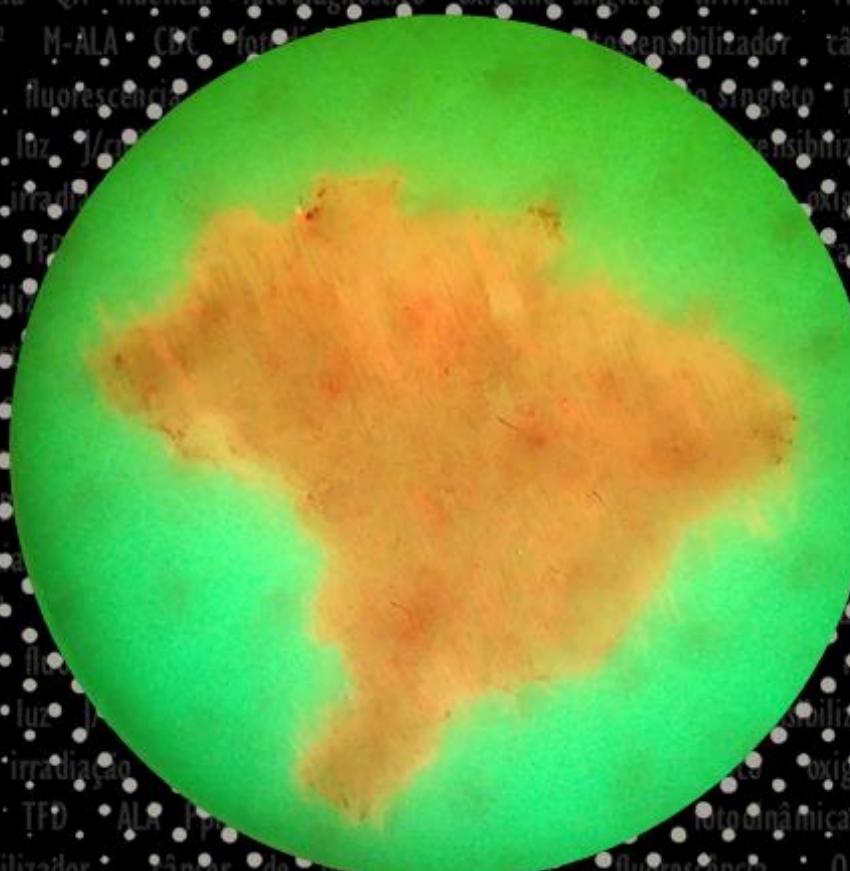


TERAPIA FOTODINÂMICA DERMATOLÓGICA

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 para monitoramento da terapia fotodinâmica por imagens de infravermelho

Marlon R. Garcia e Sebastião Pratavieira.

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

O monitoramento da terapia fotodinâmica (TFD) pode aumentar as taxas de cura dessa modalidade terapêutica, prever o resultado do tratamento, e permitir uma análise quantitativa da entrega de dano fotodinâmico, para cada lesão. Neste capítulo se descreve o porquê se monitorar, e apresenta o sistema de monitoramento em tempo-real desenvolvido no Laboratório de Biofotônica do IFSC-USP.

doi: 10.29327/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087.605422

1 Introdução

A terapia fotodinâmica (TFD) possui altas taxas de cura, e resultados cosméticos excelentes, porém ainda não teve uma adoção médica grande. Em parte, a falta de adoção se dá pela TFD ser relativamente recente. Entretanto, um importante fator para a falta de adoção dessa modalidade para o tratamento de lesões de pele é a grande variabilidade dos resultados terapêuticos, e a imprevisibilidade de cura de cada lesão [1].

A grande variabilidade dos resultados terapêuticos provém da alta variabilidade dos parâmetros físicos e fisiológicos de cada lesão. Parâmetros, como o coeficiente de espalhamento e o coeficiente de absorção, expressam muita influência em como a luz se propaga no interior da lesão. Já a taxa de formação de protoporfirina-IX, ou a taxa de oxigenação do tecido tratado, também influenciam na dose fotodinâmica total ocasionada no tecido. Fatores como esses influenciam na taxa de cura dessa modalidade terapêutica, de modo que a alta taxa de variabilidade desses parâmetros resulta em uma grande variação no resultado final do tratamento em diferentes pacientes.

