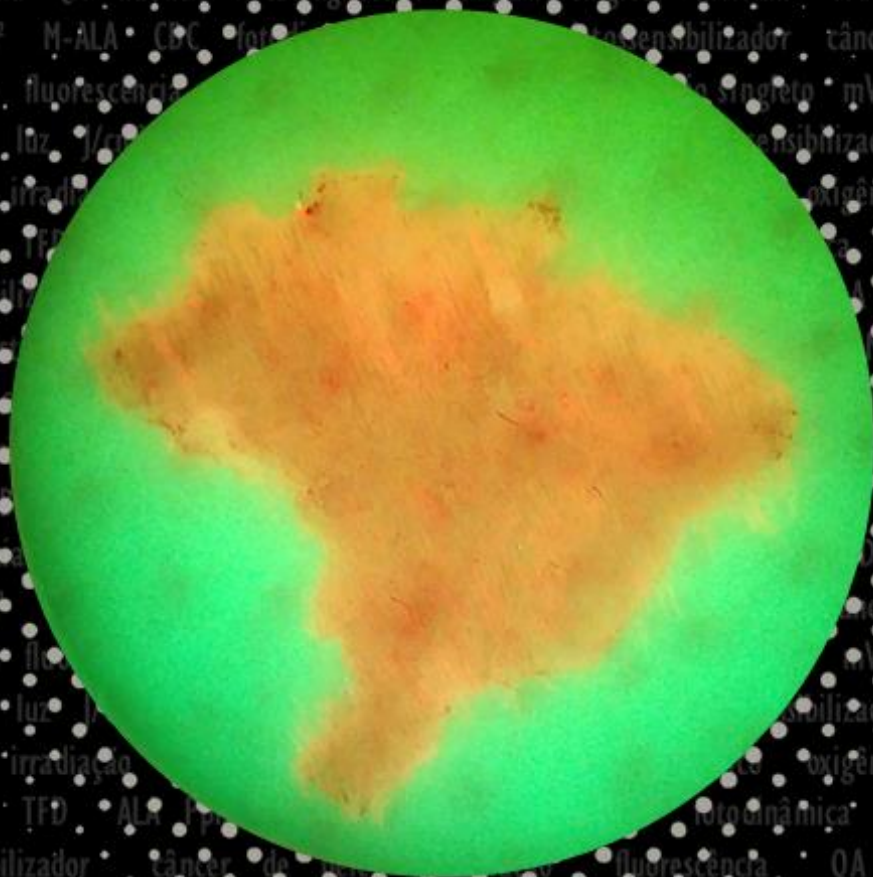


# TERAPIA FOTODINÂMICA DERMATOLÓGICA

## 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

## **Lesões com indicação e desafios da TFD tópica**

Kate. C. Blanco<sup>1</sup>, Alessandra Keiko L. Fujita<sup>1</sup>, Natália M. Inada<sup>1</sup>, Vanderlei S. Bagnato<sup>1</sup> e Ana Gabriela Salvio<sup>2</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.

A terapia fotodinâmica (TFD) é aprovada para o tratamento de diversas lesões tópicas tais como queratoses actínicas, carcinomas basocelulares (CBC) superficiais e nodulares, e doença de Bowen (DB). Além de lesões de câncer de pele a TFD tópica também é utilizada para tratamento de lesões de pele como psoríase, acne, verrugas e linfoma cutâneo. Os protocolos de aplicação variam os tipos, concentrações de fotossensibilizadores e fontes de luz com resultados variados de eficácia. Neste capítulo, será revisado sobre as principais indicações do ácido aminolevulínico e seus derivados em lesões tópicas, além dos principais desafios para aumentar a eficácia da técnica durante as aplicações.

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087.605405

## **1 Introdução**

Os avanços de estudos relacionados a reações fotodinâmicas induziram a realização de ensaios clínicos para avaliação de muitas indicações tópicas para o uso da TFD nas últimas décadas, incluindo doenças inflamatórias e infecciosas (psoríase, acne, verrugas comuns e linfoma cutâneo de células T), tumores, rejuvenescimento da pele e lesões vasculares [1–3].

