e c) paciente durante iluminação.

2.2 Ponteira de irradiação de área grande acoplada ao LINCE

Essa opção de ponteira de tratamento que faz parte de uma das versões do LINCE possibilita o tratamento de lesões extensas ou disseminadas. Esta ponteira é composta por 60 LEDs, dispostos em um retângulo de 8,0 x 7,6 cm, totalizando uma área de 60,8 cm² de irradiação (cerca de sete vezes a área de tratamento da ponteira padrão do equipamento LINCE), que irradia aproximadamente uma área de 8,5 cm². Desses 60 LEDs, 30 emitem em 630 nm (região do vermelho), sendo indicado para o tratamento de lesões mais infiltradas; e os demais 30 LEDs emitem em 450 nm (região do azul), sendo indicado para lesões mais superficiais. As disposições dos LEDs de cada comprimento de onda são justapostas de modo a garantir homogeneidade e irradiância equivalente para ambos os comprimentos de onda. Neste dispositivo, a irradiância pode variar entre 10 e 30 mW/cm² para cada comprimento de onda. [11]

Este dispositivo tem sido indicado para tratamento de CC em tronco, face e couro cabeludo. A Figura 2 demonstra o dispositivo sendo usado no tratamento de um paciente acometido por CC na região frontal.

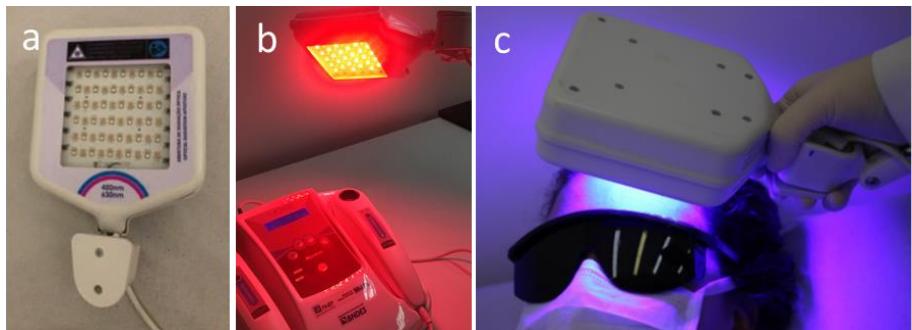


Figura 2. a) Imagem da ponteira de irradiação de área grande que pode ser acoplada ao LINCE, b) imagem evidenciando a iluminação com LED vermelho e c) paciente durante iluminação com luz azul.

3 Estudos clínicos com TFD no tratamento de CC

Alguns estudos utilizando os equipamentos para irradiação de áreas maiores foram utilizados em estudos clínicos ao longo dos últimos anos no Departamento de pele e partes moles do Hospital Amaral Carvalho.

Foi realizado um estudo que consistiu na avaliação da eficácia do tratamento e da dor reportada pelos pacientes durante a irradiação utilizando diferentes precursores de protoporfirina IX (PpIX) no tratamento de QAs. [12] Neste estudo foram tratados 40 pacientes com QAs localizadas nos membros superiores utilizando o protótipo Ketato PDT. Dois protocolos foram explorados no estudo, sendo 20 pacientes tratados com TFD utilizando o creme contendo 20% de ácido aminolevúlico (ALA, PDT Pharma, Cravinhos, SP, Brasil) e 20 pacientes com o creme contendo 20% de hidrocloridrato de aminolevulinato de metila (M-ALA, PDT Pharma, Cravinhos, SP, Brasil). Antes da aplicação do creme, foi feita uma curetagem leve nas lesões. Para ambos os protocolos o tempo de inclusão foi de 3 horas e a irradiação foi feita por 40 minutos, totalizando uma fluência de 36 J/cm^2 . Foi utilizada uma escala visual numérica (EVN) para questionar o paciente sobre o nível de dor a cada 5 minutos da irradiação. Antes do tratamento, as lesões foram quantificadas e fotografadas. Estas medidas foram repetidas 30 dias após a TFD. [12, 13]

Considerando a eficácia do tratamento, não houve diferença estatística significativa entre os protocolos, ambos apresentaram uma taxa de 72% de cura. O fato de ambos os precursores utilizados serem igualmente eficazes corrobora outros estudos da literatura. Para a dor durante a irradiação, também não foi observada diferença estatística entre os protocolos. Portanto, de acordo com este estudo ambos os medicamentos podem ser indicados para o tratamento de QAs disseminadas em membros superiores, não havendo diferença entre dor ou *clearance* de lesões. [12, 13] Um estudo com maior número de pacientes também foi realizado no Departamento de Pele do Hospital Amaral Carvalho utilizando-se o M-ALA, sendo publicado em 2016. Foram incluídos 120 pacientes no estudo somando um total de 8.559 lesões tratadas. Após 30 dias da TFD, restaram 2.787 QAs, o que representa cerca de 70% de regressão das lesões. Os pesquisadores envolvidos no estudo concluíram que o uso do protótipo Kerato PDT apresenta principal vantagem permitir tratar ao mesmo tempo ambos os membros superiores acometidos por múltiplas lesões em ambiente ambulatorial com excelente resultado estético (Figura 3). Além disso, a combinação do equipamento e medicação nacionais faz com este tipo de tratamento preventivo às lesões de câncer de pele seja uma opção econômica. [10]