A imprevisibilidade de cura provém principalmente da falta de adoção de medidas de monitoramento da terapia em ambiente clínico (durante a aplicação clínica, ou em tempo real). De fato, se não houver um monitoramento clínico da aplicação do protocolo, sempre haverá imprevisibilidade na resposta ao tratamento. A adoção de técnicas de monitoramento, mesmo que simples, em ambiente clínico, nos dá graus de liberdade para, além de prever os resultados da terapia, propor novas melhorias ao protocolo atual, e entender melhor a interação protocolo-paciente [2-4]. Em última instância, um protocolo customizado, em que seus parâmetros variam de modo a atender as necessidades específicas de cada lesão, poderia aumentar as taxas de cura, e proporcionar uma entrega mais eficiente de dano fotodinâmico à lesão [1, 2]. Portanto, o monitoramento clínico da lesão durante a TFD pode diminuir a imprevisibilidade, personalizar o tratamento por lesão, e finalmente,

aumentar a aceitação dessa modalidade para o tratamento de câncer de pele.

2 Dosimetria clínica e fluorescência

No caso da dosimetria clínica, a técnica a ser empregada deve ser simples o bastante, para permitir sua aplicação clínica e posterior comercialização, porém robusta o bastante para medir a eficácia terapêutica e a interação entre paciente e protocolo de aplicação. Um possível candidato é o monitoramento da fluorescência da protoporfirina-IX. Essa medida permite a estimativa do dano fotodinâmico entregue à lesão, que permite prever o resultado ao tratamento, mas também mede a interação entre protocolo de tratamento e lesão, permitindo a personalização do protocolo [2-4].

A queda da intensidade de fluorescência durante o tratamento e a sua velocidade de decaimento estão relacionados com a eficácia da TFD [1, 4, 5]. Porém, a forma com que o decaimento se dá também está relacionada com a interação entre o protocolo de tratamento e a lesão tratada. Se há baixa reposição de oxigênio, por exemplo, o decaimento será lento, indicando que uma alta irradiância luminosa não se faz necessária. Se há baixa formação de PpIX, por exemplo, a fluorescência será baixa, indicando que outras formas de aplicação do fármaco podem ser necessárias.

3 Excitação: vermelho ou violeta?

O protótipo desenvolvido, descrito neste capítulo, monitora a fluorescência da PpIX na região da lesão, durante a terapia, sob excitação de luz vermelha. Neste tópico vamos abordar o porquê esse comprimento de onda foi escolhido.

Para o monitoramento da molécula de PpIX, diferentes comprimentos de onda podem ser escolhidos para a excitação, levando em conta a curva de absorbância espectral dessa molécula. De longe, o comprimento de onda

ideal para o seu monitoramento, em termos de intensidade do sinal medido, e em termos de facilidade na medição, é o violeta (em torno de 405 nm). Entretanto, nesse comprimento de onda há uma forte absorção e espalhamento de luz na pele, o que indica que a luz irá penetrar superficialmente, e a medida somente alcançará regiões superficiais de tumores e tecidos.

Já para a excitação no vermelho (633 nm), a dificuldade de detecção é muito maior, pois a absorção da PpIX é muito menor (cerca de 30 vezes menor, comparada ao violeta), e a proximidade entre o comprimento de onda da excitação e da emissão fluorescente é menor. Ademais, a fluorescência emitida, para a excitação no vermelho, se dá no infravermelho próximo (aproximadamente 700 nm), que tem detecção limitada em câmeras convencionais. Porém, a excitação no vermelho possibilita a detecção de volumes maiores de tecidos e tumores (alta penetração em tecidos), além de possibilitar o monitoramento em tempo-real, ou seja, concomitante ao tratamento. Neste caso, a própria iluminação de tratamento da lesão (em 633 nm) pode ser utilizada para excitar a fluorescência a ser monitorada (em torno de 700 nm).

4 Protótipo para monitoramento em tempo real

Foi desenvolvido um protótipo para a aplicação e monitoramento clínico da TFD de câncer de pele em tempo-real. O grande avanço nesse protótipo é a capacidade de se monitorar a fluorescência no infravermelho próximo (700 nm), simultaneamente a iluminação de tratamento (633 nm). Isso só foi possível utilizando-se a mesma fonte de luz tanto para o tratamento, quanto para a excitação da fluorescência monitorada. O sistema já foi utilizado para monitorar o tratamento em lesões de carcinoma espinocelular (CEC) em camundongos, e o próximo passo é a utilização do sistema para o tratamento e monitoramento em seres humanos. Na Figura 1, a seguir, se observa o sistema montado.

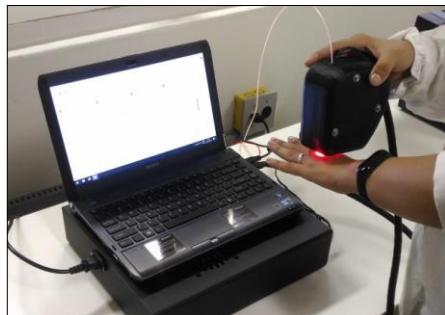


Figura 1. Protótipo para o tratamento e monitoramento da TFD de câncer de pele em tempo-real pela fluorescência da PpIX no infravermelho próximo. Adaptado de GARCIA [6].