Nos últimos anos, a TFD à base de ácido 5-aminolevulínico (ALA-TFD) evoluiu rapidamente e foi amplamente aplicada no tratamento de doenças de pele por todo o mundo. Estudos randomizados duplo cego de fase II e III em grandes grupos de pacientes foram então realizados por longos períodos de tempo para aprimorar diretrizes da aplicação da TFD em lesões de câncer de pele como o carcinoma CBC. Os tumores cutâneos epidérmicos de crescimento irregular e invasivo apresentam protuberâncias que são localizadas normalmente na face, cabeça e pescoço e por isso apresentam dificuldades no procedimento incluindo a iluminação devido por exemplo a região anatômica da localização da lesão além da profundidade dessas lesões que necessitam de procedimentos coadjuvantes. Portanto, diretrizes sobre mecanismos de ação, protocolo terapêutico, aplicações clínicas, reações adversas e outros desafios referentes à prática clínica realizada por dermatologistas estão sendo sempre atualizadas.

Normalmente, a avaliação dos interferentes é realizada regularmente antes e depois do tratamento. Imagem das lesões tem sido avaliadas durante o exame clínico e novos métodos de diagnóstico não invasivos para auxiliar na avaliação e confirmação da indicação da TFD. Assim, várias indicações terapêuticas aprovadas para a TFD e suas limitações e contraindicações será o foco principal deste capítulo.

## **2 Indicações**

Nos últimos anos, a aplicação clínica da ALA-TFD tem se tornado

cada vez maior incluindo o tratamento de lesões pré-cancerosas como QAs, malignidades cutâneas como CBC, DB e linfomas T, além de carcinoma espinocelular invasivo (CE), acne, fotoenvelhecimento, queilite actínica (QAc) e líquen esclero atrófico. Os níveis de evidência e graus de recomendação para as principais aplicações são alergia à porfirina, aos componentes da formulação tópica, em caso de uso de medicamentos fotossensíveis, gravidez e lactação.

## **2.1 Queratose actínica**

O diagnóstico e tratamento da QA em estágios iniciais pode prevenir sua transformação em lesão maligna. Como a QA tende a ocorrer em áreas fotoexpostas, como couro cabeludo, face e antebraços, é importante atentar para o resultado cosmético durante a remoção das lesões, portanto, a TFD pode ser usada como o tratamento padrão para QA com um bom nível de recomendação para grau I e II [4, 5].

Tabela 1. Classificação clínica da queratose actínica segundo as diretrizes a associação de dermatologia britânica [6].

<b>Grau da lesão</b>	<b>Característica clínica</b>
I	Lesões apenas visíveis e palpáveis
II	Lesões vermelhas e escamosas
III	Lesões mais espessas e hiperkeratóticas

Os protocolos de indicação, uma vez a cada 1 a 2 semanas, de ALA-TFD excitada por luz vermelha convencional para QA incluem: a limpeza da lesão (1); a formulação contendo ALA a 10–20% deve ser aplicada na superfície da lesão e em sua área ao redor dentro de 1 cm e a lesão deve ser protegida da luz por 1 a 6 h pela oclusão (2); depois de limpar o ALA da superfície da lesão, a luz vermelha com densidade de energia de 100 a 150 J/cm<sup>2</sup> e densidade de potência de 50-120 mW/cm<sup>2</sup> é recomendada para irradiação (3). O número de sessões pode aumentar conforme a resposta ao tratamento.

O principal desafio da TFD no tratamento de lesões de QA é a dor durante o tratamento. Nestes casos, a luz solar pode ser considerada para pacientes com evidência I para áreas múltiplas ou grandes de lesões localizadas no couro cabeludo e na face. Outro caso especial de TFD para tratamento de QA são os casos de grau III confirmadas por biópsia, necessitando de múltiplas sessões de TFD (até 6).

## **2.2 *Queilite actínica***

A queilite actínica é uma lesão pré-cancerosa dos lábios, é considerada uma QAc que se localiza nos lábios. Sua similaridade com a QAc da pele está na etiologia comum de ambas as doenças (relacionadas à exposição solar) e por também apresentar alta probabilidade de evoluir para CE. Clinicamente ela é descrita como ressecamento, erosões e perda do limite do lábio inferior, observada principalmente em indivíduos de pele clara. A queilite actínica apresenta taxa de depuração e bom efeito cosmético quando tratada exclusivamente por TFD ou quando combinada com laser de CO<sub>2</sub> para lesões em estágios iniciais [7]. O acompanhamento pós TFD em curtos intervalos de tempo são sugeridos para controlar o desenvolvimento de CEC. Além disso, a remoção cirúrgica combinada com ALA-TFD também pode ser realizada. Os protocolos recomendados de ALA-TFD para queilite actínica são iguais aos do ALA-TFD excitado com luz vermelha convencional para QAc.