Um novo estudo também foi conduzido para avaliar a possibilidade de diminuir o tempo de incubação do protocolo usualmente utilizado (3 horas), garantindo a eficácia do tratamento e melhorando a dor durante a irradiação. Um total de 30 pacientes foi tratado utilizando o creme contendo 20% de ALA (PDT Pharma, Cravinhos, SP, Brasil). Após uma leve curetagem, o creme foi aplicado em ambos os antebraços e mãos. Foram avaliados 10 pacientes em cada um dos 3 protocolos: G1 (grupo controle com 3 horas de incubação); G2 (grupo com 1,5 horas de incubação); e, G3 (grupo com 1,5 h de incubação e com pausas de 2 minutos a cada 10 minutos da irradiação). [14]

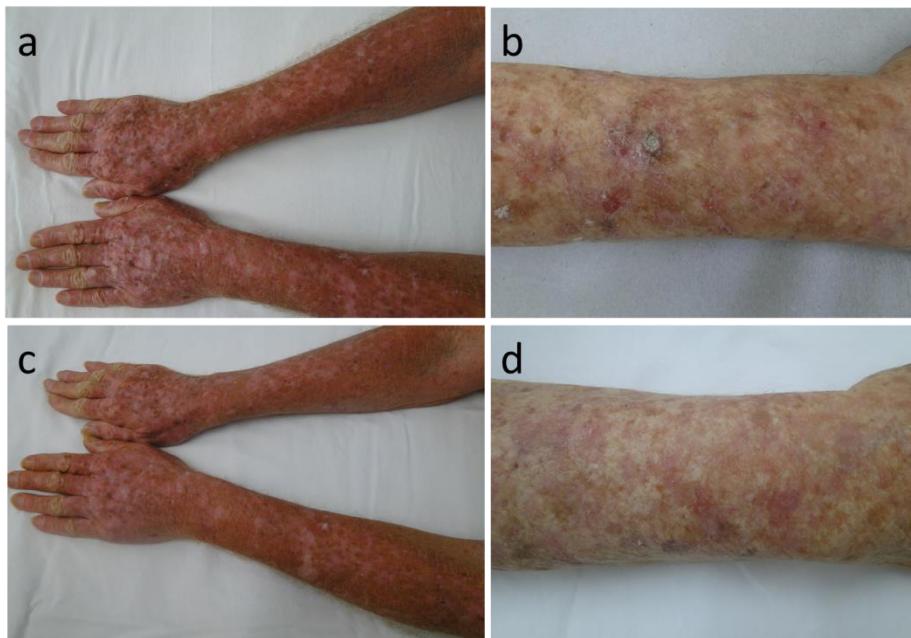


Figura 3. Exemplos de pacientes tratados utilizando-se o dispositivo Kerato-PDT, fotos do (a, b) pré tratamento e (c, d) 30 dias após TFD.

Para irradiação também foi utilizado o equipamento Kerato PDT com os parâmetros já avaliados nos estudos prévios, 36 J/cm² de fluência e 40 minutos de irradiação. O nível de dor foi avaliado durante a irradiação por EVN e foi classificado como leve (0-3), moderado (4-6) e intenso (7-10). A contagem das lesões foi feita antes e 30 dias após o tratamento. Para o G1, observou-se 56% de redução no número de lesões; para G2 a redução foi de 55%; enquanto que para G3 foi observada redução de 66%, mas sem significância estatística entre os grupos. Contudo, houve diferença estatística entre a comparação da dor entre os grupos, sendo que G3 apresentou os melhores resultados. Considerando estes resultados, recomenda-se a realização das pausas para diminuir a dor durante a irradiação assim como a diminuição do tempo de incubação para 1,5 horas, oferecendo desta forma um tratamento mais rápido e mais confortável para o paciente. [14]

Foi realizado também um estudo clínico randomizado com o intuito de avaliar a eficácia e dor no tratamento de QAs localizadas na face e no couro cabeludo com TFD. Foram avaliados 2 protocolos em que os pacientes receberam aleatoriamente em cada área direita e esquerda a TFD com Metil-ALA e luz vermelha, sendo o protocolo 1 (sistema de irradiação rente a pele) e protocolo 2 (sistema de irradiação a 3 cm da pele). Foi esperado um intervalo de 15 dias entre a aplicação dos protocolos. Neste estudo foi utilizada a ponteira de irradiação de área grande do LINCE para realizar os tratamentos. [15]