Durante o tratamento, o sistema monitora em tempo-real a fluorescência da PpIX na lesão via imagens de fluorescência, como se mostra na Figura 2, onde o sistema monitorou o tratamento de lesões CEC em camundongos balb/c tipo nude. Na Figura 3 se apresenta o decaimento da fluorescência medida pelo protótipo, considerando a região da lesão, juntamente com a curva de ajuste exponencial e sua equação. A taxa de decaimento e a intensidade de fluorescência, assim como outras características da curva, podem prever o dano entregue, e indicar qual a interação entre a lesão sendo tratada e o protocolo de tratamento. Com isso é possível se propor um protocolo individualizado, e indicar quais medidas podem ser empregadas para o aumento da eficácia, e consequentemente para a maior adoção dessa modalidade terapêutica.

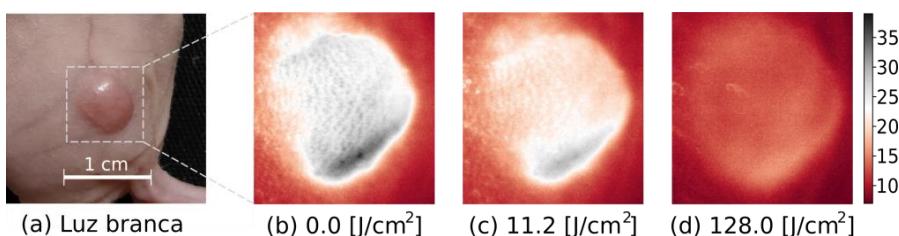


Figura 2. Imagens de a) luz branca e de fluorescência obtidas pelo sistema, durante o tratamento de CEC em camundongo, para b) 0, c) 11,2 J/cm^2 , e d) 128 J/cm^2 de dose de luz entregue. Adaptado de GARCIA [6].

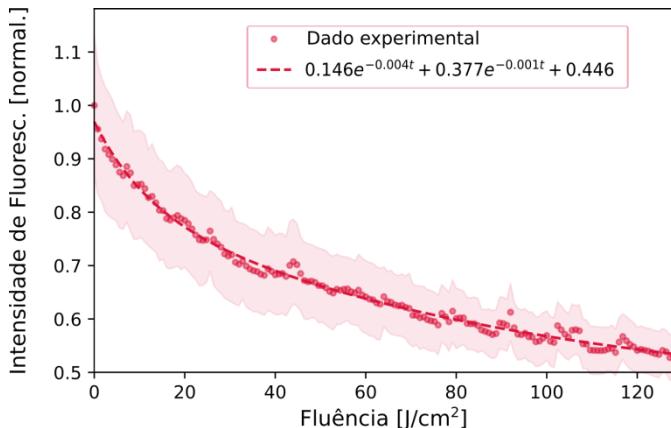


Figura 3. Decaimento da fluorescência, durante o tratamento de um camundongo, obtida com o protótipo desenvolvido. Adaptado de GARCIA [6].

Referências bibliográficas

- [1] Pogue BW, Elliott JT, Kanick SC, *et al.* Revisiting photodynamic therapy dosimetry: Reductionist & surrogate approaches to facilitate clinical success. *Phys Med Biol* 2016; 61: R57–R89.
- [2] Garcia MR, Requena MB, Pratavieira S, *et al.* Development of a system to treat and online monitor photodynamic therapy of skin cancer using PpIX near-infrared fluorescence. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2020; 30: 101680.
- [3] Akopov AL, Rusanov AA, Papayan GV, *et al.* Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: Photodynamic theranostics. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017; 19: 73–77.
- [4] Kanick SC, Davis SC, Zhao Y, *et al.* Pre-treatment protoporphyrin IX concentration in actinic keratosis lesions may be a predictive biomarker of response to aminolevulinic-acid based photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2015; 12: 561–566.
- [5] Sheng C, Jack Hoopes P, Hasan T, *et al.* Photobleaching-based Dosimetry Predicts Deposited Dose in ALA-PpIX PDT of Rodent Esophagus. *Photochem Photobiol* 2007; 83: 738–748.
- [6] Garcia MR. Desenvolvimento de um sistema para aplicação e monitoramento online da terapia fotodinâmica de câncer de pele do tipo não melanoma via imagens de fluorescência da protoporfirina-IX no infravermelho próximo. Universidade de São Paulo. Epub ahead of print 17 February 2020. DOI: 10.11606/T.18.2020.tde-13022020-121829.