## **2.3 *Carcinoma basocelular***

A ALA-TFD é aplicada para o tratamento clínico de CBC superficial e nodular com profundidade inferior a 2 mm. Tem bom efeito de cura e ótimo efeito cosmético [7].

Para CBC superficial, o pré-tratamento é igual ao de QA. Sugere-se avaliar a profundidade do CBC nodular que seja inferior a 2 mm para realização da ALA-TFD. Para a realização do ALA-TFD de CBC nodular, é necessário o uso de lâmina ou cureta cirúrgica ou laser de CO<sub>2</sub> para a

remoção do tumor superior. Em seguida, a solução de ALA de 10 a 20% é aplicado na lesão e na área ao redor de 1 cm, a qual é protegida da luz por 1–6 h, e então o excesso de ALA é retirado da superfície da lesão e irradiado com luz vermelha com densidade de energia de 100–200 J/cm<sup>2</sup> e densidade de potência de 50 a 150 mW/cm<sup>2</sup>. O tratamento deve ser realizado uma vez a cada 1 a 3 semanas e se não houver melhora das lesões em 3 semanas deve ser escolhido outro tratamento e se a cura das lesões apresentarem evolução uma nova sessão da TFD pode ser realizada com no máximo 6 sessões.

#### **2.4 Doença de Bowen**

Para a DB - carcinoma de células escamosas *in situ* - o grau de evidência da ALA-TFD é I, sendo indicada principalmente para casos em que o tratamento cirúrgico resultaria em comprometimento estético do local. Os protocolos indicados para DB são iguais aos do BCC. A biópsia pré-tratamento é necessária para excluir CEC invasivo. Em caso de as lesões recidivarem após diversas sessões de ALA-TFD, é recomendado modificar de tratamento [8].

#### **2.5 Carcinoma de células escamosas**

A cirurgia é o tratamento padrão para o CE. É uma forma comum de câncer de pele que se desenvolve nas células epidérmicas (camada mais superficial da pele), podendo desenvolver metástases tanto regionais (em linfonodos) quanto à distância (pulmões), portanto, podendo ser agressivo. No entanto, CECs microinvasivos, localizados, múltiplos, difíceis de tratar e bem diferenciados podem ser tratados com ALA-TFD. Nestes casos, se as lesões não diminuírem em após algumas sessões de ALA-TFD, é indicado alterar o método de tratamento. Os protocolos recomendados de modo paliativo para CEC são iguais aos do CBC, entretanto é necessário um acompanhamento rigoroso dos pacientes.

### **3 Desafios da TFD**

A dor durante o tratamento com ALA afeta a experiência do paciente na TFD, na qual geralmente atinge um pico de alguns minutos após o início da irradiação e desaparece ou diminui após o final da irradiação. A grande quantidade de espécies reativas de oxigênio, tipo, localização e área das lesões da pele, além de parâmetros de iluminação podem estar relacionada com a sensação da dor. O manuseio da dor durante o tratamento é está em constante melhorias para o sucesso final do tratamento.

A características adversas representam alguns desafios da TFD que são avaliadas nos pacientes durante e após o procedimento e por isso diversas medidas de controle têm sido estudadas e conduzidas. Características como eritema, edema, prurido, sensação de queimação, exsudação e pústulas além da dor já descrita anteriormente são resultados de reações que podem ser amenizados com modificações do procedimento. Por exemplo, para a melhora do prurido intenso está sendo usado anti-histamínicos orais, a sensação dor após o tratamento está sendo amenizada com analgésicos via oral [9].

O sangramento após a curetagem pode atrapalhar na absorção do creme e consequentemente a formação da protoporfirina IX (PpIX), e na penetração da luz pela pele, assim diminuindo a eficácia do tratamento. Dessa forma é importante que o sangue não esteja presente no momento da aplicação do creme e iluminação, o qual pode atrapalhar no conjunto de fatores para que se tenha uma TFD de sucesso.

Na Figura 1, mostra um CBC no lábio superior esquerdo sem curetagem (A) e a imagem da fluorescência visualizado com o dispositivo EVINCE (MMOptics, São Carlos-SP, Brasil) após 3 horas da aplicação do creme, indicando o acúmulo adequado de PpIX na lesão e ao redor.