Um total de 41 pacientes foram tratados, sendo 47 áreas randomizadas para o protocolo 1 e, 50 áreas para o protocolo 2. Quanto à frequência de dor de intensidade moderada e forte, não foi observada diferença estatística. Ambos os protocolos apresentaram redução de mais de 60% das QAs. A maioria das áreas tratadas foi considerada como de boa a ótima qualidade estética no aspecto da pele após o tratamento. Considerando a preferência do paciente pelos protocolos, o protocolo 2 que faz a irradiação com o equipamento afastado da pele teve maior aceitação. Os pesquisadores envolvidos concluíram que a intensidade de dor foi semelhante entre os protocolos, sendo eles considerados igualmente eficazes quanto à redução da quantidade de lesões e ambos proporcionaram melhora na qualidade das áreas tratadas (Figura 4). [15]

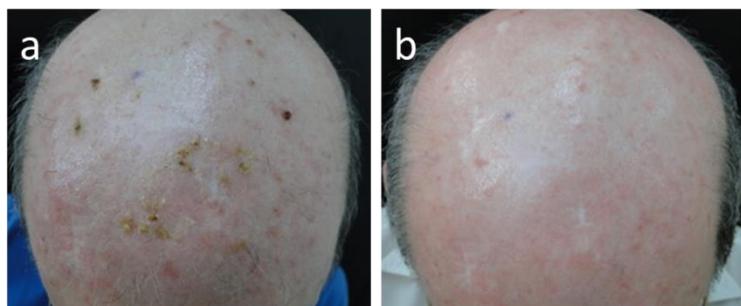


Figura 4. Exemplos de pacientes tratados utilizando-se a ponteira de irradiação de área grande acoplada ao LINCE, fotos do (a) pré-tratamento (b) e 30 dias após TFD.

4 Conclusão

O tratamento preventivo de lesões de QAs é de extrema importância para minimizar as chances de evolução para lesões malignas e necessidade de remoção cirúrgica de lesões de maior grau. No caso da aplicação de TFD em CC, o uso de equipamentos que permitam irradiação simultânea de grandes áreas acometidas de múltiplas lesões facilita a realização do tratamento. Neste capítulo foram descritos equipamentos e protocolos testados para tratamentos de CC eficazes e menos dolorosos aos pacientes.

Referências bibliográficas

- [1] Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, *et al.* Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. *An Bras Dermatol* 2009; 84: 469–475.
- [2] Tierney EP, Eide MJ, Jacobsen G, *et al.* Photodynamic therapy for actinic keratoses: survey of patient perceptions of treatment satisfaction and outcomes. *J Cosmet Laser Ther* 2008; 10: 81–6.
- [3] Nashan D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses – a systematic review. *Eur J Dermatology* 2013; 23: 14–32.
- [4] Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *Anais Brasileiros De Dermatologia* 2012; 87: 425–434.
- [5] Fenske NA, Spencer J, Adam F. Actinic keratoses: past, present and future. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: s45–s49.
- [6] 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.
- [7] Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic Keratosis: Rationale and Management. *Dermatology and Therapy*. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1007/s13555-014-0049-y.
- [8] Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DFD, *et al.* A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2008; 22: 1302–1311.

Evolução dos equipamentos para tratamento e diagnóstico

- [9] Salvio, AG, Bonilha V, de Lima A, *et al.* Terapia fotodinâmica (PDT) no tratamento de queratose actínica disseminada em antebraço: estudo piloto. *J Bras Laser* 2010; 2: 55–59.
- [10] Salvio AG, Oliveira ER de, Ramirez DP, *et al.* Clinical Protocol Standardized in a Public Health System Using a Prototype for Actinic Keratosis and Field Cancerization Treatment. *J Tumor* 2016; 4: 407–410.
- [11] Grecco C, Buzzá HH, Stringasci MD, *et al.* Single LED-based device to perform widefield fluorescence imaging and photodynamic therapy. In: *SPIE Proceedings*, pp. 953121:1–10.
- [12] Oliveira ER. *Queratoses actínicas disseminadas de membros superiores: comparação da terapia fotodinâmica com ácido aminolevulínico 15% e metil aminolevulínico 15 % através do protótipo kerato PDT.* 2014.
- [13] Oliveira ER, Inada NM, Blanco KC, *et al.* Field cancerization treatment using topical photodynamic therapy: A comparison between two aminolevulinate derivatives. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.101603.
- [14] Salvio AG, Stringasci MD, Requena MB, *et al.* Field cancerization treatment: Adjustments to an ALA red light photodynamic therapy protocol to improve pain tolerance. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 35: 102415.
- [15] Oliveira ER,. *Avaliação da eficácia e dor durante a terapia fotodinâmica de queratoses actínicas da face e couro cabeludo comparando duas diferentes técnicas de irradiação: ensaio clínico randomizado.* Universidade Estadual Paulista (UNESP), <http://hdl.handle.net/11449/204823> (2020).