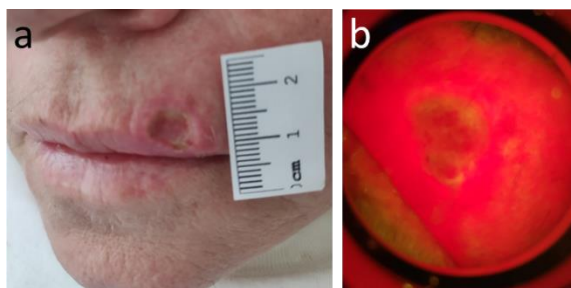


Figura 1. a) TFD de CBC no lábio superior esquerdo, sem curetagem. b) Imagem da fluorescência após 3 horas das aplicações do creme.

Para a solução do sangramento após a curetagem, muitos médicos tem à disposição o bisturi elétrico que é um instrumento cirúrgico que utiliza correntes de alta frequência (HF) para cortar e coagular tecidos, assim cauterizando pontos que persistem em sangrar. Porém, utilizar essa técnica pode ser prejudicial para o sucesso da cascata de processo fotoquímico e fotofísico da TFD, tanto para absorção do creme, quanto para a irradiação da lesão.

Ao usar o bisturi elétrico com a finalidade de cauterizar pontos que estão sangrando forma-se uma barreira escura, como uma “queimadura”, na qual dificulta a absorção do creme e da luz na lesão.

A Figura 2 mostra CBC na ponta nasal em que foi utilizado o bisturi elétrico para cauterizar pontos que estavam sangrando após a curetagem (A); e a imagem de fluorescência da lesão após 3 horas da aplicação do creme, observa-se que a formação de PpIX na região da lesão cauterizada foi deficiente, enquanto ao redor, onde não se utilizou o bisturi elétrico foi possível observar maior acúmulo de PpIX.

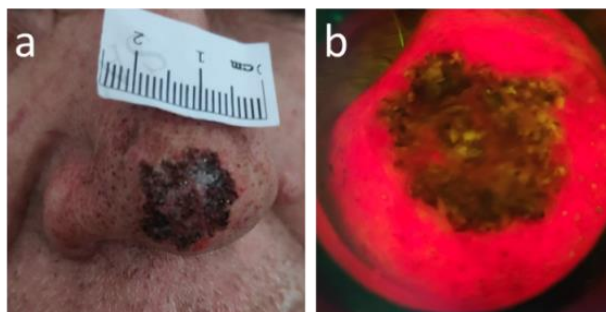


Figura 2. a) CBC ponta nasal; após a curetagem da lesão foi realizada a cauterização com bisturi elétrico. b) Imagem da fluorescência após 3 horas da aplicação do creme, onde o uso da técnica de cauterização com bisturi elétrico diminuiu o acúmulo de PpIX.

Dessa forma, o bisturi elétrico não é uma técnica adequada para quando o objetivo do tratamento seja se beneficiar dos processos fotofísicos e fotoquímicos da TFD. O aperfeiçoamento dos protocolos da TFD tópica continua a ser pesquisadas para aumentar a sua eficácia e ainda viabilizar novas indicações desde que os desafios para aplicação sejam superados.

### **Referências bibliográficas**

- [1] Choi YM, Adelzadeh L, Wu JJ. Photodynamic therapy for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2014; 6634: 1–6.
- [2] Boen M, Brownell J, Patel P, *et al.* The Role of Photodynamic Therapy in Acne: An Evidence-Based Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1007/s40257-017-0255-3.
- [3] Huang A, Nguyen JK, Austin E, *et al.* Facial rejuvenation using photodynamic therapy with a novel preparation of ALA and hyaluronic acid in young adults. *Arch Dermatol Res*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1007/s00403-020-02038-5.
- [4] Reshetov I V., Fatyanova AC, Babaeva Y V., *et al.* Modern aspects of photodynamic therapy of actinic keratoses. *Biomed Photonics*. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-25-30.

- [5] Oliver P. Update on Topical Photodynamic Therapy. *Dermatological Nurs* 2014; 13: 20–25.
- [6] De Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007; 156: 222–230.
- [7] Rossi R, Assad GB, Buggiani G, *et al.* Photodynamic therapy: Treatment of choice for actinic cheilitis? *Dermatol Ther.* Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.00224.x.
- [8] O'Connell KA, Okhovat JP, Zeitouni NC. Photodynamic therapy for Bowen's Disease (squamous cell carcinoma in situ) current review and update. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* Epub ahead of print 2018. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.09.009.
- [9] Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1245–1266.